

産婦人科領域感染症に対する lomefloxacin (NY-198) と
bacampicillin (BAPC) の薬効比較試験成績

松 田 静 治*¹

順天堂大学医学部産婦人科学教室

江東病院産婦人科*

清 水 哲 也

旭川医科大学産婦人科学教室

千 村 哲 朗

山形大学医学部産婦人科学教室

矢 嶋 聰

東北大学医学部産婦人科学教室

高 橋 克 幸

国立仙台病院産婦人科

長 南 薫

昭和大学医学部産婦人科学教室

寺 島 芳 輝

東京慈恵会医科大学産婦人科学教室

穂 垣 正 暢

帝京大学医学部産婦人科学教室

小 原 達 也

東京共済病院産婦人科

林 茂

川崎市立川崎病院産婦人科

館 野 政 也

富山県立中央病院産婦人科

桑 原 惣 隆

金沢医科大学産婦人科学教室

野 田 克 己

岐阜大学医学部産婦人科学教室

二 宮 敬 宇

多治見市民病院産婦人科

(現：幸田産婦人科)

八 神 喜 昭

名古屋市立大学医学部産婦人科学教室

岡 田 弘 二

京都府立医科大学産婦人科学教室

杉 本 修

大阪医科大学産科婦人科学教室

野 田 起 一 郎

近畿大学医学部産婦人科学教室

一 條 元 彦

奈良県立医科大学産婦人科学教室

平 林 光 司

国立福山病院産婦人科

藤 原 篤

広島大学医学部産婦人科学教室

土 光 文 夫

社会保険広島市民病院産婦人科

白 川 光 一

福岡大学医学部産婦人科学教室

山 邊 徹

長崎大学医学部産婦人科学教室

永 田 行 博

鹿児島大学医学部産婦人科学教室

小 川 暢 也*²

愛媛大学医学部薬理学教室

出 口 浩 一*³

東京総合臨床検査センター研究部

*1: 執筆者・世話人

*2: コントローラー

*3: 細菌検査機関責任者

(昭和 63 年 11 月 28 日受付)

新しいキノロン系合成抗菌剤 lomefloxacin (NY-198) の産婦人科領域感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に検討する目的で、bacampicillin (BAPC) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎(以下、A群と略)、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍(以下、B群と略)とした。投与量は1日量として、NY-198 600 mg(分3)、BAPC 1,000 mg(分4)とし、7日間投与を原則として、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性を検討し、以下の成績を得た。

1) 総投与症例は 219 例(NY-198 投与群 112 例, BAPC 投与群 107 例)であり、委員会判定により、有効性評価対象とされた症例は 144 例(NY-198 投与群 73 例, BAPC 投与群 71 例)であった。両投与群間の除外・脱落率、患者背景因子および投与前臨床所見には有意な偏りは認められなかった。

2) 臨床効果(委員会判定): 著効, 有効を合わせた有効率(以下, 有効率と略)は NY-198 投与群 83.6% (61/73), BAPC 投与群 81.7% (58/71) であり, 両投与群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果(委員会判定): 細菌学的効果判定が可能であったのは NY-198 投与群で 44 例, BAPC 投与群で 32 例であった。陰性化率は, NY-198 投与群 88.6% (39/44), BAPC 投与群 71.9% (23/32) であり, 両投与群間に有意差は認められなかった。

4) 総合臨床効果(委員会判定): 臨床効果と細菌学的効果を勘案して判定した総合臨床効果の有効率は NY-198 投与群 83.6% (61/73), BAPC 投与群 81.7% (58/71) であり, 両投与群間に有意差は認められなかった。疾患群別では, A群において NY-198 投与群 79.1% (34/43), BAPC 投与群 84.4% (38/45) であった。B群では, NY-198 投与群 90.0% (27/30), BAPC 投与群 76.9% (20/26) であり, いずれの場合も両投与群間に有意差は認められなかった。

5) 臨床効果(主治医判定): 著明改善, 改善を合わせた改善率は NY-198 投与群 83.3% (65/78), BAPC 投与群 87.5% (63/72) であり, 両投与群間に有意差は認められなかった。疾患群別には, A群において NY-198 投与群の改善率は 76.6% (36/47), BAPC 投与群 89.1% (41/46) であった。B群においては, NY-198 投与群の改善率は 93.5% (29/31), BAPC 投与群 84.6% (22/26) であった。いずれの場合も, 両投与群間に有意差は認められなかった。

6) 安全性: 副作用発現例は NY-198 投与群 106 例中 5 例 (4.7%) であり, BAPC 投与群 102 例中では認められなかった。副作用の内訳は発疹 2 例, 胃腸系症状 3 例で, いずれも軽度かつ一過性のものであった。また, 臨床検査値異常発現例は, NY-198 投与群 99 例中 1 例 (1.0%) で BAPC 投与群 94 例では認められなかった。副作用発現率, 臨床検査値異常発現率において, いずれも両投与群間に有意差は認められなかった。

7) 有用性: NY-198 投与群 78 例では, 非常に満足 15 例, 満足 52 例, どちらともいえない 9 例, 不満 2 例で, 非常に満足と満足を合わせた有用率は 85.9% (67/78) であった。BAPC 投与群 72 例では非常に満足 16 例, 満足 47 例, どちらともいえない 5 例, 不満 2 例, 非常に不満 2 例で, 有用率は 87.5% (63/72) であった。有用性判定において両投与群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より, NY-198 1 日 600 mg 投与は, 子宮内感染, 子宮付属器炎, パルトリン腺炎・腸瘍の治療において, BAPC 1 日 1,000 mg 投与と同様, 臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられる。

Key words: Lomefloxacin, NY-198, New quinolone, Double-blind study, Clinical efficacy
Genital organ infection

Lomefloxacin (NY-198) は, 北陸製薬株式会社で新規合成され, 塩野義製薬株式会社と共同で開発された経口キノロン系抗菌剤である。本剤は, いわゆる new quinolone の一つで, その化学構造は Fig. 1 に示すように, キノロンカルボン酸を基本骨格に, 1 位にエチル基, 6 位および 8 位にフッ素原子ならびに 7 位に 3-メチルピペラジノ基を有する。

本剤は殺菌的に作用し, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) に匹敵する抗菌力が認められ, さらに種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有する¹⁻⁴⁾。

本剤は経口投与により速やかに吸収され, 血中濃度は用量依存的に上昇し, 組織への移行性にも優れ, 投与後

48 時間までに約 80% が未変化体のまま尿中に排泄される^{5,6)}。

産婦人科領域の感染症から分離される細菌はグラム陽性菌, グラム陰性菌から嫌気性菌まで多種類に及ぶが,

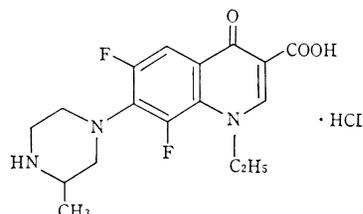


Fig. 1. Chemical structure of lomefloxacin (NY-198)

Table 1-1. Institutes and doctors participating the study

Institute	Department	Doctor
Asahikawa Medical Collage	Department of Obstetrics and Gynecology	TETSUYA SHIMIZU, YUTAKA YOROZU, AKIRA SOHMA, TOYOKAZU SAITO
Asahikawa Red Cross Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	HIROMITSU HAGA, TENSU HASEGAWA
Monbetsu Prefectural Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	YUTAKA TORII, TADASHI SAGAWA
Nayoro Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	SATOSHI SAITO
Hokushin Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	HISATOMI MIZOGUCHI
Nikko Memorial Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KAZUhide MURE
School of Medicine Yamagata University	Department of Obstetrics and Gynecology	TETSURO CHIMURA, NOBUYUKI MORISAKI, TOSHIO HIRAYAMA
Shonai Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	YUICHI SUMIYOSHI, WAKAKO SAKURAI
Nagai Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	REISUKE MIYATA
Oguni Town Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KENJI NAKAHARA, KAZUYO KOIDE
Tendo Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	TADASHI GOTO
School of Medicine Tohoku University	Department of Obstetrics and Gynecology	AKIRA YAJIMA, KUNIHIRO OKAMURA, MITSUO KYOZUKA
Sendai Syaho Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	TOSHIAKI WAKUSAKA
Igarashi Clinic	Department of Obstetrics and Gynecology	AKIRA IGARASHI
National Sendai Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KATSUYUKI TAKAHASHI, NOBUKO IKENO, HIROSHI ENDO, ISAO SHIMA, HIROYUKI MOURI
Koto Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	SEIJI MATSUDA, MASAOKI SUZUKI, HIROAKI HIRAYAMA, KINKI OH
School of Medicine Showa University	Department of Obstetrics and Gynecology	NANKUN CHO
International Goodwill Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KANGO FUKUNAGA
Kunii Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KATSUAKI KUNII
School of Medicine The Jikei University	Department of Obstetrics and Gynecology	YOSHITERU TERASHIMA, TATSUMASA SEKINE, NOBUHIRO TSURUOKA, MICHIHIRA KITAGAWA
School of Medicine Teikyo University	Department of Obstetrics and Gynecology	MASANOBU HOGAKI, TAKASHI TSUJII, SHIGEKI TAKESHITA
Nishiarai Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	HAJIME IWASE

Table 1-2. Institutes and doctors participating the study

Institute	Department	Doctor
Tokyo Kyosai Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	TATSUYA KOHARA, YUKIO MATSUI
Kawasaki Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	SHIGERU HAYASHI, YOSHIYUKI IWATA, YOSHIO SOYAMA
Toyama Prefectural Central Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	MASAYA TATENO, TAKASHI NAKANO
Kanazawa Medical University	Department of Obstetrics and Gynecology	SORYU KUWABARA, HARUO TAKABAYASHI, TOSHIHIKO IURA, MAMI TOYOSHITA
School of Medicine Gifu University	Department of Obstetrics and Gynecology	KATSUMI NODA, TERUHIKO TAMAYA, KUNHIKO ITO
Gifu Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	MOTOKI HAYASHI
Tajimi Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KEIU NINOMIYA
Nagoya City University Medical School	Department of Obstetrics and Gynecology	YOSHIAKI YAGAMI, SEIJI HANADA, MINORU MANZAI
Nagoya City Higashi Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	TAKASHI KITAMURA, HIROSHI SAKAIDE, YUTAKA OKUMURA
Komono Kosei Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KOUJI NAKAMURA
Inabe Kosei Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	AKIHIRO TANIGAI
Nagoya City Johoku Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KOUCHI KOIKE
Toyokawa Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	YUKIKO KAMIYA, SATOSHI FUJISAWA
Nakatsugawa Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	YASUNORI MORITA
Kyoto Prefectural University of Medicine	Department of Obstetrics and Gynecology	HIROJI OKADA, TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA
National Sabae Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	MASAARI KANAO
Osaka Medical College	Department of Obstetrics and Gynecology	OSAMU SUGIMOTO, KOSUKE KITSUGI
Saiseikai Noe Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	SYUICHI KAMIKI
Doi Clinic	Department of Obstetrics and Gynecology	SONOSUKE DOI
School of Medicine Kinki University	Department of Obstetrics and Gynecology	KIICHIRO NODA, KAICHIRO YAMAMOTO
Nara Medical University	Department of Obstetrics and Gynecology	MOTOHIKO ICHIJO, IKUKO SHIMAMOTO, MASAYUKI KYUMA, KENSUKE SAITO
Fukuyama National Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KOJI HIRABAYASHI, ETSUKO OKADA

Table 1-3. Institutes and doctors participating the study

Institute	Department	Doctor
School of Medicine Hiroshima University	Department of Obstetrics and Gynecology	ATSUSHI FUJIWARA, TAKESHI URABE, HIROYUKI NAITO
Hiroshima Genral Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	YUKINORI NAKAO, TSUNEO FUJII
National Ootake Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	HIDEO KISHIDA
Hiroshima City Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	FUMIO DOKO
School of Medicine Fukuoka University	Department of Obstetrics and Gynecology	KOHICHI SHIRAKAWA, TSUYOSHI KANAOKA, SUMIHIKO TONO
School of Medicine Nagasaki University	Department of Obstetrics and Gynecology	TOHRU YAMABE, TOMOMI FUKUI, HIDEAKI MASUZAKI
Tagawa Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	JYUN SHIGEMATSU
Nagasaki Atomic Bomb Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	KENICHI KUROUJI
School of Medicine Kagoshima University	Department of Obstetrics and Gynecology	YUKIHIRO NAGATA, TOSHIKI OKI, TOSHINORI FUJINO
Saiseikai Sendai Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	AKIYUKI KAWAKAMI
Oshima Prefectural Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	TETSUPEI UEDA
Izumi Municipal Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology	SYAKUGYO GO

NY-198はこれらの細菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、主な病巣部の子宮、卵巣、卵管など女性性器組織への移行についても良好なことが確認されていることから産婦人科領域での本剤の有用性が期待された⁷⁻⁹⁾。

本剤については、各科各種感染症に関し、多くの基礎的・臨床的検討がなされ、その成績は第35回日本化学療法学会総会において発表された。本領域における一般臨床試験は全国12施設において実施され、子宮内感染、子宮付属器炎およびバルトリン腺炎(膿瘍)での有効率は73.8%(79/107)であった¹⁰⁾。

今回、その結果をもとに本剤の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で二重盲検比較試験を実施した。対照薬としては産婦人科領域感染症に対し日常診療において有用性が確認されている bacampicillin (BAPC) を選定した。

I. 試験方法

本試験は全国25施設ならびにその協力機関31施設、計56施設とその医師(Table 1)により1987年3月から1988年6月までの間に実施された。

1. 対象疾患ならびに対象症例

対象疾患は子宮内感染(産褥熱、産褥子宮内感染、感染流産、子宮溜膿腫、子宮内膜炎、子宮筋層内膜炎など)、子宮付属器炎(卵管炎、卵管溜膿腫、卵巣炎、卵巣膿瘍など)、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍とし、以下の条件を満たす患者を対象症例とした。

A群: 子宮内感染、子宮付属器炎

患者への問診あるいは腹部の触診による疼痛のみではなく、内診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部に明らかに圧痛を有するもの。そして、これらの所見から、子宮内感染あるいは子宮付属器炎が十分に疑われ、当該経口抗生剤の投与が適切であると思われる症例。

B群: バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍

発赤、腫脹、疼痛を有する症例。バルトリン腺膿瘍については膿汁を証明し得る症例。

ただし、下記のような有効性あるいは安全性の評価困難な症例はあらかじめ対象から除外することとした。

- 1) 16歳未満の症例
- 2) 極めて重篤な症例
- 3) 本試験直前の治療で NY-198 または ampicillin (ABPC) および ABPC のプロドラッグが投与された症例

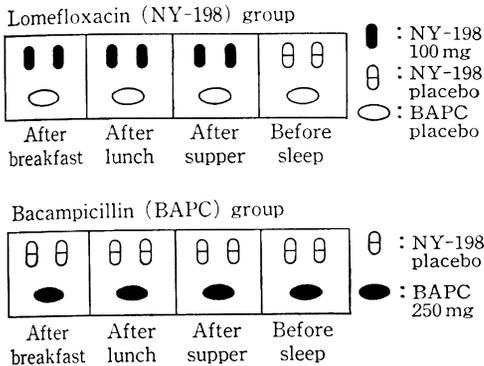


Fig. 2. Regimen of administration

例

- 4) 本試験直前に他の抗菌剤が投与され、すでに症状が改善しつつある症例
- 5) キノロン系あるいはペニシリン系薬剤にアレルギーの既往のある症例
- 6) 重篤な肝または腎機能障害のある症例
- 7) てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある症例
- 8) 妊婦または授乳婦
- 9) その他主治医が不相当と判断した症例

本試験の実施に際しては、各施設の実状にあわせて本試験の内容を説明し、本人または保護者の同意を得ることとした。

2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤ならびに1日投与量は下記の通りである。

被験薬剤：NY-198 1回 200 mg 1日3回

対照薬剤：BAPC 1回 250 mg (力価) 1日4回

両薬剤は形状が異なるため、それぞれに対応するプラセボを組み合わせ、Fig. 2 に示す投与スケジュールに従い1回1包1日4回とし、薬剤包装 (SP 包装) には朝食後、昼食後、夕食後、就寝前の表示をした。この製剤はコントローラーおよび委員により外観上識別不能な製剤であることが確認された。

両薬剤とも第一次投与3日分、第二次投与4日分を区別包装し、計7日分を1箱に収容し厳封したものを1症例分とし、「NB-G」と表示した。投与は第一次投与薬剤より行なうこととした。また、4症例分を1組とし、各組とも NY-198, BAPC が2症例ずつになるよう、あらかじめコントローラーが確率化操作を経て割り付け、組番を記載した。各施設では割り付けられた薬剤を患者の受付順に薬剤番号の若い方から投与することとした。なお、目標症例数は240例とした。

3. コントローラー

コントローラーは、愛媛大学医学部薬理学教室 小川暢也に委嘱し、各薬剤含有量の適合性、両薬剤とそのプラセボとの識別不能性の保証、薬剤の確率化割り付け、キーコードの保管と開封および開封後のデータの不変性、解析結果の保証などを依頼した。

なお、試験開始前および終了後に、コントローラーが無作為に抽出した割り付け後の薬剤について、両薬剤の含有量の検定などの製剤学的試験を京都薬科大学微生物教室 (西野武志教授) に依頼した。その結果両薬剤とも規格に合致したものであることが確認された。

4. 薬剤の投与期間

投与期間は7日間連続投与を原則とし、重篤な副作用が発現した場合は投与を中止することができるものとした。また、治療のため主治医が追加不要と判断した場合、あるいは症状の改善がみられず試験薬剤を無効と判断し他剤に変更する場合でも最低3日間は投与することとした。

なお、これら投与を中止する場合も投与中止時に所定の検査を行ない、中止理由および所見を調査表に記載しその時点での効果判定を行なうこととした。

5. 併用薬剤および外科的処置

非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用は禁止した。また、他の抗菌剤、ステロイド剤の併用は行なわないこととした。ただし治療上やむを得ず併用を行なった場合は、その時点までの結果についての判定を行なった上で併用薬剤名、1日投与量、投与期間などを調査表に記載することとした。

なお、上述した個々の併用薬剤が試験薬剤の効果に与える影響の有無については、キーコード開封前に委員会にて判定した。

また、外科的処置を行なった場合はその処置を調査表に記載することとした。

6. 臨床症状の観察および検査項目

1) 臨床症状の観察

観察項目は下記のとおりとし、毎日記録することを原則としたが、とくに投与開始日、投与3日後および7日後には必ず記録し、休日にあたる際は前日または翌日に記録することとした。

〔A群〕

- (1) 体温：実測値
- (2) 下腹部痛：なし、時々痛む、常に痛むの3段階
- (3) 腹部からの圧痛：なし、弱い、強い3段階
- (4) 内診による子宮体部あるいは付属器部位圧痛：なし、軽度、中等度、強度の4段階

〔B群〕

- (1) 体温：実測値

- (2) 発赤：なし，ありの2段階
- (3) 腫脹：なし，ありの2段階
- (4) 疼痛：なし，ありの2段階
- (5) 大きさ：1 cm 未満，1～2 cm 未満，2～3 cm 未満，3 cm 以上の4段階
- (6) 膿汁（バルトリン腺膿瘍のみ）：なし，ありの2段階

また，副作用が疑われる症状が発現した場合には，その症状，程度，発現日，因果関係，処置，転帰などについて可能な限り詳細に調査表に記載することとした。

2) 検査項目

白血球数，CRP，血沈（1時間値）については，投与開始日，投与3日後，7日後に必ず測定することとした。

赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球分画，血小板数，S-GOT，S-GPT，AL-P，BUN，S-クレアチニン，尿蛋白，尿糖などについては，投与開始日および投与終了時に可能な限り測定することとした。

なお，投与開始以後の臨床検査値が投与開始前に比較して悪化した場合は，その後の経過を充分追跡し，その程度，試験薬剤との因果関係，転帰について調査表に記載することとした。

7. 起炎菌の検索

投与開始前，投与終了後に子宮内容物，頸管分泌物，ダグラス穿刺液あるいは膿汁等の疾患に応じた適切な細菌検査材料を，穿刺あるいは綿棒にて採取し，採取した検体はケンキポーター[®]（クリニカルサプライ）に封入後，速やかに東京総合臨床検査センター研究部に送付することとした。同施設において菌の分離，同定および試験薬剤に対する最小発育阻止濃度（MIC）を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

また，各施設においても細菌の分離，同定を実施することとした。

8. 判定

1) 主治医による判定

主治医の判定に基づいて投与開始時の感染症重症度を軽症，中等症，重症の3段階で，また自覚症状，臨床検査成績の推移に基づき臨床効果を著明改善，改善，やや改善，不変，悪化の5段階および判定不能に判定した。安全性については副作用，臨床検査値の異常の有無およびその程度などを勘案し，副作用なし，副作用があったが投与継続，副作用で投与中止の3段階および判定不能に判定した。さらに有用性は臨床効果と副作用および臨床検査値異常を勘案して，非常に満足，満足，どちらともいえない，不満，非常に不満の5段階および判定不能に判定した。

2) 委員会による判定

キーコード開封前に委員会（委員：松田静治，清水也，張南薫，二宮敬宇，野田克己，岡田弘二）およびコントローラー（小川暢也）の協議により診断基準，判定基準が作成された。それに基づき除外および脱落症例の判定，重症度，効果判定，解析方法などについて決定がなされた。

(1) 診断基準

対象症例を統一的に判定するため，下記診断基準を設定し，それに従い症例の採否を決定した。

A群：問診あるいは腹部の触診による疼痛のほか，内診による子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に圧痛を有し，体温 37°C 以上，あるいは白血球数 8,000 以上，あるいは CRP（±）以上の症例とする。ただし，産褥子宮内感染については産褥日数および症状を考慮し，個々の症例につき採否を決定することとする。

B群：発赤，腫脹，疼痛を有する症例とする。なお，バルトリン腺膿瘍については膿汁が証明し得る症例とする。

(2) 判定基準

下記基準により重症度，臨床効果，細菌学的効果さらに臨床効果と細菌学的効果を勘案し総合臨床効果を判定した。

① 観察時期

観察日としては投与開始日（1～2～開始日），3日後（2～4日）および7日後（6～9日）の3回を設けた。

② 観察項目とその点数化

評価項目およびその点数を Table 2 のように定めた。ただしA群の投与開始日における各評価項目の点数の合計（総合点数）が3点以下の症例は除外することとした。

③ 重症度（A群のみ）

投与開始日における総合点数により，軽症（4～6点），中等症（7～9点），重症（10点以上）の3段階で判定した。

④ 臨床効果

〔A群〕

投与3日後および7日後の改善度を Fig. 3 に従って，著明改善，改善，やや改善，改善せずの4段階で判定した。

次に，この改善度を用い，臨床効果を Fig. 4 に示す基準に従って，著効，有効，無効の3段階に判定した。

〔B群〕

以下の基準により著効，有効，無効の3段階で判定した。

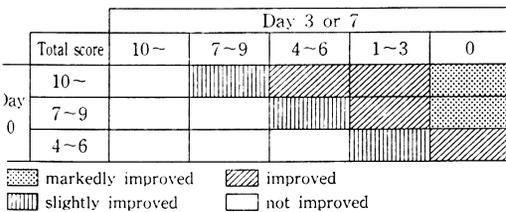
著効：投与3日後の総合点数が，投与開始日に比べ

Table 2. Clinical and laboratory findings and their scores

		Check item	(Score)
A-group*	body temperature (°C)	~36.9	(0)
		37.0~37.4	(2)
		37.5~37.9	(4)
		38.0~	(6)
	abdominal pain	none	(0)
		painful sometimes	(1)
		painful always	(2)
	local tenderness	none	(0)
		slight	(1)
		medium	(2)
severe		(3)	
WBC (×10 ³)	<8	(0)	
	8~<10	(1)	
	10~<12	(2)	
	12~	(3)	
CRP	-	(0)	
	±~2+	(1)	
	3+~4+	(2)	
		5+~	(3)
B-group**	pain	no	(0)
		yes	(1)
	size (cm)	<1	(0)
		1~<2	(1)
		2~<3	(2)
			3~
pus (Bartholin gland abscess only)	no	(0)	
	yes	(1)	

* A-group : intrauterine infection or adnexitis

** B-group : bartholinitis or Bartholin gland abscess



g. 3. The committee's criteria for improvement

以上改善され、7日後に自他覚症状が完全に消失した例。ただし穿孔、切開または排膿した症例は有効とす。

有効：投与3日後の総合点数が、投与開始日に比べ1

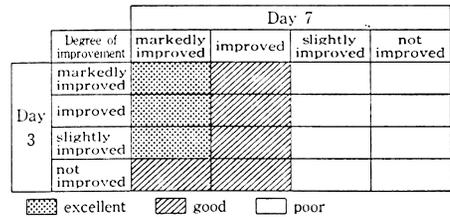


Fig. 4. The committee's criteria for clinical efficacy

点改善され、7日後に自他覚症状が完全に消失した症例。

無効：投与3日後に自他覚症状の改善がまったくみら

れないか、あるいは7日後に自他覚症状が完全に消失しない症例。

上記の判定基準に該当しない投与3日後に自他覚症状の改善がまったくみられないが、7日後に自他覚症状が完全に消失した症例は有効と判定した。

⑤細菌学的効果

疾患名、検査材料などを勘案し、個々の症例につき起炎菌を推定し、陰性化、一部消失または明らかな菌量の減少、菌交代、不変の4区分および不明の判定をした。

陰性化：薬剤投与後にすべての起炎菌が消失、もしくは治療により検査材料採取が不能の場合。

一部消失または明らかな菌量の減少：薬剤投与前に複数の起炎菌が分離され、投与後にその一部の菌種のみが消失した場合、または明らかな菌量の減少がみられた場合。

菌交代：薬剤投与後に起炎菌がすべて消失し、それ以外の菌種が分離された場合。

不変：薬剤投与後も投与前の起炎菌がすべて存続した場合。

不明：薬剤投与後に起炎菌の消長が不明である場合。

⑥総合臨床効果

臨床効果と細菌学的効果を勘案し、Fig.5 に示す基準に従って総合臨床効果を判定した。

9. 症例の取り扱い

委員会およびコントローラーの協議により、キーコード開封前に試験実施要綱に抵触する症例について、除外、脱落の取り扱いが決定された。また前述のとおり本

	Bacteriological efficacy	eradicated	partially eradicated or decreased	replaced	unchanged	undecided
Clinical efficacy	excellent	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]
	good	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]
	poor	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]	[diagonal lines]

excellent
 good
 poor

Fig. 5. The committee's criteria for overall clinical efficacy

試験においては主症状を点数化 (Table 2) し、その総合点数の改善度 (Fig. 3) から臨床効果 (Fig. 4) の判定をすることとしたが、必須観察項目の経過観察が不十分であったため総合点数の経過が確定し得なかった症例は委員会判定から除くことにした。

10. キーコードの開封

試験終了後、本研究会参加施設代表者の出席のもと委員会決定および判定内容について報告を行ない、その了解を得て全症例のコンピュータに入力してあるデータが、固定されたのちコントローラーがキーコードを開封した。

11. データの解析

データの解析は、コントローラー指導のもとに、堀義製薬株式会社解析センターが担当し、解析項目の難応じて WILCOXON 順位和検定、直接確率計算法あるいは χ^2 検定法を適用し、有意水準は両側 0.05 とした。

II. 試験成績

1. 対象症例の検討

本比較試験の総投与症例は 219 例 (NY-198 群 112

Table 3. Number of cases studied

Case	NY-198	BAPC	Statistical test
Total no. of cases	112	107	—
No. of cases excluded	28	31	NS p=0.735
No. of cases dropped out	6	4	
No. of cases evaluated for clinical efficacy judged by doctors in charge	78	72	
A-group	47	46	NS p=0.736
B-group	31	26	
No. of cases evaluated for clinical efficacy judged by committee members	73 (A : 43) (B : 30)	71 (A : 45) (B : 26)	—
No. of cases evaluated for side effects	106	102	—
No. of cases evaluated for laboratory findings	99	94	

A : intrauterine infection and adnexitis
B : bartholinitis and Bartholin gland abscess

Table 4. Reasons for exclusion and drop-out from evaluation

Reason		NY-198	BAPC	Statistical test
Exclusion	Disease not included in protocol	4	3	NS p=0.560
	Symptoms did not satisfy the criteria	21	22	
	Serious underlying disease	1	1	
	Other antibiotic given just before treatment	0	2	
	Combined administration with anti-inflammatory agent	2	1	
	Prophylactic medication	0	2	
sub-total		28	31	
Drop-out	No re-visit	3	2	NS p=1.000
	Insufficient dosage	2	2	
	Insufficient examination	1	0	
	sub-total	6	4	
Total		34	35	

Table 5. Classification diagnosis

Diagnosis		Total no. of patients	NY-198	BAPC	Statistical test	
A-group	intrauterine infection	endometritis	37	21	16	NS p=0.718
		pyometra	3	2	1	
		puerperal fever	1	0	1	
		infectious abortion	1	0	1	
		puerperal intrauterine infection	11	5	6	
	sub-total		53	28	25	
	adnexitis	salpingitis	39	19	20	NS p=1.000
		adnexitis	1	0	1	
		sub-total	40	19	21	
	A-group total		93	47	46	
B-group	bartholinitis	6	3	3	NS p=1.000	
	Bartholin's gland abscess	51	28	23		
	B-group total	57	31	26		
Total		150	78	72	—	

BAPC 群 107 例)であった。これら 219 例について委員会において解析対象としての適否が検討され、例が主治医による臨床効果および有用性判定より除外された。その内訳は除外症例 59 例 (NY-198 群 28 BAPC 群 31 例), 脱落症例 10 例 (NY-198 群 6 BAPC 群 4 例)であり, したがって 150 例が有効性対象となった。除外例, 脱落例, 有効性評価対象例

および疾患群の分布については, 両投与群間に有意な偏りは認められなかった。なお, 主治医判定採用例のうちで, 委員会判定基準に適合し委員会効果判定が行なわれた症例は 144 例 (NY-198 群 73 例, BAPC 群 71 例)であった (Table 3)。

副作用の検討では, 初診時以降来院しなかった 5 例 (NY-198 群 3 例, BAPC 群 2 例), 3 日間 12 包未満服

Table 6. Patients' characteristics

Characteristic		Total			A-group			B-group		
		NY-198	BAPC	statistical test*	NY-198	BAPC	statistical test*	NY-198	BAPC	statistical test*
Age (years)	16~19	5	3	NS Z=0.068 p=0.945	4	3	NS Z=0.337 p=0.735	1	0	NS Z=0.307 p=0.758
	20~29	28	27		22	22		6	5	
	30~39	22	20		14	12		8	8	
	40~49	13	16		4	6		9	10	
	50~59	6	3		2	1		4	2	
	60~	4	3		1	2		3	1	
Body weight (kg)	~39	0	3	NS Z=0.293 p=0.768	0	2	NS Z=0.721 p=0.475	0	1	NS Z=1.754 p=0.079
	40~49	21	20		14	16		7	4	
	50~59	46	28		25	19		21	9	
	60~	8	16		6	7		2	9	
	unknown	3	5		2	2		1	3	
Out/In patient	in	13	6	NS p=0.280	9	6	NS p=0.490	4	0	NS p=0.155
	out	63	65		37	40		26	25	
	out \leq in	2	1		1	0		1	1	
Severity judged by doctors in charge	mild	22	25	NS Z=0.863 p=0.387	15	13	NS Z=0.513 p=0.607	7	12	NS Z=1.923 p=0.054
	moderate	52	44		31	31		21	13	
	severe	4	3		1	2		3	1	
Underlying disease and/or complication	no	58	60	NS p=0.231	32	36	NS p=0.350	26	24	NS p=0.436
	yes	20	12		15	10		5	2	
Pretreatment with antibiotics	no	70	66	NS p=0.782	42	40	NS p=0.758	28	26	NS p=0.242
	yes	8	6		5	6		3	0	

* WILCOXON rank sum test

薬 4 例 (NY-198 群 2 例, BAPC 群 2 例), 診断基準に満たなく 2 日間で服薬中止した 1 例 (NY-198 群) および診断基準に満たなく再来院しなかった 1 例 (BAPC 群) 計 11 例を除いた NY-198 投与群 106 例, BAPC 投与群 102 例が解析対象とされた (Table 3)。

臨床検査値異常変動の検討は, 投与前後に臨床検査の未実施例を除いた 193 例 (NY-198 群 99 例, BAPC 群 94 例) について行なった (Table 3)。

2. 除外・脱落とその理由

両投与群の除外・脱落理由を Table 4 に示す。除外症例は, 対象外疾患 7 例 (NY-198 群 4 例, BAPC 群 3 例), 診断基準不適合 43 例 (NY-198 群 21 例, BAPC 群 22 例), 基礎疾患が重篤な 2 例 (NY-198 群 1 例, BAPC 群 1 例), 試験開始直前まで抗菌剤が投与された 2 例 (BAPC 群 2 例), 消炎鎮痛剤併用 3 例 (NY-198 群 2 例, BAPC 群 1 例), 感染予防投与 2 例 (BAPC 群 2 例) であった。脱落症例は, 初診時以降来院しなかった 5 例 (NY-198 群 3 例, BAPC 群 2 例), 投与量不足 4

例 (NY-198 群 2 例, BAPC 群 2 例), 2 日以降, 再来なくその後の観察が他医師による 1 例 (NY-198 群) であった。

3. 背景因子の均一性の検討

有効性評価対象症例 150 例 (NY-198 群 78 例, BAPC 群 72 例) の各背景因子について両投与群間の分布の均一性を検討した。

1) 疾患

A 群のうち子宮内感染は NY-198 投与群 28 例, BAPC 投与群 25 例, 子宮付属器炎は NY-198 投与群 19 例, BAPC 投与群 21 例, また B 群では NY-198 投与群 31 例, BAPC 投与群 26 例であり, 疾患の分布において両投与群間に有意な偏りは認められなかった (Table 5)。

2) 年齢, 体重, 入院・外来, 主治医重症度, 基礎疾患・合併症, 前治療

全例, A 群および B 群のいずれにおいてもこれらの背景因子の分布には両投与群間に有意な偏りは認められなかった (Table 6)。

Table 7. Initial symptoms (A-group)

Symptoms		A-group total			Intrauterine infection			Adnexitis		
		NY-198	BAPC	statistical test**	NY-198	BAPC	statistical test**	NY-198	BAPC	statistical test**
Body temperature (°C)	~36.9	11	8		6	6		5	2	
	37.0~37.4	16	17	NS	11	6	NS	5	11	NS
	37.5~37.9	14	6	Z=1.051	7	1	Z=1.097	7	5	Z=0.270
	38.0~	6	14	p=0.292	4	11	p=0.272	2	3	p=0.785
	unknown	0	1		0	1		0	0	
Lower abdominal pain	none	2	2	NS	1	2	NS	1	0	NS
	sometimes	16	15	Z=0.121	10	11	Z=1.024	6	4	Z=1.307
	always	28	28	p=0.903	16	11	p=0.305	12	17	p=0.191
	unknown	1	1		1	1		0	0	
Lower abdominal tenderness	none	2	3	NS	2	3	NS	0	0	NS
	mild	21	18	Z=0.286	13	10	Z=0.032	8	8	Z=0.255
	severe	22	24	p=0.774	11	11	p=0.974	11	13	p=0.798
	unknown	2	1		2	1		0	0	
Local tenderness*	none	0	1		0	1		0	0	
	slight	10	7	NS	7	5	NS	3	2	NS
	medium	21	22	Z=0.380	14	10	Z=0.702	7	12	Z=0.506
	severe	14	15	p=0.703	5	8	p=0.486	9	7	p=0.612
	unknown	2	1		2	1		0	0	
WBC (×10 ³)	<8	18	12		9	6		9	6	
	8~<10	16	14	NS	11	6	NS	5	8	NS
	10~<12	5	11	Z=1.478	2	6	Z=1.236	3	5	Z=0.939
	12~	7	8	p=0.139	5	6	p=0.216	2	2	p=0.347
	unknown	1	1		1	1		0	0	
CRP	-	13	7		8	2		5	5	
	±~2+	23	29	NS	13	15	NS	10	14	NS
	3+~4+	7	6	Z=0.634	3	4	Z=1.209	4	2	Z=0.402
	5+~	3	2	p=0.525	3	2	p=0.226	0	0	p=0.687
	unknown	1	2		1	2		0	0	

* on uterine body or adnexa

** WILCOXON rank sum test

投与開始時所見

与開始時の観察所見および検査所見の有無やその程

A群, 子宮内感染, 子宮付属器炎, B群のいずれいても, 両投与群間に有意な偏りは認められなかった (Tables 7, 8)。

委員会重症度判定

群について, 投与開始日の症状と検査値の総合点数主治医とは別に軽症, 中等症, 重症の3段階で判定された。

群の重症度に関しては, A群全体, 子宮内感染およ

び子宮付属器炎のいずれも両投与群間に有意な偏りは認められなかった (Table 9)。

5) 分離菌および薬剤感受性

解析対象例 144 例中, 委員会と細菌検査責任者の協議において分離菌が起炎菌として推定された症例は 90 例 (NY-198 群 51 例, BAPC 群 39 例) であるが, そのうち単独感染 72 例 (NY-198 群 40 例, BAPC 群 32 例), 複数菌感染 18 例 (NY-198 群 11 例, BAPC 群 7 例) であった。単独感染の内訳はグラム陽性菌 25 例, グラム陰性菌 20 例, 嫌気性菌 27 例であり, 分離

Table 8. Initial symptoms (B-group)

Symptoms		NY-198	BAPC	Statistical test	
				WILCOXON rank sum test	exact probability
Redness	no	3	3	—	NS p=1.000
	yes	27	23		
	unknown	1	0		
Swelling	no	0	0	—	NS p=1.000
	yes	30	26		
	unknown	1	0		
Pain	no	0	1	—	NS p=0.456
	yes	31	25		
Size (cm)	1~<2	3	6	NS Z=0.017 p=0.985	—
	2~<3	16	8		
	3~	11	12		
	unknown	1	0		
Pus	no	2	2	—	NS p=1.000
	yes	28	24		
	unknown	1	0		

Table 9. Initial severity (A-group) judged by committee

Diagnosis	Drug	Total	Mild	Moderate	Severe	Statistical test*
Intrauterine infection	NY-198	26	8	11	7	NS Z=1.103 p=0.269
	BAPC	24	7	5	12	
Adnexitis	NY-198	17	5	5	7	NS Z=0.219 p=0.826
	BAPC	21	4	9	8	
Total	NY-198	43	13	16	14	NS Z=1.048 p=0.294
	BAPC	45	11	14	20	

* WILCOXON rank sum test

菌頻度について両投与群間に有意な偏りは認められなかった、また複数菌感染においても、有意な偏りは認められなかった (Table 10)。

次に、分離菌に対して日本化学療法会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し得たのは 111 株中 103 株であり、それらの分離菌に対する MIC について検討した。NY-198 投与群と BAPC 投与群における NY-198 の MIC の分布 (A : B) および ABPC の MIC 分布 (C : D) にそれぞれ有意差は認められず、両投与群間の感受性に偏りは認められなかった。なお、実際に投薬の行なわれた薬剤についての MIC 分布でも、NY-198 投与群における NY-198 の MIC 分布 (A) と

BAPC 投与群における ABPC の MIC 分布 (D) の間に有意な偏りは認められなかった (Fig. 6)。

4. 委員会判定による臨床効果

委員会判定の基準を満たした 144 例 (NY-198 群 73 例, BAPC 群 71 例) についての委員会判定結果を以下に示す。

1) 全症例および疾患別臨床効果

全症例および疾患別臨床効果を Table 11 に示した。全症例では、NY-198 投与群 73 例中、著効 17 例、有効 44 例、無効 12 例であり、BAPC 投与群は 71 例中、著効 19 例、有効 39 例、無効 13 例であった。それぞれの有効率は NY-198 投与群 83.6%、BAPC 投与群

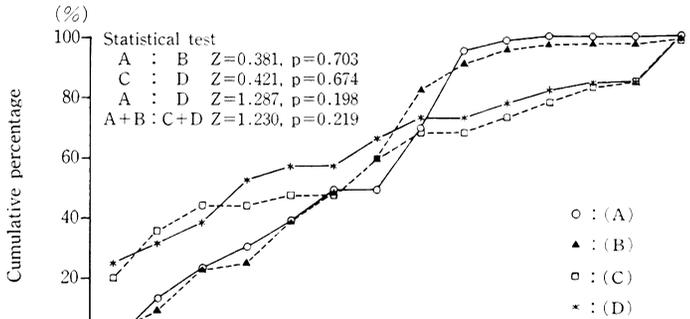
Table 10. Type of infection

Isolate		Total			A-group			B-group		
		NY-198	BAPC	statistical test	NY-198	BAPC	statistical test	NY-198	BAPC	statistical test
Mono-microbial infection	G (+)	12	13	NS χ^2 : $p=0.324$	6	7	NS χ^2 : $p=0.455$	6	6	NS χ^2 : $p=0.632$
	G (-)	11	9		5	3		6	6	
	anaerobe	17	10		9	6		8	4	
	sub-total	40	32		20	16		20	16	
Poly-microbial infection*	2 isolates	11	5	NS χ^2 : $p=0.324$	4	2	NS χ^2 : $p=0.455$	7	3	NS χ^2 : $p=0.632$
	3 isolates		1			1			1	
	4 isolates		1							
	sub-total	11	7		4	3		7	4	
Total		51	39	—	24	19	—	27	20	—

* Polymicrobial infection

NY-198 : *E. coli* and *B. fragilis* (4), *S. agalactiae* and *E. coli* (1), *S. agalactiae* and *P. mirabilis* (1), *S. agalactiae* and *K. oxytoca* (1), *E. coli* and *E. cloacae* (1), *E. coli* and *B. distasonis* (2), Coagulase-negative staphylococci, and *P. anaerobius* (1)

BAPC : *E. coli* and *B. fragilis* (1), *E. coli* and *S. constellatus* (1), *E. coli* and *B. thetaiotaomicron* (1), *A. calcoaceticus* and *X. maltophilia* (1), *S. aureus* and *S. intermedius* (1), *E. coli* and *B. fragilis* and *P. magnus* (1), *S. intermedius* and *E. lentum* and *B. asaccharolyticus* and *V. parvula* (1)



Antibiotic used for MIC measurement	Drug administered	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size : 10^8CFU/ml)											Total				
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	100	>100	
NY-198	NY-198(A)	8	6	4	5	6		12	15	2	1						59
	BAPC(B)	1	3	6	1	6	4	5	10	4	2	1				1	44
ABPC	NY-198(C)	12	9	5	2		7	5		3	3	3	1	9			59
	BAPC(D)	11	3	3	6	2		4	3	2	2	1	7			44	

Fig. 6. Distribution of MICs

81.7% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

A群では、NY-198 投与群 43 例中、著効 15 例、有効 19 例、無効 9 例で有効率は 79.1%、BAPC 投与群 45 例中、著効 18 例、有効 20 例、無効 7 例で有効率は 84.4% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

B群では NY-198 投与群 30 例中、著効 2 例、有効 25 例、無効 3 例で有効率は 90.0%、BAPC 投与群 26 例中、著効 1 例、有効 19 例、無効 6 例で有効率は 76.9% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

疾患別では、子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺膿瘍において両投与群間の有効率に有意差は認められ

Table 11. Clinical efficacy judged by committee —classification of diagnosis—

Diagnosis	Drug	Total no. of patients	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test		
			E	G	P		WILCOXON rank sum test	*exact probability	
Intrauterine infection	endometritis	NY-198	20	7	9	4	80.0	NS Z= 0.740 p= 0.459	NS p=0.680
		BAPC	15	7	6	2	86.7		
	pyometra	NY-198	1		1		100.0		
		BAPC	1		1		100.0		
	puerperal fever	NY-198	0				—		
		BAPC	1	1			100.0		
infectious abortion	NY-198	0				—			
	BAPC	1		1		100.0			
puerperal intrauterine infection	NY-198	5	3	2		100.0	NS Z= -0.316 p= 0.751	NS p=1.000	
	BAPC	6	3	3		100.0			
sub-total	NY-198	26	0	12	4	84.6	NS Z= 0.705 p= 0.481	NS p=0.668	
	BAPC	24	11	11	2	91.7			
Adnexitis	salpingitis	NY-198	17	5	7	5	70.6	NS Z= 0.390 p= 0.696	NS p=1.000
		BAPC	20	7	8	5	75.0		
	adnexitis	NY-198	0				—		
BAPC	1			1		100.0			
sub-total	NY-198	17	5	7	5	70.6	NS Z= 0.376 p= 0.706	NS p=0.726	
	BAPC	21	7	9	5	76.2			
A-group total	NY-198	43	15	19	9	79.1	NS Z= 0.659 p= 0.509	NS p=0.586	
	BAPC	45	18	20	7	84.4			
Bartholinitis	NY-198	3	1	2		100.0			
	BAPC	3		2	1	66.7			
Bartholin gland abscess	NY-198	27	1	23	3	88.9	NS Z= -0.839 p= 0.401	NS p=0.444	
	BAPC	23	1	17	5	78.3			
B-group total	NY-198	30	2	25	3	90.0	NS Z= -1.322 p= 0.186	NS p=0.277	
	BAPC	26	1	19	6	76.9			
Total	NY-198	73	17	44	12	83.6	NS Z= 0.171 p= 0.864	NS p=0.827	
	BAPC	71	19	39	13	81.7			

* E : excellent G : good P : poor

** Efficacy rate : (excellent and good)/total

Table 12. Initial severity (A group) and clinical efficacy judged by committee

Diagnosis	Severity	Drug	Total no. of patients	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test	
				E	G	P		WILCOXON rank sum test	exact probability
Intrauterine infection	mild	NY-198	8		6	2	75.0	NS Z = -0.151 p = 0.880	NS p = 1.000
		BAPC	7		5	2	71.4		
	moderate	NY-198	11	6	3	2	81.8	NS Z = 0.445 p = 0.656	NS p = 1.000
		BAPC	5	3	2		100.0		
	severe	NY-198	7	4	3		100.0	NS Z = 0.404 p = 0.686	NS p = 1.000
		BAPC	12	8	4		100.0		
Adnexitis	mild	NY-198	5		2	3	40.0	NS Z = 0.990 p = 0.322	NS p = 0.523
		BAPC	4		3	1	75.0		
	moderate	NY-198	5	3	2		100.0	NS Z = -0.450 p = 0.652	NS p = 0.505
		BAPC	9	5	2	2	77.8		
	severe	NY-198	7	2	3	2	71.4	NS Z = 0.0 p = 1.000	NS p = 1.000
		BAPC	8	2	4	2	75.0		
A-group	mild	NY-198	13		8	5	61.5	NS Z = 0.567 p = 0.570	NS p = 0.679
		BAPC	11		8	3	72.7		
	moderate	NY-198	16	9	5	2	87.5	NS Z = 0.0 p = 1.000	NS p = 1.000
		BAPC	14	8	4	2	85.7		
	severe	NY-198	14	6	6	2	85.7	NS Z = 0.462 p = 0.643	NS p = 1.000
		BAPC	20	10	8	2	90.0		

* E: excellent G: good P: poor

** Efficacy rate: (excellent and good)/total

なかった。

2) 重症度別臨床効果

委員会判定の重症度別臨床効果は、A群全体、子宮内感染および子宮付属器炎のいずれにおいても両投与群間に有意差は認められなかった (Table 12)。

3) 背景因子別臨床効果

全症例について、主治医重症度、入院・外来、基礎疾患、合併症、前治療の有無別の解析を行なった。その結果、B群の中等症において NY-198 投与群が有意に優れていたが、その他の項目については両投与群間に有意

差は認められなかった (Table 13)。

4) 投与開始時所見別臨床効果

A群については体温、下腹部痛、腹部圧痛、内診圧痛、白血球数および CRP の所見の程度別に検討した。それらの有効率はいずれの所見においても両投与群間に有意差は認められなかった (Table 14)。

5) 臨床所見、臨床検査値の改善率

臨床症状および臨床検査値の投与開始3日後、7日後の改善率を両投与群間で比較検討した。改善率は、投与開始日に比べ1段階以上改善した症例を改善例として算

Table 13-1. Patients' characteristics and clinical efficacy judged by committee

Characteristics		Drug	No. of patients	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test		
				E	G	P		WILCOXON rank sum test	exact probability	
Severity judged by doctors in charge	A-group	mild	NY-198	14	5	8	1	92.9	NS	NS p=1.000
			BAPC	13	6	7		100.0	Z= 0.722 p= 0.469	
		moderate	NY-198	28	10	10	8	71.4	NS	NS p=0.767
			BAPC	30	11	12	7	76.7	Z= 0.281 p= 0.778	
		severe	NY-198	1		1		100.0	—	—
			BAPC	2	1	1		100.0		
	B-group	mild	NY-198	7	5	2		71.4	NS	NS p=0.602
			BAPC	12	1	9	2	83.3	Z= 0.824 p= 0.410	
		moderate	NY-198	20	2	18		100.0	**	* p=0.017
			BAPC	13		9	4	69.2	Z=-2.689 p= 0.007	
		severe	NY-198	3		2	1	66.7	—	—
			BAPC	1		1		100.0		
total	mild	NY-198	21	5	13	3	85.7	NS	NS p=0.647	
		BAPC	25	7	16	2	92.0	Z= 0.567 p= 0.570		
	moderate	NY-198	48	12	28	8	83.3	NS	NS p=0.315	
		BAPC	43	11	21	11	74.4	Z=-0.562 p= 0.573		
	severe	NY-198	4		3	1	75.0	—	—	
		BAPC	3	1	2		100.0			
Out/In patient	in	NY-198	12	5	6	1	91.7	NS	NS p=1.000	
		BAPC	6	2	4		100.0	Z=-0.107 p= 0.915		
	out	NY-198	59	12	36	11	81.4	NS	NS p=1.000	
		BAPC	64	17	34	13	79.7	Z= 0.400 p= 0.689		
	out↔in	NY-198	2		2		100.0	—	—	
		BAPC	1		1		100.0			

* E : excellent G : good P : poor

** Efficacy rate : (excellent and good)/total

Table 13-2. Patients' characteristics and clinical efficacy judged by committee

Characteristics		Drug	No. of patients	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test	
				E	G	P		Wilcoxon rank sum test	exact probability
Underlying disease and/or complications	no	NY-198	55	10	35	10	81.8	NS Z= 0.730 p= 0.465	NS p=1.000
		BAPC	59	15	34	10	83.1		
	yes	NY-198	18	7	9	2	88.9	NS Z=-0.667 p= 0.504	NS p=0.364
		BAPC	12	4	5	3	75.0		
Pretreatment with antibiotics	no	NY 198	65	13	40	12	81.5	NS Z= 0.142 p= 0.886	NS p=1.000
		BAPC	65	15	37	13	80.0		
	yes	NY-198	8	4	4		100.0	NS Z= 0.600 p= 0.547	NS p=1.000
		BAPC	6	4	2		100.0		

* E : excellent G : good P : poor

** Efficacy rate : (excellent and good)/total

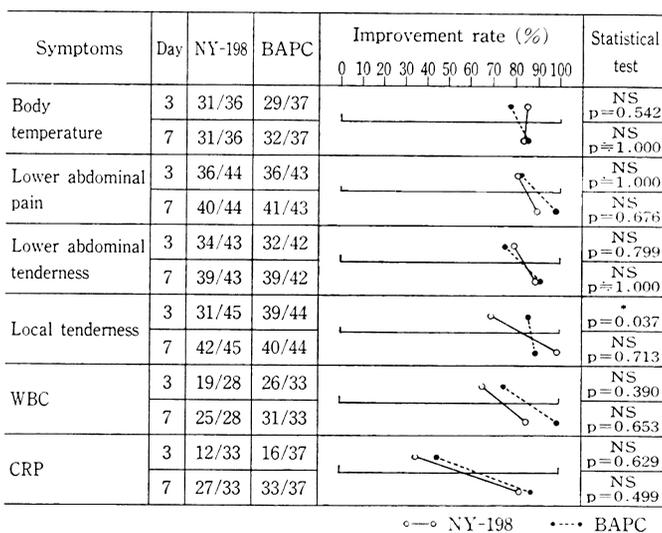


Fig. 7. Profile of symptomatic improvement : A-group

出した。なお、A群では体温、内診圧痛、WBC および CRP、B群では大きさについて、Table 2 に従いそれぞれ段階化し、また、各項目の投与前所見が正常な症例は解析より除外した。

A群での内診圧痛の3日後の改善率は NY-198 投与群で 68.9% (31/45)、BAPC 投与群 88.6% (39/44) であり、BAPC 投与群が有意に優れていた。

その他の項目では両投与群間に有意差は認められな

かった。なお、7日後の改善率についてはいずれの項目においても両投与群間に有意差は認められなかった (Fig. 7)。

B群では3日後および7日後のいずれの項目についても両投与群間に有意差は認められなかった (Fig. 8)。

5. 細菌学的効果

1) 疾患別細菌学的効果

解析対象例 144 例のうち、細菌学的効果が判定し得

Table 14-1. Initial symptoms (A-group) and clinical efficacy judged by committee

Characteristics		Drug	No. of patients	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test	
				E	G	P		WILCOXON rank sum test	exact probability
Body temperature (°C)	~36.9	NY-198	9		5	4	55.6	NS	NS
		BAPC	8		6	2	75.0	Z= 0.812 p= 0.416	p=0.619
	37.0~37.4	NY-198	15	5	6	4	73.3	NS	NS
		BAPC	16	7	6	3	81.3	Z= 0.655 p= 0.512	p=0.685
	37.5~37.9	NY-198	13	8	5		100.0	NS	NS
BAPC		6	3	1	2	66.7	Z= -0.946 p= 0.344	p=0.087	
38.0~	NY-198	6	2	3	1	83.3	NS	NS	
	BAPC	14	8	6		100.0	Z= 1.209 p= 0.226	p=0.300	
unknown	NY-198	0						—	—
	BAPC	1		1		100.0			
Lower abdominal pain	none	NY-198	2		2		100.0		—
		BAPC	2	1	1		100.0		—
	sometimes	NY-198	14	3	9	2	85.7	NS	NS
		BAPC	14	5	7	2	85.7	Z= 0.621 p= 0.534	p≠1.000
always	NY-198	27	12	8	7	74.1	NS	NS	
	BAPC	28	12	11	5	82.1	Z= 0.226 p= 0.821	p=0.527	
unknown	NY-198	0						—	—
	BAPC	1		1		100.0			
Lower abdominal tenderness	none	NY-198	2		2		100.0		—
		BAPC	3	2	1		100.0		—
	mild	NY-198	18	6	9	3	83.3	NS	NS
		BAPC	17	5	9	3	82.4	Z= -0.217 p= 0.827	p≠1.000
severe	NY-198	22	9	7	6	72.7	NS	NS	
	BAPC	24	11	9	4	83.3	Z= 0.614 p= 0.538	p=0.483	
unknown	NY-198	1		1		100.0		—	—
	BAPC	1		1		100.0			
Local tenderness	none	NY-198	0					—	—
		BAPC	1		1		100.0		—

* E : excellent G : good P : poor

** Efficacy rate : (excellent and good)/total

Table 14-2. Initial symptoms (A-group) and clinical efficacy judged by committee

Characteristics		Drug	No. of patients	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test	
				E	G	P		WILCOXON rank sum test	exact probability
Local tenderness	slight	NY-198	9	4	5		100.0	NS	NS p≠1.000
		BAPC	7	3	4		100.0	Z = -0.061 p = 0.951	
	medium	NY-198	21	7	9	5	76.2	NS	NS p≠1.000
		BAPC	21	10	7	4	81.0	Z = 0.836 p = 0.402	
severe	NY-198	12	4	4	4	66.7	NS	NS p=0.661	
	BAPC	15	5	7	3	80.0	Z = 0.416 p = 0.677		
unknown	NY-198	1		1		100.0		—	
	BAPC	1		1		100.0			
WBC (×10 ³)	<8	NY-198	16	4	8	4	75.0	NS	NS p≠1.000
		BAPC	12	2	7	3	75.0	Z = -0.307 p = 0.758	
	8~<10	NY-198	14	8	2	4	71.4	NS	NS p=0.097
		BAPC	14	10	4		100.0	Z = 1.189 p = 0.234	
	10~<12	NY-198	5		4	1	80.0	NS	NS p=0.600
BAPC		10	2	4	4	60.0	Z = -0.136 p = 0.891		
12~	NY-198	7	3	4		100.0	NS	NS p≠1.000	
	BAPC	8	4	4		100.0	Z = 0.267 p = 0.789		
unknown	NY-198	1		1		100.0		—	
	BAPC	1		1		100.0			
CRP	—	NY-198	12	2	6	4	66.7	NS	NS p=0.321
		BAPC	6		2	4	33.3	Z = -1.443 p = 0.149	
	±~2+	NY-198	20	9	8	3	85.0	NS	NS p=0.677
		BAPC	29	15	11	3	89.7	Z = 0.538 p = 0.590	
	3+~4+	NY-198	7	3	2	2	71.4	NS	NS p=0.461
BAPC		6	2	4		100.0	Z = 0.310 p = 0.756		
5+~	NY-198	3	1	2		100.0		—	
	BAPC	2	1	1		100.0			
unknown	NY-198	1	1			100.0		—	
	BAPC	1	2			100.0			

* E: excellent G: good P: poor

** Efficacy rate: (excellent and good)/total

Table 15. Bacteriological effects —classification of diagnosis—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Bacteriological efficacy					Eradicated rate* (%)	Statistical test	
			eradicated	partially eliminated	replaced	unchanged	unknown		exact probability	exact probability on eradication
Intrauterine infection	endometritis	NY-198	16		1	2	4	75.0	NS	NS
		BAPC	8	2	4	1	1	28.6	p=0.080	p=0.073
	pyometra	NY-198	1			1		0.0	—	—
		BAPC	1	1				100.0	—	—
	puerperal fever	NY-198	0						—	—
		BAPC	1	1				100.0	—	—
infectious abortion	NY-198	0						—	—	
	BAPC	1				1		—	—	
puerperal intrauterine infection	NY-198	5	3		1	1	75.0	—	—	
	BAPC	5	1	1	2	1	25.0	—	—	
sub-total	NY-198	22	12		1	4	5	70.6	NS	NS
	BAPC	16	5		5	3	3	38.5	p=0.080	p=0.137
Adnexitis	salpingitis	NY-198	2	2				100.0	—	—
		BAPC	2	2				100.0	—	—
	adnexitis	NY-198	0						—	—
BAPC		1				1		—	—	
sub-total	NY-198	2	2				100.0	—	—	
	BAPC	3	2			1	100.0	—	—	
A-group total	NY-198	24	14		1	4	5	73.7	NS	NS
	BAPC	19	7		5	3	4	46.7	p=0.091	p=0.159
Bartholinitis	NY-198	2	2					100.0	—	—
	BAPC	0							—	—
Bartholin gland abscess	NY-198	25	23				2	100.0	NS	NS
	BAPC	20	16	1			3	94.1	p=0.425	p=0.425
B-group total	NY-198	27	25				2	100.0	NS	NS
	BAPC	20	16	1			3	94.1	p=0.404	p=0.404
Total	NY-198	51	39		1	4	7	88.6	NS	NS
	BAPC	39	23	1	5	3	7	71.9	p=0.095	p=0.077

* Eradicated rate : eradicated/no. of patients—unknown

Table 16-2. Bacteriological effects —classification of isolates—

Isolates	Drug	No. of cases	Bacteriological efficacy						Eradicated rate* (%)	Statistical test	
			eradicated	partially eliminated	replaced	unchanged	unknown	exact probability		exact probability on eradication	
Anaerobe	NY-198 streptococci	11	8			1	2	88.9			
	BAPC	2	1				1	100.0			
	NY-198 <i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	2					100.0			
	BAPC	5	2			3		40.0			
	NY-198 <i>E. lentum</i>	3	3					100.0			
	BAPC	2	2					100.0			
	NY-198 <i>Bacteroides</i> spp.	1	1					100.0			
	BAPC	1	1					100.0			
	sub-total	NY-198	17	14			1	2	93.3	*	NS
	BAPC	10	6			3	1	66.7	p=0.041	p=0.130	
Mono-isolate total	NY-198	40	30			1	4	85.7	NS	NS	
	BAPC	32	20	1		4	3	71.4	p=0.207	p=0.215	
2 isolates	NY-198	11	9					100.0			
	BAPC	5	2			1	2	66.7			
3 isolates	NY-198	0									
	BAPC	1					1				
4 isolates	NY-198	0									
	BAPC	1	1					100.0			
sub-total	NY-198	11	9					100.0	NS	NS	
	BAPC	7	3			1	3	75.0	p=0.307	p=0.307	
Total	NY-198	51	39			1	4	88.6	NS	NS	
	BAPC	39	23	1		5	3	71.9	p=0.095	p=0.077	

* Eradication rate : eradicated/no. of cases—unknown

** Coagulase-negative staphylococci

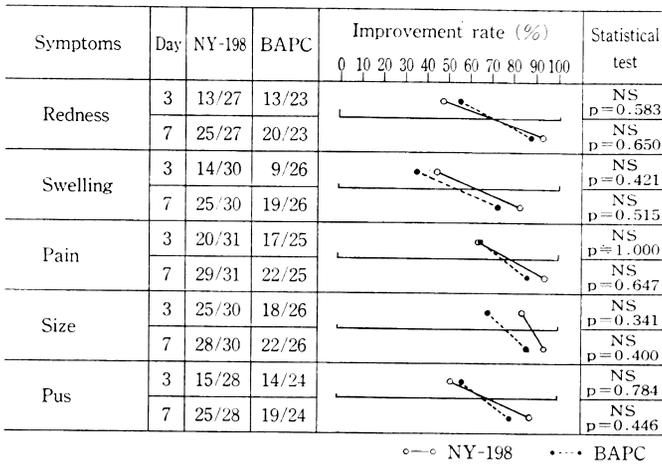


Fig. 8. Profile of symptomatic improvement : B-group

Table 17. Organisms isolated before and after treatment in patients in whom the bacteriological response was replaced

No.	Drug	Isolated organism (before treatment)	Isolated organism (after treatment)	MIC 10 ⁶ CFU/ml	
				NY-198	BAPC
1	BAPC	CNS*	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	>100
2	NY-198	<i>E. coli</i>	<i>A. xylosoxidans</i>	6.25	12.5
3	BAPC	<i>P. asaccharolyticus</i>	<i>E. coli</i>	0.05	>100
4	BAPC	<i>A. calcoaceticus</i> <i>X. maltophilia</i>	<i>S. aureus</i>	0.78	12.5
5	BAPC	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>E. lentum</i>	3.13	0.1
6	BAPC	<i>P. magnus</i>	<i>E. coli</i>	0.1	>100

* : Coagulase-negative staphylococci

た 90 例について比較検討した結果を Table 15 に示した。全例では NY-198 投与群 51 例中、陰性化 39 例、菌交代 1 例、不変 4 例、不明 7 例であり、BAPC 投与群 39 例中、陰性化 23 例、減少 1 例、菌交代 5 例、不変 3 例、不明 7 例であり、それぞれの陰性化率は 88.6%、71.9% であり、NY-198 投与群において高値を示した両投与群間に有意差は認められなかった。A 群では NY-198 投与群 73.7%、BAPC 投与群 46.7%、B 群では NY-198 投与群 100.0%、BAPC 投与群 94.1% であり、A 群、B 群いずれも両投与群間の陰性化率に有意差は認められなかった。疾患別の陰性化率をみると、子宮内感染では NY-198 投与群 70.6% (12/17)、BAPC 投与群 38.5% (5/13) であり、有意差はみられず、子宮内膜炎では NY-198 投与群 75.0% (9/12)、BAPC 投与群 28.6% (2/7) であり、NY-198 投与群において高値を

示したが両投与群間に有意差は認められなかった。同様に、バルトリン腺膿瘍では NY-198 投与群 100% (23/23)、BAPC 投与群 94.1% (16/17) であり有意差は認められなかった。

2) 分離菌別細菌学的効果

分離菌が起炎菌と推定された 90 例に対する細菌学的効果を Table 16 に示した。NY-198 投与群の陰性化率は 88.6% (39/44)、BAPC 投与群の陰性化率は 71.9% (23/32) となり、NY-198 投与群の陰性化率は高かったが、両投与群間に有意差は認められなかった。感染形態別に陰性化率をみると、単独感染では NY-198 投与群 85.7% (30/35)、BAPC 投与群 71.4% (20/28) であり、一方、複数菌感染では NY-198 投与群 100% (9/9)、BAPC 投与群 75.0% (3/4) であった。感染形態別の陰性化率においては、両投与群間に有意差は認められ

Table 18-1. Isolated organisms and clinical efficacy

Isolates	Drug	No. of cases	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test		
			E	G	P		WILCOXON rank sum test	exact probability	
Gram positive aerobe	<i>S. aureus</i>	NY-198	5		4	1	80.0	—	—
		BAPC	4	2	1	1	75.0		
	CNS	NY-198	2	1	1		100.0	—	—
		BAPC	4		4		100.0		
	<i>S. haemolyticus</i>	NY-198	1		1		100.0	—	—
		BAPC	0						
	<i>S. pyogenes</i>	NY-198	2		2		100.0	—	—
BAPC		1		1		100.0			
<i>S. agalactiae</i>	NY-198	2			2		—	—	
	BAPC	3		2	1	66.7			
<i>E. faecalis</i>	NY-198	0					—	—	
	BAPC	1		1		100.0			
sub-total	NY-198	12	1	8	3	75.0	NS Z=0.727 p=0.467	NS p=0.644	
	BAPC	13	2	9	2	84.6			
Gram negative aerobe	<i>E. coli</i>	NY-198	8		7	1	87.5	—	—
		BAPC	4	2	2		100.0		
	<i>Klebsiella</i> spp.	NY-198	1	1			100.0	—	—
		BAPC	0						
	<i>H. influenzae</i>	NY-198	2	1	1		100.0	—	—
BAPC		4		3	1	75.0			
<i>S. spiritivorum</i>	NY-198	0					—	—	
	BAPC	1	1			100.0			
sub-total	NY-198	11	2	8	1	90.9	NS Z=0.540 p=0.588	NS p=1.000	
	BAPC	9	3	5	1	88.9			
Aerobe total	NY-198	23	3	16	4	82.6	NS Z=0.776 p=0.437	NS p=1.000	
	BAPC	22	5	14	3	86.4			

* E : excellent G : good P : poor

** Efficacy rate : (excellent and good)/total

Table 18-2. Isolated organisms and clinical efficacy

Isolates	Drug	No. of cases	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test		
			E	G	P		WILCOXON rank sum test	exact probability	
Anaerobe	Anaerobic streptococci	NY-198	11	5	5	1	90.9	—	—
		BAPC	2		2		100.0		
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	NY-198	2	1	1		100.0	—	—
		BAPC	5	4		1	80.0		
	<i>E. lentum</i>	NY-198	3	1	2		100.0	—	—
BAPC		2		2		100.0			
<i>Bacteroides</i> spp.	NY-198	1		1		100.0	—	—	
	BAPC	1		1		100.0			
sub-total	NY-198	17	7	9	1	94.1	—	—	
	BAPC	10	4	5	1	90.0			
Mono isolate total	NY-198	40	11	24	5	87.5	NS Z= 0.228 p= 0.819	NS p≠1.000	
	BAPC	32	9	19	4	87.5			
Polymicrobial infection	2 isolates	NY-198	11	2	8	1	90.9	—	—
		BAPC	5		3	2	60.9		
	3 isolates	NY-198	0					—	—
		BAPC	1		1		100.0		
4 isolates	NY-198	0					—	—	
	BAPC	1		1		100.0			
sub-total	NY-198	11	2	8	1	90.9	NS Z=-1.438 p= 0.150	NS p=0.528	
	BAPC	7		5	2	71.4			
Total	NY-198	51	13	32	6	88.2	NS Z=-0.300 p= 0.764	NS p=0.756	
	BAPC	39	9	24	6	84.6			

* E: excellent G: good P: poor

** Efficacy rate: (excellent and good)/total

かった。

なお、Table 16 に示すように、分離菌ごとの症例数少ないことから菌種ごとの統計的検討を加えなかった

NY-198 投与群では *Staphylococcus aureus*, CNS, *haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Peptostreptococcus* spp., *E. lentum*, *Bacteroides* spp. が検出され

た症例は16例すべて陰性化し、*E. coli* は6例中5例が陰性化し1例が菌交代していた。一方、BAPC投与群では *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *H. influenzae*, *S. spiritivorum*, anaerobic streptococci, *E. lentum*, *Bacteroides* spp. が検出された症例は11例すべて陰性化していたが、CNS, *Peptostreptococcus* spp. は5例

Table 19. Overall clinical efficacy judged by committee —classification of diagnosis—

Diagnosis		Drug	Total no. of patients	Clinical efficacy*			Efficacy rate** (%)	Statistical test	
				E	G	P		WILCOXON rank sum test	exact probability
Intrauterine infection	endometritis	NY-198	20	6	10	4	80.0	NS Z = -0.814 p = 0.415	NS p = 0.680
		BAPC	15	1	12	2	86.7		
	pyometra	NY-198	1		1		100.0	—	—
		BAPC	1		1		100.0		
	puerperal fever	NY-198	0					—	—
		BAPC	1	1			100.0		
infectious abortion	NY-198	0					—	—	
	BAPC	1		1		100.0			
puerperal intrauterine infection	NY-198	5	1	4		100.0	NS Z = -1.095 p = 0.273	NS p = 1.000	
	BAPC	6		6		100.0			
sub-total	NY-198	26	7	15	4	84.6	NS Z = -0.795 p = 0.426	NS p = 0.668	
	BAPC	24	2	20	2	91.7			
Adnexitis	salpingitis	NY-198	17	1	11	5	70.6	NS Z = 0.223 p = 0.823	NS p = 1.000
		BAPC	20	1	14	5	75.0		
	adnexitis	NY-198	0					—	—
BAPC	1		1		100.0				
sub-total	NY-198	17	1	11	5	70.6	NS Z = 0.289 p = 0.772	NS p = 0.726	
	BAPC	21	1	15	5	76.2			
A-group total		NY-198	43	8	26	9	79.1	NS Z = -0.504 p = 0.614	NS p = 0.586
		BAPC	45	3	35	7	84.4		
Bartholinitis		NY-198	3	1	2		100.0	—	—
		BAPC	3		2	1	66.7		
Bartholin gland abscess		NY-198	27	1	23	3	88.9	NS Z = -0.839 p = 0.401	NS p = 0.444
		BAPC	23	1	17	5	78.3		
B-group total		NY-198	30	2	25	3	90.0	NS Z = -1.322 p = 0.186	NS p = 0.277
		BAPC	26	1	19	6	76.9		
Total		NY-198	73	10	51	12	83.6	NS Z = -1.111 p = 0.266	NS p = 0.827
		BAPC	71	4	54	13	81.7		

* E : excellent G : good P : poor

** Efficacy rate : (excellent and good)/total

Table 20. Clinical efficacy judged by doctors in charge —classification of diagnosis—

Diagnosis		Drug	Total no. of patients	Clinical efficacy*					Improved rate** (%)	Statistical test	
				M	I	F	U	A		WILCOXON rank sum test	exact probability
Intrauterine infection	endometritis	NY-198	21	3	14	3	1		81.0	NS Z= 1.794 p= 0.072	NS p=0.364
		BAPC	16	6	9	1			93.8		
	pyometra	NY-198	2		2				100.0	—	—
		BAPC	1		1				100.0		
	puerperal fever	NY-198	0							—	—
		BAPC	1		1				100.0		
infectious abortion	NY-198	0							—	—	
	BAPC	1		1				100.0			
puerperal intrauterine infection	NY-198	5	1	4				100.0	NS Z= -0.136 p= 0.891	NS p=1.000	
	BAPC	6	1	5				100.0			
sub-total	NY-198	28	4	20	3	1		85.7	NS Z= 1.601 p= 0.109	NS p=0.354	
	BAPC	25	7	17	1			96.0			
Adnexitis	salpingitis	NY-198	19	3	9	5	2		63.2	NS Z= 0.862 p= 0.388	NS p=0.300
		BAPC	20	4	12	2	1	1	80.0		
	adnexitis	NY-198	0							—	—
BAPC	1		1				100.0				
sub-total	NY-198	19	3	9	5	2		63.2	NS Z= 0.896 p= 0.370	NS p=0.293	
	BAPC	21	4	13	2	1	1	81.0			
A-group total	NY-198	47	7	29	8	3		76.6	NS Z= 1.657 p= 0.097	NS p=0.168	
	BAPC	46	11	30	3	1	1	89.1			
Bartholinitis	NY-198	3	1	2				100.0	—	—	
	BAPC	3	1	1	1			66.7			
Bartholin gland abscess	NY-198	28	5	21	1	1		92.9	NS Z= -0.447 p= 0.654	NS p=0.647	
	BAPC	23	4	16	1		2	87.0			
B-group total	NY-198	31	6	23	1	1		93.5	NS Z= -0.607 p= 0.543	NS p=0.396	
	BAPC	26	5	17	2		2	84.6			
Total	NY-198	78	13	52	9	4		83.3	NS Z= 0.957 p= 0.338	NS p=0.498	
	BAPC	72	16	47	5	1	3	87.5			

* M : markedly improved, I : improved, F : fairly improved, U : unchanged, A : aggravated

** Improved rate : (M and I)/total

Table 21. Undesirable symptoms judged by committee

Treatment group	No. of patients with undesirable symptoms	Total no. of patients evaluated	Incidence (%)	Statistical test
NY-198	5	106	5/106 (4.7)	NS
BAPC	0	102	0/102 (0.0)	p=0.059

Table 22. Undesirable symptoms judged by committee

Treatment group	Age (years)	Undesirable symptoms	Date of appearance	Severity of symptoms	Administration	Relation to the drug	Outcome
NY-198	22	rash itching	day 5	mild	continued	possible	improved
	47	urticaria	day 5	mild	discontinued	possible	cure
	27	nausea vomiting	day 3	mild	continued	possible	cure
	18	nausea	day 6	mild	discontinued	probable	unknown
	51	diarrhoea	day 3	mild	continued	possible	cure

Table 23. Abnormal changes in laboratory findings judged by committee

Treatment group	No. of patients with abnormal laboratory findings	Total no. of patients evaluated	Incidence (%)	Statistical test
NY-198	1*	99	1/99 (1.0)	NS
BAPC	0	94	0/94 (0.0)	p=1.000

* Eosinocytes 2%→10%→12%

が陰性化し4例が菌交代した。全体として NY-198 投与群の陰性化率が高い値を示していた。なお、菌交代は NY-198 投与群に1例、BAPC 投与群に5例認められ、その MIC 値についてみると、NY-198 投与群では 6.25 µg/ml であり、BAPC 投与群では1例が 0.1 µg/ml であったが、1例が 12.5 µg/ml、3例が 100 µg/ml 以上であった (Table 17)。

3) 感染形態別臨床効果

分離菌別臨床効果を Table 18 に示した。単独感染では NY-198 投与群 40 例中、著効 11 例、有効 24 例、無効 5 例、BAPC 投与群 32 例中、著効 9 例、有効 19 例、無効 4 例であり、有効率は両投与群間とも 87.5% であり有意差は認められなかった。複数菌感染では

NY-198 投与群 11 例中、著効 2 例、有効 8 例、無効 1 例、BAPC 投与群 7 例中、有効 5 例、無効 2 例であり、それぞれの有効率は 90.9%、71.4% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

6. 総合臨床効果

委員会臨床効果と細菌学的効果を勘案して判定した総合臨床効果を Table 19 に示した。全症例を対象とした解析では NY-198 投与群の有効率は 83.6% (61/73)、BAPC 投与群の有効率は 81.7% (58/71) であり、両投与群間に有意差は認められなかった。

A 群では、NY-198 投与群 79.1% (34/43)、BAPC 投与群 84.4% (38/45)、B 群では、NY-198 投与群 90.0% (27/30)、BAPC 投与群 76.9% (20/26) であり、

Table 24-1. Utility judged by doctors in charge —classification of diagnosis—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Markedly satisfactory	Moderately satisfactory	Fairly satisfactory	Unsatisfactory	Markedly unsatisfactory	Utility rate* (%)	Statistical test	
									Wilcoxon rank sum test	exact probability
Intrauterine infection	endometritis	NY-198	3	15	2	1		85.7	NS	NS
		BAPC	7	8	1			93.8	Z=1.942 p=0.052	p=0.618
	pyometra	NY-198	2	2				100.0	—	—
		BAPC	1	1				100.0	—	—
	puerperal fever	NY-198	0					—	—	—
		BAPC	1	1				100.0	—	—
	infectious abortion	NY-198	0					—	—	—
		BAPC	1	1				100.0	—	—
	puerperal intrauterine infection	NY-198	5	1	4			100.0	NS	NS
		BAPC	6	1	5			100.0	Z=0.136 p=0.891	p=1.000
sub-total	NY-198	28	4	21	2	1	89.3	NS	NS	
	BAPC	25	8	16	1		96.0	Z=1.682 p=0.092	p=0.612	
salpingitis	NY-198	19	4	9	5	1	68.4	NS	NS	
	BAPC	20	4	12	2	1	80.0	Z=0.935 p=0.722	p=0.480	
adnexitis	NY-198	0					—	—	—	
	BAPC	1		1			100.0	—	—	
sub-total	NY-198	19	4	9	5	1	68.4	NS	NS	
	BAPC	21	4	13	2	1	81.0	Z=0.374 p=0.708	p=0.472	
A-group total	NY-198	47	8	30	7	2	80.9	NS	NS	
	BAPC	46	12	29	3	1	89.1	Z=1.332 p=0.182	p=0.385	

* Utility rate : (markedly satisfactory and moderately satisfactory)/total

Table 24-2. Utility judged by doctors in charge—classification of diagnosis—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Markedly satisfactory	Moderately satisfactory	Fairly satisfactory	Unsatisfactory	Markedly unsatisfactory	Utility rate* (%)	Statistical test	
									Wilcoxon rank sum test	exact probability
Bartholinitis	NY-198	3	1	2	1			100.0	—	—
	BAPC	3	1	1				66.7		
Bartholin gland abscess	NY-198	28	6	20	2			92.9	NS	NS
	BAPC	23	3	17	1	1	1	87.0	Z = -1.016 p = 0.309	p = 0.647
B-group total	NY-198	31	7	22	2			93.5	NS	NS
	BAPC	26	4	18	2	1	1	84.6	Z = -1.135 p = 0.256	p = 0.396
Total	NY-198	78	15	52	9	2	2	85.9	NS	NS
	BAPC	72	16	47	5	2	2	87.5	Z = 0.420 p = 0.674	p = 0.814

* Utility rate : (markedly satisfactory and moderately satisfactory)/total

れの疾患群においても両投与群間に有意差は認められなかった。疾患別にも両投与群間に有意差は認められなかった。

7. 主治医による臨床効果

全症例を対象とした解析では NY-198 投与群 78 例中、著明改善 13 例、改善 52 例、やや改善 9 例、不変 4 例であり、一方 BAPC 投与群 72 例中、著明改善 16 例、改善 47 例、やや改善 5 例、不変 1 例、悪化 3 例であった。それぞれの改善率は NY-198 投与群 83.3%、BAPC 投与群 87.5% であり、改善率において両投与群間に有意差は認められなかった。

さらに、A 群では、NY-198 投与群 47 例中、著明改善 7 例、改善 29 例、やや改善 8 例、不変 3 例で改善率 76.6%、一方、BAPC 投与群 46 例中、著明改善 11 例、改善 30 例、やや改善 3 例、不変 1 例、悪化 1 例であり改善率は 89.1% であり、両投与群間に有意差は認められなかった。B 群では NY-198 投与群 31 例中、著明改善 6 例、改善 23 例、やや改善 1 例、不変 1 例で改善率 93.5%、一方、BAPC 投与群 26 例中、著明改善 5 例、改善 17 例、やや改善 2 例、悪化 2 例であり改善率 84.6% であり、両投与群間に有意差は認められなかった (Table 20)。

8. 安全性

安全性評価対象例 208 例 (NY-198 群 196 例、BAPC 群 102 例) 中、副作用は NY-198 投与群に 5 例発現したが発現率について両投与群間に有意差は認められなかった (Table 21)。発現した副作用は発疹 2 例、消化器症状 3 例であるがその程度はいずれも軽度であり、本剤の投与が中止された 2 例のうち 1 例は投与開始 5 日後に全身に蕁麻疹が認められたが、感染症状も治癒したので中止した症例であり、中止 2 日後には蕁麻疹も消退した。他の 1 例は投与 6 日後に悪心のため中止したがその後来院なく転帰不明症例である (Table 22)。

臨床検査値異常変動を示した症例は NY-198 投与群 99 例中 1 例に好酸球の増多が認められたが発現率について両投与群間に有意差は認められなかった (Table 23)。

9. 有用性

主治医による有用率は全症例では NY-198 投与群 85.9% (67/78)、BAPC 投与群 87.5% (63/72)、A 群では NY-198 投与群 80.9% (38/47)、BAPC 投与群 89.1% (41/46)、B 群では NY-198 投与群 93.5% (29/31)、BAPC 投与群 84.6% (22/26) であり、いずれの疾患区分においても有用率に関しては、両投与群間に有意差は認められなかった (Table 24)。

III. 考 察

新キノロン系経口抗菌剤 lomefloxacin (NY-198) の産婦人科領域感染症に対する有効性と安全性を評価し、本剤の有用性を検討する目的で、BAPC を対照薬とした二重盲検比較試験を全国 56 施設の共同研究により実施した。

本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し NFLX, OFLX と同様に幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有しており、methicillin 耐性 *Staphylococcus*, nalidixic acid 耐性 *Enterobacteriaceae*, gentamicin 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* および ampicillin 耐性 *H. influenzae* に対しても交叉耐性を示さず優れた活性を示すことが知られている¹⁴⁾。また、経口投与により速やかに吸収され、血中濃度は用量依存的に上昇し、女性性器組織への移行は血中濃度より高く、女性性器感染症に対する有用性が期待された⁵⁻⁹⁾。

NY-198 の用法、用量を 1 回 200 mg, 1 日 3 回としたのは以下のとおりである。臨床第二相試験成績を検討したところ、今回対象とした女性性器感染症に対する投与量は、1 回 200 mg 1 日 3 回投与例数が全体の 57.9% (62/107) と過半数を占め、次いで 1 回 100 mg 1 日 3 回投与例数が 21.5% (23/107) であり、有効率はそれぞれ 77.4% (48/62), 56.5% (13/23) であり、1 回 200 mg 1 日 3 回投与症例において優れていた¹⁰⁾。一方、全体で認められた副作用は 3.3% (5/152) であったが、5 例中 4 例で 1 回 200 mg 1 日 3 回投与症例に発現していた¹¹⁾。しかしニューキノロン系抗菌剤の副作用は女性に高率に認められることが知られており¹²⁾、本剤の副作用発現率は従来のニューキノロン系抗菌剤のそれと同程度である。したがって 1 回 200 mg 1 日 3 回投与の用法、用量にて有効性のみならず安全性の評価を行なうことが妥当であると考えられた。一方 BAPC の産婦人科領域における適応は、子宮内感染、子宮付属器炎の感染症のみ承認され、その主要起炎菌としては、黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、淋菌のうちアンピシリン感性菌が認められている。しかし、日常診療において、バルトリン腺炎(膿瘍)にも同様に汎用され、有効性、安全性および有用性の評価が確立しており、過去にも二重盲検比較試験の対照薬¹³⁾とされていることなどの条件を考慮して選定した。

さて、本試験において 150 例が主治医の有効性および有用性の評価対象例とされたが、この中には、前述のとおり必須観察項目の経過観察が不十分であったため、総合点数の経過が確定し得なかった 6 例が含まれている。

これら 6 例の取り扱いについて委員会にて論議され、主治医の有効性および有用性では採用するが、委員会の有効性、細菌学的効果および総合臨床効果の判定からは除くことにした。

対象患者の背景因子については、いずれの項目においても両投与群間に有意な偏りは認められず、かつ、本試験の分離菌に対する日本化学療法学会標準法^{14,15)}による MIC の分布にも偏りはなく有効性評価上問題となる項目はなかった。したがって、両投与群を均質な集団として解析を行なうこととした。

委員会判定による有効率は NY-198 投与群 83.6%、BAPC 投与群 81.7% であり、両投与群間に有意差は認められず、主治医判定での改善率は NY-198 投与群 83.3%、BAPC 投与群 87.5% とおおむね類似していた。層別してみると、A 群の有効率は NY-198 投与群 79.1%、BAPC 投与群 84.4% であり、B 群では NY-198 投与群 90.0% に対して、BAPC 投与群 76.9% であったが、いずれも両投与群間に有意差は認められなかった。しかし、B 群における主治医の判定が中等症とされた症例では NY-198 投与群 100.0%、BAPC 投与群 69.2% であり、NY-198 投与群が有意に優れた成績が得られた。

つぎに、細菌学的検討に関してであるが、疾患別細菌学的効果を陰性化率でみると、NY-198 投与群 88.6%、BAPC 投与群 71.9% であり、NY-198 投与群の陰性化率が優れていたが両投与群間に有意差は認められなかった。さらに、A 群症例数の過半数を占めた子宮内膜炎では、NY-198 投与群 75.0% に対して、BAPC 投与群 28.6% であり、NY-198 投与群の陰性化率が優れていたが、両投与群間に有意差は認められなかった。子宮付属器炎では一般的に細菌検査用材料の採取が困難であり、今回の試験でも少数例であるが前後に採取できた症例では両投与群とも陰性化した。バルトリン腺膿瘍での陰性化率は NY-198 投与群 100.0%、BAPC 投与群 94.1% であり、両投与群ともに優れた成績であった。また分離菌別細菌学的効果を感染形態別にみると、単独菌感染、複数菌感染いずれも NY-198 投与群が高い陰性化率を示し、全症例でも NY-198 投与群の陰性化率が優れていた。菌交代例についても BAPC 投与群 5 例であったのに対して、NY-198 投与群では 1 例にみられたのみである。さらに、感染形態別臨床効果では、単独菌感染における有効率は両投与群ともに 87.5% と優れた成績であり、複数菌感染における有効率は NY-198 投与群 90.9%、BAPC 投与群 71.4% であり、NY-198 投与群で高値を示したが両投与群間に有意差は認められなかった。近年、産婦人科領域の性器感染症においては

グラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌がほぼ同程度の割合で分離され複数菌感染の割合も増加しており¹⁶⁻¹⁸⁾, 今回の優れた細菌学的成績は, NY-198 が広範囲スペクトラムを有し, 抗菌活性が強く, かつ, その良好な性器組織移行性が反映された結果であると考えられ, 本剤の高い有効性を示唆するものである。

臨床効果と細菌学的効果を勘案した総合臨床効果は全症例, A群, B群および各疾患のいずれも両投与群間に有意差は認められなかった。

副作用と臨床検査値異常変動は BAPC 投与群にみられず, NY-198 投与群にのみ認められたものの, 副作用は軽度かつ一過性の胃腸系症状と発疹であり, 臨床検査値異常変動は好酸球の増多であったが, それぞれの発現率については両投与群間に有意差は認められなかった。なお, 再来しなかった6例と3日間12包未満服薬5例, 計11例を副作用の検討から除いたが, 12包未満服薬の5例については副作用は認められなかった。

主治医による臨床効果と安全性を勘案した有用性判定では NY-198 投与群 85.9%, BAPC 投与群 87.5% の有用率を示し, 両投与群とも優れた成績であった。

以上, 子宮内感染, 子宮付属器炎およびバルトリン腺炎・膿瘍に対する NY-198 の有効性と安全性を総合的に評価すると, 本剤は BAPC と同様, 有用性の高い薬剤であろうと結論される。

文 献

- HIROSE T, OKEZAKI E, KATO H, ITO Y, INOUE M, MITSUHASHI S: A new antimicrobial agent of quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 25 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 195, Minneapolis, 1985
- 廣瀬 徹, 三橋 進, 井上松久: NY-198 の細菌学的評価。Chemotherapy 36 (S-2): 1~24, 1988
- 五島 聡子, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: 新ビリドンカルボン酸系抗菌剤 NY-198 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 36 (S-2): 36~56, 1988
- 加藤直樹, 宮内正幸, 渡辺邦友, 上野一恵: 嫌気性菌に対する NY-198 の抗菌力。Chemotherapy (S-2): 75~86, 1988
- 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 金光光隆, 久保信治, 高原義男, 桶崎英一, 永田浩: NY-198 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 36 (S-2): 201~239, 1988
- 高橋 悟, 長山義明, 辻野大二郎, 内藤 悟, 奥谷一彦, 山田秀雄, 尾熊隆嘉, 島村健治: NY-198 のヒトにおける薬物速度論的研究。Chemotherapy (S-2): 240~250, 1988
- 松田静治, 鈴木正明, 王 欣暉, 二宮敬宇: NY-198 の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-2): 1085~1090, 1988
- 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における NY-198 の検討。Chemotherapy 36 (S-2): 1091~1098, 1988
- 曾山嘉夫, 岩田嘉行, 林 茂: 産婦人科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-2): 1099~1103, 1988
- 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(3), NY-198。盛岡, 1987
- NY-198 研究会の記録(昭和62年2月6日)。之陸製薬株式会社・塩野義製薬株式会社, 1987
- 重野秀明, 斉藤 厚: ニューキノロンと感染症・副作用。診断と治療(74): 1397~1400, 1986
- 松田静治, 他: 産婦人科領域感染症に対する T-2588 と Bacampicillin (BAPC) の薬効比較試験成績。Chemotherapy 34: 1038~1069, 1986
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会(小酒井望他): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 松田静治: 感染症領域をめぐる最近の動き。産婦人科の実験 31(1): 59~65, 1982
- 松田静治: 骨盤内感染症。産婦人科の実験 31(1): 959~963, 1982
- 松田静治: 性器感染症と嫌気性菌, 日本産婦人科学会雑誌 36: 2647~2652, 1984

COMPARATIVE DOUBLE-BLIND STUDY OF
LOMEFLOXACIN (NY-198) AND
BACAMPICILLIN (BAPC) ON THE
INFECTIONS IN OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Juntendo University,
and Koto Hospital, 8-5-6-chome,
Oshima, Kotoku, Tokyo, Japan

TETSUYA SHIMIZU

Department of Obstetrics and Gynecology,
Asahikawa Medical College

TETSURO CHIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Yamagata University

AKIRA YAJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Tohoku University

KATSUYUKI TAKAHASHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
National Sendai Hospital

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Showa University

YOSHITERU TERASHIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, The Jikei University

MASANOBU HOGAKI

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Teikyo University

TATSUYA KOHARA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tokyo Kyosai Hospital

SHIGERU HAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kawasaki Municipal Hospital

MASAYA TATENO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Toyama Prefectural Central Hospital

SORYU KUWABARA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kanazawa Medical University

KATSUMI NODA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Gifu University

KEIU NINOMIYA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tajimi Municipal Hospital
(Present address : Department of Obstetrics
and Gynecology, Kohda Hospital)

YOSHIKI YAGAMI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nagoya City University Medical School

HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine

OSAMU SUGIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Osaka Medical College

KIICHIRO NODA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Kinki University

MOTOHIKO ICHIJO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nara Medical University

KOJI HIRABAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Fukuyama National Hospital

ATSUSHI FUIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Hiroshima University

FUMIO DOKO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Hiroshima City Hospital

KOHICHI SHIRAKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Fukuoka University

TOHRU YAMABE

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Nagasaki University

YUKIHIRO NAGATA

Department of Obstetrics and Gynecology,
School of Medicine, Kagoshima University

NOBUYA OGAWA

Department of Pharmacology,
School of Medicine, Ehime University

KOICHI DEGUCHI

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

We evaluated the efficacy, safety and utility of lomefloxacin (NY-198), a new quinolone antibacterial agent, in the treatment of intrauterine infection or adnexitis (A-group), Bartholinitis or Bartholin gland abscess (B-group) by a comparative double-blind method, using bacampicillin (BAPC) as a reference drug.

NY-198 was administered for 7 days at a daily dose of 600 mg (divided into 3 portions) and BAPC for 7 days at a daily dose of 1,000 mg (divided into 4 portions).

1) Of 219 patients included in this study, 112 received NY-198 and the remaining 107 BAPC.

Sixty-nine patients (NY-198, 34; BAPC, 35) were excluded from the efficacy evaluation and 11 (NY-198, 6; BAPC, 5) from the analysis of adverse reactions. No statistically significant difference was observed between the two groups.

2) The clinical efficacy rate (excellent and good) on the basis of committee judgement was 83.6% (61/73) in the NY-198 group and 81.7% (58/71) in the BAPC group. No statistically significant difference was observed between the two groups.

3) The bacteriological efficacy, evaluated in terms of the eradication rate of isolated organisms, was 88.6% (39/44) for the NY-198 group and 71.9% (23/32) for the BAPC group. The difference between the groups was not significant.

4) The overall clinical efficacy rate (excellent and good) for NY-198 and BAPC was 83.6% (61/73) and 81.7% (58/71). No statistically significant difference was observed between the two groups.

5) The clinical improvement rate (markedly improved and improved) according to the doctors in charge was 83.3% (65/78) in the NY-198 group and 87.5% (63/72) in the BAPC group.

As to the A-group diseases, the clinical improvement rate of the NY-198 and BAPC groups was 76.6% (36/47) and 89.1% (41/46).

As to the B-group diseases, the clinical improvement rate of the NY-198 and BAPC groups was 93.5% (29/31) and 84.6% (22/26). There was no statistically significant difference between the two groups.

6) Undesirable symptoms were observed in 5 patients (4.7%) and abnormal changes in laboratory findings in 1 patient (1.0%) in the NY-198 group. Thus no statistically significant difference was observed between the two groups.

7) The utility rate (markedly satisfactory and moderately satisfactory) according to the doctors in charge was 85.9% (67/78) in the NY-198 group and 87.5% (63/72) in the BAPC group. No statistically significant difference was observed between the two groups.

From these results, we conclude that NY-198 in a daily dose of 600 mg is as effective and useful as BAPC in a daily dose of 1,000 mg for the treatment of female genital organ infections.