

複雑性尿路感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の比較検討

河田 幸道・出口 隆

岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

阿曾 佳郎・押 正也

東京大学医学部泌尿器科学教室

町田 豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

河村 信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

久住 治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

現: 金沢工業大学

名出 頼男

藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

水谷 修太郎

大阪労災病院泌尿器科

守 殿 貞夫・荒川 創一

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘之・公文 裕巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

香 川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室

熊 澤 浄一・松本 哲朗

九州大学医学部泌尿器科学教室

大 井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

賀 来 満夫

長崎大学医学部附属病院検査部微生物室

中 島 光好

浜松医科大学薬理学教室

* 岐阜市司町 40

(平成6年7月1日受付・平成6年9月14日受理)

新しく開発された注射用カルバペネム系薬剤、biapenem (BIPM) の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。BIPM は1回300 mg (L群)、IPM/CS は1回500 mg/500 mg (I群) をいずれも1日2回、5日間点滴静注後に、UTI薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。総投与症例219例中L群の98例、I群の102例を有効性の評価対象としたが、年齢分布においてL群が高齢者側に偏っていた ($p < 0.1$) 以外、患者背景因子に関して両群間に有意差を認めなかった。総合有効率はL群で82.7%、I群で77.5%、細菌消失率はL群の163株中90.2%、I群の161株中86.3%であり、いずれも両群間に有意差を認めなかった。副作用はL群の107例中2例 (1.9%)、I群の112例中2例 (1.8%)、臨床検査値の異常変動はL群の105例中10例 (9.5%)、I群の109例中8例 (7.3%) に認められたがいずれも両群間に有意差を認めず、また概括安全度、有用性に関しても両群間に有意差を認めなかった。これらの成績から、BIPMの1回300 mg、1日2回投与は、IPM/CSの1回500 mg/500 mg、1日2回投与と同様に、複雑性尿路感染症に対して有用な治療法であると考えられた。

Key words: biapenem, 複雑性尿路感染症, 二重盲検比較試験, imipenem/cilastatin

Biapenem (BIPM) は日本レグリー株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質であり、カルバペネム骨格の4位に methyl 基, 3位に pyrazolotriazolium 基を有する。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌に対しては imipenem (IPM) よりやや劣る菌種があるものの、グラム陰性菌に対して多くの菌種に対して IPM と同等もしくは優れた抗菌力を示すとされる¹⁾。

また本剤はヒトおよび各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に安定で、DHP-I 阻害剤の併用を必要とせず²⁾、単独使用が可能であり、毒性も他のカルバペネム系薬剤と同等かやや軽度と考えられ、中枢神経に対する作用はほとんど認められていない³⁾。本剤点滴静注 (60分) 時の血中濃度は1時間後にピークに達し、血中消失半減期は約1時間、24時間までの尿中累積排泄率は60~70%と報告されている⁴⁾。

本剤については1990年11月から全国規模の研究会が組織され、前期第2相臨床試験において尿路感染症に対する有効性と安全性が確認されるとともに、これに引き続いて行われた臨床用量検討試験⁵⁾では、複雑性尿路感染症に対して1回300 mg、1日2回の投与で臨床的に満足できる有効性と安全性を示すことが確認できたので、今回、本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬とした二重盲検比較試験を行うこととした。

I. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件はUTI薬効評価基準 (第3版)⁶⁾に従い、5コ/HPF以上の膿尿と 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を有する16歳以上80歳未満の入院症例とした。

これらの症例は1993年2月より8月の間に、全国44か所の共同研究施設に入院中で、本検討の実施にあたり十分な説明を行い、試験参加の同意が得られた症例である。なお、本試験は参加各施設の治験審査委員会の承認を得て行われたものである。

2. 供用薬剤

検討薬剤として1バイアル中にBIPMを300 mg含有するバイアル (日本レグリー株式会社提供) を、また対照薬剤として1バイアル中にIPM/CSを500 mg/500 mg含有するバイアル (萬有製薬株式会社提供) を用いた。

対照薬剤としてIPM/CSを選んだ理由は、抗菌スペクトル、体内動態が類似した同系統のカルバペネム系抗生物質で、尿路感染症の治療に広く用いられ、その有効性と安全性に対する評価が一定していること、用量検討試験にも対照薬として用いたこと、最近開発されたカルバペネム系抗生物質の比較試験^{7,8)}に際しても対照薬として用いられていることなどによる。

両剤とも同一バイアルを使用し、バイアルにはシュリンク包装をほどし、外観上識別不能とすることにより二重盲検法としての適格性を確保した。1回投薬

分を1バイアル、2バイアルを1日分とし、5日分を1症例分として1箱に収め、組番号とともに薬剤名として「L-627・IPM/CS (UTI)」と表示したが、箱の外観は識別不能とした。

薬剤は4症例分を1組とし、各組にはBIPMとIPM/CSがそれぞれ2症例ずつとなるようにコントローラー(中島光好)が無作為に割り付けた。なお、キーコードは検討期間終了までコントローラーが保管した。また薬剤の含量試験は、薬剤割り付け後コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、国立予防衛生試験所に依頼し、円筒平板法により行った。

3. 投与量および投与方法

治験担当医師は患者が対象条件に適合することを確認した後、組番号の若い順に投薬することとし、両剤とも1バイアルを生理食塩液100 mlに溶解したものを1回量とし、これを1日2回(朝、夕)、30分以上かけて点滴静注した。

したがって1日投与量はBIPMが600 mg、IPM/CSが1,000 mg/1,000 mgとなるが、このような投与量を設定した根拠は、IPM/CSの場合は複雑性尿路感染症に対する投与方法として1回500 mg/500 mg、1日2回がもっとも一般的であることによる。またBIPMに関しては用量検討試験の結果、1回150 mg、1日2回投与の低用量群における有効率が19例中78.9%、1回300 mg、1日2回投与の高用量群では26例中84.6%と高用量群において高く、一方副作用の発現頻度は低用量群で4.2%、高用量群では0%であったことなどから、複雑性尿路感染症に対するBIPMの臨床用量は1日600 mgが適当と判断したことによる。なお投与期間はUTI薬効評価基準に従い5日間とした。

4. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌はdip-slide法(ウリカルトE[®]使用)により分離し、各施設において37°C、16~24時間培養後総菌数を判定、判定後ただちに長崎大学医学部附属病院検査部微生物室に送付し、菌種の同定とMICの測定に供した。なおMICは日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い、BIPMとIPMについて測定した。

5. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準に従って総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。また投薬後の尿中に投薬前には認められなかった菌種があらたに出現した場合には、投薬後出現細菌として集計した。これらの判定を行う場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や、規定通り投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が行わ

れなかった症例などは、不完全例として臨床効果の判定から除外した。

これらの不完全例の取り扱い方の決定、また検討条件を満たした症例における臨床効果の判定は、治験統括医師(河田幸道)、コントローラー、細菌学的検討担当者(賀来清夫)および共同研究者の中から選ばれた5名の委員(押正也、出口 隆、荒川 剣一、公文裕巳、松本哲朗)からなる小委員会において開健前に行った。

またUTI薬効評価基準による判定とは別に、担当医師が自覚症状や尿所見、尿中細菌の推移などを指標として、それぞれの基準で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」または「無効」の4段階に判定した。

6. 安全性の検討

自・他覚的副作用は臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を対象として検討した。また臨床検査値におよぼす影響は、投薬前後それぞれ3日以内に臨床検査が実施されたすべての症例を対象として検討した。

副作用または臨床検査値の悪化が認められた場合には、投与薬剤との関係を担当医師がUTI薬効評価基準に従って「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階に判定したが、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症例を副作用あるいは臨床検査値異常変動症例とした。

自・他覚的副作用および臨床検査値におよぼす影響を勘案して、担当医師が概括安全度を「安全」、「ほぼ安全」、「やや問題あり」、「問題あり」の4段階に判定したが、その評価対象は副作用および臨床検査値におよぼす影響の評価対象とした症例のうち、臨床検査の血液、肝、腎機能検査の各1項目以上が実施された症例とした。ただし副作用または臨床検査値異常変動発現症例はすべて評価対象に加えることとした。

7. 有用性の判定

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が有用性を判定したが、その評価対象は有効性と概括安全度いずれもの評価対象となった症例としたが、副作用または臨床検査値異常変動発現症例は、有効性の評価対象から除外されていても有用性の評価対象には加えることとした。

有用性の判定には、一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ10 cmのアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

8. 開 鍵

臨床検討期間終了後すべての症例記録を回収し、記載事項を確認したうえで、小委員会において不完全例の取り扱いを決定し、採用症例についてはUTI薬効評価基準に従って臨床効果の判定を行った。

これらの判定に対する担当医師の異議がないことを確認した上で、研究参加者立ち合いのもと、コントローラーがキーコードを開封した。

9. 解析方法

開鍵後の資料の解析は、コントローラーの指導のもとに日本レダリー®で行った。各解析項目の検定には、2×2分割表に対してはFisherの直接確率計算法を、カテゴリーに順序のある分割表に対してはMann-WhitneyのU検定を、順序のない分割表に対しては χ^2 検定をそれぞれ用いた。背景因子については上記の方法を用いて2薬剤群間の不均衡の有無を検討した。ここで偏りが認められた場合には、その偏りが結果に与える影響をBreslow-Dayの検定により3因子交互作用の有無を検討し、交互作用のない時にはMantel-Haenszel法を用い、また交互作用のある時には各層での結果を検討した。なお、有意水準は両側5%とした。

II. 成 績

1. 共用薬剤の適合性

両薬剤の含量試験の成績は、表示力価に対し試験開始時にはBIPMが103.9%、IPMが106.3%、試験終了後にはBIPMが104.1%、IPMが100.2%であり、いずれも基準に合致するものであった。

2. 検討症例数 (Table 1)

全体で220例が登録されたが、このうち1例は投薬開始前に同意が撤回されたため投薬は行われず、したがって解析母数から除外した。

投薬が行われた219例中不適格例が17例、中止例が2例あり、これらを除くBIPM投与群(L群)の98例、IPM/CS投与群(I群)の102例を有効性の評価対象とした。不完全例の内訳はTable 2に示したが、不適格例として投与前尿中生菌数が 10^4 CFU/ml未満の症例が11例ともっとも多く、ついで真菌分離例が6例であった。

自・他覚的副作用は投薬の行われたL群の107例とI群の112例全例を評価対象とした。また臨床検査値におよぼす影響は、検査実施日が4日以上ずれた5例を除くL群の105例、I群の109例を評価対象とした。

概括安全度は、臨床検査値におよぼす影響の検討から除外され、副作用を認めなかった4例と、血液、肝、腎機能検査のいずれかが実施されず、副作用は認められなかった5例の計9例を除くL群、I群各105例を評価対象とした。

Table 1. Patients assessed

No. of patients evaluated for	Treatment group		Fisher's test
	L ^{a)}	I ^{b)}	
Clinical efficacy	98	102	NS
Clinical adverse reactions	107	112	NS
Laboratory adverse reactions	105	109	NS
Overall safety rating	105	105	NS
Clinical value	99	96	NS
Total no. of patients	108	112	

^{a)}L: L-627, ^{b)}I: IPM/CS, NS: not significant

Table 2. Reasons for exclusion

Reason	Treatment group		
	L	I	
Ineligibility	bacteriuria less than 10^4 CFU/ml	5	6
	infection due to fungi	2	4
	subtotal	7	10
Withdrawal	discontinuation due to side effects	2	0
Dropout	no administration due to withdrawal of consent	1	0
Total		10	10

また有用性は、有効性と概括安全度のいずれからも除外された1例、概括安全度の評価対象とはなかったが有効性の評価対象からは除外された18例から、副作用または臨床検査値異常が発現した3例を除く15例、有効性の評価対象とはなかったが概括安全度の評価からは除外された8例の計24例を除くL群の99例、I群の96例を評価対象とした。

3. 背景因子

有効性の評価対象とした症例における各種患者背景因子を両群間で比較した成績を一括して Table 3 に示したが、いずれの項目に関しても有意差を認めな

った。年齢分布はL群において高齢者側へ偏った傾向 ($p < 0.1$) が認められたため、総合臨床効果の比較を行う場合には、偏りを補正する検定も行うこととした。このほか原因菌分布に関しても両群間に有意差を認めず、両群ともに *Enterococcus faecalis* がもっとも多く、ついで *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* の順であった。

原因菌に対する MIC は、L群から分離された163株中の156株、I群から分離された161株中の157株について測定されたが、Fig. 1 に示したように BIPM の MIC (A: B), IPM の MIC (C: D) のい

Table 3. Background characteristics of the patients

Characteristics		No. of patients		Statistical test	
		L	I		
Sex	male	76	79	NS ¹⁾	
	female	22	23		
Age (years)	16~19	1		p=0.063 ²⁾	
	20~29	3	3		
	30~39	1	3		
	40~49	3	4		
	50~59	5	14		
	60~69	23	26		
	70~79	54	46		
	80~	8	6		
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	group 1	12	16	NS ³⁾
		group 2	7	7	
		group 3	15	15	
		group 4	19	16	
	polymicrobial infection	group 5	17	18	
		group 6	28	30	
Grade of pyuria	± (5~9 cells/HPF)	4	2	NS ³⁾	
	+ (10~29 cells/HPF)	17	16		
	++	28	23		
	+++	49	61		
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10 ⁴	10	10	NS ³⁾	
	10 ⁵	19	25		
	10 ⁶	19	20		
	10 ⁷	50	47		
Underlying disease	neurogenic bladder	14	9	NS ³⁾	
	benign prostatic hypertrophy	26	24		
	urethral stricture, ureteral stricture	2	7		
	tumor, cancer	27	25		
	calculus	7	15		
	others	22	22		
Symptom	+	28	27	NS ³⁾	
	-	70	75		

¹⁾Fisher's test, ²⁾U test, ³⁾ χ^2 test, NS: not significant

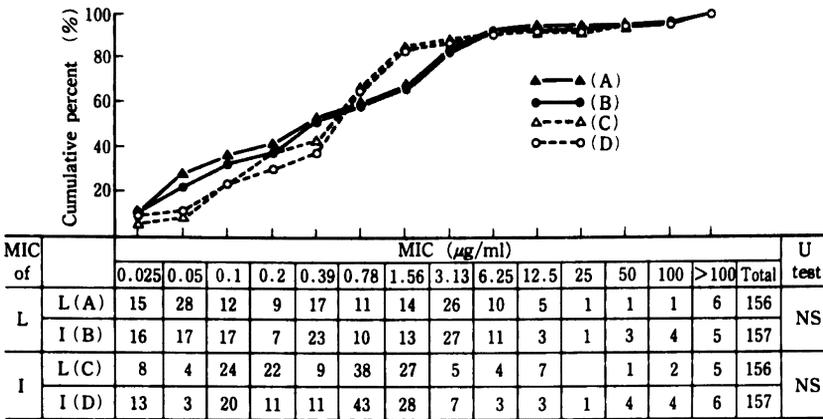


Fig. 1. MIC distribution for clinical isolates (10⁴ CFU/ml).

Table 4. MICs of biapenem and imipenem for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC ₁₀	MIC ₉₀	Geometric mean MIC	Mode	U test
								(μg/ml)
GPB ^{a)}	132	BIPM	≤0.025~>100	3.13	100	3.0	3.13	p<0.01
		IPM	≤0.025~>100	0.78	100	1.3	0.78	
GNR ^{b)}	181	BIPM	≤0.025~>100	0.2	3.13	0.2	0.05	p<0.01
		IPM	≤0.025~>100	0.39	3.13	0.5	1.56	
Total	313	BIPM	≤0.025~>100	0.39	6.25	0.6	3.13	NS
		IPM	≤0.025~>100	0.78	12.5	0.7	0.78	

^{a)}GPB: Gram-positive bacteria, ^{b)}GNR: Gram-negative rods, NS: not significant
BIPM: biapenem, IPM: imipenem

れに関しても両群間に有意差を認めなかった。

4. 分離菌に対する MIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中から分離されたグラム陽性菌 132 株とグラム陰性菌 181 株に対する両剤の MIC は、Table 4 に示したようにグラム陽性菌に対しては IPM が有意に優れており、逆にグラム陰性菌に対しては BIPM が有意に優れていたが、分離菌全体に対する MIC では両剤間に有意差を認めなかった。また両剤ともにグラム陰性菌に対する MIC が、グラム陽性菌に対する MIC より優れていた。

5. 臨床効果

1) 総合臨床効果

UTI 薬剤評価基準に従って判定した総合臨床効果は、Table 5 に示したように L 群の 98 例では著効 30 例 (30.6%)、有効 51 例 (52.0%)、著効と有効をあわせた有効率 (以下有効率) は 82.7%、I 群の 102 例では著効 29 例 (28.4%)、有効 50 例 (49.0%)、有効

率 77.5% であり、両群間に有意差は認めなかった。

これを UTI 疾患病態群毎に比較した場合、いずれの病態群においても有意差を認めず、また単数菌感染例と複数菌感染例に分けて比較した場合、カテーテル留置症例と非留置症例に分けて比較した場合にも、いずれも両群間に有意差は認めなかった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿に対する効果と細菌尿に対する効果との関係は、Table 6 に示したように膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果のいずれに関しても両群間に有意差を認めなかった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 7 に示したように、L 群から分離された 163 株中 147 株 (90.2%)、I 群から分離された 161 株中 139 株 (86.3%) が消失したが、細菌消失率に関して両群間に有意差を認めなかった。

これをグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて比較した場合にも、いずれの消失率に関しても両群間に有意

Table 5. Overall clinical efficacy related to the type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients	Excellent (%)	Moderate (%)	Poor (%)	Overall efficacy rate (%)	Fisher's test	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	L	12	4 (33.3)	5 (41.7)	3 (25.0)	75.0	NS	
		I	16	4 (25.0)	5 (31.3)	7 (43.8)	56.3		
	group 2 (post-prostatectomy)	L	7		5	2	-	NS	
		I	7		6	1	-		
	group 3 (upper UTI)	L	15	8 (53.3)	7 (46.7)		100	NS	
		I	15	4 (26.7)	8 (53.3)	3 (20.0)	80.0		
	group 4 (lower UTI)	L	19	9 (47.4)	9 (47.4)	1 (5.3)	94.7	NS	
		I	16	8 (50.0)	6 (37.5)	2 (12.5)	87.5		
subtotal		L	53	21 (39.6)	26 (49.1)	6 (11.3)	88.7	NS	
		I	54	16 (29.6)	25 (46.3)	13 (24.1)	75.9		
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	L	17	4 (23.5)	9 (52.9)	4 (23.5)	76.5	NS	
		I	18	3 (16.7)	11 (61.1)	4 (22.2)	77.8		
	group 6 (no indwelling catheter)	L	28	5 (17.9)	16 (57.1)	7 (25.0)	75.0	NS	
		I	30	10 (33.3)	14 (46.7)	6 (20.0)	80.0		
	subtotal		L	45	9 (20.0)	25 (55.6)	11 (24.4)	75.6	NS
			I	48	13 (27.1)	25 (52.1)	10 (20.8)	79.2	
Total		L	98	30 (30.6)	51 (52.0)	17 (17.3)	82.7	NS	
		I	102	29 (28.4)	50 (49.0)	23 (22.5)	77.5		

NS: not significant

Table 6. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Treatment group					
Eliminated	L	30	13	27	70 (71.4%)	
	I	29				10
Decreased	L		1	2	3 (2.9%)	
	I					
Replaced	L	5	6	5	16 (16.3%)	
	I	4				2
Unchanged	L	2	3	7	12 (12.2%)	
	I					4
Effect on pyuria	L	37 (37.8%)	22 (22.4%)	39 (39.8%)	Patient 98	
	I	33 (32.4%)				17 (16.7%)
Excellent	L	30 (30.6%)	Overall efficacy rate L group 81/98 (82.7%) I group 79/102 (77.5%)			
	I	29 (28.4%)				
Moderate	L	51 (52.0%)	U test effect on pyuria: NS effect on bacteriuria: NS			
	I	50 (49.0%)				
Poor	L	17 (17.3%)				
	I	23 (22.5%)				

NS: not significant

Table 7. Bacteriological response to the treatment

Isolate		L			I			Fisher's test
		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted ^{a)}	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted ^{a)}	
GPB ^{c)}	<i>S. aureus</i>	3	3		1	1		—
	MRSA ^{b)}	1	1		3	2	1	—
	<i>S. epidermidis</i>	7	7		9	7	2	—
	<i>S. haemolyticus</i>	2	2		6	5	1	—
	<i>S. warneri</i>				3	3		—
	<i>S. simulans</i>	1		1	4	4		—
	<i>Staphylococcus</i> spp.	2	2		2	2		—
	<i>Streptococcus</i> spp.	1	1		4	3	1	—
	<i>E. faecalis</i>	39	35 (89.7)	4	34	31 (91.2)	3	NS
	<i>E. faecium</i>	6	1	5	4	2	2	—
	<i>C. xerosis</i>	1	1		1	1		—
subtotal		63	53 (84.1)	10	71	61 (85.9)	10	NS
GNR ^{d)}	<i>E. coli</i>	25	25 (100)		14	13 (92.9)	1	NS
	<i>C. freundii</i>	5	4	1	6	4	2	—
	<i>C. diversus</i>				3	3		—
	<i>K. pneumoniae</i>	8	8		4	4		—
	<i>Klebsiella</i> spp.	4	4		2	2		—
	<i>E. cloacae</i>	6	6		5	5		—
	<i>Enterobacter</i> spp.	1	1		3	3		—
	<i>S. marcescens</i>	8	8		8	7	1	—
	<i>Serratia</i> spp.				1		1	—
	<i>P. aeruginosa</i>	26	22 (84.6)	4	23	16 (69.6)	7	NS
	<i>P. cepacia</i>				1	1		—
	<i>Acinetobacter</i> spp.	8	8		8	8		—
	<i>A. faecalis</i>	3	3					—
	<i>F. indologenes</i>				2	2		—
	<i>P. mirabilis</i>	2	1	1	2	2		—
	<i>P. vulgaris</i>	1	1		3	3		—
	<i>Providencia</i> spp.	1	1		1	1		—
<i>M. morgani</i>	1	1		3	3		—	
GNF-GNR ^{e)}	1	1		1	1		—	
subtotal		100	9 (94.0)	6	90	78 (86.7)	12	NS
Total		163	147 (90.2)	16	161	139 (86.3)	22	NS

^{a)}regardless of bacterial count, ^{b)}MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. ^{c)}GPB: gram-positive bacteria, ^{d)}GNR: gram-negative rods, ^{e)}GNF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods, NS: not significant

差を認めなかったが、グラム陽性菌の消失率はI群においてわずかに高く、逆にグラム陰性菌の消失率はL群においてわずかに高かった。

また菌種毎に比較した場合にも、検定可能ないずれの菌種の消失率に関しても有意差を認めなかったが、*E. faecalis*の消失率はL群で39株中89.7%、I群で34株中91.2%、また*P. aeruginosa*の消失率はL群で26株中84.6%、I群で23株中69.6%であった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 8に示した

が、両群ともにMICと細菌消失率の間に明確な関係は認められなかった。

3) 投薬後出現細菌

投薬後出現細菌はTable 9に示したように、L群では26例(26.5%)から32株、I群では19例(18.6%)から23株が分離されたが、投薬後出現細菌を認めた症例の頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。また出現菌種の内訳に関して有意差を認めず、両群ともに*Xanthomonas maltophilia*, Yeastの頻度が高

Table 8-1. Relation between MIC and bacteriological response (no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total (eradication rate, %)				
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	100	>100	Not done
<i>S. aureus</i>	L			2/2	1/1												3/3
	I	1/1															1/1
MRSA ^{a)}	L							1/1									1/1
	I									1/1							2/3
<i>S. epidermidis</i>	L		2/2			2/2	2/2	1/1		1/1							7/7
	I		1/2			1/1	1/1	1/1	1/1	1/1					0/1		7/9
<i>S. haemolyticus</i>	L							2/2									2/2
	I	1/1		1/1	0/1					1/1	2/2						5/6
<i>S. warneri</i>	L																3/3
	I	1/1								1/1	1/1						3/3
<i>S. simulans</i>	L																0/1
	I	2/2	1/1							1/1							4/4
<i>Staphylococcus</i> spp.	L		1/1							1/1					1/1		2/2
	I	1/1															2/2
<i>Streptococcus</i> spp.	L																1/1
	I	3/4															3/4
<i>E. faecalis</i>	L					1/1	13/13	14/16	5/7	2/2							35/39 (89.7)
	I					24/27	5/5	2/2									31/34 (91.2)
<i>E. faecium</i>	L		0/1							0/1							1/6
	I													1/4			2/4
<i>C. zerevis</i>	L																1/1
	I	1/1								1/1							1/1
Subtotal	L		3/3	2/3	1/1	2/2	3/3	13/13	16/18	6/8	2/3	1/1	1/1	0/1	2/5	1/1	53/63 (84.1)
	I	10/11	1/1	2/3	0/1	1/1	25/28	6/6	3/3	1/1	1/1	1/1	4/4	3/4	3/5	0/1	61/71 (85.9)
<i>E. coli</i>	L	13/13	11/11														25/25 (100)
	I	1/1	1/1	8/9	2/2			1/1									13/14 (92.9)
<i>C. freundii</i>	L		3/3														4/5
	I					1/2	2/3	1/1	1/2								4/6

^{a)}GPB: gram-positive bacteria, ^{b)}MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ^{c)}GNR: gram-negative rods, ^{d)}GNF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

Table 8-2. Relation between MIC and bacteriological response (no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total (eradication rate, %)			
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	>100	Not done
<i>C. diversus</i>	L																
	I			3/3													3/ 3
<i>K. pneumoniae</i>	L		5/5	1/1													8/ 8
	I		4/4														4/ 4
<i>Klebsiella</i> spp.	L		1/1	2/2													4/ 4
	I			1/1													2/ 2
<i>E. cloacae</i>	L		5/5	1/1													6/ 6
	I			2/2	1/1	1/1	1/1										5/ 5
<i>Enterobacter</i> spp.	L		1/1														1/ 1
	I		1/1		1/1	1/1											3/ 3
<i>S. marcescens</i>	L									2/2		5/5	1/1				8/ 8
	I			1/1	2/2	2/3	1/1										7/ 8
<i>Serratia</i> spp.	L																
	I															0/1	0/ 1
<i>P. aeruginosa</i>	L		1/1	3/3	10/11	5/6	1/1		0/1	2/2							22/ 26 (84.6)
	I		0/1		5/5	8/14	2/2		1/1								16/ 23 (69.6)
<i>P. cepacia</i>	L												1/1				1/ 1
	I																
<i>Acinetobacter</i> spp.	L		1/1	2/3	1/1				3/3								8/ 8
	I		1/1	4/4	1/1	1/1			1/1								8/ 8
<i>A. faecalis</i>	L			1/1	2/2												3/ 3
	I																
<i>F. indologenes</i>	L																
	I				0/1			1/1						1/1			2/ 2
<i>P. mirabilis</i>	L																1/ 2
	I					1/1	1/1										2/ 2
<i>P. vulgaris</i>	L					1/1											1/ 1
	I					1/1	1/1	1/1									3/ 3

GNR^{c)}

^aGPB: gram-positive bacteria, ^bMRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ^cGNR: gram-negative rods, ^dGNF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

Table 8-3. Relation between MIC and bacteriological response (no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											Total (eradication rate, %)				
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	100	>100	Not done
<i>Providencia</i> spp.	L				1/1												1/1
	I																1/1
<i>M.morganii</i>	L				1/1												1/1
	I						1/1	1/1	1/1	1/1							3/3
GNF-GNR ^{a)}	L																1/1
	I																1/1
Subtotal	L	15/15	25/25	9/9	6/8	13/15	7/8	1/1	8/8	1/2	2/2						94/100 (94.0)
	I	2/2	2/2	15/17	10/10	9/10	14/15	15/22	4/4	2/2	2/2						78/90 (86.7)
Total	L	15/15	28/28	11/12	7/9	15/17	10/11	14/14	24/26	7/10	4/5	1/1	1/1	0/1	3/6	7/7	147/163 (90.2)
	I	12/13	3/3	17/20	10/11	10/11	39/43	21/28	7/7	3/3	3/3	1/1	4/4	3/4	4/6	2/4	139/161 (86.3)

^{a)}GPB: gram-positive bacteria, ^{b)}MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ^{c)}GNR: gram-negative rods, ^{d)}GNF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

かったが、L群においては *Enterococcus faecium* の頻度も高かった。

4) 担当医師が判定した臨床効果

担当医師が判定した臨床効果は、Table 10 のように両群間に有意差を認めず、有効率はL群で81.6%、I群で81.4%であり、UTI薬効評価基準により判定した際の有効率とほぼ同等であった。

6. 安全性

自・他覚的副作用はTable 11のように、L群の107例中2例(1.9%)に3件、I群の112例中2例(1.8%)に4件認められたが、その発現率に関して両群間に有意差を認めなかった。

副作用の内容は、L群では1例が発疹と痒痒感、他の1例が発疹で、その程度はともに重度であり、2例とも投薬を中止し、中止後は比較的速やかに症状が消失している。一方I群では1例が嘔気、嘔吐、食欲不振で、その程度は中等度、投薬を中止し症状は消失しており、他の1例は嘔気で、程度は軽度、投薬は継続しているが投薬終了後症状は消失している。

臨床検査値の異常変動はTable 12のように、L群では105例中10例(9.5%)に20件、I群では109例中8例(7.3%)に17件認められたが、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。異常の内容は両群ともにGOT、GPTの上昇が主体であったが、いずれも軽度の変動であり、また追跡調査が可能であった症例においてはいずれも一過性の変動であった。

概括安全度はTable 13のように両群間に有意差を認めず、「安全」と「ほぼ安全」をあわせた安全率は両群ともに96.2%であった。なおL群において安全性に「問題あり」と判定された1例は、重度の発疹と痒痒感が出現し、投薬を中止した症例であった。

7. 有用性

有用性はTable 14のように両群間に有意差を認めず、その中央値はL群で84.0、I群で82.0であった。

III. 考 察

投薬前の尿中から分離された細菌に対する両剤のMICを比較した成績では、BIPMはグラム陽性菌に対しては平均1.3管IPMに劣るものの、グラム陰性菌に対しては平均1.3管IPMより優れており、BIPMは抗菌力の点からはグラム陰性菌に対する抗菌力が増強されたことに特徴があると考えられた。特に *P. aeruginosa* に対しては、IPMのMIC₅₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀が6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対し、BIPMではMIC₅₀が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ と

Table 9. Strains appearing after treatment

Isolates ^{a)}		No. of strains (%)		χ^2 test
		L	I	
GPB ^{c)}	MRSA ^{b)}		1	NS
	<i>S. epidermidis</i>		1	
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1	
	<i>S. saprophyticus</i>		1	
	<i>S. warneri</i>		2	
	<i>S. capitis</i>	1		
	<i>E. faecalis</i>		2	
	<i>E. faecium</i>	10	2	
	<i>E. avium</i>	2		
subtotal		14 (43.8)	10 (43.5)	
GNR ^{d)}	<i>P. rettgeri</i>		1	NS
	<i>X. maltophilia</i>	6	4	
	<i>F. indologenes</i>	3	1	
	<i>A. faecalis</i>		1	
subtotal		9 (28.1)	7 (30.4)	
Yeast		9 (28.1)	6 (26.1)	—
Total		32 (100)	23 (100)	NS
No. of patients in whom strains appeared/total no. of patients (%)		26/98 (26.5)	19/102 (18.6)	NS

^{a)}regardless of bacterial count, ^{b)}MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,

^{c)}GPB: gram-positive bacteria, ^{d)}GNR: gram-negative rods, NS: not significant

Table 10. Clinical efficacy as assessed by the attending physician

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	U test
L	98	41 (41.8)	39 (39.8)	6 (6.1)	12 (12.2)	81.6	NS
I	102	33 (32.4)	50 (49.0)	13 (12.7)	6 (5.9)	81.4	

NS: not significant

良好であり、このことは、複雑性尿路感染症の原因菌としていまなお *P. aeruginosa* の頻度が高く、今回の検討でも約15%を占めていたことを考えると、BIPMの大きな特徴として挙げる事ができよう。

今回の検討で得られた総合臨床効果は、L群で82.7%、I群で77.5%の有効率であり。両群間に有意差を認めなかった。しかし背景因子の検討において、L群の年齢分布が高齢者側に偏っていた ($p < 0.1$)。一般に高齢者の複雑性尿路感染症では抗生物質に対する反応が若干低下する傾向があり¹⁰⁾、したがってL群に不利な偏りと思われるが、念のため総合臨床効果について Breslow-Day の検定を行ったところ、3因

子交互作用が認められた。そこでさらに総合臨床効果を各年齢層別に検討した結果、この年齢の偏りは両群の総合臨床効果に影響していないものと判断された。

対照薬として用いた IPM/CS の複雑性尿路感染症に対する有効率は、開発時の比較試験¹¹⁾では108例中74.1%、panipenem/betamipron 開発時の比較試験⁷⁾の対照薬として用いられた際には99例中79.8%、meropenem 開発時の比較試験⁶⁾の対照薬として用いられた際には74例中81.1%と報告されており、今回の成績はこれらの成績に近似しており、ほぼ妥当な成績が得られたと考えられる。

L群の成績をUTI疾患病態群別に比較した場合、

Table 11. Clinical adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	Sex	Type of reaction	Day of appearance	Administration of test drug	Treatment	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Fisher's test
L	62	M	eruption itching	1	withdrawn	betamethasone sodium phosphate	##	definite	2/107 (1.9)	NS
	80	M	eruption	1	withdrawn	hydrocortisone sodium succinate stronger Neo-Mino phagen C	##	definite		
I	56	F	nausea vomiting anorexia	starting	withdrawn	none	+	definite	2/112 (1.8)	
	76	M	nausea	3	continued	none	+	possible		

NS: not significant

Table 12. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age (yr)	Sex	Items and changes in abnormal values	Incidence (%)	Fisher's test
L	70	M	GOT (18→43→17*), GPT (14→55→24*), Al-p (65→180→112*), γ -GTP (16→85→49*)	10/105 (9.5)	NS
	70	M	BUN (19.6→28.3)		
	35	F	LDH (281→618)		
	75	M	Nc (% 59.9 →79.0), Ly (% 28.0→8.7)		
	75	M	Eo (% 4.2→11.1)		
	76	M	GPT (38→49→32*)		
	52	F	GPT (11→60→17*), Al-p (6.1→16.1→8.7*), γ -GTP (13→137→51*), LAP (45→119→65*)		
	44	F	GPT (64→83→15*), Al-p (203→324→170*), γ -GTP (99→180→96*), LAP (56→81→44*)		
	63	F	Eo (% 11.1→23.0)		
62	M	GPT (40→67)			
I	82	M	GOT (49→101→15*), GPT (40→66→11*), LDH (236→386→183*)	8/109 (7.3)	NS
	67	M	WBC (5,600→3,200), Ba (% 0.9→2.5), Ly (% 24.8→45.1), Pt (29.6→19.2)		
	72	M	GOT (25→48), GPT (33→45)		
	76	M	GPT (40→128→50*)		
	49	M	GPT (31→48→35*), Urobilinogen (\pm → \ddagger → \pm *)		
	60	M	Eo (% 2.0→10.0)		
	67	M	BUN (18.4→27.7→19.6*), Cr (1.2→2.0→1.3*)		
49	M	WBC (3,800→2,700→4,800*), Eo (% 4→13→4.6*)			

*follow-up results, NS: not significant

Table 13. Global safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	U test
L	105	94 (89.5)	7 (6.7)	3 (2.9)	1 (1.0)	NS
I	105	97 (92.4)	4 (3.8)	4 (3.8)	0	

NS: not significant (%)

Table 14. Clinical value

Treatment group	No. of patients	Score (mm)										Median	U test
		100~91	90~81	80~71	70~61	60~51	50~41	40~31	30~21	20~11	10~0		
L	99	30 (30.3)	26 (26.3)	19 (19.2)	7 (7.1)	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	84.0	NS
I	96	34 (35.4)	20 (20.8)	16 (16.7)	12 (12.5)	6 (6.3)	1 (1.0)	1 (1.0)		4 (4.2)	2 (2.1)	82.0	

NS: not significant (%)

有効率が比較的低かった第2群で7例中5例、第1群と第6群で75.0%、第5群で76.5%であり、これら比較的難治な病態群に対しても相応の臨床効果を示しており、したがってBIPMは難治な病態群を含めて、幅広く複雑性尿路感染症の治療に用い得る薬剤であると考えられる。

細菌学的効果においても、細菌消失率はL群で90.2%、I群で86.3%と有意差を認めず、またいずれの菌種の消失率に関しても有意差を認めなかったが、グラム陰性菌全体としての消失率はL群が94.0%、I群が86.7%と、L群においてわずかに高く、特に*P. aeruginosa*の消失率はL群で84.6%、I群で69.6%であり、これらの成績は抗菌力におけるBIPMの特徴をよく反映したものである。

一方副作用に関しては、両群の自・他覚的副作用の発現率に有意差を認めず、L群における発現率1.9%は、BIPMの一般臨床試験¹²⁾における1,340例中の2.2%とほとんど同等であり、また臨床検査の異常値発現頻度においても両群間に有意差を認めず、いずれも軽度かつ一過性の変動であることから、本剤は副作用の少ない、安全な薬剤であると思われた。

謝 辞

本研究に参加された研究施設および担当医師を以下に示し、深甚なる謝意を表します。

本研究に参加された研究施設および担当医師名(敬称略)
札幌医科大学泌尿器科:小谷典之, 王子総合病院泌尿

器科:林 謙治, 旭川赤十字病院泌尿器科:梅原次男, 三宅正文, 東京都立豊島病院泌尿器科:岸 洋一, 武蔵野赤十字病院泌尿器科:仁藤 博, 社会保険埼玉中央病院泌尿器科:石井泰憲, 東京慈恵会医科大学泌尿器科:清田 浩, 後藤博一, 斑目 旬, 東京慈恵会医科大学附属青戸病院泌尿器科:小野寺昭一, 五十嵐宏, 東京共済病院泌尿器科:西古 清, 東海大学医学部泌尿器科:白井幸男, 東海大学医学部附属大磯病院泌尿器科:岡田敬司, 稲土博右, 金沢大学医学部泌尿器科:越田 潔, トヨタ記念病院泌尿器科:前田真一, 高山赤十字病院泌尿器科:武田明久, 岐阜赤十字病院泌尿器科:藤廣 茂, 藤田保健衛生大学泌尿器科:柳岡正範, 国家公務員等共済組合連合会立川病院泌尿器科:藤岡俊夫, 塚本拓司, 日野市立総合病院泌尿器科:青木清一, 平塚市民病院泌尿器科:堀場優樹, 静岡赤十字病院泌尿器科:置塩則彦, 愛知県済生会病院泌尿器科:浅野晴好, 神戸大学医学部泌尿器科:長久裕史, 松井 隆, 神鋼病院泌尿器科:山中 望, 川端 岳, 下垣博義, 関西労災病院泌尿器科:広岡九兵衛, 島谷昇, 武中 篤, 赤穂市民病院泌尿器科:中西建夫, 兵庫県立柏原病院泌尿器科:松下全巳, 岡山大学医学部泌尿器科:渡辺豊彦, 上原慎也, 津山中央病院泌尿器科:赤枝輝明, 玉野市立玉野市民病院泌尿器科:片山泰弘, 鳥取市立病院泌尿器科:早田俊司, 社会保険広島市民病院泌尿器科:城仙泰一郎, 宇壁 智, 呉共済病院泌尿器科:光畑直喜, 徳島大学医学部泌尿器科:上間健造, 高松赤十字病院泌尿器科:湯浅 誠, 阿南医師

会中央病院泌尿器科: 小川 功, 九州大学医学部泌尿器科: 久保周太, 原三信病院泌尿器科: 原 三信, 山口秋人, 九州労災病院泌尿器科: 伊東健治, 鹿児島大学医学部泌尿器科: 後藤俊弘, 串間市国民健康保険病院泌尿器科: 牧之瀬信一, 永山一浩, 鹿児島県立大島病院泌尿器科: 西山賢龍

文 献

- 1) 西野武志: 新薬シンポジウム, L-627, II 抗菌力。第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 神戸, 1993
- 2) Hikita M, Kawashima K, Yoshida M, Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex, *J Antimicrob Chemother* 30: 129~134, 1992
- 3) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T, Tasaka K: Comparative Study of Certain Antibiotics on Epileptogenic Property, Including (1Rpi, 5S, 6S)-2-[(6,7-Dihydro-5H-pyrazolo [1,2-a] [1,2,4] triazolium-6-yl)] thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl-1-methyle-carbapenem-3-carboxylate (LJC10627), a Carbapenem Antibiotic with Broad Antimicrobial Spectrum. *J Pharmacobio-Dyn* 14: 509~517, 1991
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K, Nagashima S, Inaba H, Nakao M, Kosuge K, Kitamura M, Sasaki T: Phase 1 study of

L-627, Biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 31 (2): 70~76, 1993

- 5) 河田幸道, 他 (7 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する biapenem の臨床用量の検討。 *Chemotherapy* 42: 1114~1127, 1994
- 6) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。 *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 7) 熊澤浄一, 他 (14 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する panipenem/betamipron (PAPM/BP) と imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床第三相比較試験。 *西日泌尿* 54: 254~271, 1992
- 8) 熊澤浄一, 他 (4 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Meropenem の臨床評価。—Imipenem/cilastatin sodium を対照とした二重盲検比較試験。 *西日泌尿* 54: 954~969, 1992
- 9) 日本化学療法学会: 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 10) 河田幸道: 特薬/高齢者感染症の治療 尿路感染症。 *Geriat Med* 26: 1485~1489, 1988
- 11) 河田幸道, 他 (27 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Cefoperazone の比較検討。 *Chemotherapy* 34: 536~560, 1986
- 12) 那須 勝: 新薬シンポジウム, L-627, IV, 臨床 4. 副作用。第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 神戸, 1993

Comparative study on biapenem and imipenem/cilastatin
in complicated urinary tract infection

Yukimichi Kawada and Takashi Deguchi

Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu-shi 500, Japan

Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College

Yoshio Aso and Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Toyohei Machida

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

Isao Saitoh

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Nobuo Kawamura

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

Keizo Suzuki

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Haruo Hisazumi*

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Yorio Naide

Department of Urology, Fujita Health University, School of Medicine

Shutaro Mizutani

Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon

Department of Urology, Okayama University, Medical School

Susumu Kagawa

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Mitsuo Kaku

Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

*Present address: Kanazawa Institute of Technology

A double-blind comparison of biapenem (BIPM), a new parenteral carbapenem, and imipenem/cilastatin (IPM/CS) was carried out in the treatment of complicated urinary tract infection. Patients were randomly assigned to receive either 300 mg b.i.d. of BIPM or 500 mg/500 mg b.i.d. of IPM/CS for 5 days by intravenous drip infusion. All patients were shown to have pyuria of at least 5 WBC per high power field, bacteriuria of at least 10^4 CFU per ml of urine and identifiable underlying urinary tract disease. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee as "excellent," "moderate" or "poor." Of the 200 patients evaluated for clinical efficacy, 98 patients received BIPM and 102 received IPM/CS. No significant differences were observed in the background characteristics between the two treatment groups except that the age distribution in the BIPM group was higher than that in the IPM/CS group ($p < 0.1$). The overall efficacy rate was 82.7% in the BIPM group and 77.5% in the IPM/CS group. The difference was not statistically significant. The bacteriological eradication rate was 90.2% of 163 strains in the BIPM group and 86.3% of 161 strains in the IPM/CS group, the difference being not statistically significant. Clinical adverse reactions were experienced in 1.9% of 107 patients in the BIPM group and in 1.8% of 112 patients in the IPM/CS group. Laboratory adverse reactions were observed in 9.5% of 105 patients in the BIPM group and in 7.3% of 109 patients in the IPM/CS group, with no significant differences regarding the incidences of either clinical or laboratory adverse reactions. Global safety and clinical value were not significantly different between the two treatment groups. From the results obtained in this study, we concluded that treatment of complicated urinary tract infection with 300 mg b.i.d. of BIPM is as effective and well tolerated as that with 500 mg/500 mg b.i.d. of IPM/CS.