

いことが指摘されている。従来の薬剤による多剤併用はアルキル化剤単独と比較して治療上の利点はほとんどなかったと結論されてもよいであろう。

最近では DDP を主体とする併用療法が新たな探究の中心となっている。われわれは DDP, Adriamycin, EX の三者併用を主として従来の薬剤に不応となった再発例, 10 例に試みた。放射線療法の既往による骨髄抑制のため充分量を投与できなかった症例を除くと 5 例中全例に有効であり, うち 2 例は CR を 6, 13 か月, 1 例は CR に近い状態を 16 か月維持し現在に至っている。外国で行なわれている多数例による trial では現在中間成績が発表されているが, 従来の多剤併用より一段と高い有効率が報告されており, 将来長期生存率の向上が達成されるか否か注目されている。より多数例に初回治療として適用する価値があると考えられるが, 投与量, 投与期間など, 副作用と効果のかね合いで, 今後検討すべき問題が多い。

子宮頸癌の初回治療では臨床的にみた病巣占居部位はほとんどの症例で骨盤内に局限しており, 手術もしくは放射線の適応領域内である。稀に遠隔転移のある進行症例があっても, 骨盤内の病巣が制御できなければ, 出血, 感染, 腎不全などを合併しているために, 化学療法を充分に行なうことができない。

初回治療時における手術, 放射線の補助としての化学療法は国立病院共同研究の 20 年の蓄積がある。MMC, EX, 5-FU, BLM, などが使用されたが, 化療群との間に生存率の差は認められなかった。

再発, 転移に対しては, 手術, 放射線の適応のない場合は化学療法が行なわれる。現在普及している制癌剤はどれも 10~30% 程度の response rate が報告されている。

子宮頸癌の再発例は既に初回治療時に大量の照射を受けている場合が多く, また局所再発を伴っている場合は感染や腎機能低下があるために多剤併用などの強力な化学療法の適応とならず, 少量, 短期間の姑息的治療法となることが多い。

原発巣が制御されている症例のなかで, 転移が肺にあって効果判定が容易な症例について, MMC による化学療法の効果を検討してみた。転移が肺だけに限定している場合は response が起こりやすく, また responder の延命効果も認められたが, 転移が他臓器にも及んでいる場合は response rate も低く, また response の持続も短いために延命に貢献できないことが観察された。転位部位が局限した全身状態のよい遠隔転移例では, 少量短期間の化学療法でも延命を期待することができるといえよう。なかには 10 年以上完全寛解を維持し続け現在

に至っている症例も 2 例あることは, 全再発化療例の 1% にも満たないとはいえ, 特記すべきことと思われる。

新薬シンポジウム

Ro13-9904 (Ceftriaxone)

1. 開発の経緯

高野 宏一

日本ロシュ

Ro 13-9904 (Ceftriaxone) は 1978 年, スイスの F. Hoffmann-La Roche 社の R. REINER らによって合成された注射用の cephalosporin 系抗生物質で, 3 位側鎖に新規の triazin 環を有している。1978 年より日本で本剤の基礎的検討が開始され, 1980 年 11 月より phase I study が, 翌年 6 月より early phase II study が行なわれ, さらに, 同年 9 月より全国規模の研究会在が組織され, 基礎的ならびに臨床的検討が続けられ現在に至っている。

以下に, 現在までに実施された毒性試験の結果を簡単に述べる。

1) 急性毒性試験; マウス, ラットに静脈内投与した場合の LD₅₀ 値はそれぞれ 3,000, 2,175 mg/kg であった。

2) 亜急性毒性試験; ラット 4 週間, イヌ 4 週間および 5 週間, ヒヒ 4 週間投与試験を行なった結果, ラット 4 週間投与の 125, 600 mg/kg 群で盲腸の肥大が, イヌ 4 週間投与の 150, 400 mg/kg 群で胆のう内に本剤の Ca 塩生成が認められた。一方, イヌ 5 週間およびヒヒ 4 週間投与では著変は認められなかった。

3) 慢性毒性試験; マウス, ラットおよびイヌの 13 週間, およびヒヒ 26 週間投与試験を行なった結果, ラットでは全投薬群に盲腸の肥大が, イヌ 13 週間投与の 240 mg/kg 群およびヒヒ 26 週間投与の 400, 700 mg/kg 群で胆のう内に本剤の Ca 塩生成が認められた。

4) 生殖試験; 主にラットを用いて Seg I, Seg II, Seg III の試験を行なった。その結果, ラットの親動物で盲腸の肥大が認められた以外は胎児, 新生児 F₁ および F₂ に著変は認められなかった。

2. 細菌学的検討

三橋 進

群馬大学微生物学教室

全国 43 の研究機関で検討された Ceftriaxone の *in vitro* および *in vivo* における抗菌力の成績を総括して報告する。

1. 抗菌スペクトラムおよび臨床分離株の感受性分布
Ceftriaxone は、グラム陽性およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は CTX, CMX と同等もしくは、やや優れていた。

特にグラム陰性菌においては、Indole 陽性および陰性の *Proteus* 属、*H. influenzae* などに著しく優れた抗菌活性を示すとともに、さらに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. aerogenes* などの菌種に対しても非常に強い抗菌力を示した。グラム陽性菌に対しては CTX 並みの抗菌力で CPZ よりやや劣っていたが *S. aureus* に対しては、低い MIC 値で発育を阻止していた。また、嫌気性菌に対しては、CTX と同様に *B. fragilis*, *C. difficile* にやや弱い抗菌力を示したが、*Peptococcus* など、他の嫌気性菌に対しては強い抗菌力を示した。

2. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

培地、pH、馬血清添加、接種菌量による本剤の抗菌力への影響で問題となる変化は認められなかった。

3. 殺菌力

MIC 値と MBC 値との差および殺菌曲線から本剤はその作用が殺菌的であり、CTX と同等ないしやや優れた殺菌力を有していた。

4. β -lactamase に対する安定性

本剤は *P. vulgaris*, *P. cepacia*, *B. fragilis* 3 菌種の産生する Cefuroxime 分解酵素、いわゆる CXase に対してやや不安定であった以外は各種 CSase すべてに対して安定であった。また、各 type の PCase に対してもすべて安定であった。

5. Penicillin-binding proteins (PBPs) に対する親和性

E. coli の PBPs において、本剤は PBP-3, -1A, -1B, -2 の順に極めて高い親和性を示した。

6. *in vivo* マウス感染治療実験

E. coli, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. morgani*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* を感染菌としてマウス実験の感染症に対して、本剤は CTX, CMX, CPZ などと比較して最も優れた治療効果を示した。これは *in vitro* の成績から期待していた以上の良好な結果で、その half-life が極めて長いことと、その幅広い抗菌力と併せて *in vivo* での優れた抗菌力を示したものと考えられる。

3. 吸収・分布・代謝・排泄

嶋田 甚五郎

東京慈恵会医科大学第二内科

れた cephem 系抗生物質である。本剤の吸収・分布・代謝・排泄に関するわが国の検討は 31 機関によってなされた。ここにはそれらの成績を総括して報告する。

1. 濃度測定法

CTRX の体液、臓器組織内濃度測定は、1) bioassay 法 (検定菌に *E. coli* NIHJ JC-2 あるいは *B. subtilis* ATCC 6633 を用いて薄層カップ法、あるいは薄層ディスク法にて測定)、あるいは 2) 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法によりなされた。なお、両者の測定値には有意差はなかった。

2. 血中濃度

CTRX 0.5 g ならびに 1.0 g を健常成人志願者に one-shot 静注した際の経時的血中濃度推移を bioassay 法でみると、5 分後 140.0 \pm 10.0, 201.5 \pm 11.9, 30 分後 85.3 \pm 4.9, 127.6 \pm 4.4, 1 時間後 67.9 \pm 3.2, 105.7 \pm 3.7, 6 時間後 32.5 \pm 1.8, 50.2 \pm 2.7, 12 時間後 20.3 \pm 1.4, 27.8 \pm 1.5, 24 時間後 7.8 \pm 0.9, 12.9 \pm 1.3, さらに 48 時間後でも 1.4 \pm 0.3, 1.8 \pm 0.3 μ g/ml と測定可能であり、血中半減期 ($T/2$) は 7.40 \pm 0.38, 7.37 \pm 0.36 時間、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) 701 \pm 38.4, 1,046 \pm 45.5 μ g \cdot hr/ml と際立った薬動学値を示し、かつ明らかな dose-response が認められた。また、健常成人に CTRX 1 g を 12 時間ごとに 9 回静脈内投与した際の投与後 2 時間での平均血漿中濃度は 1 回目 103.2 μ g/ml, 9 回目 135.7 μ g/ml, 血中半減期は 1 回目 7.1 時間, 9 回目 6.4 時間であり、連投による蓄積性は認められなかった。

3. 尿中回収ならびに腎排泄機序

健常成人における尿中回収率の成績では、静注後 6 時間までに 30%, 12 時間までに 40%, 24 時間までに 50%, 48 時間までに約 60% であった。したがって、尿中有効濃度は長く持続し、0.5 g 1 回静注後 36~48 時間尿で 14.3 μ g/ml であった。

ビーグル犬ならびに白色家兎を用いた stop-flow 法での CTRX の腎排泄機序は、両者間に種差が認められ、家兎では尿管からの分泌が主であり、ビーグル犬では糸球体濾過が中心であった。ヒトでは probenecid 併用により血中濃度ならびに尿中回収率に有意差がみられず、糸球体濾過が中心であることが示唆された。したがって、腎機能障害の程度に応じて $T/2$ は延長し、 C_{cr} 48 ml/min で 17.7 時間、 C_{cr} 34 ml/min で 21.2 時間であった。

4. 胆汁中排泄

^{14}C -CTRX 静脈注射後 96 時間までの糞中回収率は約 45% であり、本剤は胆汁中排泄率の高い cephem 剤であることが示唆された。

Ro 13-9904 (Ceftriaxone, CTRX) は静注用に開発さ

5. 臓器・組織への移行分布

1) 喀痰中濃度(ヒト): 気管支拡張症, 慢性気管支炎患者での喀痰中濃度は, 点滴(0.5g~1.0g)開始後2時間には1.0から2.45 µg/mlに達し, その有効性が示唆された。

2) 婦人科領域の臓器組織(ヒト)中へは最高血中濃度の33~46%と, 良好な移行がみられた。

3) 前立腺(ヒト): 前立腺液・血清百分率でみると, 0.5~1.6%と他のcephem剤に比べてやや低かった。

4) 扁桃(ヒト): 1g静注30分後に13.3 µg/g, 6時間後に3.3 µg/gと有効性が示唆された。

5) 髄液中移行(ウサギ): 実験的黄色ブドウ球菌髄膜炎の髄液移行は良好で, 100 mg/kg静注後75分に最高9.10 mg/mlに達し, その髄液・血清比百分率は7.78%であった。

6) 眼科領域の臓器組織(ウサギ)への移行は静注, 局所使用のいずれでも有効濃度に達した。

まとめ: Ceftriaxoneは90%と際立って高い血清蛋白結合率を有し, 血中半減期が7時間から8時間にも及び, しかも体内で代謝されない薬剤であり, 主に腎糸球体から濾過され, かつ胆汁中移行も高く, 各臓器組織や感染への移行も良好である。本剤は薬動力学的にみて, その有用性が期待される抗生物質である。

4. 内科領域

原 耕 平

長崎大学第二内科

内科系における36機関の協力を得て, Ceftriaxoneの治験を行なった。総症例数は523例であったが, 他の抗菌剤を併用したなどの除外例が15例, 対象外疾患や副作用による中止などで脱落したものが20例で, 497例が解析対象となった。男女比はほぼ同数で, 60歳以上の高齢者に使用したものが, その64.4%を占めた。

497例のうち, 筋注の2例を除いて, その大部分が1日投与量2.0g(236例)ないしは1.0g(211例), 1日2回または1回の静注か点滴で使用されていた。投与日数は8日~14日が最も多くその半数を占め, 次いで1週, 3週の順であった。

まず呼吸器系では, 上気道炎・気管支炎などの上部気道感染症に使用した20例では, 75.0%の有効率が得られた。慢性の下部気道感染症でも137例中104例に著効ないしは有効の成績が得られ, その有効率は75.9%と上気道の場合とほとんど変わらない成績で, 気管支拡張症を除けば, いずれも70%以上の極めてよい有効率を示した。肺実質の感染症である肺炎ないしは肺化膿症

では, 215例中166例(77.2%)が有効以上で, 膿胸ないしは胸膜炎の6例ではその半数に有効の成績が得られた。これら呼吸器感染症のすべてを基礎疾患があったものとなかったものに分けて成績を検討したところ, 基礎疾患があったものの有効率は71.9%と基礎疾患がなかった82.7%に比べかなり劣っていた。

内科系で使用された尿路感染症78例では, その67例(85.9%)に有効以上の成績が得られ, 特に急性のものは(93.1%), 慢性のもの(7.78%)に比べ, 極めて優れた成績が得られた。敗血症16例では68.8%, 肝・胆道感染症21例では90.4%の有効率が得られた。

分離菌別の細菌学的効果を見ると, グラム陽性菌での消失率84.7%よりグラム陰性菌での消失率89.7%が優れ, 本剤の幅広い抗菌力を反映していた。特に菌株数が多かったクレブシエラ, 大腸菌, ヘモフィリスに対する消失率はいずれも95%以上を占めたが, 緑膿菌の消失率は50.0%と劣っていた。これらの菌消失率を反映して, 分離菌別の臨床効果も, 大腸菌, クレブシエラ, ヘモフィリス感染例では, ブドウ球菌, 肺炎球菌感染例とともに, いずれも80~90%の有効率がみられた。

これらすべての臨床例で, 投与量別による効果の差はみられなかったが, 重症例では軽症例や中等症例に比べ, 臨床効果は劣っていた。以上を総合して, 本剤は内科系感染症に対しても極めて有用な抗生剤と思われた。

5. 外科領域

中山 一 誠

日本大学第三外科

新セファロsporin系抗生物質 Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904)の外科, 産婦人科, 耳鼻咽喉科, 眼科における臨床成績を報告する。

協力機関は外科9施設, 産婦人科4施設, 耳鼻咽喉科3施設, 眼科2施設の計18施設である。CTRXの投与例数は外科235例, 産婦人科34例, 耳鼻咽喉科102例, 眼科21例計392例である。そのうち解析対象例数は335例である。年齢, 性別分布は男性165例, 女性170例である。投与方法は, 静注50%, 点滴静注44%, その他が6%である。1日投与回数については, 1日2回投与が最も多く60%, 1回が34%, 3回2%, 4回2%, その他2%である。1日投与量については2gが最も多く57%, 1g32%, 0.5g3%, その他8%である。投与日数は, 4日までが29%, 5日が13%, 6~7日が28%, 8~14日が25%の順である。1日投与量別臨床効果は335例中, 著効37%, 有効48%で

有効率 85% である。各群における有効率は 0.5 g (89%), 1 g (87%), 2 g (84%), その他 (79%) である。

外科領域における疾患別臨床効果は、外科 84%, 産婦人科 94%, 耳鼻咽喉科 88%, 眼科 62% である。各疾患における臨床効果は外科では皮膚軟部組織感染症 85%, 術後感染症, 熱傷感染症 89%, 肝・胆道感染症 88%, 腹腔内感染症 76%, 腹膜炎 97%, 呼吸器感染症 67%, 尿路感染症 86%, 敗血症 14%, その他 50% で平均 84% の有効率を示した。

産婦人科における成績では子宮内感染 100%, 骨盤内感染 83%, 子宮付属器炎 100%, 膿瘍 100%, バルトリン腺膿瘍 100%, 腎盂腎炎 83% で平均 94% の有効率を示した。

耳鼻咽喉科では化膿性中耳炎 63%, 耳鼻瘻 100%, 腺窩性扁桃炎 100%, 扁桃周囲膿瘍 100%, カタル性アンギーナ 100%, 腺窩性アンギーナ 100%, 副鼻腔炎 50%, その他 77% で平均 88% の有効率を示した。

眼科では急性涙のう炎 75%, 角膜潰瘍 67%, 匍行性角膜潰瘍 43%, 化膿性虹彩毛様体炎 75%, 全眼球炎 50%, 眼窩感染症 100% で平均 62% の有効率を示した。

起炎菌別臨床効果は *S. aureus* の有効率 79%, *S. epidermidis* 73%, *S. pyogenes* 100% でありグラム陽性球菌の有効率は 85% である。グラム陰性桿菌では *E. coli* 92%, *K. pneumoniae* 75%, *E. cloacae* 71%, *P. aeruginosa* 50% で平均有効率は 78% である。また嫌気性菌に対する有効率は 88% を示した。一方混合感染については平均 88% であり, 外科系全体の分離菌別臨床効果は 84% である。

分離菌別細菌学的効果は *S. aureus* の消失率 83%, *S. epidermidis* 100%, *S. pyogenes* 100% でグラム陽性球菌の消失率は平均 89%, グラム陰性桿菌では, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter* はいずれも 100%, *E. cloacae* 83%, *P. pseudomonas* 属 50% であり平均 87%, 嫌気性菌は 80%, 混合感染では 79% で外科全体の分離菌別細菌学的効果は平均 84% である。

6. 泌尿器科領域

熊 沢 浄 一

佐賀医科大学泌尿器科

新セファロスポリン系注射用抗生物質 Ro 13-9904 (Ceftriaxone) を全国 12 機関とその関連病院泌尿器科において各種尿路感染症 253 例に投与した。主治医判定対象例は 235 例 (男 178 例, 女 57 例) であり, 総合臨床効果は著効 53 例, 有効 109 例, やや有効 20 例,

無効 53 例であり, 有効率は 69% となった。急性単性尿路感染症と性器感染症を合わせたものを軽症 (15 例) とし, 複雑性尿路感染症の単独菌感染でカテーテル非留置例を中等症 (94 例) とし, 複雑性尿路感染症のカテーテル留置例と混合菌感染例を合わせたものを重症 (126 例) として検討すると, 有効率は軽症 87%, 中等症 72%, 重症 64% と重症度の強いものほど低い値となっていた。1 日投与量別に臨床効果を検討すると, 1 g 投与例 (180 例) は 66%, 2 g 投与例 (55 例) は 80% の有効率となり, dose response を認める傾向を示した。なお投与方法は 148 例が one shot 静注, 86 例が点滴静注, 1 例がその併用であり, 投与回数は 1 日 0.5 g の 1 日 2 回が 71 例, 1 回 1 g の 1 日 1 回が 109 例, 1 回 1 g の 1 日 2 回が 51 例, 1 回 2 g の 1 日 1 回が 4 例で, 本剤の long active の特性を期待した 1 日 1 回投与も 113 例に施行されていた。2 g 1 回投与は重症例にのみ施行され有効率は 75%, 1 g 1 回投与は重症例に 54 例, 中等症例に 40 例, 軽症に 15 例施行され, 有効率はそれぞれ 61%, 78%, 87% であった。これに対し 1 日 2 回投与は 0.5 g 2 回投与は重症例に 39 例, 中等症例に 32 例施行され, 有効率は 56%, 59% であり, 1 g 2 回投与は重症例に 29 例, 中等症例に 22 例施行され, 有効率は 79%, 82% であった。症例数が若干異なるので断定はできないが, 1 日 1 回投与例も 1 日 2 回投与例に劣らない有効率であったことは銘記しておきたい。

細菌学的効果は *E. coli* (33 株) は 94%, *Citrobacter* (12 株) は 92%, *S. faecalis* (10 株) は 90%, *Serratia marcescens* (18 株) は 78% の消失率を認めたが *Pseudomonas aeruginosa* (34 株) は 38% と低値であり, 基礎的成績とよく一致した傾向を示していた。

UTI 薬効基準で判定 (214 例) すると第 1 群 (72 例) は 58%, 第 2 群 (20 例) は 80%, 第 3 群 (25 例) は 92%, 第 4 群 (42 例) は 64%, 第 5 群 (24 例) は 58%, 第 6 群 (27 例) は 70% の有効率を示しており, カテーテル留置例 (第 1, 5 群) がやや低い値であった。

7. 副作用

齋 藤 玲

北海道大学第二内科

Ro 13-9904 (Ceftriaxone) の副作用について, 66 研究機関よりの 1,177 症例について集計解析を行なった。

他の抗菌剤併用例など 23 例を除外し, 解析対象症例数は 1,154 例であった。副作用発現例数は 43 例, 3.7

%であった。領域別では内科 28/517, 外科 6/228, 産婦人科 1/34, 耳鼻咽喉科 0/102, 眼科 0/21, 泌尿器科 8/252 であった。副作用の種類では, 発疹 13 例, 発熱 4 例などアレルギー症状が 21 例, 下痢 16 例, 軟便 2 例など消化器症状が 20 例, その他, 口腔内のしびれ, 心室性期外収縮各 1 例が認められた。重篤度は中等症, 軽症が大部分であった。これ以外に悪心, 嘔吐, 痒痒感, 口内熱感など初回静注時に 6 例に認められたが, 注入スピードを緩徐にすることにより消失し, 投与が継続されたので副作用に含めなかった。これらの副作用発現の背景として投与方法による差をみると, 静注の方が点滴静注よりやや多かった。1 日投与量別では 1g より 2g の方が多かったが, 例数は少ないが 3g, 4g では認めておらず, 投与量による差は明確ではなかった。副作用発現までの日数は, 発疹では 4 日以内と, 11~13 日の 2 峰性であり, 下痢はすべて 6 日以内であった。約 80% の例は 1 週間以内に出現していた。

副作用の種類別では, 発疹の 13 例はその部位, 型, 程度は多様であったが, すべて主治医が薬剤との関連を疑い, 全例投与が中止されている。そして処置の有無にかかわらず 7 日以内に消失しており, 重篤な経過を示したものはなかった。下痢の 16 例では, その程度はさまざま, 薬剤投与を中止したものは 7 例で, 他の例は投与が継続された。止瀉剤など処置されたものは 11 例であった。症状が 5 日以内に消失したものは 10 例で, 2 週間に及ぶものもあった。糞便中より *Clostridium difficile* を認めたものが 2 例あった。

臨床検査値異常症例は 96 例認め, その出現率は 8.3%であった。GOT, GPT 上昇例が多く, どちらか上昇したのも含めて 57 例 4.9%であった。好酸球増多は 32 例 2.8%に認められた。その他, AI-P 上昇, 血清クレアチニン上昇, 赤血球減少, 白血球減少, 血小板減少などが少数例あった。いずれも軽度の変化であり, 持続的に異常を示したものはなかった。

Ro 13-9904 の副作用についてまとめたが, 従来のセ

フェム系抗生剤と副作用の種類は同じであり, 本剤特有のものは認められなかった。

8. ま と め

北本 治・小林 宏行
杏林大学

1981 年 9 月より全国 80 機関の協力を得て, 呼吸器感染症 387 例, 尿器感染症 321 例, 肝・胆道感染症 86 例, 産婦人科感染症 28 例, 耳鼻咽喉科感染症 101 例, 眼科感染症 21 例, 敗血症 23 例, その他 100 例, 計 1,067 例が集積された。その成績は呼吸器感染症 76%, 尿器感染症 74%, 肝・胆道感染症 88%, 産婦人科感染症 96%, 耳鼻咽喉科感染症 88%, 眼科感染症 62%, 敗血症 52%, その他の疾患 86%, 全体で 78% の有効率であった。

本剤の血中濃度半減期が従来の cephem 系薬剤に比べ非常に長いことから 1 日 1 回投与の症例も数多く検討され, 1 日 2 回投与の症例の有効率 78% とほぼ同一の 79% の有効率が得られた。また 2 日に 1 回の投与方法が試みられた症例が 10 例あり, 60% の有効率を示したことから, 症例によっては 1 日に 1 回さらには 2 日に 1 回の投与でも十分に治療が可能であることを示唆していると考えられる。

分離菌別細菌学的効果では, 単独感染で *S. aureus* 87%, *S. epidermidis* 87%, *S. pneumoniae* 95%, *S. pyogenes* 100%, *E. coli* 97%, *K. pneumoniae* 97%, *H. influenzae* 96%, *Citrobacter* 89%, *S. marcescens* 83%, *P. mirabilis* 89%, *Proteus* Indole (+) 90%, 嫌気性菌 83% と良好な除菌率を示したが, *P. aeruginosa* は 32% と低い除菌率であった。

副作用は下痢が 16 例, 1.4% と最も多く, 次いで発疹が 13 例 1.1% であった。大部分の副作用は中等症, 軽症であり 1,177 例中 43 例 3.7% に認められた。