

新しい注射用合成ペニシリン剤 TA-058 の基礎的臨床的検討

—泌尿器科領域感染症について—

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

長久保一朗・三井 久男・玉井 秀亀・小川 忠

立川共済病院泌尿器科

置塩 則彦

静岡赤十字病院泌尿器科

名出 頼男・藤田 民夫・浅野 晴好・柳岡 正範

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科

TA-058 の基礎的検討として健康成人を用いて CBPC を対照薬として cross over で吸収と排泄を測定した。この結果、血中半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) が TA-058 で 1.2 時間、CBPC で 0.8 時間と TA-058 がやや延長した体内動態を示した以外は CBPC とほぼ同様な成績であった。ヒト前立腺液への移行は、2 g one shot 静注後 1 時間で $0.4 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) で血清濃度の 0.9 % であった。

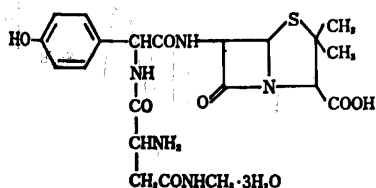
臨床的検討では尿路感染症 34 例、男子淋疾 7 例、急性副睾丸炎 2 例の計 43 例に対し TA-058 を投与した。尿路感染症のうち、急性単純性尿路感染症 10 例（膀胱炎 7 例、腎盂腎炎 3 例）には 100 % の有効率であった。慢性複雑性尿路感染症 24 例に対する効果は UTI 薬効評価基準で 54.2 % の有効率であった。淋疾の 7 例には、いずれも著効であった。尿路感染症では、*E. coli*、腸内細菌属の菌種の他に、特に *S. epidermidis*, *S. faecalis* 等の GPC に有用であった。

安全性に関する検討では、自覚的副作用として、1 例投与時に一過性の嘔気を見た以外、特筆すべき異常をみなかった。臨床検査値では、肝機能値の GOT, GPT の軽度上昇例が 4 例あった。腎機能検査値では、BUN の軽度上昇例が 1 例あった。末梢血には異常がなかった。

はじめに

TA-058 は、近年本邦で開発された新しい注射用の半合成ペニシリン剤である。化学構造式は、Fig. 1 に示したように、側鎖に N-メチル-D-アスパラギンを結合した Amoxicillin 誘導体である。その特長としては、マウス実験感染症において示されているように、感受性菌による感染治療実験では *in vivo* 効果が、既存の PCs の Carbenicillin (CBPC) や Piperacillin (PIPC) に比べて優れていることである¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



今回、我々は TA-058 について基礎的検討として吸収と排泄、ヒト前立腺液への移行を測定した。臨床的検討として泌尿器科領域における感染症 43 例を対象とし、本剤の有効性と有用性、安全性についての評価を行ったので報告する。

I 材料と方法

1. 吸収と排泄

i) 血中濃度と尿中排泄

健康成人男子の volunteer 4 名に、TA-058 と対照剤の Carbenicillin (CBPC, グリペン、藤沢薬品) を各 1 g、生食水 250 ml に溶解し 1 時間かけて点滴静注 (D.I.) で、cross over 法により投与し、血中、尿中濃度、尿中回収率を測定した。これに基づいて薬動学的係数を算出した。薬剤投与にあたっては、生理的条件を一定にするために、飲食物は統一メニューとし、投与開始 5 分前に、清涼飲料水約 250 ml を与え、投与終了時に軽食、6 時間後に夕食を与えた。4 名の volunteer

は各2群に分け、TA-058 先行群と CBPC 先行群をそれぞれ2例ずつとし、休薬期間を2週間 おいて薬剤を cross over し投与した。

濃度測定方法は検定菌を *E. coli* ATCC 27168 とするカップ法によった。

ii) ヒト前立腺液 (PF) への濃度移行

TA-058 を2 g、生食水 20 ml に溶解して、one shot 静注し、1時間後に前立腺マッサージを行い、前立腺液を採取し、得た検体 (PF) の薬剤濃度を血中濃度とともに測定した。被験者は前立腺炎患者3名である。

2. 臨床的検討

治療を行った施設は平塚市民病院、立川共済病院、静岡赤十字病院の3病院の泌尿器科で、治療期間は昭和56年8月より昭和57年2月の7ヵ月間である。

治療対象は外来または入院患者で、尿路感染症34例 (急性単純性10例、慢性複雑性24例)、淋疾7例と急性副睾丸炎2例の計43例である。

患者の背景因子は、急性単純性尿路感染症では10例が全て女性で年齢は17~65歳まで、慢性複雑性尿路感染症24例では男性15例、女性9例、年齢は25~87歳までであるが、65歳以上の高齢者は18例で、全体の75%を占めた。淋疾7例は全て男性で、年齢は17~39

歳であった。

投与方法は全例静注法で、点滴投与 (D.I.) 又は one shot 静注 (I.V.) によった。溶解液は D.I. の場合、5%ブドウ糖または電解質液 500 ml を用い、I.V. では生食 20 ml を用いた。投与時間は D.I. では、およそ1~2時間で、I.V. では数分かけて投与した。

投与期間は急性単純性膀胱炎では3日、急性単純性腎盂腎炎では5日、慢性複雑性では5日、淋疾では2~4日、急性副睾丸炎では6日である。1日投与量は2~3 g が最も多く、分2または分3としたが1 g 1回、4 g 1回の例もある。

本剤の投与期間には、全ての症例で他の抗菌剤の併用は行っていない。投与開始に先立って問診によるアレルギーの有無の確認と、原則として皮内反応を行い、陰性と判定した症例に限り治療を行った。

有効性についての判定は、単純性膀胱炎と複雑性尿路感染症は UTI 評価基準²⁾ により、その他の症例は主治医の判定によった。この他に症状の改善、安全性等を加味した主治医による効果判定を行った。

Ⅱ 成 績

1. 基礎的検討

i) 吸収と排泄 (Table 1~3, Fig. 2, 3)

TA-058 の成績では、点滴終了時の血中濃度が最も高く平均 54.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照の CBPC では平均 55.4 $\mu\text{g/ml}$ で、ピークでは両者に差を認めなかった。その後の推移は CBPC が6時間で、ほぼ有効血中濃度が消失するのに比べて、TA-058 ではやや遅れ、8時間でほぼ消失した。 β 相での血中半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は、TA-058 が1.2時間、CBPC で0.8時間、AUC の比較では、TA-058 が97.6 hr. $\cdot \mu\text{g/ml}$ 、CBPC が68.6 hr. $\cdot$

Fig. 2 Serum concentration of TA-058 and CBPC

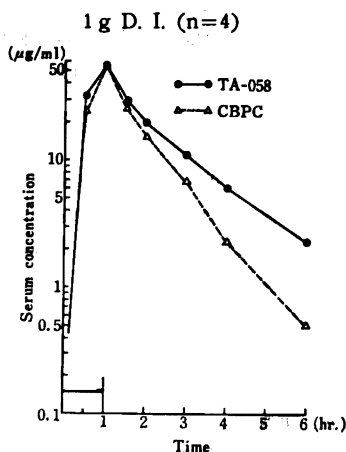


Table 1 Serum concentration of TA-058 and CBPC

	1/2	1	1 1/2	2	3	4	6 hr.
TA-058	32.6 ±2.6	54.7 ±1.1	28.1 ±2.3	20.0 ±0.9	11.0 ±0.8	6.1 ±0.5	2.3 ±0.1
CBPC	24.0 ±3.1	55.4 ±1.9	25.3 ±0.8	15.2 ±0.6	6.8 ±0.6	2.3 ±0.3	0.5 ±0.3

Mean $\pm$ S. E.

Fig. 3 Urinary concentration and recovery of TA-058 and CBPC

1 g D. I. (n=4)

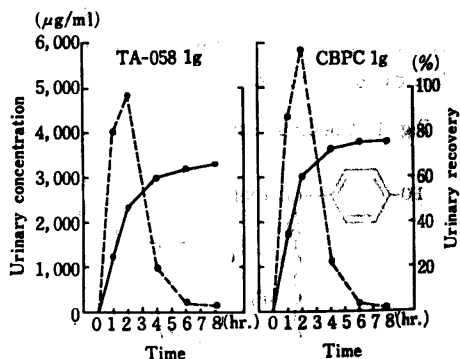


Table 2 Urinary concentration and recovery of TA-058 and CBPC

		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8 hr.
TA-058	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,027.0	4,823.7	959.5	189.1	119.2
		$\pm 1,396.8$	$\pm 1,032.6$	± 262.2	± 41.4	± 26.1
	Recovery (%)	24.2	46.1	59.7	64.0	65.7
		± 5.26	± 2.23	± 1.6	± 1.9	± 1.1
CBPC	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4,345.1	5,798.1	1,035.9	168.1	57.6
		$\pm 1,236.6$	± 689.3	± 301.5	± 38.9	± 19.4
	Recovery (%)	33.3	59.9	72.6	74.9	75.6
		± 1.6	± 2.5	± 1.3	± 4.7	± 8.5

Table 3 Coefficient of pharmacokinetics

	No. of case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr.^{-1})	β (hr.^{-1})	$T_{1/2}$ (β) (hr.)	AUC ($\text{hr.} \cdot \mu\text{g/ml}$)
TA-058 1,000 mg	4	55.4	45.6	3.13	0.57	1.2	97.6
CBPC 1,000 mg	4	77.7	59.6	25.0	0.91	0.8	68.6

Table 4 Concentration of TA-058 in human prostatic fluid one hour after bolus I.V. injection of 2 g of TA-058

Sample No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Prostatic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	Prostatic fluid / Serum (%)
1	43.0	0.4	0.93
2	45.0	0.6	1.33
3	55.0	0.3	0.55
Mean	47.7	0.4	0.94

$\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中濃度のピークの比較では、両薬剤間に差はなく、いずれも1~2時間後に最高値を示した。その値は $4,823.7 \pm 1,032.6 \mu\text{g/ml}$ であった。8時間までの尿中回収率は、TA-058 が 65.7%, CBPC が 75.6% でやや CBPC の値が高かった。

ii) ヒト前立腺液 (PF) への移行 (Table 4)

2g 投与後の PF 内の濃度範囲は $0.3 \sim 0.6 \mu\text{g/ml}$ で、平均で $0.4 \mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度の平均は $47.7 \mu\text{g/ml}$ で、対血清濃度比は 0.009 (血中濃度の 0.9%) であった。

2. 臨床的検討

i) 尿路感染症

a) 急性単純性尿路感染症 (Table 5~7)

急性膀胱炎 7 例に対する効果は、著効 (excellent) 5 例、有効 (moderate) 2 例で 7 例中 7 例、100% の有

効率であった。急性腎盂腎炎の 3 例では、いずれも著効で、有効率 100% を得た。起炎菌の MIC は 6 例で測定したが、*E. coli* 1 株が $>1,600 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示したものの、他の 4 株の *E. coli* は $0.8 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ の優れた感受性を示した。10 症例から分離された菌種は 4 種 13 株で、これ等の菌は治療により全株が消失した。

b) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 8~11)

総合有効率は 24 例中 13 例 (著効 5 例、有効 8 例) で、54.2% であった。細菌に対する効果は消失 (eliminated) 10 例 (41.7%), 減少 (decreased) 3 例 (12.5%) で、合計 24 例中 13 例、54.2% に効果を認めた。膿尿に対しては、正常化 (cleared) 8 例 (33.3%), 減少 (decreased) 3 例 (12.5%) で、合計で 24 例中 11 例、45.8% に有効であった。なお主治医による効果判定は、著効 1 例、有効 11 例、やや有効 3 例、無効 9 例で、やや有効までを有効とした有効率は 62.5% であった。

UTI 病態群別効果は Table 10 に示した。単独菌感染群では 11 例中 8 例に有効で、72.7% に効果をみた。個々の群別では G-3 の成績が最も良く 3 例、100% の有効率を認めたが、G-2、G-4 ではやや成績が劣り、それぞれ 4 例中 3 例 (75%), 3 例中 2 例 (66.7%) の有効率であった。複数菌感染では 13 例中 5 例に有効で、38.5% の有効率であった。G-5 では効果が劣り 6 例中 1 例 (16.7%) の効果であったが、G-6 では 7 例中 4 例 (57.1%) に有効であった。

菌種別効果は Table 11 に示した。治療前に尿中から分離された菌株数は、GNB 11 種 29 株、GPC 4 種 13 株

Table 5 Clinical efficacy of TA-058 on uncomplicated U. T. I.

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria				Evaluation		Side effects	
				Dose (g x/day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC		U. T. I.		Doctor
											TA-058	ABPC			
1 T. S.	31	F 50	A. S. C.	1x1	I. V.	3	++ —	++ —	<u>E. coli</u> —	10 ⁷ —	—	—	Excellent	Excellent	None
2 S. Y.	34	F 57	A. S. C.	1x1 1x1	I. V. D. I.	1 2	++ —	++ —	<u>E. coli</u> —	10 ⁴ —	0.8	3.13	Excellent	Excellent	Nausea
3 T. N.	51	F 56	A. S. C.	1x1	I. V.	3	++ —	++ ±	<u>E. coli</u> <u>S. epidermidis</u>	10 ⁴ 10 ⁵ —	—	—	Moderate	Moderate	None
4 T. S.	65	F 55	A. S. C.	1x1	I. V.	3	++ —	++ —	<u>E. coli</u> —	10 ⁷ —	0.8	1.6	Excellent	Excellent	None
5 T. T.	43	F 47	A. S. C.	1x1	I. V.	3	++ —	++ —	<u>E. coli</u> —	10 ⁷ —	—	—	Excellent	Excellent	None
6 T. S.	26	F 70	A. S. C.	1x1	I. V.	3	++ —	++ —	<u>E. coli</u> —	10 ⁷ —	—	—	Excellent	Excellent	None
7 Y. I.	63	F 63	A. S. C.	1x1	I. V.	3	++ —	++ ±	<u>S. saprophyticus</u> —	10 ⁴ —	6.25	6.25	Moderate	Moderate	None
8 N. K.	31	F 46	A. S. P.	2x1	D. I.	5	++ ±	++ —	<u>E. coli</u> —	10 ⁵ —	0.8	3.13	—	Excellent	None
9 K. N.	43	F 60	A. S. P.	1x1	I. V.	5	+ ±	++ —	<u>E. coli</u> <u>S. epidermidis</u>	10 ⁷ 10 ⁴ —	>1,600 6.25	1,600 3.13	—	Excellent	None
10 R. U.	17	F 55	A. S. P.	1x2	D. I.	5	+ —	+ —	<u>E. coli</u> <u>S. aureus</u>	10 ⁵ 10 ⁵ —	1.6 12.5	6.25 12.5	—	Excellent	None

(それぞれ未同定のものを1種とする)で、他に真菌が2種2株あり合計で44株であった。治療後消失した株数は32株、73%で特に GPC 13株は全て消失した。GNB 29株に対しては18株、62.1%に効果を示した。*E. coli* には11株中8株(73%)、*K. pneumoniae* には4株中3株(75%)の消失効果をみたが、*P. aeruginosa* には効果を認めなかった。投与後出現菌は計7株で、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* が2株ずつであり、*E. coli*、*Citrobacter* sp., *P. maltophilia* が、それぞれ1株ずつであった。

男子淋疾の7例に対する効果は極めて優れたもので、1回2~4g 投与で全例が24時間後に膿汁と淋菌の消失及び症状の軽快を認めた。完治と再発を予防する目的で、なお、1~3日の追加投与をした。全例に再発を認めなかった (Table 12)。

急性副睾丸炎の2例に対する効果は1日1回2g、6日間の投与でいずれも症状の消失または軽快をみ、効果判定は、著効1例、有効1例とした (Table 12)。

3. 安全性

自覚的副作用として1例に1g one shot 静注を行っ

た際、一過性の嘔気を訴えた。この例では、投与方法をD.I.に変更した所、症状を認めなかったことから、注射速度による影響であったと思われる。この他には、全例特筆すべき異常をみなかった。臨床検査値は、末梢血、腎機能、肝機能について検討を行った (Table 13)。末梢血は、41例に投与前後検査を行っているが、薬剤によるとと思われる異常をみなかった。腎機能値は、37例の検討で、BUNの軽度上昇例が1例あった。肝機能値は、38例の検討で計4例の異常を認めた (Table 14)。本剤との因果関係についてみると、肝機能値異常例4例のうち、明らかに本剤との関連ありと認めたものは2例(症例19, 35)で、多分関係ありと認められるものは、1例(症例39)であった。このうち、症例19と39は投与前より異常値を示しており、肝炎の疑いまたは肝炎であったと思われる例である。これ等の3例は、追跡が行えなかった。症例12の場合は肝硬変を合併しており、GOT, GPT の上昇をわずかに認めたが、その後6カ月間の追跡で中止時期より、やや両値が高いことから、本剤との関連は疑問である。発現頻度は38例中4例、10.5%であった。BUN 軽度上昇例は、本剤との関連性はな

Table 6 Overall clinical efficacy of TA-058 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	5	2								7(100%)
	Decreased (Replaced)										(%)
	Unchanged										(%)
Efficacy on pain on urination		7 (100%)			(%)			(%)			Case total 7
Efficacy on pyuria		5 (71%)			2 (29%)			(%)			
Excellent					5 (71%)			Overall effectiveness rate 7/7 (100%)			
Moderate					2						
Poor (or Failed)					0						

Table 7 Bacteriological response to TA-058 in uncomplicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	9	9 (100)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	0
<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	0
Total	13	13 (100)	0

Table 8 Clinical efficacy of TA-058 on complicated U. T. I. (1)

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
						Dose (g x/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC TA-058 ABPC	U. T. I.	Doctor	
11 S. K.	77	M 45	C. C. C. B. P. H.	+	G-5	1 x 1	I. V.	5	—	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ³ 10 ⁴ 10 ⁵	12.5 12.5 >1,600	Poor	Poor	None
12 M. H.	73	M 45	Bladder tumor	—	G-6	1 x 1	I. V.	5	+	—	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ <10 ³ <10 ³	50 800	Moderate	Moderate	See Table 14
13 T. S.	68	F 68	C. C. C. Urethral caruncle	—	G-4	2 x 1	D. I.	5	+	—	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	Excellent	Excellent	None
14 S. I.	66	M 55	C. C. C. B. P. H.	—	G-6	1 x 2	D. I.	5	++	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	1.56 <0.2	Excellent	Moderate	None
15 K. K.	83	M 37	C. C. C. B. P. H.	—	G-2	1 x 2	D. I.	5	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	Moderate	None
16 K. O.	87	M 55	C. C. C. Prostate ca.	—	G-2	1 x 2	D. I.	5	+	+	<i>Acinetobacter</i> <i>Acinetobacter</i>	10 ⁵ 10 ⁵	6.25	Poor	Poor	None
17 S. I.	66	M 48	C. C. C. B. P. H.	—	G-2	1 x 2	D. I.	5	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	>100	Excellent	Moderate	None
18 N. T.	81	M 57	C. C. C. B. P. H.	—	G-2	1 x 2	D. I.	5	+	—	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	Moderate	None
19 T. N.	75	F	C. C. C. Neurogenic bladder	+	G-5	1 x 3	I. V.	5	—	—	<i>K. pneumoniae</i> GPC <i>C. albicans</i> <i>T. glabrata</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ >10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	—	Moderate	Moderate	See Table 14
20 K. K.	61	F	C. C. C. Urethral tumor	—	G-4	1 x 3	D. I.	5	—	—	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁵	—	Poor	Poor	None
21 M. O.	71	F 34	C. C. C. Urethral tumor	—	G-4	1 x 3	D. I.	5	—	±	<i>Proteus sp.</i>	10 ⁴	—	Moderate	Moderate	None
22 K. S.	76	M 37	C. C. C. Prostate ca.	+	G-5	1 x 3	D. I.	5	++	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>Enterococci</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	—	Poor	Fair	None
23 M. H.	80	M 40	C. C. C. Prostate ca.	+	G-5	1 x 2	D. I.	5	++	+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁷	—	Poor	Poor	None

Inoculum size : 10⁵ cells/ml

Table 8 Clinical efficacy of TA-058 on complicated U. T. I. (2)

Case No.	Age	Sex	Wt (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
							Dose (g × /day)	Duration (days)			Species	Count	MIC TA-058 ABPC	U. T. I.	Doctor	
24 R. N.	61	M	40	C. C. C. B. P. H.	—	G-6	1 × 3	D. I. 5	++ +	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴ 10 ³		Moderate	Fair	None
25 O. S.	84	M	43	C. C. C. Prostate ca.	—	G-6	1 × 2	D. I. 5	++ ++	+	<i>P. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Citrobacter</i> <i>P. maltophilia</i>	>10 ⁸ 10 ⁴		Poor	Fair	None
26 Y. M.	78	M	45	C. C. C. B. P. H.	+	G-1	1 × 2	D. I. 5	— —	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸ 10 ⁸		Poor	Poor	None
27 K. N.	68	M	50	C. C. C. Prostate ca.	—	G-6	1 × 1	I. V. 5	++ —	±	<i>P. mirabilis</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁷	>1,600 1,600 12.5 1.6	Poor	Poor	None
28 S. M.	81	M	48	C. C. C. B. P. H.	+	G-5	1 × 2	D. I. 5	— —	++ ++	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ³ 10 ⁶ 10 ⁵ 10 ³ 10 ⁴ 10 ⁶	>1,600 1,600 6.25 6.25 1,600 25	Poor	Poor	None
29 K. K.	70	F	50	C. C. P. Radical hysto- rectomy	—	G-6	1 × 2	D. I. 5	++ —	++ ++	<i>S. faecalis</i> <i>Acinetobacter</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁷	6.25 12.5 6.25 >1,600 >1,600 >1,600	Poor	Poor	None
30 Y. I.	25	F	39	C. C. P. Ureteral stone	—	G-3	1 × 2	D. I. 5	++ —	++ +	<i>E. coli</i>	10 ⁷ —		Moderate	Moderate	None
31 A. Y.	46	F	50	C. C. P. Ureteral stone	—	G-6	1 × 2	D. I. 5	++ —	++ +	G. P. C. G. N. B.	10 ⁶ 10 ⁷		Moderate	Moderate	None
32 M. N.	31	F	53	C. C. P. Ureteral stone	—	G-3	1 × 2	D. I. 5	++ —	±	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.8 0.4 1.6 0.8	Moderate	Moderate	None
33 T. M.	34	F	45	C. C. P. Hydronephrosis	—	G-3	1 × 2	D. I. 6	++ —	++ —	<i>E. coli</i> Lac(+) <i>E. coli</i> Lac(—) <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ³ 10 ³	0.8 0.4	Moderate	Moderate	None
34 A. S.	65	M	51	C. C. P. B. P. H.	+	G-5	1 × 4	I. V. 5	++ —	++ ++	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> sp. G. P. C. <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵		Poor	Poor	None

Inoculum size : 10⁶ cells/ml

いと考えられる。

重 考 察

1. 基礎的検討

吸収と排泄の成績では、対照剤の CBPC と cross over 法で比較した結果、TA-058 は血中濃度のピーク値に差がなく、Tmax は、いずれも投与終了時であり差が認められなかった。 β 相での血中半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は TA-058 が 1.2 時間に対し、CBPC が 0.8 時間で TA-058 がやや延長を示した。従って、有効血中濃度も本剤が CBPC より約 2 時間程度の延長をみた。尿中濃度の比較では両剤とも差がなく、1~2 時間で最高 4,823.7 $\pm$ 1,032.6 $\mu\text{g/ml}$ に達する高い濃度を示した。8 時間までの尿中回収率は TA-058 が 65.7%, CBPC が 75.6%

とやや TA-058 が低い値であった。

以上の結果から、TA-058 は同系の CBPC よりやや血中停滞時間が長いという特長を除けば、ほぼ CBPC と同様の体内動態を示す抗菌剤であるといえる。

ヒト前立腺液 (PF) への移行は、2g 投与で 1 時間後の平均濃度が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。同一条件で、Ampicillin (ABPC) の濃度が 0.19 $\mu\text{g/ml}$ であった成績⁹⁾と比較すると TA-058 がやや高い値ではあるが、対血清濃度比は血中濃度の 0.9% と極めて低い値である。この程度の濃度移行が臨床的に前立腺炎の治療に用いられた場合、どのような効果が期待出来るかは、今後実際に症例を検討した上での結論が必要である。 β -lactam 剤はこれまでの検討では、全般に PF への移行は血中濃度に比較して低い⁹⁾、この中でも PCs は CEPs に比

Table 9 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.
1g $\times$ 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	1	4	10/24 (41.7%)
Decreased	3			3/24 (12.5%)
Replaced			2	2/24 (8.3%)
Unchanged		2	7	9/24 (37.5%)
Efficacy on pyuria	8/24 (33.3%)	3/24 (12.5%)	13/24 (54.2%)	Case total 24
☐ Excellent	5/24 (20.8%)		Overall effectiveness rate 13/24 (54.2%)	
☐ Moderate	8/24			
☐ Poor (or Failed)	11/24			

Table 10 Overall clinical efficacy of TA-058 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (4.2%)			1	0 (0%)
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (16.7%)	3		1	3 (75%)
	3rd group (Upper U. T. I.)	3 (12.5%)		3		3 (100%)
	4th group (Lower U. T. I.)	3 (12.5%)	1	1	1	2 (66.7%)
	Sub total	11 (45.8%)	4	4	3	8 (72.7%)
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	6 (25.0%)		1	5	1 (16.7%)
	6th group (No catheter indwelt)	7 (29.2%)	1	3	3	4 (57.1%)
	Sub total	13 (54.2%)	1	4	8	5 (38.5%)
Total		24 (100%)	5	8	11	13 (54.2%)

Table 11 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I.

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	Appeared after treatment
G. N. B.	<i>E. coli</i>	11	8 (73)	3 (27)	1
	<i>K. pneumoniae</i>	4	3 (75)	1 (25)	2
	<i>P. mirabilis</i>	3	1 (33)	2 (67)	
	<i>P.morganii</i>	1	1 (100)		
	<i>Citrobacter</i> sp.				1
	<i>S. marcescens</i>	1		1 (100)	
	<i>Acinetobacter</i>	2	1 (50)	1 (50)	
	<i>P. aeruginosa</i>	4	1 (25)	3 (75)	2
	<i>Proteus</i> sp.	2	2 (100)		
	<i>P. maltophilia</i>				1
G. P. C.	G. N. B.	1	1 (100)		
	<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)		
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1 (100)		
	<i>S. faecalis</i>	6	6 (100)		
Fungi	G. P. C.	3	3 (100)		
	<i>C. albicans</i>	1		1 (100)	
	<i>T. glabrata</i>	1	1 (100)		
Total		44	32 (73)	12 (27)	7

Table 12 Clinical efficacy of TA-058 on male acute urethritis and acute epididymitis

Case No.	Age	Sex	Wt (kg)	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation	Side effects
					Dose (g x /day)	Route	Duration (days)			Species	Count		
35 T. O.	31	M	72	Urethritis gono.	2x1	I. V.	4	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	++ —	Excellent	See Table 14
36 T. S.	31	M	42	Urethritis gono.	2x1	I. V.	3	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	++ —	Excellent	None
37 H. K.	28	M	53	Urethritis gono.	4x1	I. V.	2	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	+++ —	Excellent	None
38 K. A.	17	M	60	Urethritis gono.	2x1	I. V.	3	++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	+++ —	Excellent	None
39 M. S.	21	M	56	Urethritis gono.	2x1	I. V.	3	++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	+++ —	Excellent	See Table 14
40 T. O.	30	M	78	Urethritis gono.	4x1	I. V.	2	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	+++ —	Excellent	None
41 R. S.	39	M	56	Urethritis gono.	4x1	I. V.	2	+++ —	+++ —	<i>N. gonorrhoeae</i> —	+++ —	Excellent	None
42 M. H.	40	M	57	Acute epididymitis	2x1	I. V.	6	++ —	— —	— —	— —	Excellent	None
43 H. S.	36	M	75	Acute epididymitis	2x1	I. V.	6	++ —	+++ —	— —	— —	Moderate	None

Table 13. Laboratory findings before and after TA-058 administration

Case No.	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		s-GOT (U)		s-GPT (U)		A-P (KAU)		BUN (mg/dl)		s-Cr (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	F	457		13.1	39.2	6,900		9.6	18.8			9.0		7.3		11.2		1.3	
3	F	418		13.0	39.3	4,200		16.0	30.8			19.3		8.0		10.5		1.1	
4	F	412		13.7	40.8	7,600		14.4	16.2			7.0		4.1		10.2		0.9	
5	F	430		12.6	38.2	5,400		15.9	21.0			5.4		4.7		8.4		0.9	
7	F	464		13.3	40.4	8,500		12.9	16.1			9.6		6.4		15.2		1.2	
8	F	415		12.6	37.6	8,800		14.2	21.0			9.2		5.5		11.1		1.0	
9	F	404		12.5	37.3	6,300		19.1	18.9			4.6		6.0		8.4		1.2	
10	F	438		13.0	37.5	6,900		15.5	15.4			4.3							
11	M	329		9.8	28.8	7,300		26.7	22.1			7.2		6.1		59.1		3.2	
12	M	378		12.9	38.8	5,100		10.7	62.8			10.4		12.4					
13	F	414		12.8	38.3	3,500		11.1	65.7			35.1		8.9		16.0		1.4	
14	M	478		15.5	45.0	10,100		31.4	20.3			22.1		9.2		14.6		0.8	
15	M	447		13.8	39.9	18,200		16.5	14			12		6.2		17.3		0.7	
16	M	344		12.3	35.8	11,500		17.3	16			6		7.3		13.8		1.0	
17	M	372		11.3	34.7	19,700		19.6	9			13				14.6		0.8	
18	M	433		12.6	38.2	5,700		25.0	14			5		6.2		16.7		0.9	
19	F	304		9.7	29.3	9,100		38.8	16			38				14.8		1.1	
20	F	421		11.7	35.4	8,000		35.7	127			18				27.7		1.7	
21	F	360		11.7	32.7	10,600		26.6				6				10.2		0.6	
22	M	348		8.9	33.4	4,700		21.1	25			4		356**		12.8		0.9	
23	M	261		9.3	27.5	5,100		22.4	36			11		237**		30.1		1.0	
24	M	440		13.4	40.4	5,800		23.2	42			15		63*				0.9	
25	M	385		12.0	36.7	7,000		16.2	17			18		84*		18.9		1.0	
26	M	398		11.2	33.0	4,000		19.7	34			10		9.4		16.1		1.6	
27	M	404		13.0	37.7	8,400		24.7	17			4.9		6.1		14.0		0.7	
28	M	439		12.2	38.1	7,900		28.3	18.2			15		6.8		24.2		1.4	
29	F	393		11.5	30.9	4,800		10.5	23			18		8.3		17.3		1.5	
30	F	436		12.6	37.4	4,800		17.5	24			17		7.2		18.0		1.3	
31	F	421		13.8	41.0	6,200		13.2	18.9			7.1		5.4		15.3		0.9	
32	F	418		13.3	37.7	8,300		11.9	24.0			9.3		5.4		15.5		1.2	
33	F	388		12.7	37.6	5,300		19.7	18.2			14.7		5.0		12.9		1.0	
34	M	389		12.1	34.1	11,700		45.7	26			25		4.7		10.0		0.8	
35	M	510		15.5	46.7	13,400		33.2	18			9				13.7		1.0	
36	M	523		15.1	45.4	9,100		29.4	11			22.8		8.9		9.5		1.1	
37	M	461		14.2	42.8	11,300		23.4	69.7			45.4		8.0		10.4		1.1	
38	M	534		15.8	47.0	7,900		26.1	15.5			17.1		6.3		11.7		1.0	
39	M	520		16.2	48.4	10,600		18.1	21.4			7.6		6.0		15.5		0.9	
40	M	472		15.1	44.3	9,200		15.1	24.3			14.3		14.8		7.9		1.1	
41	M	459		14.2	41.7	4,700		21.0	153.4			129.2		8.7		8.9		1.1	
42	M	470		15.5	45.6	6,000		17.8	23.1			15.8		5.1		13.9		1.2	
43	M	548		16.4	48.2	10,300		19.9	38.5			18.9		8.2		15.5		1.3	
									37.1			25.7		9.1		12.2		1.1	
									17.6			17.5		6.7		14.9		1.1	

* : International Unit/(I) ** : International Unit/(II)

B : Before A : After

Table 14 Abnormal laboratory data after administration of TA-058

Case No.	Item	Complication	Follow up	Relation to the drug
12	GOT 62.8 → 65.7 GPT 35.1 → 48.8	Liver cirrhosis	GOT 85.3 GPT 53.3 (6 months)	Questionable
19	GOT 45 → 127 GPT 38 → 99	Hepatitis (?)	None	Definite
27	BUN 17.3 → 24.2	Prostate cancer	None	Questionable
35	GOT 31.3 → 69.7 GPT 22.8 → 45.4	None	None	Definite
39	GOT 109.9 → 153.4 GPT 129.2 → 190.5	Hepatitis	None	Probable

べると劣る。第一選択としては、CEPs のうち移行に優れ、抗菌活性の強いものを用いることが常道であるように思われる。しかし、PCs は GPC に対する抗菌力が CEPs、特に第三世代 CEPs に比べ極めて優れているので、GPC による感染症には治療上有用であるかも知れない。従って、TA-058 の前立腺炎への治療応用は、まず、GPC による感染例に重点を置いて検討されるべきである。

2. 臨床的検討

単純性尿路感染症 10 例では 100% の有効率であったが、これは起炎菌が全て TA-058 に優れた感受性を示す菌種、菌株であったことと、宿主側条件として感染助長因子をもたない急性単純性尿路感染症であったことからみれば当然の成績といえる。このうち膀胱炎は、多くの経口抗菌剤で充分治療効果が期待出来るので、必ずしも注射剤の第一適応の疾患とはいえない。しかし、早期に治療効果をあげたい例や、通院不能者、内服不能者等にはわずかに 1 回の投与（1 発療法）で治療可能なことが知られており⁵⁾、こうした例には有用であり、本剤の有効性を改めて確認した。腎盂腎炎では、症状増悪期には輸液療法を併用することが多く、従って注射剤が第一選択として用いられることが多い。*E. coli* や GPC による急性腎盂腎炎には本剤は極めて有用である。

複雑性尿路感染症に対する効果は総合有効率で 54.2% と数値的には、この種の感染症に対する成績としては一応評価に値する成績であった。今回の臨床検討では本剤の抗菌スペクトルから逸脱した症例も多く、治療対象菌種を、主として抗菌スペクトルの及ぶ範囲に絞れば、さらに優れた成績が得られるものと思われる。

具体的には、本剤の慢性複雑性尿路感染症における適応は、基礎疾患の程度が比較的軽く、起炎菌は β -lactamase 非産生株の *E. coli*, *P. mirabilis* 等の GNB と、

GPC によるものに主体を置くべきだとも思われる。特に、カテーテル留置例で、複数菌感染では、成績が劣る傾向があるので望ましくない。菌種別にみて最も今後期待出来るのは、*S. epidermidis* や *S. faecalis* といった GPC 群による感染例である。近年、cephem 系抗菌剤は既に第三世代が広く一般に供用されつつあるが、この種の薬剤の欠点はこうした GPC に抗菌活性が弱いことである。この結果、菌交代として、特に *S. faecalis* が急速に増加していることが多く報告されている^{6,7)}。本剤はこの種の感染に対する治療剤として有用性があると思われる。

男子の淋疾 7 例にはいずれも著効を示した。従来から淋疾に対しては PCs が最も優れた抗菌剤の 1 つであることは周知の事実で、本剤も極めて有力な新しい武器である。PCs に対する耐性菌がやや増加しつつある傾向はあるものの⁸⁾、その頻度は未だ低いので第一選択として用いて良い。特に 1 回 2 g one shot のみで充分の効果が得られるのは、追加治療や追跡を行えない症例が数多いことを考慮すると有用である。

3. 安全性

今回検討した例では、1 例注射速度が早かったことによる嘔気をみたが、これ以外、特筆すべき自覚的副作用をみなかった。

臨床検査値では、肝機能のうち GOT, GPT の上昇例が 4 例認められた。このうち、3 例は肝炎の疑いまたは肝炎を合併した例であった。一般に、 β -lactam 剤は、検査値異常として、一過性の肝機能検査値の軽度上昇がしばしば認められることが知られている。本剤の発現頻度は 38 例中 4 例、10.5% と既存の同系剤と比べて、特に高い頻度とはいえず、一般的な値とみて差支えない。肝機能については、臨床上最も注意すべき点で、特に合併症に肝機能障害のある例では、留意する必要がある。

總体的に、TA-058 は安全性において、既存の同系剤と比べて特に問題となる点はないと思われた。

文 献

- 1) NISHINO, T.; N. ISHII, T. TANINO, S. OHSHIMA, & T. YAMAGUCHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad spectrum semisynthetic penicillin. *Current Chemotherapy & Immunotherapy*. (Proceedings of the 11th ICC & the 19th ICAAC) Vol. I: 362~363, 1980
- 2) UTI 研究会 : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 3) SUZUKI, K.; I. NAGAKUBO, K. NIIMURA, & Y. NAIDE : Diffusion of antibacterial drugs into human prostatic fluids. *Current Chemotherapy*: 412~415, 1978
- 4) SUZUKI, K.; Y. NAIDE, K. OKADA, M. OHKOSHI & Y. IKI : Diffusion into human prostatic fluids of new cephem antibiotic drugs. *Current Chemotherapy & Immunotherapy*. (Proceedings of the 12th ICC) Vol. I: 432~433, 1982
- 5) 岡田敬司, 大越正秋 : 尿路感染症に対する T-1220 の使用経験. *Chemotherapy*, 25 (5): 1329~1331, 1977
- 6) 岡野 学, 加藤直樹, 藤本佳則, 前田真一, 藤広茂, 兼松 稔, 佐藤文雄, 河田幸道, 西浦常雄 : 外来患者における尿路感染症の統計的観察 (第2報). 第30回日本化学療法学会総会, 講演抄録: 77~78, 1982
- 7) 岡所 明, 徳永周二, 庄田良中, 池田彰良, 島村正喜, 平野章治, 大川光夫, 久住治男 : 当科における最近2年間 (1980~1981) の尿路感染症患者尿中分離菌の検討. 第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 講演抄録: 63, 1982
- 8) 小野田洋一, 三井一子, 小原 寧, 山井志朗, 宮本 泰, 芦沢正見 : 国内での β -lactamase 産生淋菌 (PPNG) の検出について. *Chemotherapy* 27 (2): 265~268, 1979

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES OF TA-058, A NEW INJECTABLE SEMISYNTHETIC PENICILLIN, ON UROLOGICAL INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

ICHIRO NAGAKUBO, HISAO MITSUI, HIDEKI TAMAI and TADASI OGAWA

Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

NORIIHIKO OKISHIO

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, HARUYOSHI ASANO and MASANORI YANAOKA

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

In pharmacokinetic study, the absorption and excretion of TA-058 was studied in 4 healthy adult males by cross over method with CBPC as a control. Serum levels of the two drugs were similar except for their biological half lives. Namely, the half life ($T_{1/2}(\beta)$) of TA-058 was 1.2 hr. and it was a little longer than that of CBPC, 0.8 hr.. In the assessment on the penetration into human prostatic fluids, the mean level of TA-058 in prostatic fluids was $0.4 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) with the fluid/serum ratio of 0.009 at 1 hr. after single administration of 2 g.

Forty three patients (34 U.T.I. 7 gonococcal urethritis (GU) and 2 acute epididymitis) were treated with TA-058 at a dose of 1~4 g per day. Against 10 cases of simple U.T.I. (7 cystitis and 3 pyelonephritis), 100% cure rate was obtained. In complicated U.T.I., the efficacy rate was 54.2 % by the evaluation method of U.T.I. committee. In all of 7 GU, excellent results were gained. Satisfactory response was noticed in 2 acute epididymitis cases.

Concerning the *in vitro* activity on the clinical strains isolated from the treated cases, TA-058 had greater activity on the strains of *E. coli*, and gram positive cocci, such as *S. faecalis* and *S. epidermidis*, but less activity on *P. aeruginosa*.

There was no apparent untoward reaction except for one case of transient nausea. In the results of clinical laboratory values, slight elevation of s-GOT and s-GPT was observed in 4 cases and slight elevation of BUN in one case. No abnormal value was found in hematological studies.

It is concluded that TA-058, a new member of parenteral penicillins, is a safe, well tolerable antibiotic drug and clinically useful on the infections caused by *E. coli*, and other enteric rod bacteria, in addition to gram positive cocci.