

## 第 35 回日本化学療法学会西日本支部総会

会期：昭和 62 年 11 月 27 日～28 日

会場：鹿児島市民文化ホール

会長：大井 好忠（鹿児島大学医学部泌尿器科教授）

## 新薬シンポジウム

## 7432-S

## 1. 開発経緯

米野 太一郎

塩野義製薬研究所

経口セフェム剤開発研究の一環で、7位側鎖に Z-2-(2-amino-4-thiazolyl)-4-carboxy-2-butenoylamino 基を有するセフェム誘導体に抗菌力およびマウス経口吸収の優れたものが見つかった。さらに抗菌力の向上と経口吸収性を改善することを目標に、セフェム核3位側鎖の化学修飾を行なった結果、その側鎖として、H, CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub> が興味ある結果を示した。さらにカーキザルで経口吸収性、ウサギでの腎毒性、および他の諸試験から3位側鎖がHである7432-Sが開発候補品に選ばれた。7432-Sは抗菌スペクトルでは第3世代の注射用セフェム剤に類似し、広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して抗菌力が強い。7位側鎖に arylglycine 側鎖を有する cephalexin, cefaclor と同様に、そのままの形で良好な経口吸収性を示した。この経口吸収性を解明するためラット小腸刷子縁膜小胞への取込み特性を調べた。その結果、7432-S, 7432-S-trans (異性体で主代謝物) との比較で立体特異吸収が存在すること、プロトン勾配による取り込みの促進、およびペプチドによる取込み阻害が起こるといふ実験事実から、小腸のペプチドの輸送担体を介して効率よく吸収されているものと考えられた。この機構は cephalexin, cefaclor などに類似するものである。

諸動物での種々の毒性試験で安全性を確認した後、健康成人男子を対象とした phase I 試験が浜松医科大学中島光好教授によって行なわれた。その結果、安全性、忍容性が確認されると同時にヒトでも良好な体内動態を示すことが明らかになった。1986年3月、成人を対象とした phase II 試験が東京女子医科大学内科清水喜八郎教授、九州大学泌尿器科熊澤浄一教授をはじめ、諸先生方の協力により研究会形式により開始され、今日に至っている。

## 2. 抗菌力

五島 瑛智子

東邦大学医学部微生物学教室

全国 25 施設において検討された抗菌力の成績について報告する。

1. *In vitro* 抗菌作用

## 1) 標準菌株に対する抗菌力

多くのグラム陰性菌種に強い抗菌力を示す。しかし、*P. aeruginosa* をはじめとするブドウ糖非発酵菌や *S. aureus*, *E. faecalis* などのグラム陽性菌に対する抗菌力は極めて弱い。

嫌気性の各菌種に対しても抗菌力は弱い。

## 2) 臨床分離株に対する抗菌力

好気性グラム陽性菌では *S. pyogenes* の MIC<sub>80</sub> が最も小さく 0.39 μg/ml, 次いで *S. pneumoniae* 3.13 μg/ml, *S. agalactiae* 25 μg/ml であったが、*S. aureus*, *S. epidermidis* および *E. faecalis* の MIC<sub>80</sub> は 100 μg/ml 以上であり、これら3菌種には抗菌力を示さなかった。

グラム陰性菌に対する抗菌力は強く *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* (non-PPNG および PPNG), *Shigella* sp., *Salmonella* sp. の MIC<sub>80</sub> は ≤0.05~0.2 μg/ml であり、強い抗菌力を示した。次いで *M. morgani* 0.78 μg/ml, *P. cepacia* と *B. catarrhalis* は 3.13 μg/ml, *S. marcescens* 6.25 μg/ml, *E. aerogenes* と *Campylobacter* sp. が 25 μg/ml, *C. freundii* と *A. calcoaceticus* は 50 μg/ml, *E. cloacae* では 100 μg/ml となり、*P. aeruginosa* に対しては最も抗菌力が弱く 100 μg/ml 以上と抗菌力は弱かった。

嫌気性菌では *C. difficile*, *B. fragilis* の MIC<sub>80</sub> がともに 100 μg/ml 以上を示しており抗菌力は弱かった。Cefaclor (CCL) と比較すると、グラム陽性菌に対する抗菌力は弱い、グラム陰性菌に対して顕著に強いことが認められた。

## 3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

多くの菌種に対する 7432-S の抗菌力は培地の種類、培地 pH, 接種菌量、血清の添加などによる影響は少な

かった。

#### 4) 殺菌作用

*E. coli* に各種濃度の 7432-S を作用させると CCL, CEX と同じく 2 MIC 濃度で 24 時間殺菌作用が持続した。また, ABPC 耐性 *E. coli* に対しても殺菌力は変わらず, MBC は MIC と同等であった。

#### 5) $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性

7432-S は各種細菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定であったが, *B. fragilis* 産生の  $\beta$ -ラクタマーゼにはやや不安定であった。

#### 6) ペニシリン結合蛋白に対する親和性

*E. coli* NIH JC-2 の PBP 親和性は PBP-3 が最も強く, 次いで PBP1 であった。一方, *E. coli* NIH JC-2 に作用させると低濃度でフィラメント化し, 高濃度では溶菌した。これらの成績は本菌に対する 7432-S の抗菌力を裏づけるものと考えられた。*S. pneumoniae* Type I では, 致死標的とされている PBP-2a への親和性が低く, MIC 近似の濃度で結合する像が得られた。*S. aureus* ATCC 25923 における成績と合わせて, グラム陽性菌に抗菌力が弱いのは PBP 親和性の低いことによるものと思われた。

### 2. *In vivo* 抗菌力

#### 1) 全身感染マウスに対する治療効果

MIC を反映する *in vivo* 効果が認められ, グラム陽性菌では CCL よりも効果は低かったが, グラム陰性菌では試験菌のほとんどすべての感染に対し CCL よりも著しく高い治療効果を認め, CFIX とほぼ同等の成績であった。

#### 2) 呼吸器および尿路感染に対する治療効果

グラム陰性菌によるマウス尿路感染 (*E. coli*, *P. mirabilis*) および呼吸器感染 (*K. pneumoniae*) に対して, 7432-S は CCL より優れた治療効果を示した。これは, 同量を投与してもより高い血中濃度が得られることによるものと考えられた。

#### 3. 腸内細菌叢の変動

健康成人男子に 7432-S 1回 100 mg, 1日2回, 14日間の経口投与を行なった場合, 好気性菌では *E. coli*, *Klebsiella*, *E. cloacae*, *Citrobacter* などの Enterobacteriaceae の減少が認められたが, 投与中止7日目にはほぼ, 14日目には完全に元の菌量に回復した。嫌気性菌の分布状況にはほとんど影響は認められなかった。

以上の成績より, 7432-S はグラム陰性菌に強い抗菌力を示し, 各種細菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに安定であり, 各種実験感染に *in vitro* 抗菌力を反映した効果を認め, また, ヒト常在細菌叢への影響が少ないことが確認された。

### 3. 吸収・分布・代謝・排泄

柴 孝 也

東京慈恵会医科大学第二内科

全国 29 研究機関において検討された 7432-S の吸収, 分布, 代謝, 排泄の成績について報告する。7432-S の濃度測定は, *E. coli* 7437 を検定菌とする bioassay 法および HPLC 法で行なわれた。

#### 1. 吸収, 排泄

健康成人に 7432-S を空腹時に 100 mg または 200 mg を 1 回経口投与した時の血中濃度は 2~2.5 時間後に用量相関性の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) に達し, それぞれ平均 4.13  $\mu\text{g/ml}$ , 8.48  $\mu\text{g/ml}$  を示した。血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ 110 分と 77 分であった。また同時に測定した 24 時間までの累積尿中回収率は, それぞれ投与量の 74.1% と 67.6% と良好であった。

対照薬の CCL 500 mg と 7432-S 200 mg 空腹時 1 回投与での直接比較 ( $n=6$ ) では,  $C_{max}$ , 尿中回収率はほぼ同じであるが, 曲線下面積 (AUC) では 7432-S は 2.4 倍大きかった。

食事の影響は, 洋定食 (530 キロカロリー) では  $C_{max}$ , AUC,  $T_{1/2}$  はあまり影響を受けないが, 和定食 (850 キロカロリー) では  $C_{max}$  は低くなり,  $T_{1/2}$  は長くなった。これらの影響は CCL でも同様にみられた。

健康成人 ( $n=6$ ) に 7432-S を 1 回 200 mg, 1 日 2 回, 7 日間 (13 回) 連続投与した時の  $C_{max}$  は, 第 1 投目平均 10.6  $\mu\text{g/ml}$ , 第 13 投目平均 10.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。12 時間後の血中濃度はいずれの測定時も 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と同じであり, 7432-S の蓄積は認められなかった。

腎機能障害患者における  $T_{1/2}$  はクレアチニンクリアランス (Ccr) の低下にともない延長した。

体内動態はプロベネシッドの併用によっても影響は少なかった。

#### 2. 分布

喀痰, 前立腺液, 子宮, 子宮付属器への移行は良好であった。

母乳中の 7432-S 濃度は投与後 1, 2, 4 および 6 時間にいずれも測定限界以下であった。

胆汁中, 胆嚢組織内への移行率は, ばらつきがみられるうえ他セフェム剤に比べ低かった。

健康成人 ( $n=6$ ) に 1 回 100 mg, 1 日 2 回, 14 日間 (27 回) 連続投与での糞便中濃度は, ほとんど認められなかった (5/6)。しかしながら急性腸炎患者では排便回数の多い症例で 7432-S が高濃度で認められた。

#### 3. 代謝

7432-S は尿中に未変化のまま大部分(約70%)が回収されるが、活性代謝物として7432-Sの異性体である7432-S-transが投与量の7.2~9.2%が尿中から、4.3~4.5%が血中から回収された。その抗菌活性は7432-Sの約1/8であった。

7432-Sはlipoprotein, globulin 両分画に結合せず、albumin上のwarfarinsに結合することがわかった。

#### 4. 血清蛋白結合率

健康成人での1日投与の各用量(25~200mg)および100mg 1日2回, 14日間(27回)の連続投与時の蛋白結合率は平均65.2%で、血漿中濃度は約1~16 $\mu$ g/mlの範囲ではほぼ一定であった。

以上7432-Sの体内動態は類縁他剤に比べ優れており、それぞれの臨床の場において十分な臨床効果が期待できるものと思われた。

### 4. 内科領域

那 須 勝  
大分医科大学第二内科

全国48研究機関において、内科領域感染症269例が集積された。除外は7例で、解析対象例は262例であった。疾患別内訳は呼吸器感染症195例、尿路感染症27例、その他感染症40例であった。男性123例(46.9%)、女性139例(53.1%)で、年齢別では50~70歳代が多く、全体の67%であった。外来が186例(71.0%)、入院76例(29.0%)、基礎疾患の有無別では無112例(42.7%)、有150例(57.3%)であった。1日投与量別では300mg(分3)が126例(48.1%)、400mg(分2)が114例(43.5%)で両者を合わせて91.6%であった。投与日数別では7日未満が29例(11.1%)、7日が100例(38.2%)、8~14日が98例(37.4%)で大部分が14日以内であった。

疾患別臨床効果は慢性気管支炎74.5%(79/106)、気管支拡張症の感染時60.5%(23/38)、慢性呼吸器疾患の二次感染70.8%(17/24)、この慢性気道感染症三疾患の小計が70.8%(119/168)であった。さらに肺炎66.7%(18/27)、尿路感染症77.8%(21/27)、その他感染症77.5%(31/40)、全体で72.1%の有効率であった。1日投与量別有効率は300mg, 400mgおよび600mgで各々73.8%, 68.4%および87.5%であった。総投与量別有効率は4g以上を除いて、総投与量が1g→4gと量が増加するにつれて有効率が上がるようであった。重症度別有効率は軽症75.2%(103/137)、中等症68.6%(83/121)、重症75.0%(3/4)で差がみられなかった。基礎疾患の有無別有効率は無が80.4%(90/112)、有が

66.0%(99/150)、年齢別臨床効果では一定の傾向はみられなかった。入院・外来別有効率は外来76.9%(143/186)、入院46/75(60.5%)であった。

分離菌別臨床効果はグラム陽性菌70.8%(17/24)、グラム陰性菌84.9%(62/73)、混合感染61.9%(60/97)、全体で71.3%(139/195)であった。

分離菌別細菌学的効果を消失率(消失+交代)でみると、*S. aureus* 25.0%, *S. pneumoniae* 33.3%, *E. coli* 92.9%, *K. pneumoniae* 70.0%, *H. influenzae* 93.1%, *B. catarrhalis* 75.0%、グラム陽性菌全体で45.5%、グラム陰性菌全体で81.8%、混合感染57.6%、全体で66.5%の消失率であった。また、延べ菌株ごとの分離菌別消失率(消失のみ)では、*S. aureus* 46.2%, *S. pneumoniae* 33.3%, *E. coli* 92.3%, *Klebsiella* sp. 81.8%, *H. influenzae* 89.5%, *B. catarrhalis* 50.0%、グラム陽性菌全体48.1%、グラム陰性菌全体74.0%、全体で62.4%であった。

他剤無効例に対する有効率は、ピリドンカルボン酸系が40%と低いが、全体で80%の良好な成績であった。以上のように7432-Sは内科領域における特にグラム陰性菌を主とする慢性気道感染症に有用な薬剤と考えられた。

### 5. 泌尿器科領域

熊澤 浄一・尾形 信雄  
九州大学医学部泌尿器科

#### 1. 一般臨床試験

71施設で845例の尿路・性器感染症に本剤が投与されたが、105例が除外され、740例が解析対象例であった。

症例の内訳は、性別では男性42.3%、女性57.7%であり、年齢別では20~70歳代に幅広く分布しており、最年長は91歳、最年少は16歳であった。

1日投与量別では300mgが最も多く40.5%、次いで100, 200, 50, 400mgでそれぞれ16.6, 15.5, 14.5, 10.5%であった。50, 100mgは女子急性単純性膀胱炎に投与された。

投与期間は7日が最も多くて37.3%、次いで5日が25.1%であった。最長投与日数は35日であった。

主治医判定による疾患別臨床効果での有効率は急性単純性膀胱炎90.2%(304/337)、急性単純性腎盂腎炎100%(4/4)、慢性複雑性膀胱炎59.9%(121/202)、慢性複雑性腎盂腎炎64.3%(36/56)、淋菌性尿道炎83.3%(55/66)であり、前立腺炎では急性81.3%(13/16)、慢性32.5%(13/40)であった。全体での有効率は75.3%

(557/740) であった。

分離菌別の細菌学的効果は、グラム陽性菌での消失率は 57.1%，グラム陰性菌は 89.2% であり、*in vitro* 抗菌力とよく相関していた。その内訳は *E. coli* 96.0% (332/346), *K. pneumoniae* 97.2% (35/36), *P. mirabilis* 96.7% (29/30), *N. gonorrhoeae* 100% (36/36) など 7432-S の *in vitro* 抗菌力が強い菌種の消失率は高い値を示したが、*S. epidermidis* 55.6% (25/45), *E. faecalis* 47.9% (23/48), *P. aeruginosa* 36.7% (11/30) など 7432-S の *in vitro* 抗菌力が弱い菌種での消失率は低率であった。

これらの症例のうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は 413 例(急性単純性膀胱炎 202 例, 急性単純性腎盂腎炎 2 例, 複雑性膀胱炎 163 例, 複雑性腎盂腎炎 46 例)であった。

急性単純性膀胱炎 202 例の総合有効率は 95.5% であった。菌株ごとの消失率はグラム陽性菌 60.9%, グラム陰性菌 97.3% と *in vitro* 抗菌力とよく相関した成績であった。本剤投与後出現菌は *S. epidermidis* 9 株, *E. faecalis* 8 株などグラム陽性菌が 33 株であったが、グラム陰性菌は *P. aeruginosa* 1 株のみであった。

複雑性尿路感染症 209 例の総合有効率は 56.9% であった。細菌尿に対する効果では菌交代が 26.3% とやや多い傾向が認められた。疾患病態群別の総合臨床効果では、単独菌感染の第 3, 4 群の有効率は 67.6%, 68.2% と高かったが、他の群、すなわち、カテーテル留置例や複数菌感染例での有効率は低かった。菌株ごとにみた消失率は、*E. faecalis*, *S. epidermidis* を主体としたグラム陽性菌では 56.1% と低く、グラム陰性菌では 77.1% と高かった。ただし、*P. aeruginosa* では 26.1% と低かった。投与後出現菌は 94 株あり、うち 63 株は *E. faecalis*, *S. epidermidis* を主体としたグラム陽性菌であった。グラム陰性菌では *P. aeruginosa* 11 株が最も多かった。いずれも 7432-S の抗菌力が弱い菌種であった。

## 2. 比較試験

以上の一般臨床試験の成績を踏まえて、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症を対象として、CCL を対照薬とした比較試験を全国 18 大学・泌尿器科およびその関連施設にて実施した。

7432-S の 1 日投与量は一般臨床試験において症例数も多く満足すべき有効率が得られた 300 mg (分 3) を、CCL は従来の他の複雑性尿路感染症の比較試験における 1 日投与量と同じ 1,500 mg (分 3) とした。投与期間は UTI 薬効評価基準に従い 5 日間とした。なお、解析は緑膿菌症例のみを除いた全体症例とともに、7432-S 抗菌スペクトラムを考慮してグラム陰性菌症例

についても実施することとした。

集積された症例は 323 例であったが、除外・脱落 94 例を除いた 229 例 (7432-S 群: 118 例, CCL 群: 111 例) を有効性および有用性の評価対象とした。また、初診以後来院しなかった 2 例を除いた 321 例 (7432-S 群: 160 例, CCL 群: 161 例) を安全性の評価対象とした。

全体症例およびグラム陰性菌症例ともに、両薬剤群間の背景因子に差は認められなかった。

1) UTI 総合臨床効果での有効率は、全体症例では 7432-S 群 61.0%, CCL 群 80.2% と CCL 群の有効率が有意に高かったが、グラム陰性菌症例では 7432-S 群 76.8%, CCL 群 79.7% で両薬剤群間の有効率に有意差は認められなかった。疾患病態群別総合臨床効果では、全体症例の第 4 群でのみ CCL 群が有意に高い有効率であったが、他では両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) 分離菌別の細菌学的効果では、*E. faecalis* において CCL 群での消失率が有意に高く、その結果、グラム陽性菌における CCL 群での消失率が有意に高くなったが、*S. marcescens* では逆に 7432-S 群での消失率が有意に高かった。全菌株での消失は、全体症例では 7432-S 群 73.6%, CCL 群 82.7% と CCL 群が高く、グラム陰性菌症例では 7432-S 群 89.0%, CCL 群 80.6% と 7432-S 群が高かったが、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

投与後出現菌は *E. faecalis*, *S. epidermidis* など 7432-S の抗菌力が弱いグラム陽性菌の出現率が 7432-S 群に多かった。

3) 副作用および臨床検査値異常の発生頻度は両薬剤群間に有意差はなく、その内容も特に問題となるようなものはなかった。

4) 有効性および安全性を勘案した有用性についても両薬剤群間に有意差はなかった。

3. 以上、一般臨床試験および比較試験の成績は、*in vitro* 抗菌力をよく反映しており、7432-S が強い抗菌力を有しているグラム陰性菌による泌尿器科感染症に優れた成績が得られた。CCL との比較試験において、グラム陰性菌による複雑性尿路感染症では 1/5 の低容量で CCL と同等の成績であった。

## 6. 産婦人科領域

松田 静治

順天堂大学医学部産婦人科, 江東病院産婦人科

### 1. 一般臨床試験成績

全国 18 機関とその関連施設において産婦人科領域感

染症に対する 7432-S の一般臨床試験を行なった。

全集積症例は 147 例で、このうち感染症状の乏しいもの、対象外疾患などの除外症例 5 例を除き、142 例を効果判定症例とした。対象患者の年齢は 15~64 歳にわたるが、このうち 20~49 歳で 82% を占めていた。投与量は 1 日 300 mg (分 3) が 111 例と最も多く、200 mg (分 2) 21 例、400 mg (分 2) 6 例、600 mg (分 3) 1 例であり、投与日数は 4~7 日間投与例が 95 例、14 日投与例を含めると 131 例となり最長投与日数は 15 日であった。

主治医判定による臨床効果は子宮内感染 98.2% (56/57)、子宮付属器炎 93.1% (27/29)、骨盤内感染 100% (4/4)、バルトリン腺炎・膿瘍 100% (19/19)、外陰部感染 100% (10/10) であり性器感染症全体では 97.5%、膀胱炎、その他感染症で 78.0% (18/23)、全体で 94.4% と高い有効率であった。

分離菌別細菌学的効果を陰性化率でみると、グラム陽性菌 16 例では 75%、グラム陰性菌のうち最も多かった *E. coli* 10 例では 100%、複数菌 15 例では 66.7%、全体では 48 例で 70.8% であった。

分離菌別臨床効果は単独菌感染例 94.8% (37/39)、複数菌感染例 88.2% (15/17) であった。

## 2. 比較試験

一般臨床試験成績を踏まえて、7432-S 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、bacampicillin (BAPC) を対照薬として薬効比較試験を 49 施設で実施した。

対象疾患は子宮内感染、子宮付属器炎 (A 群) とバルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍 (B 群) とし、1 日投与量は 7432-S 300 mg (分 3)、BAPC 1,000 mg (分 4)、投与期間は 7 日間とした。

総投与症例 227 例のうち除外、脱落例を除いた 7432-S 投与群 93 例、BAPC 投与群 94 例を解析対象例とした。

1) 臨床効果 (小委員会判定): 著効、有効を合わせた有効率は、7432-S 群 79.6% (74/93)、BAPC 群 80.4% (79/94) であり有意な差は認められなかった。A 群では、7432-S 群 80.6% (50/62)、BAPC 群 79.3% (46/58) で、有意差を認めず、B 群では、7432-S 群 77.4% (24/31)、BAPC 群 91.7% (33/36) であったが有意差は認められなかった。

2) 分離菌別細菌学的効果: 小委員会による細菌学的効果判定が可能であった症例は、7432-S 群、BAPC 群とも 49 例であった。陰性化率は 7432-S 群 73.5% (36/49)、BAPC 群 83.7% (41/49) で有意差は認められなかった。A 群では、7432-S 群 50% (12/24)、BAPC

群 61.1% (11/18)、B 群では、7432-S 群 96.0% (24/25)、BAPC 群 96.8% (30/31) であり、A 群、B 群いずれの場合も陰性化率において有意差は認められなかった。

3) 分離菌別臨床効果: A 群では、7432-S 群 87.5% (21/24)、BAPC 群 83.3% (15/18)、B 群では、7432-S 群 80.0% (20/25)、BAPC 群 90.3% (28/31) であり、A 群、B 群いずれの場合においても臨床効果における有意差は認められなかった。

4) 臨床効果 (主治医判定): 著明改善、改善を合わせた改善率は 7432-S 群 81.7% (76/93)、BAPC 群 89.4% (84/94) であり有意差は認められなかった。

5) 安全性: 副作用は 7432-S 群 3.6% (4/111)、BAPC 群 2.7% (3/113) に認められ、臨床検査値異常は 7432-S 群 2.0% (2/99)、BAPC 群 2.1% (2/97) であった。副作用および臨床検査値異常の発現率において、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

6) 有用性: 主治医による有用率は 7432-S 群 81.7% (76/93)、BAPC 群 89.4% (84/94) で有意差は認められなかった。

対象疾患のうち、一般に A 群の方が B 群より重症な感染症と考えられており、かつ、B 群ではほとんどの症例において切開が加えられているため、切開効果が細菌効果より大となり薬剤効果を評価するには A 群の方が適していると思われる。

7432-S は、A 群において対照薬 BAPC と同等の有効率 (小委員会判定) を示したことから、7432-S は産婦人科領域感染症のうち、子宮内感染、子宮付属器炎に対し臨床的に有用性のある薬剤であると考えられた。

## 7. 副作用

齋藤 厚

琉球大学医学部第一内科

全国 194 施設において集積した一般臨床試験 1,271 例中、副作用発現例数は 27 例 (2.12%)、件数で 35 件 (2.75%) であった。科別発現頻度は内科 3.36% (9 例)、泌尿器科 1.81% (15 例)、産婦人科 2.04% (3 例) であり、男性 1.65% (8 例)、女性 2.42% (19 例) であった。

副作用の種類はアレルギー症状 2 件 (0.16%)、消化器症状 24 件 (1.89%)、その他 9 件 (0.71%) であり、消化器症状が全体の 68.6% を占めていた。副作用の程度は重度のものではなく、中等度 12 件 (0.94%)、軽度 23 件 (1.81%) であった。副作用の処置は継続が 10 件 (0.78%)、中止が 23 件 (1.81%) であった。

副作用の発現時期は1日以内に発現したものが12件(0.94%)、7日までに34件(2.68%)で大部分が7日以内であった。1日投与量別発現頻度では特に一定の傾向はみられなかったが、600mgでは1例も認められなかった。

臨床検査値異常は全例について再チェックし主治医に問い合わせをした結果、40例、58件に異常が認められた。発現頻度が多い項目はGOT 17件(2.31%)、GPT 19件(2.59%)、好酸球増多8件(1.65%)であった。1日投与量別臨床検査値異常は300mg 39件、400mg 16件で、600mgでは1例も認められなかった。

新薬シンポジウムのbookletによって、他の経口セフェム系剤と副作用発現頻度および臨床検査値異常の発現頻度を比較した。副作用については本剤は2.12%、CS-807 2.0%、SCE-2174 3.5%、CFIX 2.8%、T-2588 2.7%であり本剤は低い部類に入るようである。臨床検査値異常をGOT、GPTの測定例数に対する割合で比較すると、7432-S 5.4%、CS-807 10.2%、SCE-2174 6.6%、CFIX 8.1%、T-2588 5.2%であった。

以上のように7432-Sは類縁他剤に比べて副作用および臨床検査値異常の発現頻度は低い部類に入るものと解釈された。

## 8. 司会とまとめ

熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科

7432-Sは塩野義製薬研究所で開発された経口用セフェム系抗生物質である。

### 1. 抗菌力

7432-Sは広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して抗菌スペクトルを有する。特に*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*に対して極めて強い抗菌力を有し、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. cepacia*, *B. catarrhalis*, *S. pyogenes*に対する抗菌力も強い。しかし、*Enterococci*, *Staphylococci*はほとんど感受性がなく、*P. aeruginosa*および嫌気性菌に対する抗菌力は弱い。

### 2. 吸収・分布・代謝・排泄

7432-Sは空腹時経口投与後2~2.5時間に用量相関

性の最高血中濃度( $C_{max}$ )に達し、100mg、200mg投与でそれぞれ4.13 $\mu$ g/ml、8.48 $\mu$ g/mlを示した。また、尿中回収率は投与後24時間で67.6~74.1%と良好であった。

## 3. 臨床

### 1) 一般臨床試験

治験総数1,288例中、124例を除外した1,164例を解析対象例とした。内科262例、泌尿器科740例、産婦人科142例であった。外科は本剤の胆汁中への移行が今一步良くないことから臨床への拡大を行なわなかった。感染性腸炎は第2相試験における有効性が、常用されている他剤に比べて良くない成績であったので、それ以上の臨床拡大を行なわなかった。

疾患別臨床効果は呼吸器感染症72.3%、尿路感染症75.1%、産婦人科感染症96.2%、全体で76.6%の有効率であった。分離菌別臨床効果は、グラム陽性菌63.3%、グラム陰性菌84.8%、混合感染58.9%、全体で76.3%の有効率であった。

分離菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌62.2%、グラム陰性菌87.8%、混合感染54.4%、全体で77.4%の菌消失率であり、*in vitro*抗菌力を反映する成績であった。

### 2) 比較試験

複雑性尿路感染症を対象とした7432-S 1日300mg(分3)とCCL 1日1,500mg(分3)の比較試験の結果、全症例での総合臨床効果は、7432-S群61.0%、CCL群80.2%でCCL群が有意に高い有効率であったが、グラム陰性菌症例では7432-S群76.8%、CCL群79.7%で両群間の有効率に有意差は認められなかった。

女性性器感染症を対象とした7432-S 1日300mg(分3)とBAPC 1日1,000mg(分4)の比較試験の結果、両群間の有効率に有意差は認められなかった。

### 3) 副作用

副作用の発現は1,271例中27例(2.12%)、件数で35件(2.75%)で、その主なものは消化器症状であった。臨床検査値異常は40例、58件で、その主なものはGOT、GPTの上昇、好酸球増多であった。副作用、臨床検査値の異常は従来の類縁薬剤に比べて、その発現頻度は低い部類に入るものと考えられた。