

ながら急激に拡大進展し、重篤な例はエンドトキシン血症、ひいては DIC、MOF にまで及び、治療に難渋することがある。転帰としては死亡 3 例、生存 12 例で死亡率は 20% であった。1976 年から 1987 年に報告された文献 37 例に教室の自験例 4 例を加えた 41 例の感染病巣から分離された細菌は、好気性菌 68 株、嫌気性菌 34 株、合計 102 株であった。好気性グラム陽性球菌では *Streptococcus* spp. が 11 株、*Enterococcus* group および *S. aureus* が 6 株分離され、おもなグラム陰性桿菌では *E. coli* が 19 株と最も多く、*Klebsiella* spp. および *P. aeruginosa* が 6 株分離された。一方、嫌気性菌では *Bacteroides* spp. が 17 株と最も多く、*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp. が各々 4 株分離され、*Clostridium* spp. は 3 株であった。その多くが好気性菌と嫌気性菌との複数菌感染の形態をとっていた。死亡率は高く、30% から 50% といわれている。

その治療は早期診断、早期治療。好気性グラム陰性桿菌と嫌気性菌に有効な適切な抗生物質の投与。敗血症、エンドトキシン血症からショックになることが多いので、抗ショック療法。糖尿病や動脈硬化症などの基礎疾患は特にこの病態を悪化せしめるので、宿主側における十分な治療。などが重要である。

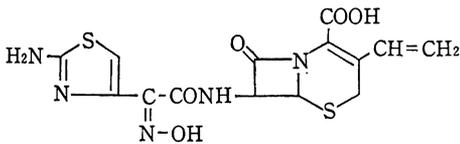
新薬シンポジウム：FK 482

司会にあたって

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

FK 482 は藤沢薬品研究所で開発された経口用セフェム剤である。本剤の構造式は下記のごとく 7-アミノセフェalosporin 酸の 3 位にビニル基を、7 位にアミノチアゾリル基とヒドロキシミノ基を有する。



本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対し優れた抗菌力を示す。

健康成人に本剤を経口投与した時の血漿中濃度は投与後約 4 時間でピークに達し、その半減期は約 1.7 時間である。尿中には投与後 12 時間で約 30% が未変化体のまま排泄される。また、連続投与による蓄積性は認められていない。

本剤は、一般毒性試験、生殖試験、変異原性試験、腎毒性試験および抗原性試験、一般薬理試験等の前臨床試験、第一相試験において安全性が確認されるとともに、抗菌力、体内動態の成績からも臨床的有用性が期待されたので、1987 年 2 月から全国規模の研究会が組織され、基礎的および臨床的検討が今日まで続けられてきた。なお、臨床的検討においては後期第二相試験で細菌性肺炎、複雑性尿路感染症および浅在性化膿性疾患を対象に臨床用量検討試験が実施された。また、以上の成績をもとに上記 3 疾患を対象とした比較試験が行われその一部成績が判明した。

本シンポジウムにおいては、現在までに検討された基礎試験、一般臨床試験、臨床用量検討試験および一部比較試験の成績について各シンポジストより総括的な発表がなされ、本剤の特徴ならびに臨床上の位置づけにつき討議した。

1. 抗 菌 力

五 島 瑛 智 子

東邦大学医学部微生物学教室

1) *In vitro* 抗菌力

本剤の特徴は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococci* 等のグラム陽性球菌に対し既存経ロセフェムより強い抗菌力を示し、既存経ロセフェムに感受性を示さない *E. faecalis* にも抗菌力を有し、かつ主要グラム陰性菌に対し CFIX と同等かやや弱いが CCL より極めて強い抗菌力を有する点にある。主要臨床分離株に対する MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) は、*S. aureus* (MSSA) で 0.39/0.78, *S. epidermidis* で 0.1/6.25, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* のいずれにも ≤0.05/≤0.05, *E. faecalis* では Mueller-Hinton agar で 12.5/25, Sensitivity test agar で 0.78/1.56, *N. gonorrhoeae* で ≤0.05/≤0.05, *B. catarrhalis* で 0.2/0.39, *E. coli* で 0.2/0.39, *K. pneumoniae* で 0.1/0.2, *K. oxytoca* で ≤0.05/0.1, *P. mirabilis* で 0.1/0.39, *P. vulgaris* で 6.25/25, *H. influenzae* で 0.39/0.39 であった。各種 β-ラクタマーゼには CFIX と同等、CCL, CXM, AMPC より極めて高い安定性を示し、主要 PBP_s に対し均等にかつ高い親和性を示した。1 MIC の短時間作用 (*in vitro*) において、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *E. coli* 等に対し強い殺菌作用が認められ、溶菌像が観察された。

2) 感染防御効果

マウス腹腔内感染において本剤の経口投与時の治療効果は *in vitro* 抗菌力を反映しなかったが、皮下投与時

は *in vitro* 抗菌力を反映した。マウス経口投与時の血中・組織内濃度および尿中排泄率が極めて低いことから、マウスにおける本剤の経口吸収性が低いことが、*in vitro* 効果と相関しない主因と考えられた。このことは本剤の経口吸収性の良好なウサギにおける実験的肺感染および上行性尿路感染に対しては、本剤の経口投与で *in vitro* 抗菌力を反映した治療効果を示したことから推測された。

3) 基礎から見た臨床効果の予測

本剤の経口吸収性は動物種差が大きく、動物の感染防御効果からヒトの臨床効果を予測できないため、ヒト血中および尿中濃度に simulate した *in vitro* kinetic モデルにおける各種細菌に対する殺菌活性およびヒト経口投与後の尿中抗菌力について検討し、その結果、殺菌活性はグラム陽性菌に対し既存セフェム剤より優れ、グラム陰性菌に対し CFIX と同等、CCL, CEX より優れた。また尿中抗菌力は CCL より優れた。以上の成績により、本剤は臨床的有効性が期待されるものと考えられる。

2. 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 22 研究機関において検討された FK 482 の吸収・分布・代謝・排泄の成績について報告する。FK 482 の濃度測定は、*P. stuartii* ATCC 43664, 43665 を検定菌とする bioassay 法で行なわれた。

1) 吸収・排泄

健康成人に FK 482 を空腹時に 50, 100 および 200 mg を 1 回経口投与したときの血漿中濃度は、投与 4 時間後に最高血中濃度 (C_{max}) に達し、それぞれ平均 0.63, 1.10, 1.59 $\mu\text{g/ml}$ と用量相関を示した。その血漿中半減期 ($T_{1/2}$) はそれぞれ 1.75, 1.59, 1.78 時間であった。また尿中排泄は投与後 10~12 時間尿でも有効濃度が認められ、24 時間までの累積尿中回収率はそれぞれ投与量の 33.3, 30.8, 25.9% であった。

食後 (洋食, 464 kcal) 投与では空腹時投与に比べ、最高血中濃度到達時間 (T_{max}), $T_{1/2}$ に差はなかったが、 C_{max} および血中濃度曲線下面積 (AUC) が低下した。FK 482 100 mg と CXD 250 mg および FK 482 200 mg と CCL 500 mg と空腹時 1 回投与での直接比較 ($n=6$) では、本剤の C_{max} , AUC および尿中回収率は低かったが、 $T_{1/2}$ は 2~3 倍長かった。

体内動態はプロベネドの影響を受け、排泄機序として尿細管分泌の関与が示唆された。

健康成人に FK 482 を 1 回 200 mg 1 日 3 回, 15 日間連続投与した時の C_{max} は第 1 日目および第 15 日ともに平均 1.35 g/ml であり、また第 1, 3, 6, 12, 15 日目の尿中排泄量もほぼ同じで、本剤の蓄積性は認められなかった。

高齢者における血漿中濃度は投与後 3~4 時間にピークを示し、その値は健康成人に比べやや低く、 $T_{1/2}$ は延長する傾向にあった。

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) の低下に伴い延長した。

2) 分布

喀痰、扁桃組織、上顎洞粘膜組織、中耳分泌物、皮膚組織、女性性器組織、涙液および睑板腺組織への移行は最近開発された同系他剤と同等であった。

胆汁中への移行は他セフェム剤に比し低く、また母乳中への移行は認められなかった。

健康成人 ($n=6$) に FK 482 を 1 回 200 mg 1 日 3 回, 15 日間連続投与した時の糞便内濃度はばらつきがあり、糞便中の β -lactamase 活性の有無に左右されると思われた。

3) 代謝

FK 482 は主として尿および糞便中に未変化体のまま排泄され、他の活性代謝物は認められなかった。

4) 血清タンパク結合率

In vitro におけるヒト血清タンパク結合率は平均 73% であった。

以上、FK 482 の体内動態は他の経口用セフェム系薬剤とほぼ同等であり、その優れた抗菌力から各臨床の場において、十分な臨床効果が期待されるものと思われた。

3. 内科領域 (一般臨床試験)

松 島 敏 春

川崎医科大学附属川崎病院第二内科

全国 42 機関にて内科領域感染症 516 例が集積され、対象外疾患等の除外例 25 例を除く 491 例を解析対象例とした。疾患群別内訳は呼吸器感染症 436 例、尿路感染症 54 例、その他感染症 1 例であった。性別は、男 230 例 (46.8%)、女 261 例 (53.2%)、年齢では、50~70 歳代が全体の 58.7% を占めた。1 日投与量は、1 日 300 mg (分 3) が 266 例 (54.2%)、1 日 600 mg (分 3) が 187 例 (38.1%) で、これら 2 用量を合わせると、92.3% であった。投与日数は 7 日以下が 204 例 (41.5%)、8~14 日が 239 例 (48.7%) で 14 日以下の投与日数の症例が 90.2% を占めた。

疾患別臨床効果は、上気道感染症 45/51 (88.2%)、急性気管支炎 86/105 (81.9%)、慢性気道感染症 117/173 (67.6%)、肺炎 83/102 (81.4%)、その他呼吸器感染症 3/5、呼吸器感染症計 334/436 (76.6%)、尿路感染症 42/54 (77.8%)、その他感染症 1/1、計 377/491 (76.8%) の有効率であった。1日投与量別臨床効果は呼吸器感染症が、1日 300 mg (分3)、1日 600 mg (分3)、各々 183/231 (79.2%)、134/182 (73.6%)、尿路感染症を含む全症例で 211/266 (79.3%)、139/187 (74.3%) と2用量間に有効率の差はみられなかった。基礎疾患の有無別有効率は無が 197/254 (77.6%)、有が 180/237 (75.9%) で同等の有効率を示した。重症度別では軽症 222/282 (78.7%)、中等症 155/209 (74.2%) と有効率に差はみられなかった。分離菌別臨床効果は、呼吸器感染症ではグラム陽性菌 66/77 (85.7%)、グラム陰性菌 73/111 (65.8%) と、共に高い有効率を示した。また、複数菌感染では 13/17 (76.5%) で、合計 152/205 (74.1%) であった。一方、尿路感染症では、グラム陽性菌 1/4、グラム陰性菌 34/40 (85.0%)、複数菌感染 3/6、計 38/50 (76.0%) であった。分離菌別細菌学的効果は呼吸器感染症で *S. aureus* が 21/23 (91.3%)、*S. pneumoniae* 34/38 (89.5%)、*B. catarrhalis* 10/11 (90.9%) と高い消失率であった。一方、*Klebsiella* 9/16 (56.3%)、*H. influenzae* 35/59 (59.3%) と若干低い消失率を示し、*P. aeruginosa* は 1/8 と菌の消失がほとんどみられなかった。合計するとグラム陽性菌で 67/73 (91.8%)、グラム陰性菌で 66/109 (60.6%)、複数菌感染で 6/17 (35.3%)、全体で 139/199 (69.8%) の消失率であった。一方、尿路感染症は *E. coli* 27/29 (93.1%)、全体で 42/49 (85.7%) の消失率であった。他剤無効例に対する臨床効果は、ペニシリン剤 4/7、セフェム剤 4/6、ニューキノロン剤 4/10 (40.0%)、その他 13/18 (72.2%)、全体で 25/41 (61.0%) であった。

以上のように、今回、FK 482 の *in vitro* でのグラム陽性菌、さらにグラム陰性菌に対する強い抗菌力を反映する臨床効果が得られたことから、本剤は内科領域感染症全般に有用な経口抗生剤と考えられた。

4. 内科領域 (臨床用量検討試験)

原 耕 平
長崎大学第二内科

本剤の臨床用量を検討する目的で、細菌性肺炎患者を対象に、FK 482 300 mg/日 (分3) (以下L群) および 600 mg/日 (分3) (以下H群) の、主として有効性ならびに安全性を全国 13 施設にて、二重盲検法で比較検討

した。

対象は、原則として 15 歳以上 70 歳以下、軽症・中等症の細菌性肺炎患者で、肺結核および慢性気道感染症を合併していないものとした。また緑膿菌感染症は除外した。

総投与症例数は 87 例で、対象外疾患 5 例、投与量不足 3 例、臨床経過不明 2 例、その他 8 例、計 18 例の除外例を除いた 69 例 (L群 32 例、H群 37 例) を臨床効果、有用性判定の対象とした。なお、両群間の背景に有意な偏りは認められなかった。

1) 臨床効果

小委員会判定による臨床効果は、L群 32 例中著効 2 例、有効 28 例、有効率 93.8%、H群 37 例中著効 0 例、有効 29 例、有効率 78.4% で、L群の効果が優れていた (U検定: $P < 0.05$)。また、マイコプラズマ肺炎などを除いた細菌性肺炎での臨床効果は、L群 29 例中著効 2 例、有効 25 例、有効率 93.1%、H群では 34 例中著効 0 例、有効 28 例、有効率 82.4% であり、有意傾向でL群が優れていた (U検定 $P < 0.10$)。なお基礎疾患・合併症を有さない細菌性肺炎症例では、L群 19 例中著効 1 例、有効 16 例、有効率 89.5%、H群 22 例中著効 0 例、有効 21 例、有効率 95.5% と両群間に有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果

小委員会による細菌学的効果は、L群 7 例中 71.4%、H群 14 例中、78.6% の菌消失率で両群間に有意差はなかった。起炎菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌ではL群 3 株、H群 2 株のすべてが消失、グラム陰性菌ではL群 5 株中 3 株消失、H群では 12 株中 8 株消失でこれらを合計すると、L群 8 株中 75.0%、H群 14 株中 78.6% の消失率であった。

3) 安全性

副作用、臨床検査値異常の発生頻度は両群間に偏りはなく、また特に問題となるような症状、所見も見られなかった。したがって安全性判定においても両群間に差はみられなかった。

4) 有用性

臨床効果、安全性などを勘案し、有用性判定を小委員会にて実施した。その結果、L群 32 例中極めて有用 2 例、有用 27 例、有用率 90.6%、H群 37 例中極めて有用 0 例、有用 28 例、有用率 75.7% であり、臨床効果と同様有意傾向でL群が優れていた (U検定 $P < 0.10$)。

5) 結論

これらの結果、300 mg/日群と 600 mg/日群で安全性に差を認めず、300 mg/日の投与でも臨床効果において高い有効率が得られたことから、肺炎に対しては、本剤

300 mg/日の投与で充分な有用性が得られるものと推定された。

5. 外科系（外科，皮膚科，耳鼻咽喉科，眼科）

朝田 康夫

関西医科大学皮膚科

1) 一般臨床試験

FK 482 について外科，皮膚科，耳鼻咽喉科，眼科領域感染症に対する臨床的検討を全国 19 研究協力機関および関連施設で実施した。総症例数は 538 例で解析対象例数は 532 例であった。性別では，男女ほぼ同数で年齢別には 50 歳未満が全体の約 2/3 を占めていた。1 日投与量は 4 科とも 1 回 100 mg 1 日 3 回が多く，投与日数は外科，耳鼻咽喉科，眼科では 7 日以下，皮膚科では 8～14 日が多かった。

各科別の疾患別有効率は，外科では，浅在性化膿性疾患 84.2% (123/146)，乳腺炎では 60.0% (6/10)，肛門周囲膿瘍 100% (12/12)，外傷等の表在性二次疾患 91.7% (22/24) であり，外科全例では 84.5% (164/194) であった。皮膚科では，第 I 群毛のう炎などで 84.0% (21/25)，第 II 群癬などで 88.9% (32/36)，第 III 群伝染性膿痂疹では著効 2 例，第 IV 群蜂巣炎，リンパ管炎などでは 100% (9/9)，第 V 群感染性粉瘤などでは 94.9% (37/39)，第 IV 群急性の二次感染では 70.0% (7/10)，皮膚科全例では 89.3% (108/121) の有効率であった。耳鼻咽喉科では，外耳炎 78.6% (22/28)，急性中耳炎 77.3% (17/22)，慢性中耳炎 69.4% (25/36)，副鼻腔炎では急性に対し 69.6% (16/23)，慢性では 7 例中 4 例が有効以上であり，咽喉頭炎，扁桃炎では 35 例全例が有効以上，耳鼻咽喉科全例で 79.2% (122/154) の有効率であった。眼科では，眼瞼炎 80.0% (8/10)，麦粒腫 100% (18/18)，睑板腺炎 78.6% (11/14)，涙のう炎は 5 例中 2 例が有効以上，角膜炎，角膜潰瘍 16 例では全例有効以上，眼科全例で 87.3% (55/63) の有効率であった。

外科，皮膚科分離菌に対する細菌学的効果は，*S. aureus* では 90.3% (65/72)，CNS では 88.4% (61/69) の消失率を示した。グラム陽性菌，グラム陰性菌に対し，それぞれ 90.2% (138/153)，83.3% (15/18)，嫌気性菌では 100% (25/25)，複数菌感染例では 93.3% (42/45) の消失率であった。耳鼻咽喉科分離菌に対しては *S. aureus*，CNS，*Streptococcus* に対しそれぞれ 82.2% (37/45)，100 (13/13)，100% (24/24) の消失率，グラム陽性菌 90.4% (75/83)，グラム陰性菌 80.0% (20/25) の消失率を示し，眼科分離菌では CNS に対し 94.1%

(16/17)，グラム陽性菌，グラム陰性菌ではそれぞれ 95.7 (22/23)，87.5% (7/8) の消失率を示した。

2) 臨床用量検討試験

全国 13 研究協力機関皮膚科において，浅在性化膿性疾患のうち第 II 群（癬，癬腫症，よう，急性爪囲炎），第 IV 群（丹毒，蜂巣炎，リンパ管（節）炎）を対象として，FK 482 1 日 50 mg 3 回（FK 150 mg 群），100 mg 3 回（FK 300 mg 群），cefaclor 250 mg 3 回（CCL 750 mg 群）投与し，各群の有効性および安全性を比較した。

なお，FK 482 投与，CCL 投与の決定は電話登録により，FK 482 の 2 用量の決定は二重盲検法により行なった。

登録症例 FK 150 mg 群 37 例，FK 300 mg 群 38 例，CCL 750 mg 群 36 例のうち，有効性，有用性採用例はそれぞれ 34，34，33 例，安全性採用例は 36，37，35 例であった。有効性採用例の背景因子の比較では，疾患の分布に偏りを認めたが，その他の因子には偏りを認めなかった。

疾患別臨床効果は，第 II 群の有効率で FK 300 mg 群 100% (25/25)，CCL 群 750 mg 群 81.5% (22/27) と FK 300 mg 群が優れる傾向が認められたが，全例では各群間に差はなかった。評価日別全般改善度の比較では第 II 群の評価日 3 日目において改善以上で FK 300 mg 群が FK 150 mg 群より優れる傾向を示し，評価日 7 日目においては著明改善以上で FK 150 mg 群，FK 300 mg 群が CCL 750 mg 群に比し有意に優れていた。全例では評価日 3 日目の改善率において，FK 150 mg 群が FK 300 mg 群より劣る傾向が認められ，CCL 群より有意に劣っていた。

細菌学的効果は，FK 150 mg，FK 300 mg，CCL 750 mg 各群の *S. aureus* に対する消失率はそれぞれ 77.8 (7/9)，100 (15/15)，82.4% (14/17)，全例では 80.0 (12/15)，95.7 (22/23)，87.0% (20/23) と FK 300 mg 群が最も高い消失率を示した。

副作用は，FK 150 mg 群では舌荒れ，軟便が各 1 例，FK 300 mg 群では便秘，下痢が各 1 例，CCL 750 mg 群では胃炎 2 例，下痢 1 例，軟便 1 例が認められ，臨床検査値異常変動は FK 150 mg 群および FK 300 mg 群で各 3 例認められ，CCL 750 mg 群には認められなかった。概括安全度の比較では各群それぞれ 86.1 (31/36)，89.2 (33/37)，88.6% (31/35) の安全率であった。

有用性は有用以上で各群それぞれ 91.2 (31/34)，88.2 (30/34)，81.8% (27/33) で 3 群間に有意の差はなかった。

以上の成績から同領域における FK 482 の臨床用量は 300 mg/日が適当と考えられた。

3) 二重盲検比較試験

全国 24 研究協力機関皮膚科において浅在性化膿性疾患 I 群 (毛包炎, 尋常性毛瘡), II 群 (癬, 癬腫症, よう, 急性爪囲炎), III 群 (伝染性膿痂疹), IV 群 (丹毒, 蜂巣炎, リンパ管 (節) 炎), V 群 (皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤), VI 群 (急性の二次感染) を対象とし, FK 482 1日 100mg 3回 (FK 482 群), cefaclor 1日 250mg 3回 (CCL 群) 投与時の有効性, 概括安全度および有用性を比較した。服薬期間は V 群を除き 7 日間, V 群では 10 日間とした。

組み入れ症例数 300 例のうち, 有効性採用例は FK 482 群 131 例, CCL 群 134 例, 概括安全度はそれぞれ 98, 112 例, 有用性は 93, 105 例であった。背景因子の比較では両群間に偏りは認められなかった。

疾患群別の有効率は I 群では FK 482 群 85.0% (17/20), CCL 群 73.3% (22/30), II 群ではそれぞれ 93.5% (29/31), 78.8% (26/33), III 群では 100 (9/9), 75.0% (3/4), IV 群 100 (19/19), 84.2% (16/19), V 群 79.4% (27/34), 78.1% (25/32), VI 群 88.9 (16/18), 81.3% (13/16) と各疾患群とも FK 482 群の有効率が CCL 群を上回り, 全例では 89.3 (117/131), 78.4% (105/134) の有効率であった。II 群では U 検定で, 全例では U 検定, χ^2 検定で FK 482 群が有意に優れていた。

細菌学的効果は, *S. aureus* に対して FK 482 群 93.9% (31/33), CCL 群 85.7% (30/35), CNS に対してはそれぞれ 85.2 (23/27), 88.2% (23/26) の消失率を示し, 全例では 90.7 (78/86), 83.5% (66/79) であった。

副作用は FK 482 群では 6.3% (9/142), CCL 群では 2.8% (4/145) に発現し, 胃部不快感, 下痢などの消化器症状が多く, 蕁麻疹は各群 1 例ずつみられた。臨床検査値異常変動はそれぞれ 8.4 (8/95), 7.2% (8/111) にみられた。概括安全度の比較では, FK 482 群では 82.7% (81/98), CCL 群では 90.2% (101/112) の安全率で両群間に有意の差は認められなかった。

有用性の比較では有用以上で FK 482 群が 89.2% (83/93) と CCL 群 71.4% (75/105) より U 検定および χ^2 検定で有意に優れていた。

以上の成績から FK 482 は浅在性化膿性疾患に対し, cefaclor より有用性の高い薬剤であることが示唆された。

6. 泌尿器科・産婦人科領域

河田 幸道
岐阜大学泌尿器科

1. 一般臨床試験

(1) 泌尿器科

全国 12 機関とその関連施設において, 泌尿器科領域感染症 359 例が集積された。除外症例は 21 例で 338 例が解析対象例であった。

1 回投与量・1 日投与回数では, 1 回 50mg 1 日 3 回が 72 例 (21.3%), 1 回 100mg 1 日 3 回が 197 例 (58.3%) と多く, これらは各々主に単純性尿路感染症, 複雑性尿路感染症に投与された。

主治医判定による疾患別臨床効果の有効率は, 単純性尿路感染症 97.5% (117/120), 複雑性尿路感染症 69.4% (120/173), 淋菌性尿道炎 100% (45/45) であり, 全体では 83.4% (282/338) であった。

これら症例のうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は, 単純性尿路感染症 79 例, 複雑性尿路感染症 138 例, 淋菌性尿道炎 40 例, 全体では 257 例であった。

単純性尿路感染症の総合臨床効果は 98.7% (78/79) と投与量にもかかわらず高かったが, 著効率より本疾患に対する臨床用量は 1 回 50mg 1 日 3 回投与が至適であると考えられた。細菌学的効果はグラム陽性菌 94.1% (16/17), グラム陰性菌 98.6% (68/69) であった。

複雑性尿路感染症の総合臨床効果は 75.4% (104/138) であった。疾患病態群別の総合臨床効果では, 本剤が経口剤であるため適応と考えられないカテーテル留置症例, すなわち第 1, 5 群で有効率が低かった。

主投与量は, 1 回 100mg あるいは 200mg 1 日 3 回で, 総合臨床効果は各々 73.8% (79/107), 77.3% (17/22) であった。細菌学的効果は, 本剤の特徴である *E. faecalis* で 84.8% (28/33), グラム陽性菌全体で 86.9% (73/84), グラム陰性菌では 77.0% (97/126) と高かったが, 本剤の感受性の低い *P. aeruginosa* では 26.7% (4/15) と低かった。投与後出現菌はグラム陽性菌 10 株, グラム陰性菌 19 株, 真菌 2 株の計 31 株で, 評価症例 138 例中 26 例 (18.8%) で投与後出現菌が認められた。

淋菌性尿道炎 40 例では著効 16 例, 有効 23 例, 無効 1 例で, 総合臨床効果は 97.5% であった。このうち 5 例において 200mg 単回投与が試みられ, 全例有効以上の成績であった。投与前クラミジアあるいはウレアプラズマとの混合感染例では, 投与後淋菌の消失にもかかわらず, 尿道分泌物の残存する症例が多かったことより著効率は低かった。

(2) 産婦人科

全国 3 機関とその関連施設において, 産婦人科領域感染症 70 例が集積された。

主治医判定による有効率は子宮内感染 90.9% (30/33), 子宮付属器炎 76.9% (8/13), バルトリン腺炎・膿瘍 100% (16/16), 外陰部膿瘍 100% (2/2), 乳腺炎

60.0% (3/5), 子宮旁結合織炎 100% (1/1), 全体で 88.6% (62/70) と高い有効率であった。

分離菌別臨床効果は単独菌感染 94.4% (34/36), 複数菌感染 91.7% (11/12) と複数菌感染症例に対しても高い有効率が認められた。

細菌学的効果は, グラム陽性菌 92.3% (24/26), グラム陰性菌 85.7% (6/7), 嫌気性菌 100% (2/2), 複数菌感染 75.0% (9/12), 全体で 87.2% (41/47) と高い除菌率であった。

2. 臨床用量検討試験

一般臨床試験成績から, FK 482 は複雑性尿路感染症に対し, 1回 100 mg あるいは 200 mg 1日3回投与で臨床的に満足できる効果が得られた。そこで, cefaclor (CCL) を対照薬に本剤の複雑性尿路感染症に対する臨床用量検討試験を全国8機関およびその関連施設で実施した。

対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で, 外来症例, カテーテル非留置症例とし, 前立腺術後1か月以内の症例は除外した。FK 482 は1回 100 mg, 200 mg, CCL は1回 500 mg を1日3回5日間経口投与し, UTI 薬効評価基準に従い検討した。なお, FK 482 投与, CCL 投与の決定は封筒法により, FK 482 投与の2用量 (FK 482 1日 300 mg : FK-L, 1日 600 mg : FK-H) の決定は二重盲検法により行なった。解析は試験薬剤の抗菌スペクトルより, 緑膿菌による症例を除外したものを主解析とした。

総投与症例 151 例中, 除外例 51 例を除いた 100 例 (FK-L 32 例, FK-H 36 例, CCL 32 例) を有効性判定の対象とした。患者背景においては, 投薬前の膿尿の程度を除き偏りはみられなかった。膿尿の程度の偏りに対しては Mantel-Haenszel 法を用いて補正を行なったが, 臨床効果に対する影響は認められなかった。総合臨床効果は, FK-L 78.1%, FK-H 80.6%, CCL 78.1% で, 3群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果は, グラム陽性菌に対しては FK-L 90.9%, FK-H 94.7%, CCL 93.3%, グラム陰性菌を含む合計では各々 86.8%, 84.3%, 83.0% といずれにおいても3群間に有意差は認められなかった。投与後出現菌は, FK-L 21.9%, FK-H 8.3%, CCL 6.3% に認められたが, 3群間に有意差は認められなかった。副作用および臨床検査値異常の発現頻度はいずれも3群間で有意差は認められなかった。

臨床用量検討試験の結果, 効果判定のいずれの項目においても有意差は認められていないが, グラム陽性菌の除菌率および投与後出現菌の出現率において, FK-H が FK-L より優れていることより, 本剤の複雑性尿路感染

症に対する臨床用量は1回 200 mg 1日3回が妥当と考えられた。

3. 比較試験

臨床用量検討試験結果より, 複雑性尿路感染症に対し, FK 482 (200 mg×3/日) と cefaclor (以下 CCL, 500 mg×3/日) 5日投与時の比較を UTI 薬効評価基準に従い検討した。対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で, 経口剤であることよりカテーテル非留置, 外来症例とし, 両剤の抗菌スペクトルより *Pseudomonas* および *fungus* によるものを除外することとした。

総投与症例 298 例中, 除外例 96 例を除いた 202 例 (FK 482 群: 95 例, CCL 群: 107 例) を有効性判定, 62 例を除いた 236 例 (FK 482 群: 118 例, CCL 群: 118 例) を概括安全性判定, 123 例を除いた 175 例 (FK 482 群: 85 例, CCL 群: 90 例) を有用性判定の評価対象とした。患者背景においては, 両群間に偏りは認められなかった。しかし, 起炎菌に対する MIC 分布で, FK 482 群と CCL 群から分離された菌に対する CCL の MIC 分布において, CCL 投与群に CCL 低感受性株が多かった。したがって MIC 別に Mantel-Haenszel 法により補正を施行しても, 細菌学的効果において両群間に有意な差は認められず, 今回の MIC 分布の偏りが, 今回の結果を大きく左右する要因とはならなかったと考えられた。

総合臨床効果は, FK 482 群 82.1%, CCL 群 81.3% で両群間に有意差は認められなかった。疾患病態群別臨床効果において, 複数菌感染症例で, FK 482 群 76.9%, CCL 群 69.0% と FK 482 で優れていたが, 各病態群で両群間に有意な差は認められなかった。

細菌学的効果は FK 482 群, CCL 群各々グラム陽性菌では 89.7%, 86.3%, グラム陰性菌では 91.6%, 84.0%, 全体では 90.7%, 85.0% といずれも FK 482 群での除菌率が高かったが, 両群間に有意差は認められなかった。投与後出現菌は FK 482 群 34.7%, CCL 群 24.3% に認められ, FK 482 群で高かったが, 両群間に有意差は認められなかった。

副作用および臨床検査値異常の発生頻度はいずれも両群間に有意差はなく, 内訳においても特に問題となりうるものはなかった。また, 副作用および臨床検査値異常を勘案した概括安全度においても両群間に有意差は認められなかった。

有効性および概括安全度を勘案した有用性においても両群間に有意差は認められなかった。

以上, 比較試験の成績より FK 482 はグラム陰性菌のみならず, *E. faecalis* を含むグラム陽性菌に対しても優

れた成績が得られたこと、グラム陽性菌の関与する割合の非常に高い複数菌感染症例においても高い有効率が得られたことより、本剤は複雑性尿路感染症の経口治療薬として有用性の高い薬剤と考えられる。

7. 副作用

那 順 勝

大分医科大学第二内科

FK 482 の副作用について、全国 76 研究協力機関から集められた 1,474 症例の集計結果を報告した。

副作用の発現例数は 45 例 (3.1%) であった。各科の領域別では、発現率に明らかな差はみられなかった。性別、年齢別にみても、副作用の発現率に一定の傾向は特にみられなかった。副作用の種類は、発疹、発熱などのアレルギー症状が 9 例 (0.6%)、下痢、胃部不快感、食欲不振などの消化器症状が 32 例 (2.2%)、頭重感、ふらつき感などの中中枢神経症状が 3 例 (0.2%) であった。副作用の程度は、ほとんどが軽度～中等度であり、投与継続または投与中止を含む適切な処置によっていずれも消失をみた。1 日投与量別の副作用発現頻度では、～200 mg/日で 1.9%、300 mg/日で 2.9%、400 mg/日で 8.7%、600 mg/日で 4.1% とやや用量依存的傾向がうかがわれた。副作用発現までの日数は、1～3 日 29 例 (64.4%)、4～7 日 10 例 (22.2%)、8～14 日 6 例 (13.3%) であり、大部分が 1 週間以内の発現であった。

臨床検査値の異常変動については、各項目ごとに一定の規準を設けて判定を行ない、91 例に 131 件の異常変動が認められた。各項目ごとの測定件数に対する異常変動件数をみると GOT 上昇 34 件 (3.8%)、GPT 上昇 39 件 (4.3%) と肝酵素の上昇が多くみられた。そのほか好酸球増多 16 件 (2.0%)、総ビリルビン上昇 9 件 (1.2%) などがみられたが、いずれも重篤な経過はとらず、その後大部分の症例は正常値に復した。

以上を要約すると、本剤の副作用は消化器症状が大部分を占め、臨床検査値の異常変動は肝酵素の上昇例が多かった。しかし、従来の経口セフェム系抗菌剤として、副作用発現率、臨床検査値異常変動発現率ともほぼ同程度であると思われた。

臨床のまとめ

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

1) 一般臨床試験

総投与例数 1,483 例中効果判定症例 1,431 例におけ

る有効率 (有効以上) は 81.8% (1,170 例/1,431 例) であり、呼吸器感染症他各種感染症に対し優れた臨床効果を示した。また細菌学的効果は消失率 (消失+菌交代) 82.6% (828 例/1,003 例) であり、グラム陽性菌・陰性菌、嫌気性菌に対し広範に優れた除菌率を示し、特にグラム陽性菌では約 90% の高い除菌率がえられた。

副作用は主として下痢、軟便など消化器症状が 32 例 (2.2%) にみられたが、特に重篤なものはなかった。また、臨床検査値異常変動例も GOT 上昇 (3.8%)、GPT 上昇 (4.3%)、好酸球増多 (2.0%) などが認められたが、既存の経口用セフェム剤と比較し、特に問題となる所見は認められなかった。

2) 臨床用量検討試験

(1) 細菌性肺炎について本剤 300 mg/日 (分 3) と 600 mg/日 (分 3) で比較検討され、安全性は両群に差は認められなかったが、臨床効果の判定で有効率は 300 mg/日 (分 3) が 600 mg/日 (分 3) より高い結果が得られた。

(2) 複雑性尿路感染症については本剤 300 mg/日 (分 3)、600 mg/日 (分 3) および CCL 1,500 mg/日 (分 3)、また浅在性化膿性疾患については本剤 150 mg/日 (分 3)、300 mg/日 (分 3) および CCL 750 mg/日 (分 3) のそれぞれ 3 群で比較検討したが、いずれの試験でも 3 群間の臨床効果ならびに安全性に有意差は認められなかった。

3) 二重盲検比較試験

(1) 複雑性尿路感染症について本剤 600 mg/日 (分 3) と CCL 1,500 mg/日 (分 3) で比較検討した結果、総合臨床効果の有効率、細菌学的効果の菌消失率、概括安全度および有用性で両群間に差は認められなかった。

(2) 浅在性化膿性疾患について本剤 300 mg/日 (分 3) と CCL 750 mg/日 (分 3) で比較検討した結果、臨床効果の有効率において本剤は CCL 群より有意に高かった。細菌学的効果で本剤が優れる傾向を認めた。概括安全度は両群間で差は認められず、有用性で本剤は CCL 群よりも有意に優っていた。

以上より FK 482 は抗菌力を反映し、1 日 300～600 mg (分 3) でグラム陽性菌および陰性菌による各種感染症に対し良好な臨床効果が得られ、特に浅在性化膿性疾患に対して本剤の特徴が明らかにされ、安全性も問題なく、高い臨床的有用性が期待される。