

れた。

4 考察

CHPP法の利点としては、腹膜面表層を広く加温することができ、さらに、灌流による遊離癌細胞の物理的排除と、温熱と抗癌剤との併用相乗効果が期待できることである。また、CHPP施行後の腹膜組織中の抗癌剤濃度は加温灌流群で高く、さらに、正常腹膜よりも転移のある腹膜で高いという実験結果より、CHPP法では腹膜組織への抗癌剤の到達性が高まり、腹膜転移巣へのtargetingが行われていることが推察された。したがって、CHPPは遊離癌細胞あるいは腹膜微小転移巣に対しては効果的と考えられた。しかし、腫瘤を形成するような完成された腹膜転移に対しては有効な加温が得られにくいと思われるので、温度の深達性に優るRF波による腹部広汎加温が適応と思われる。

温熱化学療法が臨床に導入されてからの日は浅く、解決すべき点も少なくない。現在までの成績からはその有効性が十分にうかがえるので、温熱療法と化学療法との両面から腫瘍へのtargetingを計り、抗腫瘍効果を高めたい。

新薬シンポジウム：AM-833 (floxacin)

はじめに

副 島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

AM-833は杏林製薬株式会社中央研究所で開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤である。本剤の化学構造上の特徴は、キノロンカルボン酸を基本骨格として1位の側鎖および6位、8位にフッ素を導入した、いわゆるトリフルオロキノロンである。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を示し、特にマウス感染治療実験で、優れた効果が認められている。

本剤は消化管からの吸収が良好で、用量依存的に高い血清中濃度を示し、血中半減期は約10時間と既存の同系薬剤に比べ最も長い。

その結果、臨床的に1日1回ないし2回投与で有効性が期待されたので、1987年より研究会を組織し本剤の基礎的・臨床的検討を行ってきた。

1. 抗菌力

横 川 健

順天堂大学医学部細菌学教室

AM-833の抗菌力が25施設(大学および病院)で検討された。各種細菌の78~836臨床分離株に対するAM-833のMIC₅₀は、全体的にNFLXには優るが、OFLXやCPF_Xより大きかった。しかしMIC₈₀のみみると、AM-833の値はOFLXにはほぼ等しく、*S. pneumoniae*に対してOFLXとCPF_Xに、*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*等においてCPF_Xに劣るにすぎない。AM-833は537株のMRSAに対しては、OFLXとCPF_Xに近い抗菌力を示したが、GM耐性*P. aeruginosa* 65株にはOFLXと同程度の抗菌力で、CPF_XやNFLXより劣った。また40株の*C. trachomatis*に対しては、NFLXより8倍強い抗菌力を示したが、OFLXの1/4、CPF_Xの1/2の抗菌力であった。AM-833の殺菌力はNFLXより若干強かった。

本剤の特徴は、試験管内抗菌力から考えられるより、その生体内効果が良い点にある。マウスにおける*S. aureus*および*P. aeruginosa*の実験的全身感染に対し、AM-833はそのMICがOFLXやCPF_Xより大きいにもかかわらず、ED₅₀値は逆に小さい場合が多かった。また同一量の薬剤を3回に分けて投与すると、OFLXやCPF_Xでは1回投与時よりED₅₀値が大きくなるが、AM-833では両者ほぼ等しいED₅₀値を示した。これらの良好なAM-833の生体内効果は、本剤の高い血中濃度と長い半減期によるものと想像された。

AM-833の4MICを*P. aeruginosa*に4時間作用させると、バルジ形成や、ミニセル形成が著明である。ミニセルでは細胞内の空胞形成が明かなので、AM-833の強い殺菌作用が形態学的に特徴づけられた。

もう1つのAM-833の特徴はその動物細胞に対する毒性が低い点にある。HeLa細胞への増殖阻止作用は、既存のnew quinoloneのうち最も細胞毒性が低いOFLXより弱い。それはAM-833の動物細胞のtopoisomerase IIに対する阻害作用が、他のquinoloneより弱いことによるものであろう。しかし再分化させたヒト線維芽細胞、IMR 32の神経線維は5 μg/mlで短縮させるので、5 μg/ml単位のAM-833が髄液中に移行するような投与方法は望ましくない。

AM-833とマウス培養Mφとの協力的食菌・殺菌作用は良好で、*S. aureus*も*E. coli*の細胞も、1/8MICのAM-833の共存下で、薬剤非存在時よりよく食菌・

消化された。

AM-833は生体内効果の優れた new quinolone なので、中枢神経系の副作用がでないような投与方法を確立すれば、臨床的に有用性の高い化学療法剤になると考えられる。

2. 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

AM-833の物理化学的性状

AM-833は分子量369の結晶性粉末であり、約274℃の分解点を有する。解離定数(25℃)は5.03, 8.65であり、体内ではほとんど両性イオンとして挙動する。水への溶解度(25℃)は43 mg/100 mlであるが、ヒト尿(37℃)へは320 mg/100 ml程度溶解し、臨床用量での尿中レベルの約20倍に相当する。解離定数で補正した分配係数(25℃)はオクタノール/pH 7.2リン酸緩衝液系で14、クロロホルム/pH 7.2リン酸緩衝液系で372であり、ヒト血清タンパク結合率は約30%である。

AM-833の体液濃度測定法

AM-833の薬物動態に関する本シンポジウムの諸成績は、杏林製薬中央研究所所定のBioassay法ならびにHPLC法に準じて測定されたものである。

AM-833の血清中濃度

健康成人男子志願者が100, 200, 400 mgを空腹時単回服用すると、約1.2~2.0時間後の最高血清中濃度(C_{max})は1.58, 2.46, 5.06 $\mu\text{g/ml}$ に達し、服用量にほぼ比例して増加する。健康成人男子志願者がAM-833 200 mgを食事後に服用、あるいは制酸剤(乾燥水酸化アルミニウムゲル)と併用服用した際のAUCは20%程度減少する。

健康成人男子志願者がAM-833を200あるいは300 mgを1日1回連続服用した際の血清中濃度はそれぞれ約2.5, 4 $\mu\text{g/ml}$ まで上昇し、約0.5, 0.8 $\mu\text{g/ml}$ まで減少するパターンを繰返し、最終服用後の血清消失半減期($T_{1/2}$) 8~9時間は単回服用時の $T_{1/2}$ 約10時間とほぼ同じである。

腎障害患者がAM-833を100 mg単回服用した際の血清中濃度をクレアチニン・クリアランス値(Ccr) $60 \leq \sim < 90$, $30 \leq \sim < 60$, $< 30 \text{ ml/min}$ でみると、それぞれの C_{max} は約1.44, 1.83, 1.89 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は約24.3, 49.7, 51.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、 $T_{1/2}$ は約13.1, 20.1, 21.9時間と腎機能低下の程度に応じて排泄の遅延がみられる。

健康成人男子志願者がAM-833 200 mgをprobenecid 500 mg 4回(30分前, 12時間後, 24時間後, 36時間後)と併用服用した際の血清中濃度をAM-833 200 mg単回服用時のそれと比較すると、 C_{max} は約2.37から2.54 $\mu\text{g/ml}$ へ、 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は約32.6から44.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ へ、 $T_{1/2}$ は約10.9から15.0時間へとAUCと $T_{1/2}$ において有意の増加と延長がみられる。

AM 833の排泄

健康成人男子志願者が空腹時にAM-833を100 mg, 200 mg, 400 mgを単回服用した際の尿中未変化体濃度は約50, 100, 150 $\mu\text{g/ml}$ であり、これら濃度はほぼ24時間にわたって持続する。また、尿中回収率(0→72時間)は約72~77%である。食後に服用された際の尿中回収率も空腹時服用時のそれと同等であるが、乾燥水酸化アルミニウムゲルとの併用服用時の尿中回収率(0→48時間)は約67.2%から60.3%にやや減少する。Probenecid併用時の尿中回収率(0→48時間)は単回服用時の67.2%から52.1%に減少する。このことから、AM-833のヒト腎からの排泄機序は糸球体濾過に尿細管分泌が加味されるものと考えられる。したがって、腎機能障害の程度に応じて尿中回収率(0→72時間)は低下し、 $60 \leq \text{Ccr} < 90$ で約41.8%, $30 \leq \text{Ccr} < 60$ で約38.9%, $\text{Ccr} < 30$ で約22.7%である。尿中に回収されるAM-833の約90%は未変化体であり、代謝物の占める割合は10%程度である。ヒトの尿中にみられる代謝物はデメチル体(未変化体並の抗菌力を有する)が約5%と、N-オキシド体(抗菌力なし)が約5%であり、本薬は代謝的には安定である。

なお、AM-833 200 mgを健康成人男子志願者が食後に単回服用した際の糞中回収率(0→72時間)は約3.2%である。

AM-833の体内分布

涙液、唾液、前立腺液中濃度は血清中濃度のほぼ半分であり、喀痰、腹水、胸水、胆汁、胆のう、皮膚、前立腺、腎、上顎洞粘膜、扁桃、耳下線組織、腺板腺組織、女性の各性器臓器組織へは血清中濃度と同等か、それ以上の濃度で分布する。

中枢神経系への移行分布をイヌの実験成績(AM-833およびデメチル体の静脈内持続注入後の定常状態)でみると、髄液/血清濃度比は未変化体で約50%、デメチル体で約5%である。なお、N-オキシド体は中枢に移行しない。また、ラット(経口投与)では、未変化体の脳および髄液/血清濃度比は約20%である。

AM-833の薬物相互間作用

AM-833 200 mg 1日2回の服用では血清中テオフィリン濃度、尿中テオフィリン代謝物の量比に影響し

ない。

乾燥水酸化アルミニウムゲルの併用は AM-833 の上部腸管からの吸収を抑制し、血中濃度を約 20 % 低下させるが、norfloxacin (NFLX) や ciprofloxacin (CPFX) の低下率より小さい。

また、AM-833 による γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体結合阻害に対する非ステロイド系消炎薬の影響は他の類薬に比べて少なく、発痙攣性は弱いことが示唆される。

以上、AM-833 は経口吸収性に優れ、代謝を受けにくく、各臓器組織に良好に分布し、体内に比較的長時間留まり、かつ発痙攣性も弱いことなどの特徴を有する。

3. 臨床

1) 内科

原 耕 平

長崎大学医学部第二内科

AM-833 の内科領域における一般臨床試験と臨床用量検討試験成績について報告する。

1. 一般臨床試験

a. 対象症例および投与方法：使用した総症例数は 340 例であったが、このうち 22 例が除外され、318 例について解析が行われた。呼吸器感染症が 297 例、尿路感染症が 21 例であった。男女ほぼ同数、60 歳以上が 49.7 % を占め、投与量は大部分が 200~300 mg、大部分が 1 日 1~2 回、7~14 日の投与であった。

b. 臨床効果：その臨床上の有効率は、急性上気道炎で 85 例中 91.8 %、慢性気道感染症 162 例では 79.6 % で、これに対し肺炎 50 例では 90.0 % に有効の成績が得られた。呼吸器感染症 297 例での有効率は 84.8 % ときわめてよい成績であった。尿路感染症 21 例では、その 95.2 % に有効の成績が得られた。特に投与量別による有効率の差はみられなかった。また基礎疾患の有無による臨床効果の差をみたところ、急性上気道炎や肺炎では基礎疾患がないものでやや有効率が高いようであったが、慢性気道感染症では両者の間に差をみとめなかった。

c. 細菌学的効果：比較的除菌率が悪かったものは *S. pneumoniae* を含む *Streptococcus* 属、*Pseudomonas* 属で、その他については一般にきわめてよい除菌率が得られ、投与後出現菌は *Strepto* 属や *Pseudomonas* 属で主で 6.3 % にみられた。

2. 臨床用量検討試験

a 対象疾患および投与方法：対象疾患は慢性気管

支炎と気管支拡張症を含む慢性気道感染症で、AM-833 1 日量 200 mg 1 回と 1 日量 300 mg 1 回に、対照として OFLX 1 日量 600 mg 3 回の投与の 3 群とした。これらを無作為に割付けて比較検討を行い、原則として 14 日間の投与とした。

総投与症例数は 138 例であったが、9 例が脱落して 129 例が臨床効果の対象となり、副作用は 135 例、有用性は 131 例に検討が行われた。背景因子に特に有意な差は認められなかった。

b. 臨床効果：AM 200 mg 群では 45 例中、著効 4 例、有効 24 例でその有効率は 62.2 %、AM 300 mg 群では 40 例中、著効 3 例、有効 33 例で有効率は 90.0 % OFLX 群では 44 例中、著効 5 例、有効 29 例でその有効率は 77.3 % で、 χ^2 検定で、AM 300 mg 投与群は AM 200 mg 投与群に比べて、有意にすぐれた成績が得られた。重症度別の検討でも、軽症例では、AM 300 mg 投与群は AM 200 mg 投与群に比べて優位にすぐれた成績が得られた。

c. 細菌学的効果：臨床効果採用例における細菌学的効果を検討した。AM 200 mg 群 26 例では、消失 17 例でその消失率は 65.4 %、AM 300 mg 群 23 例では消失 17 例で 73.9 %、OFLX 群 29 例では 22 例で 75.9 % で、その消失率に 3 群間で有意の差はみられなかった。

d. 異常反応：検討できた対象症例は 135 例であった OFLX 群では 46 例中 2 例 (4.3 %) の発現率であったのに対し、AM 200 mg 群では 47 例中 4 例 (8.5 %)、AM 300 mg 群では 42 例中 4 例 (9.5 %) で、やや高率であった。副作用の内容は、不眠、めまい、フラフラ感などのピリドンカルボン酸系特有のもののほか、嘔吐、嘔気、胃部不快感などの消化器症状であった。

臨床検査値の異常変動については 121 例について検討が行われ、OFLX 群 43 例中 11 例 (25.6 %) に対し、AM 200 mg 群の 42 例では 3 例、AM 300 mg 群の 36 例では 3 例と、それぞれ 7.1 % と 8.1 % で、統計学的にも有意に AM 群で少ない成績が得られた。GOT、GPT ならびに BUN、クレアチニンの上昇と、好酸球増多がその主なものであった。

e. 有用性：一定の基準のもとで小委員会により判定された有用性は、AM 300 mg 群の有用率は 85.4 %、AM 200 mg 群のそれは 62.2 % で、有意に 300 mg 投与群が 200 mg 投与群にすぐれ、OFLX 群はその中間の成績が得られた。

2) 泌尿器科

河田 幸道

岐阜大学泌尿器科

泌尿器科領域においてこれまでに行われた一般臨床試験、用量検討比較試験、二重盲検比較試験の成績をまとめて報告する。

1) 一般臨床試験

総症例 409 例中 397 例を解析対象とした。このうち UTI 薬効評価基準による検討が可能であった症例は 279 例である。

男女比はほぼ 1 : 1、年齢分布では高齢者が多く、60 歳以上の症例が 64 % を占めていた。1 日投与量は 200 mg が全体の約半数、300 mg が 20 % を占め、また 1 日 1 回投与例が 58 %、2 回投与例が 41 % であった。

単純性尿路感染症 85 例に対する主治医判定では、有効率は 95.3 %、また単純性膀胱炎 62 例に対する UTI 判定では全例有効以上であり、著効率は 80.6 % であった。この場合、1 日 1 回 100 mg 投与例でも有効率は 100 % であり、また分離された細菌 64 株はすべて消失した。

複雑性尿路感染症 298 例に対する主治医判定では、有効率は 68.8 %、また UTI 判定の行われた 216 例では 73.1 % であったが、これを投与量別にみた場合、100 mg × 2 で 65.8 %、200 mg × 1 で 75.7 %、300 mg × 1 で 75.0 %、200 mg × 2 で 73.9 % であった。細菌消失率は 265 株中 80.4 % であり、この場合グラム陽性菌と陰性菌の消失率には差を認めなかった。

淋菌性・非淋菌性尿道炎、前立腺炎、副睾丸炎の 14 例では、前立腺炎の 3 例中 1 例のみが無効であり、有効率は 92.9 % であった。

2) 用量検討比較試験

複雑性尿路感染症の外来、カテーテル非留置例を対象として、AM-833 の 200 mg × 1 (AM-200 群) と 300 mg × 1 (AM-300 群) を、ofloxacin の 200 mg × 3 (OF-600 群) を対照として、UTI 薬効評価基準に従い比較した。

総投与症例 192 例中、AM-200 群の 50 例、AM-300 群の 41 例、OF-600 群の 43 例を効果判定の解析対象としたが、これらの症例の背景因子に関して 3 群間に有意差を認めなかった。

総合有効率は AM-200 群で 74.1 %、AM-300 群で 80.5 %、OF-600 群で 76.7 % であり、また細菌消失率は AM-200 群で 67 株中 80.6 %、AM-300 群で 53 株中 84.9 %、OF-600 群で 66 株中 87.9 % と、いずれも 3 群

間に有意差を認めなかったが、AM-300 群における成績は、AM-200 群におけるそれよりもわずかにすぐれていた。

副作用の発現率は 3 群ともに 3.2 % で有意差を認めなかったが、臨床検査値異常は AM-200 および AM-300 群では 1 例も認められなかったのに対し、OF-600 群では 4 例 (7.7 %) に認められ、有意に高い発現率であった ($P < 0.05$)。

有用性に関しては 3 群間に有意差を認めず、これらの成績から、複雑性尿路感染症に対する AM-833 の投与量は、300 mg 1 日 1 回が適当と考えられた。

3) 二重盲検比較試験

つぎに、複雑性尿路感染症を対象として二重盲検比較試験を行った。患者条件は年齢 16 歳以上で、5 コ/hpf 以上の膿尿と 10^4 CFU/ml 以上の細菌尿を有する症例とし、入院・外来別は問わないこととした。AM-833 は 1 回 300 mg を 1 日 1 回 (AM 群)、対照薬としての ofloxacin は 1 回 200 mg を 1 日 3 回 (OF 群)、いずれも 5 日間投薬した後に、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 323 例中、AM 群の 122 例、OF 群の 121 例を臨床効果の解析対象としたが、これらの症例の背景因子に関して両群間に有意差は認められなかった。

総合有効率は AM 群で 79.5 %、OF 群で 77.7 % であり、両群間に有意差を認めなかったが、これを UTI 疾患病態群毎に比較した場合にも、いずれの病態群でも有意差を認めず、両群ともにカテーテル留置症例に対する効果が若干低い点でも一致していた。

細菌消失率は AM 群の 196 株で 83.2 %、OF 群の 196 株では 86.7 % と、やはり両群間に有意差を認めず、ともに *P. aeruginosa* の消失率がやや低い点でも一致していた。

副作用は AM 群 157 例中の 6 例 (3.8 %)、OF 群 161 例中の 8 例 (5.0 %) に認められ、また臨床検査値異常は AM 群 137 例中の 3 例 (2.2 %)、OF 群 133 例中の 5 例 (3.8 %) に認められたが、いずれも両群間に有意差を認めなかった。概括安全度における安全率は AM 群で 93.3 %、OF 群で 89.5 % であり、また有用性の平均値は AM 群で 70.8、OF 群で 69.9 と、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

これらの成績から、AM-833 の 300 mg 1 日 1 回投与は、複雑性尿路感染症の治療において ofloxacin の 200 mg 1 日 3 回投与と同等の有用性があると考えられた。

4) まとめ

AM-833 は尿路感染症の治療において有用な薬剤

であり、特に1日1回投与で従来の新キノロン剤と同等の効果を示す点に特徴があると思われる。投与量は、単純性膀胱炎に対しては100 mg 1日1回投与で充分であり、また複雑性尿路感染症に対しては300 mg 1日1回投与が適当と考えられる。

3) 外科, 皮膚科, 産婦人科

由良 二郎

名古屋市立大学医学部第1外科

ニューキノロン系合成抗菌剤, AM-833の外科, 皮膚科, 産婦人科領域における臨床使用成績を述べる。治験参加施設は, 12機関およびその関連病院である。

投与総症例は175例で, このうち糖尿病でコントロール不十分, 重症例などの理由で判定不能となったもの, 外用薬の併用などにより除外となった15症例を除く160例の各種感染症について, 臨床使用成績を解析した。

投与症例は20~50歳代の青壮年者が多く, 1日投与量はほとんどが200~300 mgであり, また2/3の症例が1日1回投与で, 残り1/3が2回に分服投与された。投与期間は数日から2週間かほとんどである。

臨床結果: 1日投与量, 投与回数別に臨床成績を比較した。外科領域の成績では200 mg 1日1回投与が95.7%の優れた有効率を示し, 100 mg 2回投与では66.7%で差が認められた。また300 mg 1回投与では86.7%の有効率であった。皮膚科, 産婦人科では投与回数による大きな差は認められないが, 1日1回投与症例の数が少ないのでさらに検討を要する。

重症度別に有効率を比較したが, 軽症80.6%, 中等症84.3%, 重症75%で差異を認めず, 科別の比較においても症例数は少ないが同様であった。各種抗菌剤が前投与されていた9症例に対する本剤の効果は88.9%で良好であった。

外科領域の成績: 感染症粉瘤, 皮下膿瘍, 蜂巣炎などの表在性感染には80%以上の有効率で, 例数は少ないが肛門周囲膿瘍, 乳腺炎では100%の成績で, 計60例に対する総有効率は85.0%であった。細菌学的効果では *S. aureus*, CNSなどのグラム陽性球菌に対しては87.5%, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌に対してはともに100%の除菌率を示した。

皮膚科領域の成績: 毛嚢炎, 癬, 蜂巣炎, 丹毒, リンパ管(節)炎, 瘰癧などの表在性感染には80%以上の有効率であり, 皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤などのV群には75%, 熱傷, 創傷二次感染のVI群には71.4%の成績で, 全体で78例中62例, 79.5%の有

効率を得た。細菌学的には *S. aureus* 77.8%, CNS 92.3%, 8例のMRSAには87.5%の消失率を示した。

産婦人科領域の成績: 子宮内膜炎80%, 付属器炎, バルトリン腺炎, 子宮頸管炎, 乳腺炎などにはともに100%の有効率であり, 全体で22例中20例, 90.9%の成績を得た。細菌学的にはグラム陰性桿菌, 嫌気性菌に対し100%の消失率を示した。

以上本剤は外科系領域では1日200 mgの1回投与で良好な治療成績を示し, MRSAを含むグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌感染症に対し, 優れた臨床成績が得られた。

4) 耳鼻咽喉科, 眼科, 歯科・口腔外科

馬場 駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科6機関, 眼科4機関, 歯科・口腔外科5機関, 計15機関で行われた各種感染症に対するAM-833 (fleroxacin)の臨床試験成績のまとめを報告した。3領域合せての総症例数は258例であったが, 除外・脱落症例13例を除いた245例について解析を行った。その領域別内訳は耳鼻咽喉科135例, 眼科51例, 歯科・口腔外科59例であった。年齢は最年少13歳, 最年長82歳で20歳台~50歳台の症例が多かった。性別では男性117例, 女性128例であった。

1日投与量・投与回数別に症例数をみると, 1日200 mg投与が200例(81.6%)と最も多く, 次いで300 mg投与31例(12.7%), 400 mg投与12例(4.9%)の順で, 投与回数では1日1回投与135例(55.1%), 2回に分割投与110例(44.9%)であり, 投与量と投与回数の組み合わせでは1日200 mg 1回投与の症例で126例で最も多かった。なお投与日数では7日間投与のものが最も高い頻度を示した。領域別の有効率(著効+有効/症例数)は次の通りであった。

[耳鼻咽喉科] 耳中炎45/60 (75%), 副鼻腔炎25/31 (80.6%), 咽喉頭炎6/6 (100%), 扁桃炎26/30 (86.7%), 外耳炎7/7 (100%), 顎下腺炎1/1 (100%)であり, 全症例では110/135 (81.5%)の有効率であった。

[眼科] 眼瞼炎・麦粒腫6/7 (85.7%), 涙囊炎8/12 (66.7%), 結膜炎4/4 (100%), 瞼板腺炎17/18 (94.4%), 角膜炎5/5 (100%), 角膜潰瘍5/5 (100%)で, 全症例では45/51 (88.2%)であった。

[歯科・口腔外科] 歯周組織炎20/25 (80%), 歯冠周囲炎15/18 (83.3%), 顎炎15/16 (93.8%)であり, 全症例では50/59 (84.7%)の成績であった。

分離菌別細菌学的効果を3領域について通覧すると、グラム陽性球菌ではStreptococcus属の一部に陰性化率がやや低いものがあったが、ブドウ球菌属にもかなり高い陰性化率が得られた。なおグラム陽性菌(単独感染)の各科別陰性化率は耳鼻咽喉科84.3%、眼科85%、歯科・口腔外科100%であった。グラム陰性菌検出例は耳鼻咽喉科のみに限られていたが、*P. aeruginosa*で陰性化率70%のほかは、*H. influenzae*, *B. catarrhalis*などその他のグラム陰性菌はすべて消失しており、グラム陰性菌(単独感染)総じての陰性化率は92.5%であった。なお嫌気性菌は各科領域とも100%の陰性化率を示した。

1日投与量別臨床効果では、現在各科ともに1回200mg投与例が多く300mg投与例との比較が困難であるが、200mg投与例では1日1回投与と1日2回分割投与との有効率はともに約85%であり、1日200mgを1回投与で十分な有効性を発揮し得るものと考えられた。以上から、本剤は従来のニューキノロン剤に比し少量かつ1回投与で、同等あるいはそれ以上の有効性が得られる点に特徴があると考えられた。

5) 副作用

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

AM-833の副作用について全国55研究機関よりの成績のまとめを報告する。

解析対象症例数は1,182例で副作用の発現例は53例(4.5%)であった。科別の発現率は、内科7.6%(26/340)、泌尿器科4.4%(18/409)、耳鼻咽喉科0.7%(1/137)、皮膚科1.1%(1/90)、歯科・口腔外科7.2%(5/69)、眼科3.8%(2/52)で、外科(0/63)および産婦人科(0/22)では認められなかった。薬剤投与中止例は全体で27例であった。症例の性別は、男女ほぼ同数であったが、発現率は男性3.3%、女性5.7%であり、女性にやや多かった。特に女性の40~59歳に発現率が高かった。副作用の種類は中枢神経症状(めまい、不眠、頭痛など)が21例(1.8%)、消化器症状(腹痛、嘔気、嘔吐など)が22例(1.9%)、アレルギー症状(発疹など)が6例(0.5%)、その他4例(0.3%)であった。副作用の程度は、中程度か軽度であり、重度のものはない。薬剤との因果関係は、多分あり以上が42例であった。1日投与量との関係では100mg×2、200mg×1、300mg×1では発現率は4%以下であり、150mg×2、200mg×2では6%以上であった。1日投与量と1日投与回数に若干影響を受けると考え

られた。副作用の発現日は3日目までに約80%が出現していた。

臨床検査値の異常変動は、臨床検査実施836例中12例(1.4%)に認められた。GOT、GPTなど肝酵素上昇例が6例、好酸球増多例2例、BUN、クレアチニン上昇例が4例であった。薬剤との因果関係は“あるかもしれない”が大部分であった。近似的異常変動を示したものが他に19例あったが、いずれも主治医により薬剤との因果関係が否定された。1日投与量との関係では、明確ではないが、投与量の多い方が、若干発現率が高かった。

以上の成績より、AM-833の他のニューキノロン剤と比較して、副作用は同程度、臨床検査値異常変動は少ない傾向を示した。

4. まとめ

副島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科

1. 抗菌力

1) AM-833はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、MRSAやGM耐性緑膿菌に対しても強い抗菌力を示した。

2) マウス全身感染では本剤のED₅₀値は小さく、OFLX、CPFXのMIC値の方がすぐれていてもED₅₀値では効果の逆転がみられOFLX、CPFXと同程度かそれより優れた効果が認められた。

すなわち*in vitro*よりも*in vivo*の成績が優れているのか、本剤の特徴である。

3) マウス肺感染では、1日投与回数を増やしてもED₅₀値が変わらず、1日1回投与で十分な効果が得られた。

2 吸収・分布・代謝・排泄

1) 消化管からの吸収が良好で、用量依存的に高い血清中濃度を示し、血中半減期は約10時間と既存の同系薬剤に比べ最も長かった。

2) 喀痰、胆汁、扁桃組織、上顎洞組織、皮膚組織および前立腺組織などへ高濃度に移行した。

3) 尿中には72時間までに大部分が排泄され代謝は少なかった。

4) 吸収におよぼす食事の影響は少なかった。

3 薬物相互作用

1) マウスにおける非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発作用は、OFLXと同程度で比較的弱いものであった。

2) 本剤はテオフィリンの血中濃度に影響をおよ

ばさなかった。

3) 本剤の吸収におよぼす制酸剤の影響は少なかった。

4. 臨床試験

1) 一般臨床試験

① 臨床効果

総投与症例 1,182 例中、評価可能な 1,120 例における有効率は、81.2% であった。

疾患別臨床効果は呼吸器感染症では 85.3%、尿路感染症では 76.3%、外科領域感染症では 85.0%、浅在性化膿性疾患では 79.5%、婦人科領域感染症では 90.9%、耳鼻科領域感染症では 78.9%、眼科領域感染症では 88.2%、歯科口腔外科領域感染症では 84.7% であった。

1 日投与量・投与回数別臨床効果は 200 mg (分 1)、200 mg (分 2) で各々 81.3%、81.7%、300 mg (分 1)、300 mg (分 2) では各々 82.4%、84.0% であった。

② 細菌学的効果

単独菌感染による菌消失率は全体で 82.6%、グラム陽性菌、グラム陰性菌で各々 80.7%、83.0% であった。菌種別消失率は、*S. aureus* (86.5%)、CNS (84.3%)、*S. pneumoniae* (56.5%)、*B. catarrhalis* (100%)、*H. influenzae* (98.1%)、*E. coli* (95.7%)、*P. aeruginosa* (48.6%) 等であった。

③ 副作用

副作用は 1,182 例中 53 例 (4.5%) にみられ、中枢神経症状 21 例 (1.8%)、アレルギー症状 6 例 (0.5%)、消化器症状 22 例 (1.9%) が主なものであった。

1 日投与量・投与回数別副作用発現率は、200 mg (分 1)、200 mg (分 2) は各々 2.3%、3.8%、300 mg (分 1)、300 mg (分 2) は各々 3.4%、6.8% で 1 回投与の方が発現頻度は低かった。

④ 臨床検査値異常

臨床検査値異常は 836 例中 12 例 (1.4%)、15 件にみられ、主なものは好酸球増多 2 件、GOT 上昇 2 件、GPT 上昇 3 件および BUN 上昇 4 件であった。

2) 臨床用量検討試験

(1) 呼吸器感染症

慢性気道感染症を対象として本剤の 1 日 200 mg (分 1) または 300 mg (分 1) を対照薬 OFLX 1 日 600 mg (分 3) と比較検討した。臨床効果では本剤 200 mg 群で 62.2%、300 mg 群 90.0%、OFLX 群 77.3% で本剤の 200 mg 群と 300 mg 群の間で有意差が認められ、有用性は各々 62.2%、85.4%、75.6% で同様に 200 mg 群と 300 mg 群との間に有意差が認められ、本剤の臨床用量は 1 日 1 回 300 mg 投与が妥当と考えられた。

(2) 尿路感染症

複雑性尿路感染症を対象として本剤の 1 日 200 mg (分 1) または 300 mg (分 1) を対照薬 OFLX 1 日 600 mg (分 3) と比較検討した。総合臨床効果は 200 mg 群で 74.0%、300 mg で 80.5%、OFLX 群 76.7% で 3 群間に有意差は認められなかったが、300 mg 群の有効率が最も高く、一方細菌学的効果は各々 80.6%、84.9%、87.9% で 300 mg 群が 200 mg よりも高く本剤の臨床用量は 1 日 1 回 300 mg 投与が妥当と考えられた。

(3) 二重盲検比較試験

① 尿路感染症

複雑性尿路感染症を対象として本剤の 1 日 300 mg (分 1) を対照薬 OFLX 1 日 600 mg (分 3) と比較検討した。総合臨床効果は AM-833 群 79.5%、OFLX 群 77.7%、細菌学的効果は AM-833 群 83.2%、OFLX 群 86.7%、副作用は AM-833 群 3.8%、OFLX 群 5.0%、臨床検査値異常は AM-833 群 2.2%、OFLX 群 3.8% で、いずれの項目においても 2 群間に有意差は認められず、本剤は OFLX とほぼ同等の有用性が示唆された。

② 呼吸器感染症

呼吸器感染症を対象とした本剤の 1 日 300 mg (分 1) と対照薬 OFLX 1 日 600 mg (分 3) の比較試験は、現在実施中である。

以上の結果 AM-833 は各科領域感染症に対し、1 日 1 回投与で十分な効果が得られ、臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。