

考えられた。

新薬シンポジウム (1) : CS-976

(1) 司会にあたって

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

CS-976 は三共株式会社で開発されたカルバペネム系抗生物質 CS-533 と CS-443 (N-ベンゾイル- β -アラニン) を 1:1 (重量比) に配合した注射用抗生物質である。

CS-533 は β -ラクタマーゼに安定で、その阻害活性も強く、グラム陽性菌をはじめ、グラム陰性菌、嫌気性菌に強力な抗菌活性を示す。また、マウス感染治療実験においても優れた効果が得られており、中枢神経系への作用も弱い。CS-533 のウサギ腎毒性試験では CER の腎毒性より低いことが認められたが、安全性を更に高めるために、腎毒性発現部位への β -ラクタム剤取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤の CS-443 との配合剤が開発された。

CS-443 は腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) 阻害作用や一般薬理作用を有さない安全性の高いアミノ酸誘導体である。

本剤は昭和 63 年 4 月から全国規模の研究会を組織し、基礎的ならびに臨床的検討が今日まで続けられてきた。

(2) 開発の経緯

川原幸則

三共株式会社分析代謝研究所

CS-533 は β -ラクタマーゼにきわめて安定で、好気性ならびに嫌気性のグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する強力な抗菌剤である。安全性面では急性・亜急性毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験の結果、特に異常は認められず、ウサギ腎毒性試験でも CS-533 は CER、IPM の腎毒性より低いことが認められた。しかしより安全性を高めるために、腎毒性発現部位である腎尿管上皮細胞への β -ラクタム剤取り込み抑制作用を有する CS-443 を発見し、CS-533 に CS-443 を配合した CS-976 が開発された。

CS-533 は、ウサギに 100 mg/kg 以上の投与量を静注すると腎臓の近位尿管細胞に変性壊死が認められる。CS-533 投与 30 分後、腎臓特に腎皮質内濃度を

測定した結果、50 mg/kg 以下の投与量域では CS-533 の腎皮質移行量は用量に比例する線型性の動態を示すが、100 mg/kg 以上の投与量域では高値を示す非線型動態となり、そのために尿管輸送系に負荷がかかり、その結果腎毒性の発現することが推察された。そこで CS-533 の尿管移行を阻害する目的で尿管分泌の大きな化合物を対象にスクリーニングした結果、N-アシルアミノ酸が著明に腎毒性軽減作用のあることを見出し、その中から一般薬理作用がなく、代謝も受けず、主として尿から排泄される安全性の高い CS-443 を開発するに至った。

(3) 抗菌力

横田 健

順天堂大学医学部細菌学教室

1. *in vitro* 抗菌作用

CS-976 の主薬 CS-533 は好気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌、嫌気性の各菌種に対し、幅広く強い抗菌力を示した。

各種臨床分離菌株に対する MIC₉₀ (μ g/ml) 値は、グラム陽性菌の *S. aureus*, MRSA に 1.56, 25 と IPM を上回った。*E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などには 0.20~1.56 で、IPM と同等または上回る強い抗菌力であった。*P. aeruginosa* に対しては 12.5 で IPM におよばなかった。

CS-533 は *S. aureus* の PBP-1, 2, 3, 4 に強い親和性を、*E. coli*, *P. aeruginosa* では PBP-2 に特に強い親和性を有した。各種グラム陰性菌に CS-533 を作用させると、菌はフィラメント化することなく膨化、速やかに溶菌した。

CS-533 は、各種細菌の産生する penicillinase, cephalosporinase, cefuroximase に対しきわめて安定で、cephalosporinase, cefuroximase に対し種々の程度に不活化作用を示した。

2. 生体防禦機構との協力的殺菌作用

マウス培養マクロファージは 1/8 MIC の CS-533 共存下で、大腸菌をよりよく貪食、消化した。

3. *In vivo* 抗菌力

多くのグラム陽性および陰性菌によるマウス全身感染、マウス腹腔内複数菌感染、白血球減少マウスでの全身感染に対し、CS-976 は IPM/CS と同等またはそれ以上の治療効果を示した。特に、緑膿菌感染に対する治療効果は CS-533 の *in vitro* 抗菌力から予測されるそれより良好で IPM/CS と同等であった。

CS-976 はマウス呼吸器感染, マウス尿路感染, ラットポーチ内感染に対し良好な治療効果を示した。

4. DHP-I 安定性

CS-533 はヒトおよびブタ由来の DHP-I に対して IPM より高い安定性を示した。

5. 腸内細菌叢の変動

CS-976 の投与が健常成人男子の腸内細菌叢に与える影響はきわめて少なかった。

以上, CS-976 の主薬, CS-533 は広範囲の細菌に強い *in vitro* 抗菌力を有し, β -ラクタマーゼに安定で, 強い殺菌 (溶菌) 作用を有していた。また, 生体防禦機構とも良好な協力的殺菌作用を示した。さらに, CS-976 は各種実験感染に優れた治療効果を示し, 高い臨床的有用性が期待される成績であった。

(4) 吸収・分布・代謝・排泄

斉藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

CS-976 (CS-533/CS-443) の吸収・分布・代謝・排泄について全国 39 機関の成績をまとめた。

薬剤濃度測定は CS-533 は Bioassay あるいは HPLC 法で, CS-443 については, HPLC 法で行った。投与量については CS-533 の力価として記載した。60 分点滴投与時の用量比較試験は 250 mg, 500 mg, 1,000 mg の単回投与で行い, C_{max} は, CS-533 がそれぞれ 14.3, 27.5, 49.3 $\mu\text{g/ml}$, CS-443 が 7.3, 15.6, 23.7 $\mu\text{g/ml}$ となった。AUC は CS-533 が 23.2, 45.2, 84.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, CS-443 が 8.9, 19.7, 31.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ となり共に用量相関性を認めた。血中半減期は CS-533 で約 1 時間, CS-443 で約 0.7 時間であった。尿中排泄は CS-533 で約 30%, CS-443 で 90% 以上が未変化体として尿中に回収された。500 mg 1 日 2 回, 5 日間連続投与で体内蓄積性は認められなかった。

他剤との比較は IPM/CS と 500 mg (力価) で行った。CS-533 と IMP の C_{max} はそれぞれ 45.6 $\mu\text{g/ml}$, 34.6 $\mu\text{g/ml}$, AUC は 50.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 43.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり, 本剤の方が高い血中濃度を示した。尿中排泄率は CS-533 で 37.3%, IPM で 65.6% で IPM の方が高い排泄率を示したが, これは CS-443 と CS の腎 DHP-I に対する作用の違いと考えられた。

CS-533 と CS-443 はプロベネシッドによる影響が少なく, 腎排泄に糸球体濾過の寄与が大きいと考えられた。

腎機能障害患者では, CS-533, CS-443 共に C_{cr} の

低下に伴う血中半減期の延長と尿中排泄の遅延が認められた。

CS-533 の組織および体液内移行は, 500 mg 投与で喀痰中には 0.6~1.4 $\mu\text{g/ml}$ の移行を示した。胆汁中には 3 時間後に 3~9 $\mu\text{g/ml}$, 骨盤死腔液中には 30 分終了時に 31.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。女性生殖器組織内濃度は 0.5~3 時間に 1~6 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。耳鼻咽喉組織, 口腔組織, 皮膚組織により移行を示した。

CS-533 は主に DHP-I による水解を受け SM-1 となる経路が認められた。ヒト血漿蛋白結合率は CS-533 が 3.9%, CS-443 が 74.7% であった。

(5) 臨床

1) 内科

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

1. 一般臨床試験

1) 対象症例および投与方法: 使用した総症例数は 460 例であったが, このうち, 14 例が除外され, 446 例について解析が行われた。男女比は 6:4, 年齢分布では高齢者が多く, 60 歳以上の症例が 69% であった。投与方法は 1 日 1 g (分 2) が 72%, 投与期間は 5~10 日の症例が 50% を占めた。

2) 臨床効果: 疾患別有効率は呼吸器感染症 77.8% (308/396), 尿路感染症 100% (23/23), 敗血症 (疑いを含む) 78.9% (15/19) 等と良好な成績を示した。基礎疾患の有無別, 1 日投与量別臨床効果については特に有効率の差はみられなかった。また, ペニシリン系, セフェム系等の他剤無効例に対して 73.9% (68/92) と高い有効率が得られた。

3) 細菌学的効果: 分離菌別の細菌学的効果はグラム陽性菌単独感染 86.4% (51/59), グラム陰性菌単独感染 64.0% (57/89), 複数菌感染 64.1% (25/39) であった。

2. 用量検索試験

細菌性肺炎を対象として CS-976 の 0.5 g \times 2/日 (CS-976 1.0 群) または 0.75 g \times 2/日 (CS-976 1.5 群) と対照薬 IPM/CS 0.5 g \times 2/日 (IPM/CS 1.0 群) と比較検討した。委員会判定による臨床効果は CS-976 1.0 群 80.0% (24/30), CS-976 1.5 群 87.5% (21/24), IPM/CS 1.0 群 94.7% (18/19) であり, 3 群間に有意差は認められなかった。また細菌学的効果は CS-976 1.0 群 100% (14/14), CS-976

1.5群 77.8% (7/9), IPM/CS 1.0群 100% (8/8)の菌消失率で3群間に有意差が認められなかった。副作用の発現率は各々0% (0/36), 6.1% (2/33) 6.7% (2/30) で、臨床検査値異常は28.6% (10/35), 36.7% (11/30), 21.4% (6/28) であり、いずれも有意差は認められなかった。

3. 比較試験

細菌性肺炎および慢性気道感染症を対象としたCS-976と対照薬のIPM/CSいずれも等量 (0.5g×2/日) の比較試験が現在実施中である。

2) 泌尿器科

熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

1. 一般臨床試験

1) 対象症例および投与方法: 総症例数 271 例中 255 例を解析対象とした。男女比は 8:2, 年齢分布では高齢者が多く, 60 歳以上の症例が 67.8% を占めていた。1 日投与量は 1g (分 2) が最も多く 83.1% であった。

2) 臨床効果: 主治医判定による疾患別臨床効果は単純性尿路感染症 85.7% (6/7), 複雑性尿路感染症 70.8% (150/212), 前立腺術後感染 62.5% (10/16), 前立腺炎 86.7% (13/15), 副睾丸炎 80.0% (4/5) で, 全体では 81.3% (183/255) であった。

複雑性尿路感染症に対する UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は 81.0% (150/185) の有効率であった。また, 細菌学的効果ではグラム陽性菌 91.8% (89/97), グラム陰性菌 87.3% (137/157), 全体では 89.0% (226/254) と本剤の広範囲な抗菌スペクトルを反映し, 良好な菌消失率を示した。

2. 用量検索試験

複雑性尿路感染症を対象として CS-976 0.5g×2/日 (CS-976 1.0群) または 0.75g×2/日 (CS-976 1.5群) を対照薬 IPM/CS 0.5g×2/日 (IPM/CS 1.0群) と比較検討した。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は CS-976 1.0群 78.9% (30/38), CS-976 1.5群 65.8% (25/38), IPM/CS 1.0群 76.3% (29/38) であり, また菌消失率は CS-976 1.0群 85.2% (46/54), CS-976 1.5群 92.2% (59/64), IPM/CS 1.0群 96.6% (57/59) と, いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は各々 0% (0/44), 2.4% (1/42), 4.3% (2/46) で, 臨床検査値異常は 12.2% (5/41), 5.0% (2/40), 14.3% (6/42) であり, いずれも有意差は認められなかつ

た。

以上の結果, CS-976 1.0群, IPM/CS 1.0群が同等の臨床効果が得られたこと, また CS 976 1.0群に副作用の発現がみられなかったこと等から, 複雑性尿路感染症に対する CS 976 の投与量は 0.5g×2/日が適当と考えられた。

3. 比較試験

複雑性尿路感染症を対象に CS-976 と対照薬の IPM/CS いずれも等量 (0.5g×2/日) の比較検討した。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は CS-976 群 86.3% (88/102), IPM/CS 群 79.8% (79/99) であり, また細菌消失率は CS-976 群 91.1% (153/168), IPM/CS 群 93.3% (154/165) と, いずれも両群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は CS-976 群 0% (0/128), IPM/CS 群 1.6% (2/126) で, 臨床検査値異常は CS-976 群 7.0% (8/115), IPM/CS 群 10.1% (12/119) であり, いずれも両群間に有意差は認められなかった。

これらの成績から, 複雑性尿路感染症に対し CS-976 (0.5g×2/日) は IPM/CS (0.5g×2/日) とほぼ同等の有効性, 安全性が期待できる薬剤と考えられた。

3) 外科系

酒井克治

大阪市立大学

1. 対象症例および投与方法

外科, 整形外科, 産婦人科, 眼科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 口腔外科の全国 73 機関で検討された総症例数 709 例のうち, 58 例が抗菌剤, ステロイド剤等の併用, 感染症状の不明確等の理由により除外され, 651 例が解析対象となった。男女比はほぼ 1:1 で偏りがなく, 年齢分布では 20~60 歳に広く分布していた。投与方法は 1 日 1g (分 2) が 82.3%, 投与期間は 4~14 日の症例が 89.6% を占めた。

2. 臨床効果

疾患別臨床効果は腹腔内感染 83.9% (73/87), 肝・胆道系感染 82.6% (19/23), 外傷・熱傷・手術創などの二次感染 65.6% (21/32), 肛門周囲膿瘍 100% (16/16), 骨髄炎 66.7% (26/39), 化膿性関節炎 71.4% (10/14), 子宮内感染 97.7% (42/43), 子宮旁結合織炎 95.7% (22/23), 眼科領域感染症 76.9% (10/13), 中耳炎 85.7% (24/28), 副鼻腔炎 74.1% (20/27), 扁桃炎・扁桃周囲炎・扁桃周囲膿瘍 97.4% (113/116), 顎骨周囲の蜂巣炎 69.4% (25/36) 等と

外科系の各種感染症に対しいずれも良好な有効率を示した。基礎疾患の有無および外科的処置の有無別臨床効果についても検討を行ったが、特に有効率に差はみられなかった。また、ペニシリン系、セフェム系、アミノ配糖体系等の他剤無効例に対して81.9% (172/210)と高い有効率が得られたが、これは本剤の基礎での特徴である、他系統の抗生物質との間に交叉耐性が認められないことに起因するものと思われる。

3. 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果はグラム陽性菌86.2% (257/298), グラム陰性菌88.1% (148/168), 嫌気性菌96.8% (183/189), 全体では89.8% (588/655)と本剤の抗菌スペクトラムを反映して良好な消失率が得られた。

4) 副作用

齊藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

全国130機関およびその関連施設の協力を得てCS-976の安全性について検討した。

一般臨床試験における安全性の解析対象例数は1,440例であり、内科、泌尿器科で半数を占めた。性別解析対象例数は男性852例、女性588例であった。

副作用発現は48 (3.3%)例に認められ、性別では女性に若干多かったが、年齢別の偏りはみられなかった。科別副作用発現頻度は、内科22例 (1.5%), 泌尿器科5例 (0.3%), 外科2例 (0.1%), 整形外科2例 (0.1%), 産婦人科5例 (0.3%), 皮膚科5例 (0.3%) 耳鼻咽喉科6例 (0.4%), 口腔外科1例 (0.07%)の48例であった。副作用の件数は、嘔気・嘔吐、下痢等の消化器症状が36件と過半数を占めた。次いで発疹等のアレルギー症状が22件、頭痛、頭重感の中樞神経症状が3件、関節痛等その他症状7件の68件であった。副作用は投与3日目までに半数が発現し、投与8日目以降の発現件数は16.2%であった。

臨床検査値異常は183例 (12.7%), 307件に認められ、そのうち117例 (8.1%)が肝機能に関連したものであった。異常項目毎の発現件数はGOT (75件), GPT (76件)の上昇, 好酸球増加 (35件)が主であり、他のセフェム系, カルバペネム系薬剤に比して特に異なる傾向はみられなかった。

(6) まとめ

島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

1. 抗菌力

1) CS-533はグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に強力な抗菌活性を示した。

2) 各種 β -ラクタマーゼに安定であると同時に強い阻害活性を示した。

3) マウス全身感染系では優れた治療効果を示した。また免疫機能低下マウスを対象とした実験系において、治療効果はIPM, CTX, LMOXに比し優れており、正常マウスに対する治療効果との差が少なかった。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

1) CS-533とCS-443はCS-976の点滴投与により高い血中濃度が得られ、その半減期は各々約1時間, 0.7時間であった。

2) CS-976投与後24時間までにCS-533はその約30%が、またCS-443はその90%以上がそれぞれ未変化体として尿中より回収された。

3) 各種臓器, 組織, 体液等への移行は良好であった。

3. 一般臨床試験

1) 臨床効果: 総投与症例1,440例中, 解析対象例1,352例における有効率は81.1%であった。疾患別有効率は呼吸器感染症82.4%, 尿路感染症74.2%, 外科・皮膚科領域感染症82.6%, 産婦人科領域感染症96.2%等であった。

2) 細菌学的効果: 単独菌感染による菌消失率は全体で87.8%, グラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌で各々87.6%, 73.8%, 100%であった。また複数菌感染全体では79.1%の菌消失率であった。菌種別消失率は, *S. aureus* 82.5%, *E. faecalis* 92.3%, *E. coli* 100%, *Enterobacter* sp. 84.6%, *P. aeruginosa* 62.9%, *H. influenzae* 96.4%等であった。

3) 副作用: 1,440例中48例 (3.3%)にみられ、嘔気・嘔吐, 下痢等の消化器症状, 発疹等のアレルギー症状が主であり、消化器症状は全体の半数強を占めていた。

4) 臨床検査値異常: 1,440例中183例 (12.7%), 307件にみられ、主なものは、好酸球増多35件, GOT上昇75件, GPT上昇76件であった。

以上の基礎ならびに一般臨床試験, 内科, 泌尿器科領域での用量検索試験, さらに泌尿器科領域での比較

試験成績より本剤は各科領域感染症に対し、有用性が期待できる薬剤と考えられた。

新薬シンポジウム (2) : Sparfloxacin (AT-4140)

はじめに

原 耕平

長崎大学第二内科

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社総合研究所において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、5位にアミノ基、8位にフッ素が導入され、また立体的に特徴のあるジメチルピペラジンを7位に配している点にある。

本剤はグラム陽性・陰性菌、嫌気性菌などに幅広い抗菌スペクトルを有し、特に既存のニューキノロン剤では作用の弱かった肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌にも強い抗菌力を示す点が特徴とされる。一方吸収・排泄の面では、長い持続性とすぐれた組織移行性を示し、またフェンブフェン、テオフィリンとの相互作用のないことも特徴とされる。

このように臨床的有用性が期待されたので、1988年3月より全国的な研究会を組織し、基礎的・臨床的検討を行ってきた。本シンポジウムではこれらの検討成績が報告され、本剤の臨床的有用性について討議が行われた。

(1) 抗菌力

西野武志

京都薬科大学微生物学教室

Sparfloxacin (SPFX) は大日本製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤で、以下の細菌学的特徴を有する。

SPFXはグラム陽性菌群、グラム陰性菌群および嫌気性菌群に対して幅広い抗菌スペクトルを有しており、その抗菌力は、*S. pneumoniae*を含むグラム陽性菌群に対して enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX) より優れており、グラム陰性菌群に対しては、CPFX とほぼ同等であった。嫌気性菌群に対し

ては NFLX, OFLX, ENX, CPFX より優れていた。また他剤耐性菌 (キノロン耐性の MRSA の一部を含む)、抗酸菌、非定型の抗酸菌、クラミジア、マイコプラズマに対しても優れた抗菌力を示す。

SPFX は、試験したすべての菌株において濃度依存性のある殺菌作用を示し、2~4 MIC 作用時において1~3時間のPAE効果が見られ、さらにマクロファージとの食菌作用も協力的であった。

位相差顕微鏡や電子顕微鏡による形態観察では、SPFXの作用により *S. aureus* では菌体の膨化像が、*E. coli* に対しては菌体の伸長化像が、*P. aeruginosa* では菌体の球形化が、また *B. fragilis* では外膜に bleb 様構造や切断像が観察された。

グラム陽性菌およびグラム陰性菌によるマウス実験的全身感染症および局所感染症に対して SPFX は優れた治療効果を示し、*S. marcescens* では OFLX, CPFX とほぼ同等の治療効果であったが、その他のいずれの菌株においても ENX, NFLX, OFLX および CPFX より優れていた。

HeLa 細胞や CHO-K1 細胞などに対して SPFX は、他のニューキノロン薬と同様の細胞毒性を示した。

以上の結果、SPFX は従来のキノロン系抗菌剤に低感受性であった細菌に対しても優れた *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を示し、その臨床的な有用性が期待される。

(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

Sparfloxacin (SPFX) は新キノロン薬の中では疎水性の高い薬剤であり、腸管からの吸収性が良好で、かつ分布容積が大きいものの、排泄に際しては抱合体が多いことが考えられた。

吸収:健康成人男子志願者に SPFX 100, 200, 300, 400 mg を空腹時経口投与した際の最高血中濃度 (C_{max}) は $0.39 \pm 0.05 \sim 1.36 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, 血中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は $8.5 \pm 0.7 \sim 34.7 \pm 3.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ を示し、すぐれた dose dependent がみられた。また、血中半減期 ($T_{1/2}$) は約16時間であり、既存同系薬中では最も長かった。空腹時ならびに食後に本薬200 mg を経口投与した際の C_{max} はそれぞれ 0.62 ± 0.09 , $0.72 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ であり、 $AUC_{0-\infty}$ も 14.7 ± 2.0 と $17.4 \pm 1.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と食後投与の方がやや吸収の良いことが示唆された。連続投与時の血中濃

度は3~4日目にプラトーに達し、蓄積性は認められなかった。制酸剤(乾燥水酸化アルミニウムゲル1g)とSPFX×200mgを単回同時経口投与した際の C_{max} は $0.683 \pm 0.043 \mu\text{g/ml}$ で、SPFX単独時の $0.865 \pm 0.039 \mu\text{g/ml}$ に比べ約20%の低下がみられた。しかし、既存同系薬中では最も影響の少ない薬剤であった。なお、プロベネシド併用で C_{max} ならびに $AUC_{0-\infty}$ の有意の上昇はみられなかった。

分布: SPFXの組織移行は良好であり、喀痰、扁桃、皮膚、女性性器、前立腺組織などでは血中濃度を上回る移行が認められた。髄液中への移行は単回投与で血中濃度の約24%、連投で約35%であった。

排泄: SPFXの健康成人男子志願者における尿中回収率($U_{recov.}$ 0~72時間)をみると、未変化体として約8~14%、グルクロン酸抱合体として約26~31%の排泄をみた。また、胆汁中のSPFX濃度をみると、未変化体が血中濃度の約5倍、抱合体では約80倍にも達し、本薬の胆汁中排泄の大きいこと、ならびに腸胆循環の存在することが示唆された。なお、健康成人にSPFX 200mgを空腹時単回投与した際の72時間までの累積糞中排泄率は約50%であり、糞便中濃度は0~24時間で約159 $\mu\text{g/g}$ 、48~72時間でも約65 $\mu\text{g/g}$ を示した。

薬剤間相互作用: 健康成人および喘息患者において、テオフィリンの血中濃度に影響がみられなかった。

非ステロイド系消炎剤共存下(10^{-4}M)でのSPFXのGABA受容体結合におよぼす影響を50%結合阻止SPFX濃度(IC_{50})でみるとジフェニル酢酸共存下で 5.2×10^{-5} 、フェンブフェン共存下で 4.0×10^{-4} 、インドメタシン共存下で $2.8 \times 10^{-4}\text{M}$ であり、非共存下の $9.1 \times 10^{-4}\text{M}$ の値に比べてほとんど差がなかった。また、ピフェニル酢酸(5nM)共存下におけるSPFX(0.25~10nM)の痙攣惹起作用をマウスの脳室内投与で検討したが、痙攣はみられなかった。

その他: 腎障害患者での $T_{1/2}$ をみると、クレアチニン・クリアランス(Ccr)値が $20 \sim 50 \text{ ml/min.}$ で約20時間、 20 ml/min. 以下でも約17時間であり、著明な延長はみられなかった。また、SPFXのヒト血清蛋白結合率は約43%であった。

(3) 臨床

1) 内科・腸管感染症

福島林造

川崎医科大学呼吸器内科

Sparfloxacin (SPFX)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735例であったが、このうち53例を除外した、呼吸器感染症570例、尿路感染症18例、腸管感染症91例、その他の感染症3例、総計682例について解析を行った。年齢別分布では50歳以上の比較的高齢者が多く、性別では男性が55%とやや多かった。用法用量は大部分が1日200mg~300mgを分1~分2、7~14日投与であった。

b. 臨床効果: 疾患別有効率は扁桃炎・急性気管支炎など上気道感染症89.5%、細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎、肺化膿症など85.6%、慢性気道感染症81.8%、尿路感染症その他90.5%、腸管感染症92.3%であった。

呼吸器感染症について用法用量別臨床効果を検討した結果、200mg分1投与で113例中85.8%、300mg分1投与で130例中90.0%と300mg分1投与で最も高い有効率が得られた。さらにこれを細菌性肺炎と慢性気管支炎に限って検討した結果、細菌性肺炎では300mg1回投与が96.7%と最も高い有効率を示し、慢性気管支炎では200mg、300mg1回投与が各々88.9%、89.3%と分2投与より高い有効率を示した。

c. 細菌学的効果: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Branhamella*, *Klebsiella*, *H. influenzae*に対しては優れた除菌効果が得られたが、*P. aeruginosa*に対する除菌率は23.7%と低率であった。腸管感染症に対しては93.4%と高い除菌効果が得られた。

(2) 臨床用量検討試験

a. 対象疾患および投与方法: 対象疾患は慢性気道感染症の急性増悪例で、SPFX 200mg 1日1回と300mg 1日1回にENX 1日600mg分3投与の3群について無作為割付けによる比較検討を行った。投与期間は原則として14日間とした。

投与症例数は148例であったが、10例が除外、脱落し138例について臨床効果を検討した。さらに副作用は146例、有用性は130例について検討したが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・細菌学的効果: SPFX 200mg群、

300 mg 群および ENX 600 mg 群ともほぼ同様の有効率を示し有意差は認められなかったが、慢性気管支炎についてのみ検討した成績では SPFX 300 mg 群が 82.8%と 200 mg 群の 69.6%より高い有効率を示した。しかし細菌学的効果には 3 群間で差は認められなかった。

c. 副作用ならびに検査値異常：副作用は SPFX 200 mg 群で 7.7%、300 mg 群で 12.2%、ENX 600 mg 群 11.1%であり、検査値異常も 3 群間で有意差は認められなかった。

d. 有用性：全症例での有用性判定は 3 群間で差がなかったが、慢性気管支炎のみについてみると SPFX 300 mg 群が 81.5%と最も高く、次いで ENX 600 mg 群、SPFX 200 mg 群の順であった。

以上の成績から SPFX は呼吸器感染症・腸管感染症に対して有効な薬剤であり、特に *S. aureus*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌感染症に対して、同系統の薬剤の中でも優れたものと考えられた。

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はこれまでに、一般臨床試験、用量設定試験、二重盲検比較試験が行われている。

(1) 一般臨床試験

総症例 903 例中 880 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 330 例であった。1 日投与量は 50~400 mg であったが、200 mg 投与例が 40%、300 mg 投与例が 33%を占め、また、1 日 1 回投与例が 79%であった。

単純性尿路感染症 137 例に対する主治医判定では有効率は 99%、また単純性膀胱炎 85 例に対する UTI 判定は全例有効以上であり、著効率は 74%細菌消失率は 99%であった。

複雑性尿路感染症 322 例に対する主治医判定では有効率は 62%、また UTI 判定の行われた 243 例では 64%であったが、投与量別には 300 mg 1 回投与例で 70%と、最も高い有効率が得られた。細菌消失率は 74%であった。

淋菌性尿道炎 98 例では 96%、非淋菌性尿道炎 222 例では 89%、前立腺炎および副睾丸炎 68 例では 79%の有効率であった。

(2) 用量設定試験

複雑性尿路感染症の外來、カテーテル非留置例症例

を対象として、SPFX の 200 mg, 300 mg 各 1 日 1 回を、ENX の 200 mg 1 日 3 回を対照として、UTI 基準に従い比較した。

SP 200 群の 43 例、SP 300 群の 48 例、EN 600 群の 47 例を有効性の評価対照としたが、SP 200 群の複数菌感染例が有意に少なかった点以外は、背景因子に差を認めなかった。

総合有効率は SP 200 群で 70%、SP 300 群で 69%、EN 600 群で 77%であったが、背景因子の偏りを補正すると、それぞれ 65%、69%、78%となった。細菌消失率はそれぞれ 67%、82%、89%、副作用発現率は 0%、1.6%、6.2%、有用率は 68%、74%、77%であり、複雑性尿路感染症に対する SPFX の臨床用量は 300 mg 1 日 1 回が適当と考えられた。

(3) 二重盲検比較試験

複雑性尿路感染症を対象とし、年齢 16 歳以上、膿尿 5 コ/hpf 以上、細菌尿 10⁴ CFU/ml 以上を条件として行った。SPFX は 1 日 1 回 300 mg 投与とし、対照薬としては ENX 1 回 200 mg 1 日 3 回を用い、いずれも 5 日間投与後に UTI 基準により臨床効果を判定した。

SP 群、EN 群ともに 123 例を有効性の評価対象としたが、背景因子に関して両群間に有意差を認めなかった。有効率は SP 群で 81%、EN 群で 76%、細菌消失率はそれぞれ 88%、83%、副作用は 4.9%、4.8%、有用率は 74%、73%であり、SPFX の 300 mg 1 日 1 回投与は ENX の 200 mg 1 日 3 回投与と同様に有用と考えられた。

(4) まとめ

SPFX は尿路感染症の治療において有用な薬剤であり、1 日 1 回の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た。投与量は単純性膀胱炎では 1 日 100 mg で充分であり、複雑性尿路感染症では 1 日 300 mg が適当と考えられた。

3) 外科・皮膚科・産婦人科

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

外科・皮膚科・産婦人科領域における Sparfloxacin (SPFX) の臨床使用成績をまとめて報告する。全国 26 機関において検討された 548 症例の解析結果を以下に述べる。

対象症例は青壮年層に多く高齢者は少ない。また重症度についてはほとんどが軽症、中等症の疾患であ

る。投与量についてはほとんどが1日量200~300mgで、1日1回または2回の投与となっている。投与量別の有効率は200mg群が89.8%、300mg群が82.8%であり、1日200mg1回の投与で十分な効果が期待される。

外科領域217例に対する臨床効果は78.3%、皮膚科領域156例では88.5%、産婦人科領域175例では95.4%の高い有効率が得られた。

各科領域の疾患ごとの有効率をみると、外科では浅在性化膿性疾患78.7%、胆嚢炎・胆管炎83.9%、肛門膿瘍78.1%、外傷・熱傷・手術創などの二次感染81.3%の有効以上の臨床効果が得られた。皮膚科領域ではI群の毛嚢炎、膿座瘡、IV群の蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎、癬症ではともに80%、II群の癬、よう、III群の膿痂疹ではすべて100%、V群の皮下膿瘍、感染性粉瘤などで86.0%、VI群の外傷、熱傷などの二次感染で88.2%の優れた有効率であった。産婦人科では子宮内感染、子宮頸管炎がともに約92%、子宮付属器炎、外性器感染、乳腺炎、クラミジア腹膜炎などはすべて100%の臨床効果が得られた。

分離菌別細菌学的効果を検討した353例の菌陰性化率は87.3%と高く、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌ともに高い陰性化率を示した。

以上、本剤は外科、皮膚科、産婦人科領域感染症に対し高い効果を示し、特にMRSAを含むブドウ球菌、CNS等のグラム陽性菌、クラミジアおよび嫌気性菌感染症に対しても有用性の高い薬剤であると考えられる。

4) 耳鼻咽喉科, 眼科, 歯科口腔外科

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

総症例数は耳鼻咽喉科240例、眼科133例、歯科・口腔外科191例、計564例であった。そのうち有効性の評価に用いた症例は除外・脱落例を除いたそれぞれ222例、133例、176例、計531例であった。投与量、投与回数別の分布ではほとんどの症例が1日200~300mgを分1ないし分2で投与されたものであった。

(1) 耳鼻咽喉科

i) 疾患別臨床効果: 有効率(著効, 有効)は中耳炎73%, 副鼻腔炎77%, 扁桃炎98%, その他外耳炎, 唾液腺炎100%で、全体では81%であった。

ii) 1日投与量別臨床効果: 100mgで94%, 200mgで79%, 300mgで79%で、投与量と逆の成績で

あったが、対象疾患、重症度等によるものと思われる。

iii) 細菌学的効果: 除菌率でグラム陽性菌88%, グラム陰性菌で89%, 嫌気性菌で89%, 全体で87%であった。

(2) 眼科

i) 疾患別臨床効果: 難治な涙嚢炎では65%であったが眼瞼炎, 麦粒腫, 瞼板腺炎, 結膜炎, 角膜炎, 角膜潰瘍では80~94%の高い有効率を示し、全体では87%であった。

ii) 投与量別臨床効果: 200mgで89%, 300mgで86%で差はなかった。

iii) 細菌学的効果: グラム陽性菌90%, グラム陰性菌88%で高い除菌率を得た。

(3) 歯科・口腔外科

i) 疾患別臨床効果: 歯周組織炎86%, 歯冠周囲炎83%, 顎炎84%であり、全体で85%の高い有効率を得た。

ii) 投与量別臨床効果: 200mgで85%, 300mgでは83%の有効率で両者に差はなかった。

iii) 細菌学的効果: 複数菌を含めグラム陽性菌, 嫌気性菌はすべて除菌された。

以上、本剤の有効性は3領域ともに高く、一般に1日200mg1回投与でも、よい臨床成績が得られるものと考えられた。

5) 副作用

那須 勝

大分医科大学第二内科

Sparfloxacin 副作用について全国128機関よりの成績のまとめを報告した。

解析対象症例数は2,754例で副作用の発現例は133例であった。科別の発現率は、内科4.6%、泌尿器科5.0%、外科3.2%、皮膚科6.0%、産婦人科5.6%、耳鼻咽喉科3.3%、眼科5.3%、歯科口腔外科6.8%であった。薬剤投薬中止例は全体の2.2%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3.9%、女性5.9%であり、女性にやや多かった。特に女性の30台に発現率が高かった(8.7%)。

副作用の種類は神経症状(頭痛, めまい, ふらつきなど)が17例(0.6%), アレルギー症状(発疹, 日光過敏症など)が44例(1.6%), 消化器症状(嘔気, 下痢など)が54例(2.0%), その他(熱感, しびれなど)18例(0.7%)であった。副作用の程度はほとんどの例は中等度か軽度であり、薬剤との因果関係

は、多分あり以上が約半数であった。1日投与量との関係は、アレルギー症状は高投与量で高く、神経症状、消化器症状については一定の傾向は認められなかった。副作用の発現時期は、神経症状、消化器症状は3日以内の早期に発現しており、アレルギー症状はや遅れて発現する傾向があった。処置は投与継続と中止例がそれぞれ半数であった。

臨床検査値の異常変動は2.7% (75/2,754) にみられた。GOT・GPTの上昇(それぞれ21件1.3%, 30件1.9%), 好酸球増多15件(1.2%), 血清アマラーゼ値上昇4件(1.8%), その他 γ -GPT, アルカリホスファターゼの上昇などが1%以下にみられた。追跡し得た症例は、ほとんど投与前値に復した。

以上の成績より、sparfloxacinは他のニューキノロン剤と比較して、副作用および臨床検査値の異常変動は同程度を示した。

4. まとめ

原 耕平

長崎大学第二内科

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

1) 抗菌力

グラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌などに対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、とくに既存のニューキノロン剤では作用の弱かった肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、結核菌、非定型抗酸菌などに強い抗菌作用を示した。

2) 吸収・分布・排泄・代謝

吸収は良好で、血中濃度は用量依存的に上昇し、血中消失半減期は約16時間と長い。連投時の蓄積性は認められなかった。各組織への移行は良好であり、尿中にはグルクロン酸抱合体として約30%、未変化

体として約10%の計約40%が排泄された。またテオフィリンおよび非ステロイド系消炎剤との相互作用は認められなかった。制酸剤との併用で吸収障害が認められたが、その程度はニューキノロン剤のなかでは最も軽度であった。

3) 一般臨床試験

(1) 解析対象症例数2,639例における有効率は84.0%であり、呼吸器感染症をはじめとする各種の感染症に優れた臨床効果を示し、既存のキノロン系抗菌剤のなかでは最も高い有効率を示した。

(2) 分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌87.1%、グラム陰性菌85.5%、嫌気性菌93.2%、複数菌感染77.3%であり基礎的特徴を反映した成績が得られた。

(3) 副作用は2,754例中133例(4.8%)にみられ、主なものはアレルギー症状、消化器症状、神経症状等であった。臨床検査値異常は75例(103件)に認められ、好酸球増多、トランスアミナーゼの上昇が主なものであった。

4) 用量設定試験

慢性気道感染症および複雑性尿路感染症を対象とした用量設定試験では300mg 1日1回投与が妥当と考えられた。

5) 二重盲検比較試験

複雑性尿路感染症を対象に本剤1日300mg(分1)をENX 1日600mg(分3)と比較検討した結果、総合臨床効果、安全性および有用性において両群間に有意差は認められず、本剤1日300mgはENX 1日600mgと同様に有用であると考えられた。

以上、本剤は各種感染症に対し、1日200mg~300mgの分1ないし分2投与で効果が期待でき、特に肺炎球菌・マイコプラズマ肺炎、クラミジア感染症に対してもすぐれた効果が期待できる薬剤と考えられる。