

新薬シンポジウム (I): Cefozopran

司会にあたって

原 耕平

長崎大学第二内科

守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

Cefozopran (略号: CZOP) は、武田薬品工業株式会社で開発された、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルをもつ注射用セフェム系抗生物質である。既存の cefsulodin や ceftazidime の強い抗緑膿菌活性は、3位側鎖に導入されているピリジニウム基の窒素原子上の陽電荷によると考えられる。その一方でこの陽電荷がグラム陽性菌のペプチドグリカン細胞壁の薬物透過性を抑制すると考えられ、これらの薬剤のブドウ球菌等に対する抗菌力低下の一因と思われる。この点を改良したのが今回の cefozopran で、3位に縮合アゾリウム環を導入し、窒素上の陽電荷を非局在化させることにより、緑膿菌に対する作用を保持しつつグラム陽性菌の細胞壁の透過性を良くしたものである。本剤の各種毒性試験、一般薬理試験、および臨床第I相試験により安全性が確認され、臨床における有用性が期待されたので1989年5月に研究会を組織し、臨床ならびに基礎に関する広範な検討を開始した。また、後期第II相試験では、慢性気道感染症および複雑性尿路感染症を対象に用量設定試験が実施され、これらの成績をもとに ceftazidime を対照薬として、細菌性肺炎、慢性気道感染症および複雑性尿路感染症を対象とした第III相比較試験も実施した。

本シンポジウムでは、現在までに検討された試験成績をまとめて報告し、本剤の特長ならびに臨床上の位置付けを明らかにしたい。

抗 菌 力

辻 明良

東邦大学医学部微生物学教室

CZOP は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い菌に抗菌力を示した。

各種臨床分離株に対する MIC₉₀ (μg/ml) で比較すると、CZOP の抗菌力は *Staphylococcus* 属等のグラム陽性菌に対しては FMOX とほぼ同等で、CAZ より強く、グラム陰性腸内細菌では *Proteus vulgaris* 以

外の菌に CAZ, FMOX と同等ないしそれらより優れていた。CZOP は、*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* 等の CAZ および FMOX 耐性菌に対しても強い抗菌力を示し、FMOX が抗菌力を示さない *Pseudomonas aeruginosa* に対しても CAZ と同等以上の抗菌力を示した。

CZOP は、*S. aureus* の PBP 1 および 2 に、*Escherichia coli*, *P. aeruginosa* の PBP 3 に強い結合親和性を示し、1/2~1 MIC 以上の濃度で殺菌作用を示した。また、各種 β-lactamase に安定で、親和性が低く、β-lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示した。

各種グラム陽性、グラム陰性菌によるマウス腹腔内感染に対して CZOP は CAZ, FMOX に優る防御効果を示し、呼吸器感染、尿路感染等の局所感染実験においても、CZOP は CAZ と同等ないしそれ以上の治療効果を示した。

以上のように、CZOP は、*S. aureus* から *P. aeruginosa* を含む広範囲の細菌に *in vitro* および *in vivo* で強い抗菌力を示したことから、高い臨床的有用性が期待される。

吸 収 ・ 分 布 ・ 代 謝 ・ 排 泄

嶋田甚五郎

聖マリアンナ医科大学微生物学教室
難病治療研究センター

CZOP の吸収・分布、代謝・排泄について全国53機関の成績をまとめた。

薬剤濃度測定は Bioassay 法または HPLC 法で行った。100, 250, 500, 1,000 mg および 2,000 mg の1時間点滴静注または静注の単回投与時の C_{max}, AUC は用量相関性を示した。血中消失半減期 (T_{1/2} β) は約 1.8~2.0 時間であった。24 時間累積尿中回収率は、約 80~90% でありそのほとんどが未変化体として回収された。本剤 2,000 mg を 1 日 2 回 6 日間 (1 日目と 6 日目は朝 1 回投与のみとし、計 10 回) 連続投与した時の初回投与後と最終投与後の 24 時間血中動態は良く類似しており、24 時間尿中回収率においてもほぼ同じであり体内での蓄積傾向は認められなかった。

プロベネシド併用により本剤の体内動態はほとんど影響を受けず、本剤の腎排泄機序は糸球体濾過が主であると推測された。腎機能障害例では、その障害の程度に応じて血中消失半減期の延長と AUC の増大がみられ、それに相関して尿中排泄も低下した。高齢者に

おいての体内動態の変化も腎機能の低下に伴う変化であると推察された。

喀痰中への移行は、本剤 1,000 mg を 1 時間点滴静注した時、投与 2 時間後から 8 時間後までの間 1 μ g/ml 以上の濃度を維持した。また本剤を 1,000 mg 静注あるいは点滴静注した際、腹膜、胆嚢壁、上顎洞粘膜、扁桃、女性性器等の組織、および創部膿汁、創部滲出液、骨盤死腔液、腹水等へ治療に十分な濃度の移行が得られた。

以上の CZOP の組織移行性から、類薬と同等以上の臨床効果が期待できるものと考えられた。

臨床: 内科

小林宏行

杏林大学第一内科

(1) 一般臨床試験

一般臨床試験において、463 例が検討され、臨床効果の解析対象例は、除外例 42 例を除く 421 例であった。疾患別には 390 例 (92.6%) が呼吸器感染症であり、15 例 (3.5%) が尿路感染症で、敗血症、胆嚢・胆管炎等の感染症が 16 例 (3.9%) であった。年齢・性別症例数は、男 266 例、女 155 例であり、60 歳以上が 62.9% をしめた。

1 日投与量・投与日数別症例数では、1 日 1g \times 2 回投与が 59.9% ともっとも多く、投与日数は 15 日以内が 95.7% であった。疾患別臨床効果は、呼吸器感染症の中では、急性気管支炎で 92.3%、慢性気管支炎で 88.1%、気管支拡張症 (感染時) で 81.3%、肺炎で 88.4% の有効率であり、呼吸器感染症全体として 85.4% であった。尿路感染症、胆嚢・胆管炎、敗血症、その他の感染症で 87.1% の有効率であり、全体として 85.5% の有効率を示した。呼吸器感染症に対する、1 日投与量別臨床効果は、肺炎では 1 日 1g で 83.9%、1 日 2g 投与で 89.3% であり、慢性気道感染症では 1 日 1g で 73.2%、1 日 2g 投与で 81.9% の有効率を示した。起炎菌別細菌学的効果は、*S. aureus* で 75.8%、*S. pneumoniae* で 95.5% であり、グラム陽性菌全体で 89.2% の消失率であった。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*H. influenzae* で 100%、*P. aeruginosa* で 52.5% であり、グラム陰性菌全体で 83.5% の消失率を示した。

(2) 用量設定試験

CZOP の慢性気道感染症に対する至適用量を検索する目的で CAZ を対照薬として無作為割り付け法による用量設定試験を実施した。

投与量は、CZOP 0.5g \times 2 回/日 (以下 L 群)、1.0g \times 2 回/日 (以下 H 群) および CAZ 1.0g \times 2 回/日 (以下 C 群) の 3 群とした。総投与症例 40 例のうち評価可能症例数は、36 例で有効率は L 群 91.7% (11/12)、H 群 91.7% (11/12)、C 群 83.3% (10/12) であった。起炎菌の消失率は、L 群 90.9% (10/11)、H 群では 100% (8/8)、C 群 90.0% (9/10) であった。副作用は、L 群に発疹、H 群に発熱が各 1 例発現した。臨床検査値異常は、L 群、H 群、C 群それぞれ 3 例に発現したがいずれも重篤なものは認められなかった。以上の成績から、慢性気道感染症に対する CZOP の至適用量は、1.0g \times 2 回/日が妥当と考えられた。

(3) 第 III 相比較試験

細菌性肺炎および慢性気道感染症に対する CZOP の有効性、安全性および有用性を CAZ を対照薬として無作為割り付け法により比較検討した。投与量は、CZOP、CAZ とともに 1 日 1g \times 2 回投与とし点滴静注により投与した。総投与症例数は細菌性肺炎で、CZOP 群 122 例、CAZ 群 121 例であり症例検討委員会で有効性の評価対象とされた症例は、CZOP 群 105 例、CAZ 群で 101 例であった。対象患者の背景因子には両群間に有意な偏りは認められなかった。臨床効果は CZOP 群の有効率が 90.5%、CAZ 群で 96.0% で両群の有効率に有意差は認められなかった。副作用は CZOP 群に 7 例、CAZ 群に 4 例発現した。臨床検査値異常は CZOP 群に 30 例、CAZ 群に 37 例発現したがいずれも両群間に有意差は認められなかった。慢性気道感染症では総投与症例数は、CZOP 群 134 例、CAZ 群 130 例であり、有効性評価対象とされた症例は、CZOP 群 111 例、CAZ 群で 120 例であった。対象患者の背景因子には両群間に有意な偏りは認められなかった。臨床効果は、CZOP 群の有効率が 91.0%、CAZ 群で 88.3% であり有意差は認められなかった。副作用は CZOP 群に 8 例、CAZ 群に 3 例に発現した。臨床検査値異常は CZOP 群に 33 例、CAZ 群に 25 例発現したがいずれも両群間に有意差を認められなかった。

以上の一般臨床試験、用量設定試験、比較試験の結果を通じ、CZOP は、グラム陽性菌からグラム陰性菌にまで有効な薬剤で注射剤が適応と考えられる感染症に対し第一選択薬としての Drug Positioning が可能と考えられた。

臨床: 泌尿器科領域

守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

1. 一般臨床試験

CZOP 投与総症例 438 例中, 主治医判定採用例 408 例, うち UTI 判定可能例 338 例であった。主治医判定による総有効率は 79.2% (323/408) で, 疾患別では単純性腎盂腎炎 100% (15/15), 複雑性の UTI では腎盂腎炎 69.4% (68/98), 膀胱炎 82.0% (159/194), 前立腺術後感染症 71.4% (45/63), 性器感染症では 88.9% (16/18) であった。

症例の大部分を占めた複雑性 UTI の UTI 基準による総合臨床効果 (有効率) は 80.9% (242/299) で膿尿に対する効果は 37.1% (111/299) の正常化率で, 細菌尿に対する効果は 71.6% (214/299) の陰性化率であった。単独菌感染に対しては 82.2% (166/202), 複数菌に対しては 78.4% (76/97) の有効率であった。細菌学的効果 (消失率) は 89.0% (374/420) でグラム陽性菌に対しては 90.1% (127/141), グラム陰性菌に対しては 88.5% (247/279) であった。細菌別では, *S. epidermidis* 100% (23/23), *E. faecalis* 86.0% (49/57), *E. coli* 100% (50/50), *P. aeruginosa* 80.6% (58/72) などの菌消失率を得た。

2. 用量設定試験

カテーテルを留置していない複雑性尿路感染症を対象として CZOP 500 mg×2/日 (L 群) と 1,000 mg×2/日 (H 群) を CAZ 1,000 mg×2/日 (C 群) を対照に比較検討した。CAZ 非適応菌種を含めた UTI 薬効評価基準による総合臨床効果の有効率は L 群 6/9 (66.7%), H 群 7/7 (100%), C 群 5/8 (62.5%) であり, 菌消失率は L 群 11/14 (78.6%), H 群 13/13 (100%), C 群 9/12 (75.0%) といずれも H 群, L 群, C 群の順に高かった。経日的な尿中細菌検査がなされた症例のうち, H 群では全例 1 日目に消失しており, L 群および C 群では消失しない例あるいはいったん消失した菌種が 5 日目の効果判定日に検出された例を認めた。安全性について H 群に蕁麻疹が 1 例, 各群に好酸球増多を含む異常変動がみられた。

これらのことから複雑性尿路感染症に対する CZOP の臨床用量としては 1,000 mg×2/日投与が妥当と考えられた。

3. 第 3 相比較試験

複雑性尿路感染症を対象に CAZ を対照薬剤とする比較試験を行った (ともに 1,000 mg×2/日の 5 日間

投与)。CAZ 非適応菌種を含めた UTI 薬効評価基準による総合臨床効果の有効率は CZOP 群 79.3% (92/116), CAZ 群 72.9% (86/118) で両群間に有意の差は認められなかった。細菌学的効果 (消失率) は投与 1 日目で CZOP 群 86.9% (159/183), CAZ 群 70.9% (124/175) と CZOP 群が有意に高く ($p < 0.001$), 5 日目では CZOP 群 91.7% (200/218), CAZ 群 86.1% (173/201) と両群間に有意の差は認められなかった。また, *E. faecalis* に対する消失率は CZOP 群がともにすぐれていた。副作用発現率は CZOP 群 1.5% (2/135), CAZ 群 0% (0/137), 臨床検査値異常は CZOP 群 9.0% (12/134), CAZ 群 15.2% (20/132) であり, いずれも両群間に有意差はみられなかった。

これらのことから CZOP は 1,000 mg×2/日投与で本剤の用量設定試験で示された菌の早期消失が認められ, CAZ 同様, 複雑性尿路感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

以上の成績から CZOP は単純性尿路感染症には 1 日量 0.5~1 g, 複雑性尿路感染症には 1~2 g, 性器感染症には 2~4 g, が標準投与量と考えられた。

本剤は従来のセフェム剤では効果の期待できなかった *E. faecalis* に優れた成績が得られたことから, 特に複雑性尿路感染症に有用な薬剤と思われる。

臨床: 外科

品川長夫

名古屋市立大学第一外科

外科領域において 266 例が集積され, そのうち 15 例を除外した 251 例を有効性解析対象とした。

主な投与方法は 1 回 1 g 1 日 2 回点滴静注の 82.9% (208/251) であり, 投与期間は 10 日間以内がもっとも多かった。

疾患別臨床効果の有効率は, 肝膿瘍 100% (6/6), 胆道感染症 98.1% (53/54), 腹膜炎 85.7% (54/63), 腹腔内感染 68.4% (26/38), 創傷感染 78.1% (57/73), 浅在性化膿性疾患 90.9% (10/11) であり, 全体で 83.7% (210/251) と高い有効率を示した。

分離菌別細菌学的効果での菌消失率は, 単独菌感染においてはグラム陽性菌で 74.4% (29/39), グラム陰性菌で 77.8% (21/27), 嫌気性菌で 100% (19/19) であり, 複数菌感染では 69.4% (59/85) で, 全体では 75.3% (128/170) であった。のべ株では検出された 303 株中 249 株が消失し, 82.2% と高い消失率であった。

以上, 本剤は 1 回 1 g 1 日 2 回投与によって優れた

臨床効果および細菌学的効果が得られ、外科領域感染症に対し有用な薬剤と考えられる。

臨床: 耳鼻咽喉科

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域感染症 220 例を解析対象症例として、有効率 84.1%、菌消失率 93.1% と優れた成績であった。220 例中 215 例が中等症以上の症例であったが、慢性の副鼻腔炎以外のすべての症例に対して 1 日 1.0~2.0 g 投与で優れた成績であった。また、分離菌別では *S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌、*Peptostreptococcus* sp. などの嫌気性菌のいずれに対しても 80% 以上の有効率が得られ、複数菌感染においても有効率は 79.4% と非常に優れた成績であった。

本剤は中等症以上の耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用な薬剤であり、黄色ブドウ球菌感染症や緑膿菌感染症に対しても有用性が期待できると考える。

臨床: 眼科

大石正夫

新潟大学眼科

涙嚢炎、眼瞼膿瘍、角膜潰瘍、全眼球炎、眼窩感染の中等症以上の 27 例に本剤を 1 回 0.5~3 g、1 日 1~3 回点滴静注した結果、有効率 88.9%、菌消失率 100% の優れた成績が得られた。

副作用はなく、臨床検査値異常は 3 例に軽度の異常が認められた。

本剤は眼科領域感染症に有用な薬剤であると考えられる。

臨床: 産婦人科

岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

産婦人科領域感染症 234 例を集積し、そのうち臨床効果評価対象例は 210 例であった。

疾患別臨床効果は子宮内感染 93.6% (73/78)、子宮付属器炎 93.0% (40/43)、骨盤内感染 88.3% (53/60)、バルトリン腺膿瘍 100% (12/12)、その他 88.2% (15/17) であった。

起炎菌別臨床効果は、単独菌感染例では 95.1% (77/81)、複数菌感染例では 93.8% (75/80) であ

た。

細菌学的効果は全体で 85.4% の菌消失率であり、その内訳はグラム陽性菌 76.2%、グラム陰性菌 91.8%、嫌気性菌 96.2% であった。

副作用および臨床検査値異常は特に問題となる所見は認められなかった。

以上の成績から本剤は産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

臨床: 副作用

斎藤 厚

琉球大学第一内科

一般臨床試験における検討症例 1,640 例について副作用および臨床検査値異常の集計を行った。

副作用発現例数は 48 例 (2.9%) で、その内容は薬疹や搔痒感などのアレルギー症状、食欲不振などの消化器症状がほとんどであり、既存の β -lactam 剤と同様のものではなかった。

臨床検査値異常は 231 例に認められ、その内容は肝機能異常が主なものであり、GPT 上昇 102 件 (7.0%)、GOT 上昇 89 件 (6.1%) であった。これらの異常はいずれも中等度以下であり、特に問題となるものはなかった。

以上の結果から本剤は临床上、特に問題となる副作用および臨床検査値異常は認められず、安全性の高い薬剤であると考えられる。

ま と め

原 耕平

神戸大学泌尿器科

1. CZOP は、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広く強い抗菌力を示す新しい注射用のセフェム系抗生剤である。

2. 抗菌力、体内動態および臨床試験成績から、各種感染症に対して、本剤は 1 回 1 g、1 日 2 回投与が標準的な用法・用量と考えられた。

3. 臨床成績は、比較試験の結果も含め各科領域で示された通りであり、ほぼ満足される成績と考えられる。既存のセフェム系薬剤では薬効が期待できなかった *E. faecalis* についても临床上すぐれた効果がえられた。

4. 安全性においても、本剤に特異的なものは認められず、従来のセフェム剤とほぼ同じと考えられた。

本剤は幅広い抗菌スペクトルを反映し、各科領域感

染症に対し、バランスのとれた効果を発揮していることから first choice の薬剤となりうるものと考えられた。

新薬シンポジウム(II): KT 3777

司会にあたって

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

KT 3777 は、協和酸酵工業株式会社において全合成法により創製された経口用カルバセフェム剤である。構造のもっとも近似している cefaclor との相違点は、 β -ラクタム環に隣接する 6 員環の硫黄原子が炭素原子で置換されている点である。

本剤は、各種毒性試験、生殖試験、一般薬理試験および臨床第 1 相試験において安全性の高いことが確認され、また、抗菌力およびヒト体内動態の成績から臨床的有用性が示唆されたので、1989 年 2 月に全国規模の研究会を組織し、本剤の基礎的・臨床的検討を行ってきた。

本剤は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* および *P. acnes* などのグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を有し、各種実験的感染症に対しても優れた治療効果を示した。

健康成人男子に、本剤 200 mg を食前経口投与した時の血漿中濃度は、 C_{max} 7.44 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 1.17 h, AUC 14.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ で推移し、投与 8 時間までに 90% 以上が未変化体として尿中に排泄された。本剤は、代謝をうけず、高い生物学的利用性を示すセフェム剤であると考えられた。

一般臨床試験は、内科、泌尿器科、皮膚科、外科、耳鼻咽喉科、産婦人科、眼科の 7 領域で実施した。また、用量検討試験の成績にもとづき複雑性尿路感染症を対象に二重盲検比較試験が実施された。

本シンポジウムにおいて、現在までに検討された基礎的・臨床的試験成績について各シンポジストから総合的な発表が行われ、本剤の特徴ならびに臨床的有用性について討議が行われた。

抗 菌 力

山口恵三

東邦大学医学部微生物

ラム陰性菌に対し、cefaclor (CCL) とほぼ同様の抗菌スペクトルを有し、嫌気性菌に対しては、グラム陽性菌により優れた抗菌力を示した。

臨床分離株に対する抗菌力はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、CCL とほぼ同等の抗菌力を示すが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *P. acnes*, *Peptostreptococcus* に対しては CCL に優る抗菌力を示した。MRSA、緑膿菌には抗菌力を示さなかった。

KT 3777 の抗菌活性には、培地の種類、馬血清添加により影響は受けなかった。接種菌量、培地 pH の影響は、グラム陽性菌ではあまり認められなかったものの、グラム陰性菌では、 10^8 CFU/ml および酸性側 (pH 5) 条件において MIC 値の上昇が認められた。これらの成績は CCL, cephalexin でも同様に認められる現象であった。

β -lactamase に対する作用は cephalosporinase および oxyiminocephalosporinase によって、CCL と同様水解を受けるが、penicillinase に対しては CCL に優る安定性を示した。*E. coli* NIHJ JC-2 のペニシリン結合蛋白に対し、CCL と同様 1A と 3 に強い親和性を示した。増殖曲線におよぼす影響ならびに MIC と MBC の比較成績から、KT 3777 は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して、殺菌的に作用することが確認された。

KT 3777 により *E. coli* および *K. pneumoniae* は濃度依存的に伸長化し、高濃度では溶菌が認められた。

S. aureus, *S. pyogenes*, *E. coli* および *K. pneumoniae* によるマウス腹腔内感染に対して KT 3777 は CCL とほぼ同程度の良好な治療効果を示した。

Cyclophosphamide 投与による白血球減少マウスを用いた腹腔内感染においても KT 3777 は CCL と同等の治療効果が認められた。*K. pneumoniae* によるマウス呼吸器感染および *E. coli* を感染菌としたマウス上行性尿路感染に対して KT 3777 は CCL と同等の治療効果を示した。

健康成人に KT 3777 を反復投与 (400 mg \times 3/日, 7 日間) を行ったが、好気性菌、嫌気性菌ともに菌数の大きな変動は認められなかった。

以上、KT 3777 の細菌学的特徴は CCL とほぼ同等と考えられたが、呼吸器感染症の起炎菌として重要なヘモフィルスや嫌気性菌に対しては CCL より優れており、外来患者治療薬として、その有用性が期待される経口カルバセフェム剤であると考えられた。

KT 3777 は好気性菌では、グラム陽性菌およびグ

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 41 施設で実施された KT 3777 の吸収・分布・代謝・排泄の成績をまとめた。

KT 3777 の 200 mg, 400 mg 経口投与時の最高血中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 7.44 $\mu\text{g/ml}$, 15.6 $\mu\text{g/ml}$, 血中濃度曲線下面積 (AUC) は 14.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 30.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ を示し, 用量相関が認められた。また, 24 時間までの累積尿中排泄率は 93.5%, 91.9% であり, 本剤の血中・尿中代謝物は認められなかった。

食後投与では, 空腹時投与に比べ最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 2 時間延長し, C_{max} も約 1/2 に低下したが AUC はほぼ同等であり, 吸収率に差はないものと思われた。

プロベネシド併用時の体内動態は C_{max} が高く, $T_{1/2}$ が延長し, 尿中排泄率も若干低下したことから, 本剤の排泄機序として尿管分泌の関与が示唆された。

Cefixime, cefaclor との比較では血中濃度, 尿中排泄率において本剤の方が高い成績を示した。

200 mg, 400 mg を 1 日 3 回 7 日間 (19 回) 反復投与した時の血中濃度推移および尿中排泄率は単回投与の場合とほぼ同様であり, 体内蓄積傾向は認められなかった。

高齢者においては C_{max} の上昇, $T_{1/2}$ の延長傾向が認められ, 腎機能障害者では, クレアチニンクリアランス (Ccr) の低下に伴い, C_{max} の上昇, $T_{1/2}$ の延長と AUC の増大, 尿中排泄率の低下傾向が認められた。

本剤は, 喀痰への移行をはじめ, 前立腺組織, 前立腺液, 皮膚組織, 胆汁, 胆嚢, 女性性器組織, 扁桃組織, 中耳粘膜, 上顎洞粘膜, 篩骨洞粘膜, 乳突洞粘膜, 涙液中などへの移行が認められた。

以上, KT 3777 は経口投与により優れた吸収性を示し, 各種組織への移行が認められていることから臨床効果が期待しえるものと考えられた。

臨床: 内科

小林宏行

杏林大学医学部第一内科

内科領域感染症の効果判定対象例は 440 例であった。1 日投与量は 200 mg \times 3 回, 400 mg \times 2 回が多数

を占めた。主要疾患における有効率は上気道感染症で 83% (146/176), 慢性気道感染症 70% (119/170), 肺炎 77% (67/87), 全体では 77% (338/440) であった。また, 細菌性肺炎に対して本剤 600 mg (分 3), 1,200 mg (分 3) および CFTM-PI 600 mg を対照とする用量検討試験を実施し, 小委員会採用例での有効率はそれぞれ 85% (11/13), 75% (9/12), 93% (13/14) であり, 副作用として本剤 1,200 mg (分 3) 群に 1 例の発熱および臨床検査値異常として 600 mg (分 3) 群に肝機能検査値異常が 3 例, 1,200 mg (分 3) 群, CFTM-PI 群でそれぞれ 1 例の好酸球増多, 肝機能検査値異常が認められた。いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。

臨床: 泌尿器科

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

(1) 一般臨床試験

総症例数 434 例のうち 423 例を有効性の解析対象としたが, このうち 404 例までが尿路感染症であった。1 日投与量は, 単純性尿路感染症の 121 例では 200 mg \times 2 回と 3 回がほぼ同数で合わせて 72.7% を占め, 複雑性尿路感染症の 283 例では 200 mg \times 3 回が 54.8%, 400 mg \times 2 回が 21.9% であった。単純性尿路感染症では主治医判定で 121 例中 88.4%, UTI 薬効評価基準による判定で 78 例中 100% の有効率であった。複雑性尿路感染症では主治医判定で 283 例中 73.1%, UTI 判定では緑膿菌感染例を除く 195 例で 82.6% の有効率であったが, 200 mg \times 3 回投与例より 400 mg \times 2 回投与例の有効率が若干高かった。

(2) 用量検討試験

前立腺術後症例, 緑膿菌・真菌分離例を除くカテーテル非留置の下部尿路感染症, 外来症例を対象とし, KT 3777 は 1 回 200 mg 1 日 3 回 (KT-600) または 1 回 400 mg 1 日 2 回 (KT-800), cefixime は 1 回 200 mg 1 日 2 回 (CF-400) を 7 日間投与した。総合有効率は KT-600 群の 22 例で 77.3%, KT-800 群の 22 例で 86.4%, CF-400 群の 23 例で 82.6%, 細菌消失率は KT-600 群の 31 株で 87.1%, KT-800 群の 29 株で 86.2%, CF-400 群の 33 株で 90.9% と, いずれも 3 群間に有意差を認めなかった。副作用は KT-600 群で 3.1%, KT-800 群で 3.0%, CF-400 群で 0%, 臨床検査値の異常変動は KT-600 群で 3.4%, KT-800 群で 0%, CF-400 群で 3.3% の発現率であり, いずれも 3 群間に有意差を認めず, また有用性において

も3群間に有意差を認めなかった。これらの成績から、複雑性尿路感染症に対するKT 3777の臨床用量は、1回400mg 1日2回が適当と考えられた。

(3) 二重盲検比較試験

前立腺術後1か月以内の症例、緑膿菌・真菌分離例を除くカテーテル非留置の複雑性尿路感染症、外来症例を対象とし、KT 3777は1回400mg (KT), cefiximeは1回200mg (CFIX)をいずれも1日2回7日間投与した。総合有効率はKT群の100例で89.0%, CFIX群の96例で79.2%とKT群において有意に高く、疾患病態群毎の比較では第6群においてKT群の有効率が有意に高かった。また細菌消失率はKT群の150株中92.0%, CFIX群の133株中84.2%とKT群において有意に高く、グラム陽性菌の消失率にも有意差が認められた。副作用はKT群で3.0%, CFIX群で4.8%, 臨床検査値の異常変動はKT群で0%, CFIX群で2.7%の発現率であり、いずれも両群間に有意差を認めなかった。また、有用性の平均値はKT群で82.2, CFIX群で75.0と、KT群において有意に高かった。

これらの成績から、KT 3777は複雑性尿路感染症の治療において有用な薬剤であると結論した。

臨床: 外科系

高橋 久

帝京大学医学部皮膚科

皮膚科, 外科, 耳鼻咽喉科, 産婦人科, 眼科の5領域で検討された, 1,029例のうち17例を除いた1,012例の主治医判定は以下のとおりであった。

年齢別では, 20歳代~50歳代で76.4%を占め, 性別では男性48.3%, 女性51.7%とほぼ同等であった。1日投与量は, 200mg×2回が21.5%, 200mg×3回が70.9%を占めた。

各科別臨床効果は皮膚科領域ではI群82.9% (58/70), II群88.6% (39/44), III群4例はいずれも著効, IV群89.4% (59/66), V群92.6% (63/68), VI群77.4% (41/53)であり, 全体では86.6% (264/305)の有効率を示した。また, 感染性粉瘤においては外科的処置の有無別の有効率はほぼ同等の成績であった。

外科領域では, 軟部組織感染症に投与され, 全体で86.2% (175/203)の有効率であった。

耳鼻咽喉科領域では, 主として中耳炎, 副鼻腔炎が検討され, 全体では72.2% (177/245)の有効率であった。

産婦人科領域では, 性器感染症を主体に検討され,

全体では86.1% (105/122)の有効率であった。

眼科領域では, 主に外眼部感染症で検討され, 全体では92.7% (127/137)の有効率であった。

5科全体での分離菌別臨床効果では単独菌感染のグラム陽性菌で *S. aureus* 78.3% (130/166), *S. epidermidis* 90.0% (72/80) などであり, グラム陽性菌全体では85.4% (393/460)であった。グラム陰性菌では, *E. coli* 90.0% (18/20), *P. aeruginosa* 35.0% (7/20), グラム陰性菌全体では72.5% (79/109)であった。複数菌感染を含む全例では83.8% (848/1012)の有効率であった。

分離菌別細菌学的効果は単独菌感染のグラム陽性菌では *S. aureus* 88.7% (125/141), *S. epidermidis* 90.0% (63/70)の消失率であり, グラム陽性菌全体では89.6% (354/395)であった。グラム陰性菌では, *E. coli* 90.0% (18/20), *P. aeruginosa* 43.8% (7/16)であり, グラム陰性菌全体では75.8% (69/91)であった。複数菌感染を含む全体の菌消失率は85.5% (572/669)であった。

複数菌感染を含むのべ菌種の消長では, 全体で87.4% (789/903)の消失率であった。

本剤投薬後の出現菌は, *P. acnes* 7株, *P. cepacia* 6株など54株認められた。

外科 (追加発言)

谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

評価可能であった203例の疾患別有効率は瘻疽92.6% (25/27), 感染性粉瘤84.3% (43/51), 肛門周囲膿瘍88.4% (38/43), 残りの二次感染症87.0% (20/23), 乳腺炎88.9% (8/9)などであり, 全体で86.2% (175/203)であった。

耳鼻咽喉科 (追加発言)

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

中耳炎において, 有効率55.0%とやや低い成績であったが, 本剤に感受性を示さない *P. aeruginosa* が関与している症例が17例認められ, これらを除いた場合には61.7% (58/94)であり他の経口セフェムと較べても遜色のない有効率と思われる。

また, のべ菌の消長のうちグラム陰性菌では75.3% (58/77)の消失率であるが *P. aeruginosa* を除くと84.2% (48/57)の消失率を示した。

産婦人科 (追加発言)

松田 静治

江東病院産婦人科

委員会採用 115 例の有効率は、子宮内感染で 85.7% (42/49)、子宮付属器炎 18 例、バルトリン腺炎・膿瘍 34 例などを含む性器感染症全体で 86.7% (91/105) であり、外陰部膿瘍、乳腺炎などその他 10 例を加えた全体では 87.8% (101/115) であった。

眼科 (追加発言)

大石 正夫

新潟大学医学部眼科

評価採用 137 例の疾患別有効率は、麦粒腫 93.0% (53/57)、瞼板腺炎 100% (43/43)、涙囊炎 58.3% (7/12)、角膜炎 100% (8/8)、角膜潰瘍 90.0% (9/10) などで、全体で 92.7% (127/137) であった。

臨床: 副作用

河野 茂

長崎大学医学部第二内科

副作用は 1,903 例の解析対象症例中、55 例 (2.89%) に認められた。

内訳は胃部不快感、下痢、軟便などの消化器症状 37 例 (1.94%)、発疹などのアレルギー症状 11 例 (0.58%)、その他 7 例 (0.37%) であった。投与中止例は 29 例 (52.7%) であった。

判定基準による副作用の程度は、中等度 33 例 (60.0%)、軽度 22 例 (40.0%) であった。

臨床検査値異常は 1,381 例の解析対象症例中、47 例 (3.40%) に認めた。

発現件数の主な項目は、GPT 上昇 18 件 (1.42%)、GOT 上昇 11 件 (0.87%) などの肝機能異常と好酸球増多 16 件 (1.42%) などであった。

カルバセフェム系抗菌剤である KT 3777 で認められた副作用の種類と臨床検査値異常の項目は従来の経口セフェム剤と同質のものであり、発現頻度は比較的 low 率であると思われる。

ま と め

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

1) 一般臨床試験

(1) 総症例数 1,916 例中、解析対象症例 1,875 例での臨床効果 (有効率) は 80.5% であった。

(2) 領域別有効率は、内科感染症 76.8% (338/440)、泌尿器科感染症 76.6% (324/423)、皮膚科感染症 86.6% (264/305)、外科感染症 86.2% (175/203)、耳鼻咽喉科感染症 72.2% (177/245)、産婦人科感染症 86.1% (105/122)、眼科感染症 92.7% (127/137) であった。

(3) 1 日投与量別有効率は、200 mg×2 回、200 mg×3 回、400 mg×2 回、400 mg×3 回投与において、各々 85.4% (270/316)、81.4% (983/1,207)、74.4% (145/195)、68.8% (75/109) であった。

(4) 細菌学的効果 (消失率) は、単独菌感染では、グラム陽性菌で 89.7% (420/468)、グラム陰性菌で 78.3% (285/364)、嫌気性菌で 85.1% (63/74) であり、複数菌感染を含めた全体の消失率は 83.0% (967/1,165) であった。

(5) 分離菌全体での菌消失率は、グラム陽性菌で 88.1% (672/763)、グラム陰性菌で 79.2% (453/572)、嫌気性菌で 86.7% (130/150) であった。消失率の高い菌種は、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* ついで *S. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などであった。*P. aeruginosa* の消失率は低率であった。

(6) 副作用は、解析対象症例 1,903 例中、55 例 (2.89%) に発現が認められた。大半が胃部不快感、下痢、軟便などの消化器症状であった。臨床検査値異常は 47 例 (3.40%)、56 件に認められた。GPT 上昇、GOT 上昇、好酸球増多が主なものであった。

2) 用量検討試験

細菌性肺炎では、1 日投与量として KT 3777 では 200 mg×3 回と 400 mg×3 回、対照薬の ceftoram pivoxil では 200 mg×3 回と設定して 14 日間投与で実施した。また複雑性の下部尿路感染症 (カテーテル非留置) では、1 日投与量として KT 3777 では 200 mg×3 回と 400 mg×2 回、対照薬の cefixime (CFIX) では 200 mg×2 回と設定して 7 日間投与で実施した。いずれの試験においても、3 群間の臨床効果、安全性、有用性に有意差は認められなかった。

3) 二重盲検比較試験

複雑性尿路感染症（カテーテル非留置）を対象として、KT 3777 は 400 mg×2 回/日、CFIX は 200 mg×2 回/日の 7 日間投与で実施した。

臨床効果、有用性では KT 3777 群が有意に優れた

成績であった。安全性においては両群間に有意差を認めなかった。

以上のごとく、KT 3777 の臨床的有用性が確認された。