

新薬シンポジウム I: L-627

司会にあたって

原 耕平

長崎大学第二内科

L-627 は日本レダリー株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は既存の同系薬剤とは異なり、DHP-I 阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要とせず、単剤での使用が可能となっている。また、中枢神経系に対する作用はほとんど示さない。

本剤は β -lactamase に対してきわめて安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的であった。また、各種病原菌によるマウスを用いた各種実験感染症に対しては *in vitro* の抗菌力を上回る強い感染防御効果を示した。

一般毒性試験、生殖毒性試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験等の成績を基に臨床第 I 相試験が実施された。その結果、安全性が確認され、体内動態からも臨床的有用性が期待された。平成 2 年 11 月より全国規模の研究会が組織され、現在まで基礎的、臨床的検討が行われてきた。また、平成 3 年 10 月より内科、泌尿器科の両領域で用量検討比較試験が実施された。さらに一般臨床試験および用量検討比較試験の成績をもとに imipenem/cilastatin sodium 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 相比較試験が実施された。

本シンポジウムにおいては、現在までに検討された基礎および臨床成績について各シンポジストに総括的な発表をお願いし、本剤の特長ならびに臨床上的位置付けを明らかにしたい。

抗 菌 力

西野武志

京都薬科大学微生物学教室

1) *In vitro* 抗菌力

L-627 は好気性グラム陽性菌に対して IPM よりやや劣る菌種があるものの、グラム陰性菌に対しては試験した全ての菌種に対して、IPM と同等もしくは優れた抗菌力を示した。嫌気性菌に対しては IPM と同

様に幅広い抗菌スペクトルを示し、抗菌力も同等であった。

臨床分離株に対する抗菌力はグラム陽性菌では *S. aureus* および *E. faecalis* に対し、IPM よりやや劣っていたものの、グラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus*, *B. fragilis* および *B. thetaotaomicron* に対し、明らかに IPM より優れていた。特に他の抗緑膿菌剤に耐性を示す *P. aeruginosa* に対し優れた抗菌力を示した。

本剤は *X. maltophilia* の産生する一部の oxyimino-cephalosporinase を除き各種の β -lactamase に対しきわめて高い安定性を示すと共に、強力な β -lactamase 阻害作用を示した。

L-627 は *S. aureus* の PBPs 1, 4 に、*E. coli* の PBPs 2, 4 に、*P. aeruginosa* の PBPs 1a, 2, 4 に特に強い結合親和性を示した。

2) *In vivo* 抗菌力

マウス全身感染に対し、L-627 は *in vitro* 抗菌力を反映した強い防御効果を示した。グラム陽性菌感染に対し IPM と同等の治療効果を示し、グラム陰性菌感染に対し、IPM 以上であった。

局所感染に対する治療効果では、呼吸器感染モデル (*K. pneumoniae*)、尿路感染モデル (*E. coli*, *P. aeruginosa*) に対し、L-627 は IPM/CS と同等以上の優れた治療効果を示した。

3) *In vivo* PAE の比較

S. aureus, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* に対し、L-627 は *in vivo* PAE を示した。

4) 腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対する安定性

L-627 は各種動物およびヒトの DHP-I に対し、IPM よりきわめて安定であった。

吸 収 ・ 分 布 ・ 代 謝 ・ 排 泄

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

全国 43 施設で実施された L-627 の吸収・分布・代謝・排泄の成績をまとめた。

L-627 は、DHP-I に安定であり単剤使用の可能なカルバペネム剤である。本剤の 150 mg, 300 mg および 600 mg の 1 時間点滴静注時の C_{max} は、それぞれ 8.8 μ g/ml, 17.1 μ g/ml および 32.4 μ g/ml, $T_{1/2}$ は

約1時間、累積尿中排泄率は24時間で60~70%であった。本剤300mgおよび600mgの反復投与試験において初回投与時と最終回投与時の各パラメーターはほぼ同じであり体内での蓄積傾向は認められなかった。

プロベネシドの併用による影響はなく、本剤の排泄機構は糸球体濾過が主であると考えられた。

本剤300mgと同系統のIPM/CS(500mg/500mg)との用量比較において C_{max} は、L-627は18.9 μ g/ml、IPMは31.4 μ g/mlであり、累積尿中排泄率は12時間でそれぞれ61.6%および66.2%であった。

腎機能低下症例において、機能の低下に応じて血中半減期の延長、AUCの増大傾向が認められた。

体液中移行性は、血漿中濃度に比較して喀痰で約5~10%、胸水中で約30%、腹水中でほぼ同等、胆汁中で約30~50%、涙液・前房水中へ約10%であった。

臓器移行性は、血漿中濃度に比較して肺および胆囊組織で約10%、女性性器で約30%、耳鼻咽喉組織で約10~20%、皮膚組織で約20~40%、口腔内組織で約5~20%であった。

以上の成績より、L-627の体内動態は他のカルバペネム剤と同様とみられ、優れた臨床効果が期待できるものと考えられた。

一般臨床試験 1. 内科領域

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

1) 一般臨床試験

全国130施設にて集積された内科領域感染症567例に対するL-627の成績を総括した。臨床効果の評価対象例は不完全症例56例を除く511例であった。性別・年齢別症例数は、男326例、女185例であり、60歳以上が全体の2/3を占めていた。症例の内訳は、呼吸器感染症485例、敗血症・感染性心内膜炎9例、尿路感染症11例、肝・胆道感染症5例、その他1例であった。重症度別症例数は軽症92例、中等症366例、重症53例で全症例の約7割が中等症であった。1日投与量・投与日数別症例数は1日600mg投与が78.3%、投与日数は14日間以上が45.4%ともっとも多かった。

疾患別臨床効果は、肺炎89.9%(266/296)、慢性気管支炎94.1%(48/51)、気管支拡張症(感染時)92.1%(35/38)であり、呼吸器感染症全体として89.5%(434/485)の有効率であった。敗血症・感染

性心内膜炎、尿路感染症、肝・胆道感染症、その他の感染症を含む内科領域全体の有効率は89.2%(456/511)と優れた成績であった。重症度別臨床効果は、軽症例で93.5%、中等症例で89.3%、重症例で81.1%と、重症例においても高い有効率が得られた。

分離菌別細菌学的効果は、*S. aureus* 92.9%、*S. pneumoniae* 100%など、グラム陽性菌全体で95.5%、*H. influenzae* 91.2%、*E. coli* 100%、*P. aeruginosa* 63.3%などグラム陰性菌全体で83.8%の菌消失率であった。全体としての菌消失率は85.0%であった。

2) 用量設定試験

慢性気道感染症に対する至適用量を検討する目的でL-627 150mg \times 2/日(L群)、300mg \times 2/日(H群)およびIPM/CS 500mg \times 2/日(C群)の3群間による用量設定試験を実施した。総投与症例81例のうち臨床効果の評価対象は75例で、有効率はL群82.1%(23/28)、H群83.3%(20/24)、C群78.3%(18/23)であった。3群間に有意差は認められなかった。副作用はL、C群各1例に発疹・搔痒感が、H群1例に発熱が認められた。臨床検査値異常はL群5例、H群5例、C群7例に好酸球増多およびGOT、GPT上昇などを認めたが、いずれの発現率にも有意差はなかった。

以上の一般臨床試験および用量検討試験の成績から、呼吸器感染症に対するL-627の至適投与量は300mg \times 2/日が妥当であると考えられた。

一般臨床試験 2. 泌尿器科領域

河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科

1) 一般臨床試験

泌尿器科領域では全国53機関から244例が集積され、不完全症例8例を除く236例を評価対象とした。年齢・性別症例数は、男188例、女48例であり、全症例の約7割が60歳以上であった。疾患の内訳は単純性腎盂腎炎6例、複雑性尿路感染症225例、急性前立腺炎5例であった。1日投与量・投与期間別症例数は300mg \times 2/日が66.9%ともっとも多く、投与日数は7日以内が96.2%であった。

主治医判定による疾患別臨床効果は、単純性腎盂腎炎で83.3%(5/6)、複雑性尿路感染症で79.6%(179/225)、急性前立腺炎で100%(5/5)、総有効率は80.1%(189/236)であった。

UTI薬効評価基準による評価可能な複雑性尿路感

染症 191 例に対する総合有効率は 80.6% (154/191) であった。UTI 疾患病態群別の総合臨床効果は、単独菌感染群 81.4% (83/102)、複数菌感染群 79.8% (71/89)、カテーテル留置の有無で比較した場合、カテーテル非留置群で 85.6% (107/125)、留置群で 71.2% (47/66) の有効率であった。投与量との関係では、150 mg×2/日、300 mg×2/日、150 mg×3/日の 3 用量間で、投与量と有効率との間に明確な関係は認められなかった。

細菌学的効果は、グラム陽性菌で 91.3%、グラム陰性菌で 93.7% の消失率であった。菌種別では *S. aureus* (MRSA) で 83.3% (10/12)、*P. aeruginosa* で 89.8% (44/49) と難治菌に対して、かなり高い消失率であった。

2) 用量検討試験

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対する L-627 の至適投与量を設定する目的で、L-627 150 mg×2/日 (L 群)、300 mg×2/日 (H 群) および IPM/CS 500 mg×2/日 (C 群) の 3 群間比較試験を実施した。総投与症例 76 例のうち、条件を満たした L 群 19 例、H 群 26 例、C 群 21 例の計 66 例が有効性評価症例であった。患者背景因子では、いずれの項目に関しても有意差を認めず、また原因菌分布、原因菌に対する両剤の MIC 分布にも有意差は認められなかった。総合有効率は L 群で 78.9% (15/19)、H 群で 84.6% (22/26)、C 群で 81.0% (17/21)、細菌学的効果は L 群で 91.3%、H 群で 90.9%、C 群で 93.3% と、いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。副作用として L 群の 1 例に発熱を、また各群に好酸球増多を含む臨床検査値異常を認めたが、3 群間の副作用、臨床検査値異常発現率に有意差は認められなかった。また、安全率は L 群で 95.8%、H 群、C 群はともに 100% であり、有用性に関しても 3 群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から複雑性尿路感染症に対する L-627 の至適投与量は 300 mg×2/日が妥当であると考えられた。

3) 第三相比較試験

カテーテル留置例を含む複雑性尿路感染症に対する L-627 の有効性、安全性および有用性を、IPM/CS を対照薬とした無作為割り付けによる比較試験により検討した。投与方法は L-627 300 mg (L 群) または IPM/CS 500 mg (I 群) を 1 日 2 回、5 日間点滴静注した。総投与症例 220 例のうち条件を満たした L 群 98 例、I 群 102 例の計 200 例が有効性評価症例であった。患者背景因子では、いずれの項目に関しても有意

差を認められず、また原因菌分布、原因菌に対する両剤の MIC 分布も両群間で有意差を認めなかった。UTI 薬効評価基準による総合有効率は L 群 82.7%、I 群 77.5%、細菌学的効果は L 群 90.2%、I 群 86.3% でいずれも 2 群間に有意差を認めなかった。*P. aeruginosa* の消失率は I 群の 69.6% (16/23) に対し、L 群は 84.6% (22/26) と優れていた。副作用として L 群 2 例に発疹、掻痒感が、I 群 2 例に嘔気、嘔吐、食欲不振が認められた。臨床検査値異常として GOT、GPT の上昇および好酸球増多が各群に認められたが、いずれも有意差を認めなかった。

以上の成績から、L-627 の 1 回 300 mg 1 日 2 回投与は IPM/CS の 1 回 500 mg 1 日 2 回投与と同様に複雑性尿路感染症の治療において有用な薬剤であることが確認された。

一般臨床試験 3. 外科領域

品川長夫

名古屋市立大学医学部

1) 外科系まとめ

外科系として、外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科、口腔外科、皮膚科の 6 領域 544 例が集積され、不完全症例 36 例を除く 508 例を解析対象症例とした。1 日投与量は 300 mg×2/日 (78.5%) ついで 150 mg×2/日 (9.3%) が多く、投与期間は 4~7 日間 (64.8%) がもっとも多かった。各領域別臨床効果 (有効率) は外科 90.8% (157/173)、産婦人科 94.0% (125/133)、耳鼻咽喉科 82.2% (97/118)、口腔外科 92.3% (36/39)、眼科 83.3% (15/18)、皮膚科 96.3% (26/27) であり、外科系全体では 89.8% (456/508) と優れた有効率であった。1 日投与量別臨床効果は、300 mg×2/日が 88.5% (353/399)、150 mg×2/日が 95.7% (45/47)、300 mg×3/日が 91.7% (22/24) の有効率で、投与量との間に明確な関係は認められなかった。細菌学的効果は、グラム陽性菌 83.6% (168/201)、グラム陰性菌 86.0% (148/172)、嫌気性菌 98.4% (124/126) であり、全体で 88.2% (440/499) の除菌率であった。

2) 外科領域

外科領域において 174 例が集積され、有効性解析対象例は 173 例であった。性別では男 115 例 (66.5%)、女 58 例 (33.5%) であり、年齢は 60 歳以上が 46.3% を占めていた。1 日投与量は 300 mg×2/日が 141 例 (81.5%)、300 mg×3/日が 14 例 (8.1%) と多数を占めていた。

疾患別臨床効果（有効率）は、腹腔内感染 92.0%、胆嚢炎 100%、胆管炎 84.6%、浅在性化膿性疾患 100%、手術創の二次感染 83.3%であり、全体で 90.8%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 71.4%、グラム陰性菌で 75.0%、嫌気性菌で 87.5%であり、複数菌感染では 81.0%であった。のべ株数で分離菌の消長を見ると、検出された 210 株中 179 株が消失し、85.2%と高い除菌率であった。

以上、本剤は 1 回 300 mg 1 日 2 回投与により優れた臨床効果および細菌学的効果が期待でき、外科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられる。

追加発言 1) 産婦人科領域

松田静治

江東病院産婦人科

産婦人科領域感染症 157 例が集積され、臨床効果の解析対象例は 133 例であった。症例の内訳は子宮内感染 31 例、子宮付属器炎 51 例、子宮旁結合織炎 15 例、骨盤腹膜炎 28 例、バルトリン腺炎 6 例、その他 2 例であった。1 日投与量は 600 mg/日が 104 例 (78.2%) ともっとも多く、投与日数は 4~7 日が全体の 76.7% を占めていた。疾患別臨床効果は子宮内感染 98.0% (50/51)、子宮付属器炎 90.3% (28/31)、子宮旁結合織炎 80.0% (12/15)、骨盤腹膜炎 96.4% (27/28)、バルトリン腺炎 100% (2/2)、その他 100% (2/2) で、全体として 94.0% (125/133) の有効率であった。分離菌別細菌学的効果は単独菌感染においてはグラム陽性菌 87.5%、グラム陰性菌 100%、嫌気性菌 100%であり、複数菌感染では 78.6%で、全体では 87.1%の菌消失率であった。

以上の成績より、L-627 は産婦人科領域感染症に対して 300 mg×2/日の投与で優れた有効性が得られることが示唆された。

追加発言 2) 耳鼻咽喉科領域

馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域感染症における解析対象は 118 例で、113 例が中等症以上の症例であった。1 日投与量は 300 mg 2 回が主で、1 週間以内の投与が約 8 割を

占めていた。疾患別臨床効果は中耳炎で 72.7% (24/33)、副鼻腔炎で 87.0% (20/23)、扁桃炎で 82.0% (25/30)、全体では 82.2% (97/118) の有効率を示した。分離菌別細菌学的効果は単独菌感染で 88.9% (グラム陽性菌 88.9%、グラム陰性菌 90.9%、嫌気性菌 80.0%)、複数菌感染で 85.0%、全体で 88.0% の優れた除菌効果を示した。これは本剤の抗菌力を反映した結果であると考えられる。

以上の成績から L-627 は中等症以上の耳鼻咽喉科領域感染症に対してもきわめて有用な薬剤であると考えられる。

追加発言 3) 眼科領域

大石正夫

新潟大学医学部眼科

全国 8 施設で実施された L-627 の眼科領域感染症に対する成績をまとめた。涙嚢炎、眼瞼膿瘍、全眼球炎、眼窩感染の 18 例を解析対象症例として、有効率 83.3%、菌消失率 91.7% の優れた成績が得られた。特に眼科領域でもっとも重篤な感染症である全眼球炎に対して 60% の有効率を示した。これは従来のカルバペネム抗生剤同様の成績であった。また、高齢者で白内障術後感染の起炎菌として問題と成りやすい *Propionibacterium acnes* も消失が認められた。

眼科領域における投与量は 300 mg 1 日 2 回がもっとも多く、前述の成績より L-627 は本用量において十分な臨床効果が得られるものと考えられる。

追加発言 4) 口腔外科領域

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

口腔外科領域感染症において顎炎 16 例、顎骨周辺の蜂巣炎 23 例、計 39 例が集積された。投与方法は 1 日 2 回点滴静注で、1 日投与量は 300 mg または 600 mg 分 2 で全体の約 7 割が 600 mg/日の投与例であった。疾患別臨床効果は、主治医判定で顎炎 100%、顎骨周辺の蜂巣炎 87.0%であり、全体の有効率は 92.3%であった。歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準による 3 日目判定では顎炎 100%、顎骨周辺の蜂巣炎 87.0%であり、全体の有効率は 92.3%であった。細菌学的効果は消失率 90.0%であり、投与前分離菌の消長を確認できた 51 株全株が消

失した。

口腔外科領域感染症に対し L-627 は 300 mg×2/日の投与で優れた有効性が得られた。さらに、難治症例に対しては 1 日 3 回の投与とすることで、より一層の効果が期待できるものと考えられた。

追加発言 5) 皮膚科領域

荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

全国 9 施設にて集積された皮膚科領域感染症 28 例の成績をまとめた。除外症例 1 例を除く解析対象症例は、せつ・せつ腫毒 4 例、丹毒・蜂巣炎・リンパ管(節)炎 17 例、慢性膿皮症 2 例、二次感染 4 例の計 27 例で、有効率 96.3% (26/27)、除菌率 64.3%であった。重症度別有効率は中等症 94.1% (16/17)、重症 100% (9/9) で、1 日投与量別有効率は 300 mg×2/日の 21 例全例が有効以上の優れた成績が得られた。

本検討結果から L-627 は蜂窩織炎などの皮膚科領域重症感染症に対し、1 日 300 mg 2 回投与にて優れた効果の期待できる薬剤であると考えられた。

副作用

那須 勝

大分医科大学第二内科

L-627 の一般臨床試験における副作用は解析対象症例 1,340 例について集計を行った。副作用発現症例は 29 例 (2.2%) 33 件で、内訳は発疹などのアレルギー症状が 13 件 (1.0%)、下痢などの消化器症状が 17 件 (1.3%)、その他が 3 件 (0.2%) であり、従来のカルバペネム系抗生物質に認められている痙攣等の中枢神経系症状は認められなかった。副作用程度は大半が軽度であり、13 例は継続投与可能であった。1 例に重症の発疹がみられたが 7 日目にはほとんど消失、1 か月後来院時には完全に消失していた。

臨床検査値異常は解析対象症例 1,298 例中 139 例に認められ、発現頻度は 10.7%であった。主な項目は GPT 上昇 71 件 (5.7%)、GOT 上昇 52 件 (4.1%) などの肝機能異常および好酸球増多 32 件 (2.9%) であった。これらの異常は投与終了後ほとんど前値に復した。

本剤の副作用は、従来のカルバペネム系抗生物質とほぼ同様で、新しい副作用は認められなかった。

まとめ

原 耕平

長崎大学第二内科

L-627 の特長は 1) グラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌に対し広範囲かつ強力な殺菌力を有する、2) β -lactamase、腎デヒドロペプチダーゼ-I に対する安定性がきわめて優れている、3) 組織、臓器、体液などへの移行性が良好である、さらにマウス全身感染防御試験の結果から 4) *in vitro* の抗菌力だけでは説明できない *in vivo* での効果がきわめて優れていることである。

一般臨床試験の臨床効果解析対象症例 1,255 例に対して有効率 87.7% (1,101/1,255) と良好な成績が得られた。分離菌別細菌学的効果は、単独菌感染においてはグラム陽性菌で 88.8%、グラム陰性菌で 86.2%、嫌気性菌で 90.0%、複数菌感染においては 81.8%で、全体の菌消失率は 85.6%であった。前述した本剤の特長が臨床効果、細菌学的効果に反映されたものと推察される。副作用は解析対象 1,340 例中 29 例 (2.2%) に発現し、主なものはアレルギー症状 1.0% (13 例)、消化器症状 1.3% (17 例) であった。なお、本臨床試験を通じてカルバペネム系抗生物質で認められている痙攣などの中枢神経系症状は認められなかった。臨床検査値の異常変動は 1,298 例中 139 例 (10.7%) に認められ、その主なものは好酸球増多 2.3% (32/1,113)、GOT 上昇 4.1% (52/1,254)、GPT 上昇 5.7% (71/1,250) で、既存の同系薬剤と同様のものであった。さらに内科、泌尿器科領域にて検討された用量設定試験および第 III 相比較試験の結果、IPM/CS との同等性が証明された。

以上の基礎および臨床的検討から、L-627 の各科領域の感染症に対する臨床的な有用性が確認された。

新薬シンポジウム II: FK 037

司会にあたって

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

FK 037 は藤沢薬品工業株式会社で開発された新規注射用セフェム系抗生物質である。

本剤は、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まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特に MRSA に既存の β -ラクタム薬より強い抗菌力を示す。また、各種 β -ラクタマーゼに対する安定性も良好である。

前臨床試験として化学、安定性、各種毒性試験、一般薬理および動物における体内動態が検討され、これらの成績をもとに第一相試験が実施された。その結果、ヒトでの安全性が示唆され、抗菌力、体内動態から臨床的有用性が期待されたので、平成 4 年 1 月より研究会を組織し、現在まで基礎的・臨床的検討を行ってきた。

本シンポジウムで、現在までに蓄積された基礎および臨床成績を総括的に検討し、本剤の特徴ならびに臨床上の位置付けを明確にした。また MRSA に対する抗菌力を検討し、治療の限界を模索した。

抗菌力

西野武志

京都薬科大学微生物学教室

FK 037 は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有した。

各種臨床分離株に対する MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) で比較すると、グラム陽性菌に対しては CAZ より強く、FMOX とは同等ないし優れた。また、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) には比較した薬剤より強い活性を示した。グラム陰性腸内細菌にも CAZ, FMOX と同等ないし優れ、特にこれらに耐性の *C. freundii* および *E. cloacae* 等に強い活性を示した。FMOX が抗菌力を示さない *P. aeruginosa* にも CAZ よりやや劣る活性を示した。

FK 037 は、各種 β -lactamase に安定でかつ親和性が低く、 β -lactamase 産生菌にも強い活性を示した。また、各種細菌の主要 PBP に高い親和性を示した。

各種細菌に対して MIC 以上の濃度で強い殺菌作用を示した。また、FK 037 の 1g 点滴静注時の血漿中殺菌価は、MBC と血漿中濃度を反映して、*P. aeruginosa* を除き CAZ より高く推移した。

FK 037 は、各種細菌によるマウス全身または局所感染に対して *in vitro* 抗菌力を反映した強い防衛活性を示した。

FK 037 の特長のひとつである抗 MRSA 活性について詳細に検討した結果、他の β -ラクタム薬と異なり、*in vitro* および *in vivo* いずれにおいても高度耐性菌を選択しにくかった。また、FK 037 の 2g 投与

時のヒト血漿中濃度推移をマウスに再現した治療により、呼吸器感染に対して VCM の 0.5g 相当投与と同等の治療効果が得られた。

以上、FK 037 は、幅広い抗菌スペクトルと MRSA 等の他剤耐性株に対する優れた活性により高い臨床的有用性が期待される。

吸収・分布・代謝・排泄

稲松孝思

東京都老人医療センター感染症科

健康成人男子ボランティアに、FK 037 0.5, 1.0, 2.0g 1 時間点滴静注後の最高血中濃度はそれぞれ 31.9, 60.0, 121 $\mu\text{g/ml}$ と用量に比例し、血中半減期 ($T_{1/2\beta}$) はいずれも約 2.3 時間であった。また尿中には約 95% が未変化体として排泄され、本剤はほとんど代謝されることなく排泄されるものと考えられた。プロベネシド併用により本剤の体内動態にはほとんど影響は認められず本剤の排泄機序としては糸球体濾過が主であり、尿管管分泌の関与はほとんどないと考えられた。また、高齢者および腎機能障害患者では腎機能低下の程度に応じて $T_{1/2\beta}$ の延長と尿中排泄率の低下が見られた。

各種病態下での炎症巣への移行についてみると、喀痰中への移行は 0.04~11.0 $\mu\text{g/ml}$ とバラツキがみられ、いずれも血中濃度の 0.2~20% を示した。胸水中濃度は、血中濃度のピークにやや遅れて血中濃度の約半分の濃度 (約 20 $\mu\text{g/ml}$) が得られた。

前立腺液中には血中濃度の 7.6%、前立腺組織内には同 40% の移行を示し、いずれも他の β -ラクタム薬と比較して同等あるいはそれ以上であった。

胆汁中濃度は、本剤 1.0g 点滴静注開始後 2~9 時間にわたり、2~10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、他の β -ラクタム薬と比較して高くはないが、本剤の抗菌力を考慮すると治療域に達していると言える。

その他、本剤点滴投与後の胆嚢組織、腹腔内浸出液、皮膚組織、創内貯留液、骨髄血、関節液、骨組織、女性性器組織、骨盤死腔液、扁桃、上顎洞粘膜、中耳粘膜、口腔組織、前房水および涙液への移行は良好であった。

本剤の血清蛋白結合率 (*in vitro*) はヒトで 8.8%、他の動物種も 10.7~17.6% と CAZ 同様に低かった。

以上の検討成績より、FK 037 は同等の抗菌力を有する他のセフェム薬よりも、血中半減期が長い分、より高い臨床効果が期待できるものと考えられた。

臨床 1. 内科領域

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

全国 35 機関およびその関連施設において検討された FK 037 の内科領域各種感染症に対する成績を報告する。

1. 一般臨床試験

全国で 134 例が集積され、うち 126 例（敗血症 3 例、呼吸器感染症 118 例、その他 5 例）を解析対象とした。臨床効果は呼吸器感染症に対し、90.7% (107/118 例) の有効率を示し、その主なものは、慢性気道感染症 94.0% (63/67 例)、肺炎・肺化膿症 88.9% (40/45 例) の有効率であった。解析対象例 126 例における有効率は 91.3% であった。

細菌学的効果は、グラム陽性菌 (41 株) に対しては 95.1%、グラム陰性菌 (39 株) に対しては 82.1% で全株 (80 株) では 88.8% の消失率であった。

2. 用量検討試験

FK 037 の至適用量を検討するために、細菌性肺炎を対象として本剤 0.5g×2/日投与群 (0.5g 群)、1.0g×2/日投与群 (1.0g 群)、2.0g×2/日投与群 (2.0g 群) の有効性、安全性および有用性を、オープン試験 (封筒法による無作為割付) により比較検討した。

臨床効果は 0.5g 群 85.2% (23/27 例)、1.0g 群 90.0% (27/30 例)、2.0g 群 92.0% (23/25 例) であり、3 群間に有意差は認められなかった。また、安全性、有用性についても 3 群間に有意差を認めなかった。

以上、臨床効果において 90% 以上の有効率を期待し得る投与量として 1 回 1g、1 日 2 回が適当と考えられた。

臨床 2. 泌尿器科領域

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

1. 一般臨床試験

総投与症例 70 例全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 65 例であった。1 日投与量は、1~4g (分 2) であったが、1 日 2g 投与例が 58.6%、1 日 1g 投与例が

25.7% を占めた。

複雑性尿路感染症に対する有効率は、担当医判定では 54 例中 85.2%、UTI 判定では 52 例中 86.5% であった。また、細菌消失率は 92.0% であった。

急性前立腺炎に対する有効率は、担当医判定では 15 例中 100%、また UTI 判定では 13 例中 100% であった。

2. 至適用量検討試験

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症で、入院症例を対象とし、FK 037 1 回 0.25g (L 群)、0.5g (M 群) または 1.0g (H 群) を 1 日 2 回 5 日間投与し、オープン試験 (電話割付法による無作為化比較試験) で検討した。

総投与症例 92 例中 66 例 (L 群 20 例、M 群 26 例、H 群 20 例) を有効性の評価対象としたが、その患者背景には有意差を認めなかった。

総合有効率は L 群で 85.0%、M 群で 88.5%、H 群で 95.0%、細菌消失率は L 群の 33 株中 97.0%、M 群の 43 株中 93.0%、H 群の 35 株中 97.1% と、いずれも 3 群間に有意差を認めなかった。副作用はいずれの投与群にも認めず、臨床検査値の異常変動は L 群で 28 例中 14.3%、M 群で 31 例中 6.5%、H 群で 28 例中 0% の発現率であり、いずれも 3 群間に有意差を認めず、また安全性、有用性においても 3 群間に有意差を認めなかった。しかし、用量に応じて高い有効率を示したことから、複雑性尿路感染症に対する FK 037 の臨床用量は 1 回 1g、1 日 2 回が適当と考えられた。

3. 比較試験

複雑性尿路感染症の入院症例を対象に、FK 037 または ceftazidime (以下 CAZ) をいずれも 1 回 1.0g 1 日 2 回 5 日間投与した。ただし、カテーテル留置例については、尿路に起因する発熱を有し、投与前にカテーテルを交換した症例に限定した。

総投与症例 223 例中、CAZ 非適応菌種分離例を含む 178 例 (FK037 群: 84 例、CAZ 群: 94 例) を有効性の評価対象としたが、その患者背景には有意差を認めなかった。

総合有効率は FK 037 群で 89.3%、CAZ 群で 83.0%、細菌消失率は FK 037 群の 157 株中 93.0%、CAZ 群の 181 株中 87.8% と、いずれも両群間に有意差を認めなかった。副作用は FK 037 群で 110 例中 0.9%、CAZ 群で 113 例中 1.8%、臨床検査値の異常変動は FK 037 群で 107 例中 2.8%、CAZ 群で 112 例中 9.8% 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、概括安全度と有用性はともに

U検定においてFK 037群がCAZ群に有意に優っており、安全率（「安全である」以上）はFK 037群で107例中97.2%，CAZ群で111例中90.1%，有用性の平均値はFK 037群で84例中85.5，CAZ群で97例中78.4であった。

これらの成績から、FK 037は複雑性尿路感染症の治療において高い臨床的有用性が期待される薬剤であると考えられた。

臨床 3. 外科系領域

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

外科，整形外科，産婦人科，皮膚科，耳鼻咽喉科，眼科，口腔外科の7領域において合計363例が集積され，そのうち25例の不完全症例を除いた338例を解析対象例とした。

主たる投与量は1回1g，1日2回であり，全体の85.8%（290例）であった。

年齢別では20歳代～60歳代で82.8%を占め，性別では男性54.1%，女性45.9%とほぼ同等であった。

疾患別臨床効果は外科，皮膚科領域では肝・胆道感染92.9%（13/14例），腹腔内感染76.0%（19/25例），浅在性化膿性疾患（肛門周囲膿瘍含む）97.4%（38/39例），表在性二次感染91.7%（22/24例），整形外科領域では化膿性関節炎・骨髄炎75.0%（21/28例），産婦人科領域では子宮付属器炎88.9%（8/9例），子宮内感染100%（38/38例），骨盤内感染86.7%（13/15例），外生殖器感染85.7%（6/7例），耳鼻咽喉科領域では中耳炎68.8%（11/16例），副鼻腔炎93.3%（14/15例），扁桃炎・咽喉頭炎91.1%（51/56例），眼科領域では角膜潰瘍85.7%（6/7例），口腔外科領域では顎炎90.9%（10/11例），顎骨周辺の蜂巣炎88.9%（16/18例）等であり，全体としての有効率は88.5%（299/338例）であった。

全体での分離菌別細菌学的効果（消失率）は，単独菌感染のグラム陽性菌で *S. aureus* 79.3%（23/29），うちMRSA 50%（3/6），グラム陽性菌全体では85.2%（69/81），グラム陰性菌で *P. aeruginosa* 100%（3/3），グラム陰性菌全体では83.9%（26/31），嫌気性菌全体では100%（13/13），また複数菌感染全体では78.4%（69/88）であり，全体としての消失率は83.1%（177/213）であった。

以上，本剤は1回1g，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，外科系領域

感染症に対し有用な薬剤と考えられる。

臨床 4. 副作用

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所内科

解析対象例741例中9例（1.2%）で13件の臨床的副作用が認められたが，性別・年齢別の発現頻度に大きな違いはなかった。また，その頻度は新薬シンポジウムにて発表された注射用セフェム剤の中でもっとも低い値であった。内訳は，発疹等のアレルギー症状が5件，下痢等の消化器症状が5件，その他3件であった。また，今回の検討では従来の担当医判定に加え，本学会の副作用判定基準に定められたアンケート調査による計量的判定法を用いて担当医判定との相関を検討した。随伴症状29件について双方の判定が完全に一致したものは14例（48.3%）にとどまったが，1段階のずれまでを一致とした場合は27例（93.1%）となり，担当医判定とかなり良く相関していた。

臨床検査値異常変動は88例（139件）で認められた。主なものはGPT上昇48件，GOT上昇26件等の肝機能異常で，次いで好酸球増多が12例であった。これらの異常変動はいずれも軽微なものが多く，本剤投与後には元に回復していた。また，その頻度は他の注射用セフェム剤とほぼ同等であった。

学会判定と担当医判定との相関を検討すると，肝機能異常では双方が比較的一致しているのに対し，出現件数の少ない血液および腎機能や電解質では不一致例がやや多かったが，総じて学会判定の方が高く出る傾向にあった。

以上の結果，本剤は1日量1.0～4.0g投与で従来のセフェム系注射剤と同等か，むしろそれ以上の安全性を示すことが確認された。

まとめ

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

各領域のまとめは以下のとおりである。

1. 抗菌力

1) FK 037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まで幅広い抗菌スペクトルを有し，*Citrobacter*，*Enterobacter*にも強い抗菌力を示した。メチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）には

既存のβ-ラクタム薬に比してもっとも強い活性を示し、高度耐性菌出現頻度も同系他剤に比し低かった。

2) 各種β-ラクタマーゼに対する安定性は良好であり、親和性は低かった。

3) 実験動物での各種細菌による全身および局所感染に対してMICを反映した強い治療効果を示した。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

1) 健康成人に1.0g,あるいは2.0gを1時間点滴静注した時の最高血漿中濃度は、それぞれ60, 121 μg/mlと用量相関がみられ、その後は血中半減期2.3時間をもって推移した。尿中排泄率は95%と高かった。

2) 体内動態にはプロベネシドの影響はほとんどなく、本剤の腎排泄としては、尿細管分泌の関与はほとんどないものと考えられた。

3) 高齢者および腎機能障害患者では腎機能低下の程度に応じ血中半減期は延長した。

4) 各種体液および組織への移行は良好であった。

3. 臨床

1) 総検討754症例中、解析対象682症例における臨床効果(有効率)は89.3%(609/682例)であった。

2) 分離菌別細菌学的効果は、単独菌感染ではグラム陽性菌で88.7%,グラム陰性菌で88.5%,嫌気性菌で100%の消失率を示し、複数菌感染では82.9%の消失率であった。菌検出全症例における消失率は87.1%であった。

3) 副作用は741例中9例(1.2%)と同系他剤に比し低率で、その主なものは下痢、および発疹等のアレルギー症状であった。

4) 臨床検査値異常変動は、好酸球増多2.1%(12/578例)およびGOT上昇3.9%(26/668例)、GPT上昇7.2%(48/668例)などが主として認められた。

討論ではMRSAに対する抗菌活性、体内動態の特長、セフェム剤としての安全性などの観点から検討され、各種細菌感染症に対して本剤は臨床上有用であり、MRSAに対してもある程度の効果が期待し得ると評価された。

新薬シンポジウム III: OPC-17116

司会にあたって

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

Grepafloxacin (OPC-17116) は、大塚製薬株式会社が開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤である。その化学構造は、キノリン骨格の5位にメチル基を導入した化合物であり、1位にシクロプロピル基、6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有している。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、特に *S. pneumoniae* を含むグラム陽性菌には既存のニューキノロン剤より強い抗菌力を示す。また、本剤は組織移行性に優れ、なかでも肺組織には高濃度分布する特徴を有している。

本剤を健康成人に経口投与した場合、血漿中濃度は用量依存的に上昇し、半減期は11~12時間と長く、尿から72時間までに未変化体として10~12%排泄される。また、反復投与時の残留性は認められていない。本剤の体液および組織移行性は良好で、動物試験では肺組織に血漿中濃度の9倍以上と高濃度分布することが確認されている。

本剤の一般毒性、生殖・発生毒性、抗原性、変異原性および一般薬理試験などにおいて特に問題となる所見はなく、臨床第I相試験においても安全性が確認され、体内動態からも臨床的有用性が期待されたので、1990年5月より研究会を組織し、基礎ならびに臨床に関する広範囲な検討を実施してきた。

また、1991年9月より内科で用量比較試験が実施され、この結果にもとづき慢性気道感染症を対象に二重盲検比較試験が行われた。されに現在、細菌性肺炎、産婦人科領域感染症および浅在化膿性疾患を対象に二重盲検比較試験を実施中である。

本シンポジウムにおいては、現在までに得られている基礎および臨床成績について各シンポジストに総括的な発表をお願いし、本剤の特性ならびに臨床的有用性について明らかにした。

抗 菌 力

山口恵三

東邦大学医学部微生物学

In vitro 抗菌力

キノロン系合成抗菌剤 OPC-17116 は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示した。臨床分離株に対する OPC-17116 の抗菌力は、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. faecalis* 等のグラム陽性球菌に対し、NFLX, OFLX, ENX, CFX よりも優れた抗菌力を示した。MRSA に対しても対照薬剤に比較し、強い抗菌力を示したが、キノロン剤に耐性を示す株が存在した。特に特徴的なことは、既存のキノロン剤の抗菌力が弱いと言われていた肺炎球菌に対する OPC-17116 の抗菌力が強く、対照薬剤より 8 倍以上優れていたことであった。グラム陰性菌では、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* 等の菌に CFX に次ぐ強い抗菌力を示した。しかし、他の腸内細菌科、中でも *Proteus* には抗菌力が弱く、ENX と同等の抗菌力であった。

In vivo 抗菌力

マウス全身感染症に対し、OPC-17116 は、*in vitro* の抗菌力を反映し、優れた治療効果が得られた。特にグラム陽性菌感染症では大部分の菌種で OFLX, CFX より優れた効果を示した。グラム陰性菌感染症では多くの菌種で OFLX より優れ、CFX と同等の効果であったが、*Proteus*, *Serratia* では治療効果が弱かった。呼吸器感染症の主要起因菌を用いたマウスおよびラット呼吸器感染症モデルに対し、OPC-17116 は対照薬剤より優れた治療効果を示した。これは OPC-17116 の強い *in vitro* 抗菌力、さらに優れた肺移行性を反映した結果と考えられた。また *C. psittaci* 感染症および *P. aeruginosa* 尿路感染症に対し、それぞれ SPFX, CFX と同等の治療効果を示した。

以上の成績より OPC-17116 は呼吸器感染症をはじめとする各種感染症に対し、その有用性が期待できると考えられた。

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・難病治療研究センター

OPC-17116 の吸収・分布・代謝・排泄について全国 29 施設の成績をまとめた。薬剤濃度測定は、Bioassay 法または HPLC 法で行った。OPC-17116 経口投与時の血漿中濃度推移は、用量依存性が認められ、100, 200, 300 および 400 mg の空腹時単回投与の最高血漿中濃度 (C_{max}) は、それぞれ 0.48, 0.70, 1.00 および 1.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、血漿中の消失半減期 ($T_{1/2}$) は、11~12 時間であった。72 時間までの累積尿中排泄率は、約 10~12% であり、そのほとんどが未変化体として回収された。食後投与の血漿中濃度推移は、空腹時投与に比し、最高血中到達時間 (T_{max}) が約 1.5 時間遅れるものの、 C_{max} , AUC はほぼ同程度であり、食事の影響はほとんどないと考えられた。反復投与による体内残留性は認められなかった。

高齢者における体内動態は、健常成人に比べて C_{max} の上昇、 T_{max} および $T_{1/2}$ の延長、AUC の増加の傾向がみられた。腎機能障害者における体内動態は、クレアチニン・クリアランスが 30 ml/min 未満の腎機能障害者において、尿中か排泄率の低下が認められたが、血清濃度の半減期や AUC には変化は認められなかった。

プロベネシド併用による体内動態への影響はほとんど認められず、本剤の腎排泄は、主として糸球体濾過によるものと示唆された。本剤は、喀痰への移行をはじめ、胆汁中、皮膚組織内、前立腺組織内、女性性器組織内、耳鼻咽喉組織内および好中球への良好な移行が認められた。また、動物実験の結果、肺への移行性は良好であることが示唆された。

以上、OPC-17116 は経口投与により優れた吸収性を示し、各組織への移行性が認められたことより、同系薬剤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 1. 内科領域

小林宏行

杏林大学第一内科

一般臨床試験

内科領域感染症では452例が集積され、そのうち10例を除外した442例を解析対象とした。1日投与量は、200 mg (50.7%) がもっとも多く、次いで300 mg (38.7%) であった。また、1日投与回数は、1回が79.6% (352/442) ともっとも多かった。疾患別臨床効果は、急性気管支炎92.3% (36/39)、肺炎86.1% (87/101)、慢性気管支炎88.7% (110/124)、気管支拡張症77.0% (47/61) 等の有効率であり、内科領域全体では87.3%であった。分離菌別細菌学的効果では、単独菌感染分離菌別で、*S. aureus* 91.7% (11/12)、*S. pneumoniae* 84.4% (27/32) であり、グラム陽性菌全体の消失率は、83.0% (44/53) であった。また、*H. influenzae* 97.9% (47/48)、*P. aeruginosa* 27.8% (10/36)、*M.(B.) catarrhalis* 100% (12/12) であり、グラム陰性菌全体の消失率は73.8% (96/130) であり、複数菌感染を含めた全体の消失率は73.6% (162/220) であった。

腸管感染症110症例が集積され、解析対象症例数は74例であった。また、1日投与量・投与回数は200 mg 1日1回で、投与期間は原則としてコレラ3日間、サルモネラ腸炎7日間、その他の感染症5日間であった。総合効果では74例中68例が有効以上で、その有効率は91.9%であった。

用量比較試験 (慢性気道感染症)

慢性気道感染症を対象として OPC-17116 200 mg × 1 回/日投与群 (OPC 200) および 300 mg × 1 回/日投与群 (OPC 300) を二重盲検法にて比較検討した。なお、OFLX 200 mg × 3 回/日投与群 (OFLX 600) を非盲検下の対照薬とした。臨床効果は、OPC 200 89.2% (33/37)、OPC 300 97.6% (40/41) および OFLX 600 88.4% (38/43) の有効率であり、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、OPC 200 75.0% (15/20)、OPC 300 93.3% (14/15) および OFLX 600 85.7% (18/21) 消失率であり、3群間に有意差は認められなかった。OPC 200、OPC 300 および OFLX 600 の副作用発現率は、それぞれ 2.6%、7.3%、9.1% であり、臨床検査値異常の発現頻度は、それぞれ 5.1%、5.1%、4.9% であった。

二重盲検比較試験 (慢性気道感染症)

慢性気道感染症に対する OPC-17116 (300 mg × 1 回/日、OPC 300) の有用性を検討するために、OFLX (200 mg × 3 回/日、OFLX 600) を対照薬として 14 日間連続経口投与による二重盲検比較試験を実施した。総症例数は 203 例、有効性評価対象は 190 例 (OPC 300 93 例、OFLX 600 97 例) であった。臨床効果は、OPC 300 90.3% (84/93)、OFLX 600 90.7% (88/97) であり、有用性はそれぞれ 86.8% (79/91) と 87.5% (77/88) で、いずれも統計学的に同等であることが証明された。また、細菌学的効果は、OPC 300 72.9% (35/48)、OFLX 600 84.2% (32/38) で、両薬剤間に有意差は認められなかった。副作用発現率は、OPC 300 8.3% (8/96)、OFLX 600 4.1% (4/98) であり、臨床検査値異常の発現率は、OPC 300 12.2% (11/90)、OFLX 600 6.7% (6/89) であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、OPC-17116 300 mg × 1 回/日投与は、OFLX 200 mg × 3 回/日投与と同様に慢性気道感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

臨床 2. 泌尿器科領域

河田幸道

岐阜大学泌尿器科

一般臨床試験で検討された 376 例のうち 354 例を有効性の解析対象症例とした。このうち 312 例が尿路感染症であった。性別では、男性 49.7%、女性 50.3%、年齢別では、60 歳以上が 52.6% を占めた。1 日投与量は、100 mg × 1 回が 20.9%、200 mg × 1 回が 20.3%、300 mg × 1 回が 25.1% であった。

単純性尿路感染症では、主治医判定で 95 例中 92.6%、UTI 薬効評価基準による判定で 51 例中 100% の有効率であった。細菌消失率は全体で 96.2% (51/53)、*E. coli* は 97.9% (46/47) であった。

複雑性尿路感染症では、主治医判定で 198 例中 58.1%、UTI 薬効評価基準による判定で 162 例中 61.7% の有効率であった。細菌消失率は全体で 72.1% (147/204)、グラム陽性菌は 74.2% (46/62)、グラム陰性菌は 71.1% (101/142) であった。菌種別には、*S. epidermidis* 71.4% (10/14)、*E. faecalis* 81.8% (18/22)、*E. coli* 90.4% (47/52)、*P. aeruginosa* 44.0% (11/25) の菌消失率であった。

その他の疾患での主治医判定による臨床効果 (有効

率)は、淋菌性尿道炎で25例中84.0%、非淋菌性尿道炎で20例中90.0%、急性前立腺炎で5例中100%、慢性前立腺炎で9例中66.7%、精巣上体炎で2例中100%であった。

臨床 3. 外科系

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

外科系は、外科、皮膚科、産婦人科、耳鼻咽喉科の4領域で検討された。全体で450例が集積され、解析対象症例は419例であり、主治医判定は以下のとおりであった。

年齢別では、20~50歳代で71.1%を占め、性別では男性53.2%、女性46.8%とほぼ同数であった。1日投与量は、200 mgが220例(52.5%)と最も多く、次いで300 mgが126例(30.1%)であり、1日投与回数は、220例(52.5%)の症例が1回であった。

外科領域での疾患別臨床効果は、皮下膿瘍81.8% (18/22)、感染性粉瘤89.3% (25/28)、胆道感染症95.7% (22/23)、肛門周囲膿瘍100% (15/15)、外傷、熱傷、手術創などの二次感染85.0% (17/20)等の有効率であり、外科領域全体では88.3% (121/137)であった。

皮膚科領域では、第I群87.5% (7/8)、第II群87.9% (29/33)、第III群100% (3/3)、第IV群86.1% (31/36)、第V群87.2% (41/47)および第VI群87.5% (7/8)の有効率であり、皮膚科領域全体では87.4% (118/135)であった。

産婦人科領域では、子宮内感染96.3% (26/27)、子宮付属器炎85.7% (6/7)および外性器感染92.3% (12/13)であり、産婦人科領域全体の有効率は94.3% (50/53)であった。

耳鼻咽喉科領域では、中耳炎87.2% (34/39)、外耳炎100% (6/6)、副鼻腔炎86.5% (32/37)および扁桃炎77.8% (7/9)等の有効率であり、耳鼻咽喉科領域全体では87.2% (82/94)であった。

4領域全体の分離菌別臨床効果は、単独菌感染のグラム陽性菌で *S. aureus* 90.0% (45/50)、*S. epidermidis* 90.0% (18/20) などであり、グラム陽性菌全体では90.4% (104/115)であった。グラム陰性菌では、*E. coli* 100% (11/11)、*P. aeruginosa* 77.8% (7/9)、グラム陰性菌全体では81.6% (31/38)であった。また、複数菌感染を含む全例では88.5%

(276/312)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* 91.1% (41/45)、*S. epidermidis* 88.2% (15/17)の消失率であり、グラム陽性菌全体では90.9% (90/99)であった。グラム陰性菌では、*E. coli* 90.0% (9/10)、*P. aeruginosa* 77.8% (7/9)、グラム陰性菌全体では82.4% (28/34)であった。また、複数菌感染を含む全体の消失率は、86.9% (239/275)の有効率であった。

以上の成績から本剤は外科系の感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

臨床 4. 副作用

齊藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

全国187施設における一般臨床試験において、安全性解析対象症例1,363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。

副作用は42例(3.1%)に認められ、年齢では50歳以上が27例(62.3%)であり、性別では男性14例(33.3%)、女性28例(66.7%)であった。内訳は、下痢、嘔気などの消化器症状が14例(1.0%)、頭痛、眠気などの神経症状が13例(1.0%)、発疹などのアレルギー症状が6例(0.4%)、その他の症状が9例(0.7%)であった。また1日投与量別副作用発現率は、200 mg投与で1.9% (13/670)、300 mg投与で4.5% (21/466)であった。臨床検査値異常は65症例(4.8%)に認められ、主なものは、GOT上昇1.65% (17/1,029)、GPT上昇2.82% (29/1,028)、好酸球増多2.38% (21/882)であった。1日投与量別臨床検査値異常の発現率は、200 mg投与で6.9% (46/670)、300 mg投与で4.5% (11/466)であった。

ニューキノロン系合成抗菌剤であるOPC-17116で認められた副作用の種類と臨床検査値異常の項目は、既存の同系薬剤と同質のものであったが、検討症例の中には光過敏症などの強い皮膚症状は認められなかった。また、発現頻度も低く、その程度も軽度のもが多かった。

以上の結果より、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

ま と め

副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

1. 抗菌力

1) *S. pneumoniae*を含むグラム陽性菌に強い抗菌力を示す。

2) グラム陽性菌では、*Proteus*を除く腸内細菌科の菌種にCPFXと同程度の強い抗菌力を示し、*Hemophilus*, *M.(B.) catarrhalis*にはCPFXより強い抗菌力を示す。

3) *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*に強い抗菌力を示す。

4) 呼吸器感染症の主要起炎菌を用いた呼吸器感染モデルでも、本剤の良好な肺移行性を反映した優れた治療効果を示した。

2. 体内動態

1) 本剤は用量依存的に経口吸収され、血漿中からの半減期は11~12時間であった。

2) 未変化体の尿中排泄は10~12%で、糸球体濾過によるものと考えられた。

3) 本剤は主に胆汁を介して糞便中に排泄され、動物では腸管循環が見られた。

4) 反復投与による体内残留性は認められなかった。

5) 腎機能障害者では血中濃度の半減期、AUCには変化は認められなかったが、高齢者では C_{max} の上昇、AUCの増加傾向が認められた。

6) 喀痰、胆汁および各種組織への良好な移行が認められた。

3. 臨床成績

1) OPC-17116 総投与症例1,388例中解析対象症例1,289例に対する有効率は、83.8%であった。

2) 1日投与量別有効率は、100mg投与例が85.4%、200mg投与例が86.2%、300mg投与例が78.8%であった。

3) 疾患別臨床効果の有効率は、呼吸器感染症86.9%、腸管感染症91.9%、尿路感染症72.7%、外科領域感染症89.4%、胆道感染症95.7%、浅在性可能性疾患87.1%、産婦人科領域感染症94.2%、耳鼻咽喉科領域感染症87.4%であった。

4) 分離菌別臨床効果は851例で検討され、グラム陽性菌単独感染では86.6%、グラム陰性菌単独感染では82.8%、嫌気性菌単独感染では90.0%の有効率であり、複数菌を含めた全体の有効率は82.7%であった。

5) 分離菌別細菌学的効果は781症例で検討され、グラム陽性菌単独感染では86.5%、グラム陰性菌単独感染では79.0%、嫌気性菌単独感染では89.3%の消失率であり、複数菌を含めた全体の消失率は79.4%であった。

6) 副作用は、解析対象症例1,363例中、42例(3.1%)に発現が認められ、消化器症状が14例、神経症状が13例、アレルギーが6例、その他の症状が9例であった。臨床検査値異常は、65例(4.8%)に発現が認められ、主なものは、好酸球増多2.38%、GOT上昇1.65%、GPT上昇2.82%であった。