

刺激にともなう  $O_2^-$  産生を増強すること（プライミング効果）、またおそらくは構成型 NO 合成酵素を刺激して NO 産生を亢進することを見いだした。ここでは以上の作用とキノロン薬の薬理作用との関係を考察する。

#### 1) 好中球活性酸素産生におけるキノロン薬のプライミング効果

ヒト好中球をエノキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ロメフロキサシンなどで前処置（1~20  $\mu\text{g/ml}$ ）すると、食刺激（チモーザン）、遊走刺激（f-MLP）、PLC 刺激（ホルボールエステル）による  $O_2^-$  産生はキノロン薬の濃度依存的に増加した。その作用は G-CSF 処理によって認められるプライミング効果と異なり、C キナーゼあるいはチロシンキナーゼの阻害、さらに  $O_2^-$  産生の細胞内抑制系である c-AMP 系の賦活下でも出現した。NADPH オキシターゼ標本には無影響であった。生体内で実際に細胞障害を引き起こす活性酸素種として  $O_2^-$  や  $H_2O_2$  の寄与の可能性は低く、それらが Fe や Cu の触媒作用のもとで変換した OH ラジカルを考慮する必要がある。すなわち、これら金属イオンの存在状態が障害の程度を規定しているとも考えられる。キノロン薬は金属の優れたキレーターであり、特に Fe をよく捕獲するため、 $O_2^-$  が高活性ラジカルに変換する反応を抑制するであろう。したがって、キノロン薬がもつプライミング効果は生体防御にとって有利に関与している可能性が高いと推測される。

#### 2) キノロン薬の NO 産生亢進作用

キノロンはそれ自体、弱い中枢興奮作用をもち、それはグルタメート NMDA 型受容体を介した作用と考えられている。しかし、キノロン薬は NMDA 受容体に親和性を示さなかった。マウスに中毒量のキノロン薬を投与すると例外なく間代性痙攣が認められた。この痙攣は非特異的 NO 合成酵素阻害薬（L-NMMA, L-NAME）の前処置によって抑制されたが、誘導型 NO 合成酵素の阻害薬（L-NIO）投与では抑制されなかった。また、痙攣発現マウスではメトヘモグロビンが検出できた。比較的高濃度を必要としたが、キノロン薬は ADP、コラーゲン、セロトニンによる血小板凝集を抑制した。しかし、細胞内 Ca イオン動態、c-AMP レベル、膜流動性、セロトニン受容体には影響しなかった。他方、キノロン薬はマクロファージの NO 産生に対し、LPS 刺激の有無にかかわらず無影響であった。これらのことから、キノロン薬は構成型 NO 合成酵素刺激を介して NO 産生を亢進していることが推測された。なお、キノロン薬はグアニル酸シクラーゼ阻害作用を示し、そのため NO-cGMP 系の作用解析は複雑である。感染症患者では NO 産生が亢進していると考えられ、キノロン薬の NO 産生亢進作用は生体防御機構というよりも、中枢性有害作用（頭痛、めまい、不眠、羞明など）の重要な原

因になっていることが示唆された。

## ワークショップ

### 注射用バンコマイシン

島田 馨<sup>1)</sup>・山口恵三<sup>2)</sup>・砂川慶介<sup>3)</sup>  
稲松孝思<sup>4)</sup>・尾熊隆嘉<sup>5)</sup>・小林寛伊<sup>6)</sup>  
A. Weinstein<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>社会保険中央総合病院内科

<sup>2)</sup>東邦大学微生物学

<sup>3)</sup>国立東京第二病院小児科

<sup>4)</sup>東京都老人医療センター感染症科

<sup>5)</sup>塩野義製薬株式会社新薬研究所

<sup>6)</sup>東京大学医学部附属病院感染制御部

<sup>7)</sup>Lilly Research Laboratories

本ワークショップでは、経時的に実施している市販後調査成績をもとに、本剤の MRSA に対する抗菌力、小児および高齢者に対する臨床効果、血中濃度モニタリングデータによる体内動態、および安全性について報告し、さらに安全性については外国における情報をまとめて報告した。

#### 1. 対象と方法: 島田 馨

対象は 1992 年 11 月から 1993 年 10 月の間に MRSA 感染症と診断され注射用バンコマイシンの投与をうけた症例であり、全国 241 施設から 416 例が収集された。有効性、安全性の評価は主治医判定にしたがった。416 例全例が安全性の評価対象例で、有効性は主治医が判定不能とした 14 例を除外し 402 例（うち小児 19 例）を評価対象例とした。

#### 2. 細菌学的検討: 山口恵三

有効性評価対象 402 例の全例から MRSA が分離されており、分離検体は喀痰が最も多く、次いで膿、血液の順であった。また分離状況では、MRSA 単数菌感染が 72.9%、複数菌感染が 27.1% であり、複数菌感染の相手菌としては *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌が 66.7% を占めていた。

小児 19 例は別に報告されたので、16 歳以上の成人 371 例についてさらに検討を加えた。VCM 単独投与は 52%、他の抗生物質との併用例は 48.0% で、第三世代セフェム 24.9% が最も多く、その他ではミノサイクリン、イミペネム/シラスタチン、フォスフォマイシン、アミノ糖系の順であった。MRSA に対する細菌学効果は全体で消失 67.4%、減少 18.9%、不変 13.7% であった。また、併用薬の有無別ではあり 69.9% の方がなし 64.6% よりやや高く、併用薬別ではセフェム系とミノサイクリンがともに 72% であり、他は 50~63% の

MRSA 消失率であった。

VCM 投与後、新たに出現した細菌は 138 株あり、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌が 73.2% と多かった。

MRSA に対する VCM の MIC は発売された 1991 年以降の経年調査でも 0.20~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の範囲内にあり耐性株は報告されていない。今後とも耐性菌が発現しないよう本剤の適正使用を心掛けることが肝要である。

### 3. 小児の臨床: 砂川慶介

収集された小児 20 例のうち、MRSA 以外の *P. cepacia* の関与が大きいと考えられた 1 例を除外し、19 例を有効性の評価対象例とした。

患者背景をみると、性別では男児、年齢別では 1 歳以下がそれぞれ 3/4 と多く、約 90% が何らかの基礎疾患を有していた。一日量は平均 38.6 mg/kg (15.8~47.4 mg/kg) であり、120 分の 1 例を除き 60 分点滴静注で投与されていた。投与期間は平均 18.5 日 (5~51 日) であった。本剤開始前に抗菌剤が使用されていたのは約 80% で  $\beta$ -ラクタム剤やアミノ配糖体が中心であった。本剤と同時に他の抗菌剤が併用されていたのは約 80% でイミペネムが多かった。

臨床効果は敗血症 4 例、髄膜炎 1 例は全例が著明改善、術後の表在性二次感染は 6 例中、著明改善 1 例、改善 5 例、肺炎は 6 例中、著明改善 2 例、改善 4 例であり、全例が改善以上という優れた成績であった。細菌学的効果では MRSA が消失 64.7%、減少 35.3%、不変 0% であった。

副作用は 20 例中 1 例もみられなかった。

用法用量に留意して使用すれば、本剤は小児の MRSA 感染に対して有用性の高い薬剤である。

### 4. 高齢者の肺炎: 稲松孝思

症例数が最も多い高齢者の肺炎 202 例について解析した。

患者背景では 62.4% が男性で、軽症例は 8.4% と少なく、94.6% の症例は平均 2 件の基礎疾患を有していた。また、全例で MRSA が検出されているが、26.7% の症例では *P. aeruginosa* など他の菌種との複数菌感染であった。

臨床効果は著明改善 23.3%、改善 52.5%、やや改善 14.4%、不変 9.9% であり、75.7% の改善率であった。これを年齢別にみると、著明改善は約 23% とほぼ一定であったが、改善率は 65~74 歳では 84.6%、75~84 歳では 75.5%、85 歳以上では 65.7% と加齢に伴い約 10% ずつ減少する傾向が認められた。用量別の改善率は一日 1g で 79.2%、2g で 72.3% であり、用量を増しても改善率に影響は及ぼさなかった。MRSA に対する細菌学的効果は全体では、消失 66.5%、減少 17.3%、不変 16.2% であった。用量別では一日 1g で 68.8%、2g で 65.2% であり、用量を増しても消失率は改善しなかつ

た。

前投薬のある症例はない症例に比較して有意に改善率、除菌率が低下しており、併用薬のある例は VCM 単独例より改善率、除菌率は低い傾向がみられた。

副作用及び臨床検査値異常の発現頻度は一日 1g 使用例で 8.3% であるのに対し、2g では 20.8% と高率となっていた。

以上の成績から高齢者に MRSA が分離され肺炎の症状が認められた場合は直ちに VCM を使用した方がよいこと、この際、緑膿菌などの共存菌に対して配慮することが必要である。また、有効性、安全性の両面から VCM は一日 1g が高齢者の標準的な至適使用量であろう。

### 5. 体内動態: 尾熊隆嘉

使用成績調査で得られた 110 例 234 点の血中濃度と第 I 相試験における 6 例 132 点を材料として、Two compartment model を用い、拡張最小二乗プログラム NONMEN により、母集団パラメータを推定した。使用した患者と健康成人はそれぞれ平均年齢 71.4 歳、33.7 歳、平均体重 48.3 kg、67.5 kg、平均血清クレアチニン値 0.96 mg/dl、0.80 mg/dl であった。

NONMEN 解析結果により推定した消失半減期は、健康成人では約 5 時間に対し、腎機能が正常と考えられる患者では約 10 時間と算出され、さらに腎機能の低下に対応して延長することが示唆された。

### 6. 安全性: 小林寛伊

副作用が発生したのは 416 例中 63 例 15.1% であり、その内訳は自他覚的異常症状が 13 例 3.1% 15 件、臨床検査値の異常が 52 例 12.5% 78 件であった。異常症状の内容は発疹 7 件、発熱 3 件が主で、red neck 症候群は 1 件のみであった。臨床検査値異常は腎機能 27 件、肝機能 26 件、血液検査 18 件などであった。発生時期は異常症状、臨床検査値異常ともに 2 週間以内が約 70% を占めていたが、投与終了後の発生も報告されていることは臨床上注意を要する点である。重症度は異常症状の 60%、臨床検査値異常の 86% は軽症又は中等症であった。年齢別に副作用の発生頻度をみると、小児では 0% であり、特に問題は認められなかった。16 歳から 64 歳の成人では一日用量が 1g の発生頻度は 7.1% に対し、2g では 21.1% と高値であったが統計学的な有意差は認められなかった。65 歳以上の高齢者では、一日量 1g 使用例の 8.0% と 2g の 24.4% の間に有意な差が認められた。

以上の成績と臨床効果には一日使用量との相関がみられないことを勘案して、成人、特に高齢者では副作用の少ない一日 1g を基本とすべきであると結論された。

### 7. 外国における安全性: A. Weinstein

本剤は 1956 年に発見されたが、1970 年代まで使用さ

れることは少なかった。しかし耐性グラム陽性菌による感染症が増加したことで、精製技術の向上とともに高純度の製剤が供されるようになったことから、最近10年間でバンコマイシンの使用量は10倍に増加し、それとともに安全性情報も蓄積されるようになった。本剤の主な副作用とその対策は次のとおりである。

注入に伴う副作用: red neck 症候群は短時間の静注によりヒスタミンが遊離して発現する皮膚紅潮、血圧低下、喘鳴、頻脈、胸痛などで、その頻度は報告により異なるが一般的には患者では低頻度である。時間をかけて点滴静注することや抗ヒスタミン投与により避けられる。大部分は回復するが徐脈、無呼吸、心停止など重篤な例も報告されている。腎毒性は通常可逆性であり、高齢患者でアミノ糖系など腎毒性を有する薬剤との併用例に発現することが多いと報告されている。聴器毒性は初期の製剤が使用されていた時代に何例か報告された。しかし、動物試験でアミノ糖系薬剤と併用しなければ聴器毒性は発現しないことが明らかとなり、副作用例も大部分はアミノ糖系やエリスロマイシンなど聴器毒性を有する薬剤との併用例であると報告されている。その他の副作用として、2週間以上バンコマイシンを使用された患者の1~3%に白血球減少または血小板減少が報告されているが中止により回復する。また、発疹、多形紅斑、Steven-Johnson 症候群、線形 IgA 皮膚炎、表皮剥奪性皮膚炎などさまざまな皮膚症状や免疫症状が報告されている。また、高濃度のバンコマイシン溶液により静脈炎が発現するので、よく希釈して使用する必要がある。

以上述べたとおり、長期間にわたる全世界の臨床経験からバンコマイシンの副作用は大部分は可逆的で注意深く使用すれば軽減可能である。したがって、バンコマイシンは今後も MRSA 感染症に対して有用性の高い薬剤である。

#### 8. まとめ: 島田 馨

昨年本学会で報告した1年時の使用成績調査に比較すると、2年時では1日使用量は2gから1gへ、使用期間もやや短期間となる傾向が認められた。約95%の症例で点滴時間が60分以上となっていることと合わせて高く評価したい。MRSA 感染症に対する第一選択薬として有用性は高いので、血中濃度モニタリングと腎機能検査を励行しつつ本剤の適正使用を心掛けていきたい。

## 緊急報告: 劇症型レンサ球菌感染症

### 劇症型 A 群レンサ球菌感染症の臨床病理学的特徴

大江健二<sup>1)</sup>・清水可方<sup>2)</sup>

国保旭中央病院検査科<sup>1)</sup>, 同 麻酔科<sup>2)</sup>

はじめに:

劇症型 A 群レンサ球菌感染症 (toxic shock-like syndrome, 略称 TSLS) は 1980 年代の後半に米国で提唱された新しい疾患概念で、欧米では 1980 年代に入ってから TSLS の概念に相当する症例の報告が相次いでいる。本邦でも 1992 年の清水らの報告以来、TSLS に関する症例報告の数が漸増傾向を示している。

TSLS の概略:

TSLS は A 群レンサ球菌感染に伴って起る重篤な病態で、現在の所、原因は不明で、診断基準も確立されてはいない。TSLS は上気道感染や外傷に続発することが多く、高頻度に軟部組織の壊死性炎症を伴い、一旦発病すると急激に全身状態が悪化して多臓器不全に陥り易く、死亡率が極めて高い。米国では 1993 年に Table 1 に示すような診断基準が提案された。診断には、患者の血液等から A 群レンサ球菌が検出されることに加えて、低血圧・腎不全・血液凝固異常等の重篤な所見が必要とされている。

自験例の概要:

我々の病院では 1992 年 6 月から 1994 年 5 月までの 24 ヶ月間に、TSLS に罹患した患者 10 名に遭遇した。患者の年齢は 6 歳から 70 歳にまで及び、平均年齢は 43.4 歳、男女比は 1:1、職業・居住地に特別な傾向は認められなかった。初発症状としては発熱や軟部組織の激痛が多い。死亡例の全経過日数は 1~13 日で、平均は

Table 1. 劇症型 A 群レンサ球菌感染症の診断基準

- |   |
|---|
| I. A 群レンサ球菌が以下の部位から検出されること  |
| A. 通常は無菌的な部位: 血液, 筋膜等   |
| B. 通常は無菌的でない部位: 咽頭, 膈等  |
| II. 重篤な所見が認められること   |
| A. 低血圧: 成人では収縮期圧が 90 mmHg 以下  |
| B. 以下の少なくとも 2 つが認められること   |
| 1. 腎機能低下  |
| 2. 血液凝固異常   |
| 3. 肝機能異常  |
| 4. 成人呼吸窮迫症候群  |
| 5. 紅斑様皮疹  |
| 6. 軟部組織の壊死性炎症   |
| I A と II (A および B) が認められる場合を確診例, I B と II (A および B) が認められる場合, 他に原因が認められない場合に限り, TSLS 疑いとする。 |

4.4日、死亡率は80%であった。我々が経験したTSLs症例には大きく分けて以下の4つのパターンが認められた。

〈第1型〉 上気道感染に続発して軟部組織に壊死性筋膜炎・筋炎を起し、急激にショック・多臓器不全に陥る型。

症例1: 患者は44歳男子。1992年6月に発熱・咽頭痛・下痢・下肢痛等を主訴として当院の救急外来を受診。鎮痛剤を投与されて一旦、帰宅するも数時間後から両側下肢の壊死が進行し、入院して切断を余儀なくされた。同時に、患者はショック・急性腎不全・播種性血管内凝固症候群等を併発し、更に多臓器不全が急速に進行して第13病日に死亡した。手術時に採取した右下肢の骨格筋・関節液からA群レンサ球菌が検出されたため、TSLsと考えてABPC等を開始したが全く効果が認められなかった。

〈第2型〉 外傷に続発して受傷部位から壊死性筋膜炎・筋炎を起し、急激にショック・多臓器不全に陥る型。

症例2: 患者は37歳男子。1993年6月、トラックの荷台から転落して右大腿屈側を打撲した。翌日、受傷部位に疼痛・腫脹が認められたため、近医を受診したが改善せず、更には血圧低下傾向が認められたため当院に転院した。当院で減張切開術を施行した所、その直後からショック・急性腎不全を併発し、4日後に死亡した。手術時に右大腿から採取された骨格筋からA群レンサ球菌が検出されたため、TSLsと考えてABPC等を開始したが、全く効果が認められなかった。剖検時、全身の骨格筋にA群レンサ球菌による広範な壊死性筋膜炎・筋炎を認めた。

〈第3型〉 妊娠末期に上気道感染に続発して急性化膿性子官筋層炎を起し、急激にショック・多臓器不全に陥る型。

症例3: 患者は29歳の妊婦。妊娠32週に39°Cの発熱と咽頭痛が出現したため、近医に入院し、ピペラシリン4g/日を5日間投与され、2日後に一旦解熱したが、2日後に再び39°Cの発熱があり、それから24時間以内に患者は双生児を死産し、原因不明の心停止を起して死亡した。剖検時、全身の血管内に多数の球菌を認め、培養の結果、A群レンサ球菌と確認された。子宮筋層には高度の化膿性炎症が認められた。

〈第4型〉 上気道感染等に続発して高度の肺出血を起こす型。

症例4: 患者は6歳女児。1992年7月上旬に上気道感染症状が認められ、近医で抗生物質等を投与されて翌日に解熱したが、5日後に再び発熱があり、その翌日に患者は突然高度の肺出血を起して窒息死した。培養で肺・咽頭・心臓血からA群レンサ球菌が検出された。

発病機序及び病態生理: 現在の所、TSLsの発病機序・病態生理は不明のままである。近年、A群レンサ球菌が分泌する発熱毒素(streptococcal pyrogenic exotoxin, 略称SPE)等のスーパー抗原や蛋白分解酵素等が単独で、或いは共同で前述の病態を惹起すると主張する学説が一部で発表されているが、詳細は不明のままである。

病理学的所見: TSLsに罹患した患者の多くでは上気道等の感染部位から四肢等の筋膜にA群レンサ球菌が血行性に感染を起こすと考えられる。次いで壊死性の炎症が筋膜から骨格筋及び皮下脂肪組織に及ぶ。このような炎症の程度が高度になった部位では皮膚が赤黒く変色し、水泡を形成することが多い。自験例の一部では全身の動静脈内に血栓が多発し、諸臓器に梗塞巣が多発していた。妊婦の症例では上気道感染の部位からA群レンサ球菌が血行性に子宮筋層に感染を起したと考えられる。妊婦例の一例ではA群レンサ球菌が胎盤及び胎児にも感染を起していた。また10例中の3例では高度の肺出血が認められた。肺の出血部位では血管や肺胞内に球菌が認められ、肺炎や血管等は認められなかったもので、菌が局所で出血を促進していた可能性があると考えられる。その他、症例によっては心筋壊死・間質性腎炎等の所見も認められた。

臨床病理学的背景: 自験例では、剖検等により大半の症例で、高度の冠動脈硬化症、左心室肥大、糖尿病、肝硬変、悪性腫瘍、妊娠中毒等の様々な基礎疾患が見出され、欧米の文献と同様の傾向が認められた。

細菌学的所見: 患者から検出されたA群レンサ球菌のT型、M型、SPE型等を調べてみると、T3, M3, SPE A; T22, M22, SBE B+C等の幾つかの特定の型に集中する傾向が認められたが、その意味付けは不明である。

疫学及び院内感染対策: 検討し得た範囲内で、患者の家族内では患者と同じ型の菌による咽頭炎が高頻度に認められたが、患者の周囲でTSLsに罹患した者は一人も確認されなかった。そのため、院内感染対策として、患者の隔離、患者に直接接した医療従事者の咽頭培養や抗生物質の予防的投与等の特別な措置は不要で、うがいや手洗いの励行、マスクの着用程度で十分であると考えられる。

治療方針: 我々の経験ではTable 1に示された重篤な所見が全て出揃った患者では救命が殆ど不可能であった。TSLsでは一旦発病すると全身状態が急激に悪化するが、早期診断・治療により治癒可能な場合が多いと考えられる。我々は38°C以上の高熱、咽頭痛、軟部組織の激痛、血圧低下傾向が認められる患者に遭遇した場合には、積極的にTSLsの可能性を疑い、検査・治療を進めて行くことにしている。このような患者に遭遇し

た場合には診断を確定させるために咽頭・血液等から細菌検査用の検体を採取するとともに、検査結果が判明するのを待たずに、遅滞なくペニシリン等の抗生物質を大量に投与することが重要である。我々は細菌が分泌する毒素を中和する目的で免疫グロブリン製剤も投与している。その他、必要に応じて、壊死組織の外科的切除、昇圧剤・血液透析等の補助療法も行っている。

鑑別診断: TSLs の鑑別診断には様々な疾患が挙げられる。鑑別すべき主な疾患に四肢等の動脈閉塞に伴う壊疽、各種の細菌・ウイルス感染症、アレルギー性疾患、膠原病等がある。特に A 群レンサ球菌以外の様々な細菌が四肢等の軟部組織に感染を起こすことは珍しくないため、診断・治療を進めて行くに際しては、常に TSLs 以外の可能性についても十分に考慮することが必要である。

予後: TSLs は極めて死亡率が高いのが特徴で欧米の文献では死亡率が 30~85% とされている。我々の経験では、病初期に治療を開始し得た症例では救命可能であったが、一旦、ショック・多臓器不全等が出現すると、救命は全く不可能であった。また産科領域の TSLs では、全身状態が悪化する自覚症状が乏しいので、早期診断・治療が極めて困難であった。そのため現時点では、産科領域の TSLs の予後が最も不良であると考えられる。

結語: TSLs は 1980 年代の後半に米国で提唱された新しい疾患概念であるが、欧米の文献を渉猟してみると、TSLs に相当すると考えられる症例の報告は古くから散発的に認められており、決して新しい疾患ではないと考えられる。本邦では 1992 年以來、TSLs に関する症例報告の数が漸増傾向を示しているため、今後の動向に十分に注意する必要があると考えられる。

### 劇症型 A 群溶血レンサ球菌感染症対策

堺 宣道・山崎彰美  
千葉県衛生部

本県において、平成 4 年 6 月に総合病院国保旭中央病院で 1 症例が確認され、その後、県内で、8 例の患者が確認されたため (Table 1)、法的処置の必要な疾病ではないが、県内での感染の拡大防止及び県民の健康を確保するために、次の対策を講じている。

#### ① 情報提供

1 月 25 日付けで、情報を県内各医療機関等に提供した。

#### ② 調査事業

県内第三次医療機関 6 か所及び他医療機関 1 か所の計 7 医療機関を対象として、本疾病と推測される事例につ

Table 1. Features of 9 patients with severe group A streptococcal infection in Chiba Prefecture

Patient no.	Age	Sex	Year of Diagnosis	T type	Outcome
1	44	M	1992.6	3	Died
2	6	F	1992.7	4	Died
3	29	F	1993.3	3	Died
4	37	M	1993.6	22	Died
5	52	F	1993.11	11	Died
6	45	M	1993.12	3	Died
7	70	M	1993.12	3	Died
8	69	F	1993.12	4	Lived
9	34	M	1994.1	3	Lived

いて、報告を求め、県内の発生状況を把握した。

#### ③ 検査事業

上記 7 医療機関を定点として、本疾病と推測される事例について検体提供を求め (Table 2, 次頁)、菌検索を実施し、関連性等を分析した。

その結果は、Table 3 (次頁) の通りである。

#### ④ 専門家会議の開催

3 月 2 日に、厚生省、東京大学医科学研究所附属病院長をはじめとする専門家による会議を開催した。

今後も、厚生省等と連携を図りながら適切な対策を講じる。

### 新薬シンポジウム I: FC/TA-891

司会にあたって

熊澤浄一  
九州大学医学部泌尿器科

FC/TA-891 は 1982 年にイタリアのファルミタリアカルロエルバ社 (FICE 社) で創製され、本邦においては FICE 社と田辺製薬株式会社により共同開発が進められているベネム系新規経口抗生物質である。

本シンポジウムにおいては、これまでに検討された基礎および臨床試験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、本剤の特徴ならびに臨床上的位置づけを明らかにしてゆきたいと考える。

#### I. 開発の経緯

Dr. M. Molinari  
FARMITALIA CARLO ERBA

FCE 22101 と FCE 22901 は 1982 年に FICE 社の Dr. Franceschi により合成され、世界で初めて臨床適応されたベネム系の抗生物質である。FCE 22891 は活性本体である FCE 22101 の 3 位カルボン酸にアセトキシメ

Table 2. Investigation of group A streptococcal infection (individual report)

Name of Institution		Receipt Date at Laboratory		
Doctor's name		Receipt No.		
Telephone No				
Patient				
Name (or Initial)		Sex (M, F)	Date of Birth	
Address (city or town)		Occupation	Age	
Specimen				
Date of collection				
Material	<input type="checkbox"/> Throat <input type="checkbox"/> Sputum <input type="checkbox"/> Blood <input type="checkbox"/> Skin <input type="checkbox"/> Others ( )			
Clinical Data				
Clinical Diagnosis	<input type="checkbox"/> Group A Streptococcal Infection, <input type="checkbox"/> Other Infection ( )			
Epidemic Investigation	<input type="checkbox"/> Sporadic, <input type="checkbox"/> Epidemic ( <input type="checkbox"/> Family, <input type="checkbox"/> Institution, <input type="checkbox"/> Region)			
Date of onset	Date of Admission	Date of Diagnosis		
Clinical symptoms and Clinical test of Treatment	Chief complaint			
	History of present disease			
	History of past disease			
	History of family disease			
	Medical inspection (Body temperature, Blood pressuer,		Pulse rate, Respiration )	
	Renal function			
	Liver function			
	Other examination			
	Treatment (Antibiotics <yes, no> Name of the Drug		Dose )	
	Prognosis			

Public Health Laboratory of Chiba Prefecture  
 666-2 Nitona-cho, Chuo-ku Chiba City  
 Chiba Prefecture, 260 Japan, TEL 043-266-6723

Table 3. T-type distribution of group A streptococci isolated in Chiba Prefecture

T-type								Total
1	3	4	11	12	22	25	B 3264	
8	15 <sup>b</sup>	4	1	22	2	2	2	56
(14.3) <sup>a</sup>	(26.8)	(7.1)	(1.8)	(39.3)	(3.6)	(3.6)	(3.6)	(100)

<sup>a</sup> Percentage

<sup>b</sup> Included the 2 cases with severe group A streptococcal infection.

\* Data during the period of March 1st to April 2nd, 1994.

チル基をエステル結合することにより経口吸収を高めたもので、経口投与後、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性体 FCE 22101 として血中に移行するプロドラッグである。

日本において臨床第 I 相試験を実施する前に FCE 22101 の細菌学的検討を行う目的で、三橋進先生ら基礎の 6 名の先生方、FICE 社の研究者ならびにオブザーバ

ーとして熊澤浄一先生に参加頂き、Microbiologist meeting を東京およびミラノで開催した。その結果は、「PENEM ANTIBIOTICS」として 1991 年に学会出版センターならびに Springer-Verlag より出版した。

ヨーロッパにおいては FCE 22101 (注射剤) と FCE 22891 の両剤が開発されているが、日本では FICE 社が経口剤である FCE 22891 のみの開発を決定し、1989 年に

第I相試験を実施, 1991年には研究会が組織され, 第II相試験が開始された。さらに1992年からは田辺製薬が共同開発として参画し, コード名もFC/TA-891と改められ, より広範囲に臨床的検討が進められてきた。

なお, 本剤の一般名はRitipenem Acoxilと決定している。

## II. 特徴および位置付け

### —1. 抗菌力より—

三橋 進

エビゾーム研究所

FC/TA-891の活性体であるFCE 22101の抗菌力の検討を各種標準菌株を用いて行った。その結果, FCE 22101はグラム陽性菌からグラム陰性菌, 嫌気性菌に至るまで幅広い抗菌スペクトルを示し, 特にグラム陽性菌および嫌気性菌に対しては強い抗菌力を有していた。なかでも, *E. faecalis*と*B. fragilis*に対してはCTM, CFIX, CCLなどのセフェム系抗生剤に比べ優れた抗菌力を示した。但し, *P. aeruginosa*には抗菌活性はなかった。

FCE 22101は, PCase, CSase, CXase Iといった各種β-ラクタマーゼに対し安定であった。特に, 種々のβ-ラクタマーゼに安定と言われるCFXやIPMをも分解してしまう広域スペクトラムβ-ラクタマーゼに対してもFCE 22101は優れた安定性を示し, 本剤の大きな特徴と言える。しかし, CXase IIには本剤は分解された。従って, 各種β-ラクタマーゼ産生株に対して本剤は, CXase II産生菌と*P. aeruginosa*を除くと, 良好な抗菌活性を示した。

以上, FCE 22101は*E. faecalis*, *B. fragilis*等を含む幅広い抗菌スペクトルとβ-ラクタマーゼに対する優れた安定性から高い臨床的有用性が期待できるものと思われた。

## II. 特徴および位置付け

### —2. 一般臨床試験成績より—

熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

抗菌力についての基礎的な検討から得られた本剤の特徴が, 実際の臨床の場で反映されているかを検証するため, 今回の一般臨床試験で分離された主要菌株に対するMICを集計した。その結果, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*に対する抗菌力は対照薬のCTM, CPDX, CCLに比べ優れており, 特にこれらの対照薬も含め,

他のセフェム剤に殆ど感受性を示さない*E. faecalis*についても抗菌力を示した。グラム陰性菌での抗菌力は, *M. (B.) catarrhalis*, *C. freundii*にはいずれの対照薬よりも優れ, *E. coli*に対してはCTMとCPDXに次ぎ, *H. influenzae*についてはCPDXに次ぐものであった。嫌気性菌の*B. fragilis*, *Peptos treptococcus*属に対する抗菌力も良好であり, 特に*B. fragilis*については他剤に比し優れたものであった。一方, 全領域の単独菌感染例での菌消失率は, グラム陽性菌で88.1%, グラム陰性菌79.9%, 嫌気性菌では100%であり, 臨床分離株でのMICと同様, 本剤が基礎検討で示した抗菌スペクトルを立証するものであった。また, 臨床分離株をβ-ラクタマーゼ産生株と非産生株とに分けて検討したところ, 対照薬に比して両者に対する抗菌力, 細菌学的効果に大きな差はなく, これは本剤のβ-ラクタマーゼに対する安定性が反映されているためと思われる。さらに, MRSAなどのβ-ラクタム剤耐性臨床分離株に対しても本剤は良好なMICを示し, 他系統の薬剤と交差耐性がないことが示唆された。

以上, 本剤の抗菌力の特徴は臨床面でも十分反映されており, 細菌感染症の治療に有用性が期待できるものと思われた。

## III. 吸収, 分布, 代謝および排泄

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

FC/TA-891 (FCE 22891)の吸収, 分布, 代謝および排泄について全国35研究協力機関の成績をまとめた。

本剤は, 吸収を高めるためにプロドラッグとして開発されており, 小腸より吸収される際に活性体であるFCE 22101に代謝される。

本剤150 mg~500 mg (FCE 22101として120 mg~400 mg)を空腹時単回投与した際の血漿中濃度は, 投与後約40分で最高血漿中濃度に達し, その後約40分の半減期で消失した。未変化体の尿中回収率は約10%であった。 $C_{max}$ は200 mg投与で $2.10 \mu\text{g/ml}$ を示し, AUCとともに用量依存性が認められた。

本剤の吸収について, 食事の影響を検討したところ, 食後投与の場合, AUCおよび尿中への回収は増大する傾向を示し, 吸収率の増加が示唆された。

本剤の尿中への排泄について, プロベネシドの影響を検討したところ, 本剤の排泄機序には, 尿細管分泌の関与が示唆された。

高齢者における血漿中濃度は, 健常成人と比較し,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC, 尿中回収率の増大が認められた。

各組織への移行は、喀痰、胆汁、前立腺、耳鼻咽喉組織、女性性器、皮膚組織、抜歯創貯留液への移行が検討され、各組織への移行が確認された。

本剤の代謝は、先に述べた様に小腸より吸収され、活性体である FCE 22101 へと代謝される。その後、 $\beta$ ラクタム環が開環し主代謝物である P1 に代謝される。さらに P1 は、エピマーへと変換される。また、ヒトにおける蛋白結合率は低く、約 27% であった。

#### IV. 臨床

##### —1. 内科領域—

###### 齋藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

##### 1) 一般臨床試験

全国 80 機関による研究の結果、本剤が抗菌活性を有さない *P. aeruginosa* 感染例を除いた場合の呼吸器感染症に対する臨床効果は、急性気管支炎 84.0% (63/75)、肺炎 85.2% (69/81)、慢性下気道感染症 78.7% (129/164)、呼吸器感染症全体では 81.9% (290/354) の有効率であった。その際の細菌学的効果は、グラム陽性菌単独感染例に対して 83.3% (55/66)、グラム陰性菌単独感染例に対しては 76.8% (53/69)、複数菌感染例も含めた全体では 76.1% (121/159) の菌消失率であった。

以上、本剤は呼吸器感染症に対し、その有効性が十分期待できると考えられた。

##### 2) 用量比較試験

全国 34 基幹施設の協力研究により、細菌性肺炎を対象に FC/TA-891 200 mg $\times$ 3 回/日 (L 群) と 300 mg $\times$ 3 回/日 (H 群) の有効性、安全性および有用性を二重盲検法にて比較検討した。対照群として CTM-HE 200 mg $\times$ 3 回/日 (C 群) を設定した。

その結果、臨床効果での有効率は L 群 87.9% (29/33)、H 群 80.6% (25/31)、また、細菌学的効果は L 群 70.0% (7/10)、H 群 72.7% (8/11) の菌消失率といずれも両群間に有意差はなかった。なお、C 群では有効率 91.4% (32/35)、菌消失率 75.0% (9/12) であった。副作用は H 群のみで 36 例中 2 例に、臨床検査値異常は L 群 21.6% (8/37)、H 群 32.4% (11/34)、C 群 26.3% (10/38) に認められたが、有意差はなかった。有用性については L 群 87.9% (29/33)、H 群 78.1% (25/32) の有用率で有意差は認められなかった。C 群では 91.4% (32/35) の有用率であった。

以上により、有効性は L 群と H 群ではほぼ同程度であり、安全性では低用量である L 群により高い安全性が認められたことから、本剤の呼吸器感染症に対する至適用量は 200 mg $\times$ 3 回/日と考えられた。

#### IV. 臨床

##### —2. 泌尿器科領域—

###### 大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

##### 1) 一般臨床試験

総計 328 例が集積され、うち 308 例 (単純性尿路感染症 48 例、複雑性尿路感染症 236 例、淋菌性尿道炎 10 例、非淋菌性尿道炎 2 例、前立腺炎 4 例、精巣上体炎 8 例) において主治医判定が可能であり、全体で 80.5% の有効率であった。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は、急性単純性膀胱炎で 100%、複雑性尿路感染症で 81.0% の有効率であった。複雑性尿路感染症における細菌学的効果は、82.7% (234/283) の消失率であった。

##### 2) 用量比較試験

UTI 薬効評価基準に規定する複雑性尿路感染症のうち前立腺術後 3 か月以内を除くカテーテル非留置例を対象に FC/TA-891 450 mg/日 (L 群) と 600 mg/日 (H 群) の有効性、安全性および有用性を二重盲検法にて比較検討した。対照群として CTM-HE 600 mg/日 (C 群) を設定した。

総合臨床効果は L 群 93.9% (31/33)、H 群 84.6% (33/39) の有効率で両群に有意差は認められなかったが、著効率では L 群 48.5% (16/33)、H 群 53.9% (21/39) と H 群の方が優れた傾向を示した。なお、C 群はそれぞれ 70.6% (24/34)、38.2% (13/34) であった。細菌学的効果は L 群 89.1% (49/55)、H 群 92.2% (59/64) の消失率であり両群に有意差は認められなかったものの、H 群の方が優れた傾向を示し、C 群では 75.9% (41/54) であった。副作用は H 群では認められず、L 群では 52 例中 7 例発現し、両群に有意差が認められ、C 群では 50 例中 3 例発現した。臨床検査値異常は 3 群ともに各 1 例認められた。

以上より、有効率において L 群と H 群に有意差は認められなかったものの、著効率、細菌学的効果において H 群が L 群に比し優れた成績であったことより、本剤の複雑性尿路感染症に対する至適用量は 600 mg/日と考えられた。

##### 3) 第Ⅲ相比較試験

UTI 薬効評価基準に規定する複雑性尿路感染症のうち前立腺術後 3 か月以内を除くカテーテル非留置例を対象に FC/TA-891 600 mg/日 (F 群) と対照薬 CTM-HE 600 mg/日 (C 群) との有効性、安全性および有用性を二重盲検法にて比較検討した。

総合臨床効果は F 群 85.4% (76/89)、C 群 78.6%

(66/84)の有効率であり、有意差は認められなかったものの、F群がC群に比し優れた傾向を示した。細菌学的効果のうちグラム陽性菌ではF群91.7% (55/60)、C群77.3% (51/66)の消失率であり、F群がC群に比し有意に優れていた。全菌種ではF群89.4% (126/141)、C群81.6% (111/136)の消失率であり、両群に有意差は認められなかった。副作用はF群4.0% (5/125)、C群4.7% (6/129)、臨床検査値異常はF群4.2% (5/119)、C群8.8% (11/125)の発現率であり、いずれも両群に有意差は認められなかったものの、F群がC群に比し低い発現率であった。有効性と安全性をもとに判定した有用性(アナログスケール)はF群85.2%、C群74.7%の有用率(60mm以上)であり、F群がC群に比し有意に優れていた。

以上より、本剤は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。

#### IV. 臨床

##### —3. 外科領域—

品川長夫

名古屋市立大学医学部第一外科

外科領域感染症209例に投薬され、そのうち205例を有効性解析対象例とした。臨床効果における有効率は浅在性化膿性疾患87.4% (104/119)、胆導感染症63.6% (7/11)、乳腺炎77.8% (7/9)、肛門周囲膿瘍96.9% (31/32)、創感染76.5% (26/34)、全体で85.4% (175/205)と高かった。菌消失率はグラム陽性菌92.1% (128/139)、グラム陰性菌84.2% (64/76)、嫌気性菌98.2% (55/56)、全体で91.1% (247/271)と高かった。

以上の結果から本剤の外科領域感染症に対する有用性が示唆された。

#### IV. 臨床

##### —4. 産婦人科領域—

岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科

全国35機関より計167例を集積した。子宮付属器炎、子宮内感染においては、ともに90%以上の有効率が得られ、外性器炎の有効率は85.2%であった。全体では、89.7%の有効率が得られた。グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対する細菌学的効果は、それぞれ86.7%、71.4%および100%であった。全体では、86.7%という結果であった。

以上より、本剤は、既存の経口 $\beta$ -ラクタム剤と同等以上の有用性があると判断した。

#### IV. 臨床

##### —5. 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

全国28研究協力機関において282例集積された。臨床効果は、中耳炎70.5%、副鼻腔炎84.0%、外耳炎90.0%扁桃炎86.2%、咽喉頭炎100%、化膿性唾液腺炎91.7%の有効率であった。細菌学的効果は単独感染では、グラム陽性菌で87.5%、嫌気性菌では100%、全体では85.1%の菌消失率であり、本剤の特徴であるグラム陽性菌および嫌気性菌に強い抗菌力を示した。

以上の成績より、本剤の耳鼻咽喉科領域感染症に対して高い有用性が期待できると考えられた。

#### IV. 臨床

##### —6. 皮膚科領域—

荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

皮膚科領域感染症に対し、284例を集計し、うち258例を評価対象例とした。疾患をI群からVI群までに分類したときの疾患別臨床効果では、どの群においても86%以上の有効率を示し、全体で89.5%の有効率を示した。投与前に分離された主な菌種は、*S. aureus*、CNS、*S. pyogenes*、*P. acnes*等であり、その消失率は、それぞれ91.9%、94.1%、100%、100%で、全体では90.4%であった。

以上より、FC/TA-891は皮膚科領域感染症に対し、有用な薬剤と思われた。

#### IV. 臨床

##### —7. 眼科領域—

大石正夫

新潟大学医学部眼科

全国7研究協力機関において122例集積され、うち105例を解析対象症例とした。疾患別臨床効果は、眼瞼炎100%、麦粒腫96.3%、瞼板腺炎100%、眼瞼膿瘍100%、涙囊炎43.8%、角膜炎93.8%、角膜潰瘍100%など、全体では89.5%の有効率であった。細菌学的効果は86.3%の菌消失率であった。

以上の成績により、本剤の眼科領域感染症に対する有用性が示唆された。

#### IV. 臨床

##### —8. 歯科・口腔外科領域—

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

全国13機関より総症例224例を集積した。3日後時点による歯周組織炎、歯冠周囲炎および顎炎の有効率は、それぞれ81.9%、86.0%および88.0%であった。全体では、85.2%の有効率が得られた。単独菌感染のうちグラム陽性菌および嫌気性菌に対する細菌学的効果は、それぞれ100%および95.5%という消失率であった。また、全体の細菌学的効果は、95.7%であった。

以上より、本剤は既存のセフェム剤と同等以上の有用性があると考えられた。

#### IV. 臨床

##### —9. 副作用—

原 耕平

長崎大学医学部第二内科

一般臨床試験における副作用は解析対象症例1,960例について集計を行った。副作用発現症例は75例(3.8%)99件で、内訳は下痢などの消化器症状が59例(3.0%)、発疹などのアレルギー症状が7例(0.4%)、その他9例(0.5%)であった。副作用の程度は大半が軽症であり、重篤なものは認められなかった。

臨床検査値異常変動は解析対象症例1,529例について集計を行った。臨床検査値異常変動は90例(5.9%)に認められ、主な項目はGOT上昇37件、GPT上昇37件、好酸球増加13件であった。これらの異常は投与終了後ほとんど前値に復した。

本剤の副作用および臨床検査値異常変動は従来のβラクタム系抗生物質とほぼ同様で、特別なものは認められなかった。

#### V. まとめ

熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

一般臨床試験において計2,012例に本剤が投与され、うち1,841例が有効性解析対象とされた。投与量は、1日600mg投与が全体の74.7%と大部分を占めた。

疾患群別の臨床効果は、呼吸器感染症80.9%、胆道感染症63.6%、尿路感染症80.4%、外科領域感染症87.6%、婦人科感染症88.9%、耳鼻科領域感染症77.9%、浅在性化膿性疾患88.9%、眼科領域感染症89.5%、歯科・口腔外科領域感染症85.2%、全体では83.9%の有効率と良好な成績が得られた。

細菌学的効果については、好気性グラム陽性菌と嫌気性菌に対して特に優れ、全体での菌消失率も85.6%(1,037/1,211)と高く、基礎試験で認められた抗菌力の特徴が臨床評価でも確認された。

副作用は75例(3.8%)で認められ、消化器症状が大部分であった。また、臨床検査値異常変動は90例(5.9%)でみられ、肝機能の上昇が主なものであった。

以上の基礎および臨床的検討から、FC/TA-891の各科領域感染症に対する有用性が確認された。

#### 新薬シンポジウム II: Q-35

##### 概要

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

Q-35 (Balofloxacin) は中外製薬株式会社がグラム陽性菌に対する抗菌力増強と副作用の改善を目的に創製し、中外製薬株式会社と日本チバガイギー株式会社で開発中の経口用キノロン薬である。

本剤はキノロン骨格8位にメトキシ基、7位にピペリジン環を配すユニークな構造を有している。メトキシ基の導入によって紫外線照射に対する構造安定性を増し、光毒性の発現を防ぐ可能性が示唆されている。また、ピペリジン環の導入は広域抗菌活性を残しながらグラム陽性菌に対する抗菌力を増強している。特に、MRSAや*S. pneumoniae*を強く抑制すると共に、*M. pneumoniae*、*C. trachomatis*、*L. interrogans*などの病原微生物に対しても強く殺菌的に作用する。

一方、本剤の脂溶性(分配係数)はNFLXより高く、かつOFLXより低くなるようデザインされているため、腸管からの吸収はOFLXに匹敵するものの、脳・脊髄液への移行率は低く、中枢神経系への作用は弱い。また、ピペリジン環3位のメチルアミノ基の配置は動物細胞に対する増殖阻害活性を減じている。

これらの基礎的知見に加え、各種実験動物における安全性試験、一般薬理試験および健常成人男子を対象とした臨床第I相試験等で、本剤の安全性が確認され、臨床的有用性が示唆されたことから、1991年9月以降全国規模の研究を組織し、各種感染性疾患を対象に臨床試験を実施した。

本シンポジウムにおいては現在までに検討された試験成績が報告され、本剤の各科領域における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学教室

Q-35 はグラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有した。特に、ブドウ球菌属、肺炎球菌、腸球菌などのグラム陽性菌や嫌気性菌に対してはNFLX, OFLX, CFX などより強く、TFLX とほぼ同等の抗菌活性を示した。クラミジアやマイコプラズマなどの病原微生物の増殖も OFLX や CFX より強く抑制した。

Q-35 の MIC と MBC が一致したことから、本剤の強い殺菌活性が示された。また、比較的長い *in vitro* PAE を示した。形態学的観察では MIC 以上の濃度存在下でブドウ球菌に対して膨潤化を、大腸菌に対してフィラメント化を誘導した。

Q-35 の抗菌活性は培地の種類、接種菌量あるいは馬血清添加によってほとんど影響されなかった。しかし、高濃度の金属イオン ( $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Al^{3+}$  など) 存在下では同系キノロン薬と同様に抗菌力が低下した。また、pH 6.0 の MH broth や pH 6.3 のヒト尿中など酸性条件下ではグラム陰性菌株に対する抗菌力が低下した。

マウス全身感染症において、Q-35 は *in vitro* 抗菌活性を反映した治療効果を発揮した。特に、ブドウ球菌や肺炎球菌を含むグラム陽性球菌の感染症においては比較薬中最も優れた治療成績を示した。

健常成人の腸内好気性菌は Q-35 の反復経口投与により減少したが、投与終了後速やかに回復した。腸内嫌気性菌の変動はほとんどみられなかった。

以上のような試験成績より、Q-35 の抗菌力は既知キノロン薬と較べて遜色ない活性を有することが示唆された。

## 吸収・分布・代謝・排泄

戸塚恭一

東京女子医科大学臨床中央検査部

Q-35 100~400 mg を健常成人男子に単回経口投与すると、速やかに吸収され用量に応じて血中濃度は増加した。いずれの場合も血中半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) は 7~8 時間、尿中排泄率は 70~80% であった。投与量の 2~9% (平均 5.9%) は自然排泄便より回収された。代謝物はほとんど認められなかった。1日1回 200 mg または 300 mg

を 7 日間反復経口投与したところ、血中濃度は 2~3 日後に定常状態となり、累積尿中排泄率は 76~85% に達し、体内蓄積性は認められなかった。

本剤の経口吸収は食事、ミルク、制酸剤 (シメチジン) などと同時に服用しても影響されなかった。しかし、胃粘膜保護剤 (水酸化アルミニウムゲル) を併用すると吸収が阻害された。体内各組織 (喀痰、唾液、汗、水疱水、涙液、前立腺液、女性性器組織、耳鼻咽喉組織、皮膚組織など) への移行は良好であった。但し、前房水や髄液中への移行濃度は血中濃度の約 1/10 であった。

プロベネシドとの併用では本剤の尿中排泄が顕著に阻害された。これは腎排泄の機序として尿細管分泌の関与を示唆する。一方、腎機能低下患者ではクレアチニンクリアランスの低下に伴って本剤の尿排泄が阻害された。

以上より、Q-35 は経口吸収に優れ、組織移行性も良好でそのほとんどは未変化体のまま尿中へ排泄されることが明らかになった。但し、腎機能低下患者に対する投与は体内濃度を異常に高める可能性があり注意を要する。また、アルミ製剤との同時服用は既存キノロン薬同様推奨されない。

## 内科領域

國井乙彦

帝京大学医学部第二内科

### 1) 一般臨床試験

全国 90 施設の研究協力機関より 378 症例が集積され、そのうち 357 症例を臨床効果解析対象とした。感染症の程度は軽症 198 例、中等症 153 例、重症 6 例であった。

主な用法用量は 1日 200 mg (分 2) または 400 mg (分 2) であった。

疾患別の有効率は、咽喉頭炎・扁桃炎・急性気管支炎で 90.3%、肺炎・肺化膿症で 92.1%、慢性気道感染症で 83.9% であり、全体で 88.5% であった。

細菌学的効果は *S. aureus* で 100%、*S. pneumoniae* で 91.7%、*H. influenzae* で 97.0% であり、全体として 82.6% の消失率であった。

本剤は中等症以下の呼吸器感染症に対し、1日 200 mg または 400 mg の投与で十分な臨床効果を発揮した。

### 2) 用量検討比較試験

慢性下気道感染症を対象として本剤 200 mg (1回 100 mg, 1日 2回) および 400 mg (1回 200 mg, 1日 2回) を二重盲検法により比較検討した。また、OFLX 600 mg (1回 200 mg, 1日 3回) を非盲検下の対照薬とした。

臨床効果解析対象症例数は Q-35 200 mg 群で 30 例、

Q-35 400 mg で 26 例, OFLX 600 mg 群 で 26 例であった。有効率は Q-35 200 mg 群 で 80%, Q-35 400 mg 群 で 76.9%, OFLX 600 mg 群 で 100% であった。しかしながら, 起炎菌が確定された症例のみで解析すると, Q-35 400 mg 群 (82.4%) の方が低用量群 (72.2%) を上回る成績を示した。また, 菌消失率も Q-35 400 mg 群 (82.4%) の方が低用量群 (70.0%) を上回った。いずれの群でも, 重篤な副作用や臨床検査値異常変動は発現しなかった。また, 有用率は, 全体集計では Q-35 400 mg 群 (70.4%) の方が低用量群 (80.0%) より劣ったが, 起炎菌が確定された症例のみで集計した場合, 高用量群 (76.5%) の方が低用量群 (72.2%) を上回った。

本剤の慢性下気道感染症に対する至適用量は 1 回 200 mg, 1 日 2 回が妥当と考えられた。

## 泌尿器科領域

熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科

### 1) 一般臨床試験

全国 33 施設の研究協力機関より, 解析対象として 305 症例が集積された。1 日投与量は単純性尿路感染症では 200 mg (分 2), 複雑性尿路感染症では 400 mg (分 2) が最も多く, 全体としては 200 mg (分 2) 143 例, および 400 mg (分 2) 117 例の 2 用量で全体の 85% を占めた。

主治医判定による臨床効果は単純性尿路感染症で 94.3% (93/98), 複雑性尿路感染症で 70.6% (108/153), 尿道炎 95.2% (40/42), 前立腺炎 7/8, 上体精巣炎 4/4 であった。とくに, 尿道炎に対しては, 淋菌性尿道炎 11/11, クラミジア性尿道炎 10/10, 淋菌・クラミジア性尿道炎 2/2 と, 全例有効以上の臨床効果を発揮した。

UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は単純性尿路感染症で 100% (55/55), 複雑性尿路感染症で 72.0% (95/132) の有効率であった。細菌学的効果はグラム陽性菌で 90.7% (49/54), グラム陰性菌で 77.0% (94/122) の菌消失であり, 全体として 81.3% (143/176) であった。

菌種別細菌学的効果は *S. aureus* 6/7, CNS 12/12, *E. faecalis* 18/20, *E. coli* 50/56, *S. marcescens* 9/15, *P. aeruginosa* 3/15 等であった。

### 2) 至適用量設定試験

複雑性尿路感染症を対象に Q-35 200 mg (分 2, L 群) と 400 mg (分 2, H 群) の臨床的有用性を二重盲検法により比較検討した。対照薬には OFLX 600 mg

(分 3, C 群) を用いた。臨床効果解析対象例数は L 群 30 例, H 群 33 例, C 群 34 例であり, 3 群間の背景因子に偏りは認められなかった。

UTI 薬効評価判定基準に基づく総合臨床効果は L 群 76.7% (23/30), H 群 78.8% (26/33), C 群 85.3% (28/34) であった。更に細菌学的効果は L, H, C 群でそれぞれ 86.4% (38/44), 86.3% (44/51), 87.5% (42/48) であり, Q-35 の 2 用量間で差は認められなかった。

投与後出現菌の出現率は L, H, C 群でそれぞれ 13.3% (4/30), 6.1% (2/33), 17.6% (6/34) であり, 有意差はないものの H 群で低い傾向がみられた。一方, 安全性面で特に重篤な症状・所見は認められず, また用量依存性もみられなかった。これらの成績により, Q-35 の至適用量は 400 mg (分 2) が妥当と考えられた。

### 3) 比較試験

複雑性尿路感染症を対象とし, Q-35 400 mg (分 2, Q 群) と対照薬 OFLX 600 mg (分 3, C 群) の臨床効果, 細菌学的効果ならびに有用性について二重盲検法により比較検討した。臨床効果解析対象例数は Q 群 124 例, C 群 125 例であり, 患者の背景因子に偏りは認められなかった。

UTI 薬効評価判定基準による総合臨床効果は Q 群で 77.4% (96/124), C 群で 80.0% (100/125) であった。また, 主治医判定による臨床効果は Q 群で 76.6% (95/124), C 群で 82.4% (103/125) であり, いずれも有意差は認められなかった。細菌学的効果は Q 群で 88.8% (158/178), C 群で 89.1% (156/175) であり, ほぼ同等の起炎菌消失率であった。投与後出現菌の出現率は Q 群で 15.3% (19/124), C 群 17.6% (22/125) と Q 群が若干優れた。副作用の発現率は Q 群で 4.5% (7/157), C 群 10.1% (16/159) であり, 臨床検査値異常変動は Q 群で 4.2% (6/144), C 群で 6.9% (10/144) で Q 群の方が少ない傾向がみられた。このため, 主治医判定による概括安全度は Q 群 97.2% (139/143), C 群 93.9% (139/148) で, Q 群の方が有意 ( $P < 0.02$ ) に安全と判定された。また, 有用性判定は Q 群で 76.4%, C 群で 75.4% であり, 10% 上乘せ方式による同等性検証で同等であることが証明された。

## 外科領域

由良二郎

名古屋市立大学第一外科

現: 松波総合病院

全国 33 施設の研究協力機関より解析対象として 119 例が集積された。1 日投与量別症例数は 400 mg (分 2)

が70例ともっとも多く、次いで200 mg (分2) が42例であった。

疾患別臨床効果は浅在性化膿性疾患で92.5% (62/67), 外傷・熱傷・手術創の二次感染で95.7% (22/23), 肛門周囲膿瘍で93.3% (14/15) であり, 全体の有効率は90.8% (108/119) であった。分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌97.4% (37/38), グラム陰性菌100% (11/11), 嫌気性菌91.7% (11/12), 複数菌感染81.0% (17/21) であり, 全体として92.7% (76/82) と高い除菌率を示した。菌種別細菌学的効果は *S. aureus* 12/13, *S. epidermidis* 10/10, CNS 7/7 等であり, 菌株数は少ないが MRSA でも 2/2, *P. aeruginosa* で 4/4 と優れた除菌効果を示した。

これは本剤の幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力とともに, 良好な組織移行性が相俟って臨床成績に反映されたものと考えられた。

以上の成績により, Q-35 は外科領域感染症に対して1日200 mg (分2) または400 mg (分2) で十分に薬効を発揮することが立証された。

### 産婦人科

松田静治

江東病院産婦人科

全国31施設の研究協力機関より, 解析対象として103例が集積された。本剤の1日投与量は200 mg 投与(分1) 27例, 200 mg 投与(分2) 61例, 400 mg 投与(分2) 15例とほとんど200 mg 投与であり, 投与期間は1週間以内が75.7% (78/103) と大半を占めた。

疾患別有効率は子宮内感染92.7% (38/41), 子宮付属器炎4/6, バルトリン腺炎・膿瘍86.8% (33/38), 子宮頸管炎93.8% (15/16) であり, 全体では89.3% (92/103) の有効率であった。1日投与量別臨床効果は200mg 投与で89.8% (79/88), 400 mg 投与で86.7% (13/15) でほぼ同等の成績を示した。

単独菌感染例における菌消失率はグラム陽性菌87.5% (14/16), グラム陰性菌93.8% (15/16), 嫌気性菌5/5, *C. trachomatis* 93.3% (14/15) であり, 複数菌感染例では76.2% (16/21) で, 全体の除菌率は87.7% (64/73) であった。

以上の成績より, Q-35 は婦人科領域感染症に対して1日200mg の投与で十分な臨床効果を発揮すると考えられた。

### 皮膚科領域

荒田次郎

岡山大学医学部皮膚科

Q-35 の皮膚感染症に対する有効性を検討するため多施設(10施設)臨床検討を行った。Informed consent の得られた合計107症例に使用された。

解析対象として症例は98例(I群27例, II群15例, III群1例, IV群9例, V群34例, VI群12例)であった。1日200 mg, 分2投与群は56例, 1日400 mg, 分2投与群は39例, その他は3例であった。臨床効果の判定は, V群は10日以内, それ以外の群は7日以内で行った。

疾患群別有効率はI群88.9% (24/27), II群93.3% (14/15), III群1/1, IV群7/9, V群85.3% (29/34) およびVI群83.3% (10/12) で, 全体の有効率は86.7% (85/98) であった。

1日投与量別臨床効果は200 mg 投与群で89.3% (50/56), 400 mg 投与群では84.6% (33/39) と同等の成績が得られた。

分離菌別臨床効果は全体で87.7% (57/65), *S. aureus* で92.9% (13/14), *S. epidermidis* 100% (14/14), グラム陽性菌全体では95.5% (42/44) の成績であった。

これらの結果により, 本剤は皮膚科領域感染症に対して1日200 mg の投与量で十分な臨床効果が期待できると考えられた。

### 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

全国20施設の耳鼻咽喉科から集積された感染症148例を解析対象に, Q-35 の臨床効果について集計解析した。

各疾患に対する有効率は中耳炎68.1% (49/72), 副鼻腔炎85.7% (24/28), 扁桃炎88.5% (23/26), 外耳炎84.6% (11/13), その他9/9であり, 全体での有効率は78.4% (116/148) であった。1日投与量は200 mg (分2) 53例および400 mg (分2) 69例が大半であった。1日投与量別有効率では200 mg 投与群77.8% (56/72), 400 mg 投与群78.3% (54/69) とほとんど差がなかった。

分離菌別細菌学的効果では分離菌の58.4%を占めたグラム陽性菌に対して93.3% (42/45) で, 全体では87.0% (67/77) の除菌率であった。

以上の成績より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して1日200 mgの投与量で優れた効果が期待できる薬剤であると考えられた。

### 眼科領域

大石正夫

新潟大学医学部眼科

外眼部感染症65例を解析対象としてQ-35の有効性を検討した。

本剤の1日投与量は200 mg(分2)または400 mg(分2)がほとんどで、1日投与量別臨床効果は200 mg投与で92.9% (39/42)、400 mg投与で81.8% (18/22)であった。疾患別臨床効果は麦粒腫100% (24/24)、瞼板腺炎90.9% (10/11)、涙囊炎80.0% (8/10)、その他80.0% (16/20)であり、全体では89.2% (58/65)であった。細菌学的には*S. aureus*、*S. epidermidis*等のグラム陽性菌が多く分離され、その菌消失率は84.4% (27/32)であり、全体では82.2% (37/45)であった。

一方、Q-35 200 mg単回投与後のヒト瞼板腺およびその周囲組織への移行濃度は、血漿中濃度より若干高かったが、前房水中へは血漿の約1/10が移行するにすぎなかった。有色家兎では虹彩毛様体や網脈絡膜へ高く移行し、かつ長期に持続するのが確認され、他のニューキノロン剤同様メラニン親和性が示唆された。

以上の成績より、眼科領域感染症に対し、本剤は1日200 mg投与(分2)により十分な臨床効果が得られるものと考えられた。

### 歯科・口腔外科領域

佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

歯科・口腔外科領域感染症における解析対象は96例であり、Q-35 1回100 mgまたは200 mg、1日1回または2回投与を行った。評価比判定での疾患別臨床効果は歯周組織炎78.7% (37/47)、歯冠周囲炎100% (16/16)、顎炎93.9% (31/33)であった。また、投与量別臨床効果は100 mg×2回/日で95.1% (39/41)、200 mg×1回/日で80.6% (29/36)、200 mg×2回/日で84.2% (16/19)であり、全体では87.5%であった。

細菌学的効果は単独菌感染例では95.2% (20/21)、複数菌感染例では90.0% (18/20)であった。

以上の成績より、本剤は歯科・口腔外科領域感染症に対し、1日量200 mg投与により十分な臨床効果が期待できる有用な薬剤と考えられた。

### 副作用

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

Q-35の副作用について、内科、泌尿器科、外科、皮膚科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科、歯科・口腔外科、および感染性腸炎領域の199施設の研究協力機関により集計された合計1,430例について検討を行った。なお、副作用の採否は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告の判定基準(Chemotherapy 39:678, 1991)に準じて行った。

副作用は、1,430例中66例(4.6%)に発現した。領域別では内科13/371(3.5%)、泌尿器科19/313(6.1%)、外科7/126(5.6%)、産婦人科1/110(0.9%)、皮膚科7/104(6.7%)、耳鼻咽喉科7/128(5.5%)、眼科3/67(4.5%)、歯科・口腔外科5/97(5.2%)および感染性腸炎4/114(3.5%)であり、診療科による差は認められなかった。

患者背景では、男性673例、女性757例とやや女性が多かったが、副作用の発現頻度は男性30/673(4.5%)、女性36/757(4.8%)と差は認められなかった。また年齢別でも大きな差は認められなかった。

副作用の種類は、胃部不快感や嘔気をはじめとする消化器症状が37例(2.6%)と大半を占めた。発疹、掻痒感等の皮膚症状は12例(0.8%)であった。

副作用の程度は軽度が49例(74.2%)、中等度が17例(25.8%)であり、重度の副作用は1例も発現しなかった。1日投与量は200 mgと400 mgがほとんどで、各々の副作用発現頻度は42/747(5.6%)と17/629(2.7%)で、高用量の方が低い傾向を示した。また、副作用は投与後早い時期に発現する傾向がみられた。

臨床検査値異常変動は、58例(72件)に認められた。主なものとしては、GPT上昇(27/1,047件)、GOT上昇(11/1,047件)等の肝機能異常、好酸球増多(15/927件)が認められた。しかしこれらの異常変動はいずれも軽微なものであった。

### 感染性腸炎領域

入交昭一郎

川崎市立川崎病院内科

全国17施設の研究協力機関により121例が集積され、92例を解析対象症例とした。1日用量400 mg(分2)とし、投与期間はコレラ3日間、サルモネラ腸炎7日間、その他の腸炎は5日間とした。

腸炎患者56例における臨床効果は、赤痢、サルモネ

ラ、コレラ、その他の病原細菌による腸炎および複数菌感染症例を含め全例が有効以上であった。菌陰性腸炎の87.5%を含め、全体の有効率は98.2%であった。

細菌学的効果は赤痢菌100%、サルモネラ菌属84.6%、コレラ菌100%、病原性大腸菌100%であり、全体では97.4%の有効率であった。

一方、細菌性赤痢患者1例において糞便中薬物濃度を測定したところ、健常成人男子の場合と比べ、かなり高い濃度が便中へ排泄されることが確認された。

Q-35の*in vitro*抗菌力は既知キノロン薬に比し特に優れることはないが、実際に感染性腸炎患者に投与すると、予期以上の臨床効果を発揮することは、Q-35の便中濃度や腸粘膜組織への良好な移行と関係すると考えられる。

これらの成績より、本剤は感染性腸炎治療薬として有用な新規キノロン薬であることが示唆された。

## 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

1. Q-35はグラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに嫌気性菌に対して幅広い抗菌力を有した。特に、MRSAや*S. pneumoniae*、*E. faecalis*などグラム陽性菌に対する抗菌力はNFLX、OFLX、CPFXより優れ、TFLXとほぼ同等の活性を示した。また、マイコプラズマやクラミジアに対しては比較類薬中最も優れた活性を示した。

2. 本剤の腸管からの吸収は速やか、かつ良好で、血中濃度は投与量に応じて増加した。血中半減期は比較的長く(7~8時間)、ほとんど代謝されることなく尿中へ排泄された(累積尿中排泄率70~85%)。体内各部へよく分布するため、感染局所への薬物移行も良好であることが推測された。

3. 臨床成績は各診療科で報告されたとおり、既知キノロン薬に比較しても遜色のない有効率が得られた。1日用量は200mgまたは400mg(分2)で十分と推測された。

診療科毎に集計された細菌学的効果は*P. aeruginosa*感染症を除き高率の除菌活性を示した。但し、OFLXを対照薬とする用量比較試験では、OFLXも*P. aeruginosa*を除菌しえないので、キノロン薬全般の感受性の低下と理解される。

4. 副作用の発現率は特に低いことはなく既知キノロン薬とほぼ同等であった。但し、いずれも軽度~中等度で、重篤な症状のものは1例もみられなかった。また、臨床検査値異常変動の多くはtransaminasesと好酸球

の軽度上昇であり、血糖低下を含め他の項目で特に問題となる異常変動は認められなかった。

光毒性を示唆する症例は1例もみられなかった。また、他剤併用時の痙攣誘発等異常症状の発現もみられなかった。

以上の基礎的、臨床的検討の結果、本剤は創薬時のコンセプト、すなわち広域抗菌力を維持しながらグラム陽性菌に強く、体内各部への薬物移行が優れているにもかかわらず、安全性面で従来のキノロン薬を凌駕する薬剤との目的に添った活性を発揮しているものと考えられた。但し、本剤は腎機能低下患者で尿中への排泄が阻害される傾向がみられているので、腎機能低下患者はもちろん、その可能性がある高齢者への投与に際しては十分の注意を要する。

## 新薬シンポジウム III: E 1077

司会にあたって

島田 馨

社会保険中央総合病院

E1077は、エーザイ株式会社研究所で創製された新規な半合成の注射用セファロsporin剤である。

本剤は、 $\beta$ -ラクタメースに安定でかつ結合親和性が小さく、*Staphylococcus aureus*が含むグラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的であった。さらに、*Enterococcus faecalis*に対してPIPCと同程度の強い活性を示した。また、各種病原菌による実験的感染治療実験においても優れた効果が確認された。

一般毒性試験、一般薬理試験、生殖・発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験等の前臨床試験および臨床第I相試験からヒトでの忍容性が確認された。抗菌特性および体内動態の成績から臨床的有用性が期待されたので、1991年6月から研究会を組織し、現在まで基礎的および臨床的検討を行ってきた。

また、後期臨床第II相では、複雑性尿路感染症および慢性気道感染症を対象に用量検討試験が実施された。これらの成績に基づき臨床第III相では、ceftazidime(CAZ)を対照薬として、複雑性尿路感染症を対象とした比較試験が実施された。また、現在、細菌性肺炎および慢性気道感染症を対象とした比較試験が実施中である。

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および臨床試験の成績について、各シンポジストに総括的な発表をお願いし、本剤の特徴並びに臨床上の

位置付けを明らかにしたい。

## (1) 研究開発の経緯

勝 鎌政

エーザイ株式会社研究所

$\beta$ -ラクタム剤およびニューキノロン剤を中心とした抗菌薬の開発はめざましく、各種細菌感染症に対する治療成績は飛躍的に向上した。しかし、一方では抗菌薬の使用量の増加に伴い、薬剤感受性の低いMRSA、*P. aeruginosa*、および*E. faecalis*が臨床材料から高頻度に分離されるようになった。特に、医療技術の進歩に伴って増加しているCompromised hostでは、これらの菌種による感染症が多い。とりわけ易感染状態を背景とした複数菌による感染症は難治性であり、臨床上大きな問題として残されている。これらの感染症においては、宿主状態や基礎疾患・合併症が難治化の重要な要因であるとともに、これらの起炎菌に対する抗菌力が不十分であることも治療に難渋する要因の一つとなっている。最近*S. aureus*や*P. aeruginosa*そして*E. faecalis*までに活性を示す新規抗菌薬が登場してきたが、複数菌感染症に対する効果は十分でなく、さらに強力な抗菌力を有する薬剤の開発が切望されている。

この様な背景をもとに、我々は複数菌感染の主要な起炎菌である*S. aureus*および*P. aeruginosa*に強い抗菌活性を示すと同時に、複雑性尿路感染症において高頻度に分離される*E. faecalis*にも高い活性を有する薬剤の開発を創薬目標として研究を行った。約650の化合物について評価を行い、E1077を見出すに至った。本化合物の構造と活性について以下にまとめた。

①セフクリジンの研究過程において、セフェム骨格の7位にアミノチアジアゾール基を導入すると、抗緑膿菌活性がアミノチアジアゾール基よりも上昇する知見を得た。E1077でも、アミノチアジアゾール基を導入した結果、アミノチアジアゾール基よりも活性が2倍高まった。

②メトキシ基にフッ素を導入したことでグラム陽性菌および陰性菌に対してメトキシ基よりも活性が2倍高まった。

③3位にプロペニル基を導入したことで*S. aureus*のPBP 3および4に対する親和性が上昇し、その結果、活性が4倍高まった。

## (2) 抗菌力

横田 健

順天堂医療短期大学

### 1. *In vitro* 抗菌作用

E1077は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的であった。

各種新鮮臨床分離株に対する抗菌力は、グラム陽性菌の*S. aureus* (MSSA)、*Streptococcus pneumoniae*、*E. faecalis*に対してCAZよりも強かった。またグラム陰性菌の*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter cloacae*、*Proteus mirabilis*、*Morganella morganii*、*Serratia marcescens*、*Haemophilus influenzae*、*P. aeruginosa*に対してCAZよりも強かった。

*S. aureus*のPBP 1, 4に最も強く結合し、次いで2, 3に高い親和性を示した。*P. aeruginosa*のPBP 3に最も高い親和性を示し、次いでPBP 1 A, 4に高い親和性を示した。また、各種 $\beta$ -ラクタメースに対して安定で、結合親和性が低いことが、E1077がCAZよりも耐性菌が少ない理由の一つと考えられた。

### 2. 生体防御機構との協力作用

E1077は、補体との協力的殺菌作用は中程度であるが、マウス培養M $\phi$ は、1/8 MIC以上のE1077存在下で大腸菌生細胞を良く食菌、消化した。

### 3. *In vivo* 作用

各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌によるマウス腹腔内感染、マウス呼吸器感染およびマウス尿路感染に対して、E1077は、CAZとほぼ同様またはそれ以上の治療効果を示した。

### 4. 腸内細菌叢への影響

E1077 1日4g (1回2g $\times$ 2)を健康成人男子に5日間投与した際の腸内細菌叢に対する影響は小さかった。

## (3) 複数菌感染

### —熱傷モデルでの検討—

相川直樹

慶應義塾大学医学部救急部

熱傷創感染に対する抗菌剤の全身投与は、創部に血流がないため薬剤移行が認められず有用性はないと言われてきた。しかし近年セフェム剤の熱傷創への移行が報告されている。

今回、熱傷創感染に本剤を応用するにあたり、ラットの熱傷モデルを用い基礎的に組織移行および感染抑制効果を検討した。

ラットの背面を脱毛後、熱湯法によりIII度熱傷(1 $\times$ 1 cm)を作成し以下の実験に供した。

### 1. 創組織内移行の検討

本剤50 mg/kgを受傷1h後、24h後、5日後に静注し、各々0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12h後の採血および創組織の採取を行い移行濃度を測定した。受傷1h後投与

において  $C_{max}$  24.3  $\mu\text{g/g}$  を示し投与後 24 h で 3  $\mu\text{g/g}$  以上の濃度が持続した。受傷 5 日後投与において  $C_{max}$  38.3  $\mu\text{g/g}$  を示し投与後 6 h で 6  $\mu\text{g/g}$  以上の濃度が得られた。

## 2. 感染抑制効果の検討

受傷後直ちに創面に *S. aureus*  $10^2\text{cfu/cm}^2$  および *P. aeruginosa*  $10^4\text{cfu/cm}^2$  を塗布し、複数菌感染を惹起した。ラットを本剤投与群、非投与群に分け、本剤 50 mg/kg を 1 日 2 回、5 日間静注し感染抑制効果を検討した。非投与群は、肉眼的に明らかな感染所見が認められ、組織学的には好中球浸潤が著しく、さらに創部生菌数は両菌共 10 部位全てに  $10^6\sim 10^9\text{cfu/g}$  が認められた。一方投与群では感染徴候は認められず、*S. aureus* は全部位で除菌され、*P. aeruginosa* は 1 部位のみに  $10^4\text{cfu/g}$  が認められた。

本剤の組織内移行は創部での対流による移行が考えられ、移行濃度は高濃度かつ持続的であった。さらに熱傷創感染で注目すべき *S. aureus*、および *P. aeruginosa* の複数菌感染で抑制効果が認められた。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌共に優れた抗菌力を示し熱傷創感染に有用性の高い薬剤であると考えられた。

## (4) 複数菌感染

### —感染結石モデルでの検討—

竹内秀雄

公立豊岡病院泌尿器科

*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* および *E. faecalis* による複数菌尿路感染に対する有用性を、ラットの感染結石モデルを用いて検討した。

### 1. 材料および方法

被検菌の MIC (E1077, CAZ  $\mu\text{g/ml}$ ): *P. mirabilis* (0.05, 0.05), *P. aeruginosa* (1.56, 3.13), *E. faecalis* (12.5, >100)。

モデルの作成法: SD 系雌ラット (7 週齢, 体重 180~220 g) の膀胱内に亜鉛リング (直径 4 mm) を挿入し、7 日後、*P. mirabilis* ( $10^7\text{cfu/rat}$ ) を経尿道的に接種 (ポリエチレンチューブ, PE 10) した。さらに 5 日後に、*P. aeruginosa* ( $10^8\text{cfu/rat}$ ) および *E. faecalis* ( $10^8\text{cfu/rat}$ ) を同様の方法で接種した。なお、菌陽性判定のクライテリア (細菌数) を以下のように設定した。

尿:  $>2\times 10^2\text{cfu/ml}$ , 腎臓:  $>4\times 10\text{cfu/kidney}$ , 結石:  $>4\times 10\text{cfu/stone}$ 。尿中の薬剤濃度は、Bioassay 法により次の検定菌を用いて測定した。E 1077: *E. coli* ATCC 27166, CAZ: *P. mirabilis* ATCC 21100。

### 2. 結果および考察

①E 1077 は、尿、腎臓および結石中に存在する *P.*

*mirabilis* および *P. aeruginosa* を完全に除菌した。

②E1077 の *E. faecalis* に対する除菌効果は、CAZ に比較して尿、腎臓および結石中で、より高かった。

③E 1077 および CAZ の尿中移行性は良好であった。

以上の成績から、E 1077 は複数菌尿路感染症に有用性の高い薬剤であると考えられた。

## (5) 体内動態

齋藤 玲

北海道大学医療短期大学部

1. E 1077 1 g を 30~60 分かけて健常成人に点滴静注した際の血中濃度は、投与終了値後に最高値 60~70  $\mu\text{g/ml}$  を示し、血中消失半減期は、約 2 時間であった。投与量と AUC あるいは  $C_{max}$  との間には、明らかな用量反応が認められた。尿中排泄率は投与後 24 時間で 90% 以上であった。

2. プロベネシドによる体内動態への影響は認められず、腎排泄は糸球体濾過の寄与が大きいと考えられた。

3. 高齢者においては、血中消失半減期が若年者のそれよりも遅延する傾向が認められたが、これは加齢による腎機能の低下によるものと考えられた。

4. 腎機能障害時においては、Ccr 値の低下に伴って血中消失半減期の遅延が認められた。E 1077 が主に腎から排泄されることから、Ccr 値の影響を強く受けたものと考えられた。

5. 1 g 点滴静注後の各体液中および組織内への移行の最高値 (血漿中濃度に対する移行率) は以下の通りである。

- 喀痰: 3.6~9.4  $\mu\text{g/ml}$  (9.6~18.1%)
- 前立腺組織: 投与後約 20 分で 40  $\mu\text{g/ml}$  (約 60%)
- 胆汁: 10~40  $\mu\text{g/ml}$  (12.5~51.3%)
- 子宮, 子宮付属器, 骨盤死腔液: 20~30  $\mu\text{g/ml}$  (g) (25~40%)
- 中耳, 上顎洞粘膜, 扁桃組織: 20~30  $\mu\text{g/ml}$  (g) (28~43%)
- 前房水: 1~2.6  $\mu\text{g/ml}$  (3.5~11.5%)

6. ヒト血清タンパク結合率は、11.8% と低かった。

以上、E 1077 は優れた組織移行性を示すことから、高い臨床効果が期待できるものと考えられた。

## (6) 臨床試験成績

島田 馨

社会保険中央総合病院

### 1. 一般臨床試験

臨床効果の解析対象例数は、総症例数 1,176 例から不完全症例 82 例を除いた 1,094 例であった。年齢的には、60 歳以上が 534 例 (44.8%) であり、男女比は約 6:4 であった。一日投与量別では、 $1\text{g} \times 2$  回投与が 84.3% で、中心的用法・用量であった。投与日数は、14 日以内がほとんど (98.5%) であった。

疾患別臨床効果 (有効率) は、敗血症 (疑いも含む) 63.6% (7/11), 呼吸器感染症 83.5% (233/279), 尿路感染症 79.5% (225/283), 外科領域感染症 82.3% (159/193), 産婦人科領域感染症 91.1% (113/124), 耳鼻咽喉科領域感染症 84.1% (148/176) および眼科領域感染症 85.7% (24/28) であり、全体での有効率は 83.1% (909/1,094) であった。

分離菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌では、*S. aureus* で 83.8% (62/74), *S. pneumoniae* で 100% (38/38) *E. faecalis* 85.3% (81/95) であった。グラム陰性菌では、*E. coli* で 97.2% (105/108), *K. pneumoniae* で 90.5% (19/21), *H. influenzae* で 100% (36/36), *P. aeruginosa* で 63.1% (77/122) であった。嫌気性菌では、*Bacteroides fragilis* で 92.9% (13/14) であった。

## 2. 用量検討試験

### 1) 泌尿器科領域

複雑性尿路感染症に対する用量検討試験をカテーテル非留置例を対象として、無作為割り付け法により、E 1077 L 群 ( $0.5\text{g} \times 2$  回/日), H 群 ( $1\text{g} \times 2$  回/日), CAZ 群 ( $1\text{g} \times 2$  回/日) の 3 群比較を行った。UTI 判定による臨床効果は、H 群が L 群よりも高値を示した。

オープン試験でのカテーテル留置例での成績も勘案すると、E 1077 の至適用量として 1 日 2 g ( $1\text{g} \times 2$  回) が妥当であると考えられた。

### 2) 内科領域

慢性気道感染症に対する用量検討試験を慢性気管支炎、気管支拡張症 (感染時) および慢性呼吸器疾患の二次感染例を対象として、無作為割り付け法により、E 1077 L 群 ( $1\text{g} \times 2$  回/日), H 群 ( $2\text{g} \times 2$  回/日), CAZ 群 ( $1\text{g} \times 2$  回/日) の 3 群比較を行った。主治医判定による臨床効果は、L 群が H 群よりも高かった。その原因として、H 群に、*P. aeruginosa* 症例が多く分布したことが影響した結果と考えられた。臨床効果に頭打ち現象が認められたことから、E 1077 の至適用量として、1 日 2 g ( $1\text{g} \times 2$  回) が妥当であると考えられた。

## 追加発言

### 1. 内科領域

柴 孝也 (東京慈恵会医科大学第二内科)  
一般臨床試験の、299 例について解析され、有効率

82.9% (248/299), 除菌率 84.0% (147/175) と高かった。

本剤は、呼吸器感染症の主要起炎菌に対して、強力かつバランスの良い抗菌力を有し、喀痰中移行も良好なことを反映し、高い臨床効果と細菌学的効果が得られたと考えられる。したがって、中等症以上の呼吸器感染症に対して、第一選択薬剤になると考えられる。

### 2. 泌尿器科領域

守殿貞夫 (神戸大学泌尿器科)

一般臨床試験の、274 例について解析し、複雑性尿路感染症での有効率は 79% (162/205) であり、除菌率は 88.3% (292/327) と高かった。

本剤の特徴である *E. faecalis* に対する強い抗菌力は臨床でも確認され、87.9% (58/66) と高い除菌効果であった。

本剤は、難治性尿路感染症である複数菌感染例およびカテーテル留置例に対して高い有用性を示し、複雑性尿路感染症に対して、第一選択薬剤になると考えられる。

### 3. 外科領域

中山一誠 (日本大学第三外科)

一般臨床試験の 193 例について解析し、有効率は 81.9% (158/193) で、除菌率は、83.5% (202/242) と高かった。

本剤は、腹腔内感染症の主要起炎菌に対して、強い抗菌力を有し、組織移行性も良好なことを反映し、高い臨床効果と細菌学的効果が得られた。

したがって、腹腔内感染症をはじめとした外科領域感染症に対して、高い有用性を示す薬剤と考えられる。

### 4. 産婦人科

松田静治 (江東病院産婦人科)

一般臨床試験の 124 例について解析し、有効率は 91.1% (113/124) であり、除菌率は 87.2% (75/86) と高かった。

本剤は、産婦人科感染症の主要起炎菌に対して、強い抗菌力を有し、組織移行性も良好なことを反映して、高い臨床効果と細菌学的効果が得られた。

したがって、中等症以上の産婦人科感染症に対して、高い有用性を示す薬剤と考えられる。

### 5. 耳鼻咽喉科

馬場駿吉 (名古屋市立大学耳鼻咽喉科)

一般臨床試験の 176 例について解析し、有効率は 84.1% (148/176) であり、除菌率は、93.3% (153/164) と高かった。

本剤は、耳鼻咽喉科領域の主要起炎菌に対して強い抗菌力を有し、組織移行性も良好なことを反映して、高い臨床効果と細菌学的効果が得られた。

したがって、中等症以上の耳鼻咽喉科感染症に高い有用性を示す薬剤と考えられる。

## 6. 眼科

大石正夫 (新潟大学眼科)

一般臨床試験の28例について解析し、有効率は85.7% (24/28) であり、除菌率は100% (17/17) と高かった。

本剤は、眼科領域の主要起炎菌に対して強い抗菌力を有し、眼房水中への移行も良好なことを反映して、高い臨床効果と細菌学的効果が得られた。特に、重症感染症である全眼球炎に対する有効率が80% (4/5) と高かったことは、十分に評価できる成績であった。

したがって、中等症以上の眼科感染症に高い有用性を示す薬剤を考えられる。

## (7) 副作用

齋藤 玲

北海道大学医療短期大学部

一般臨床試験症例1,170例について副作用および臨床検査値異常を検討した。

①副作用は54例 (4.6%) に認められ、年齢別では50歳以上が33例であり、性別では男性26例、女性28例であった。

内訳はアレルギー症状が43例 (3.7%)、消化器症状が9例 (0.8%)、その他が2例 (0.2%) であった。1日投与量別では1g投与で1.5% (2/132)、2g投与で5.0% (49/985)、4g投与で3.8% (1/26) であった。発現時期は、全例投与後15日までであり、7~12日が57.4% (31/54) を占めた。

②臨床検査値の異常変動は、118例 (10.5%) に認められ、主なものは、GOT上昇が4.3% (47/1,100)、GPT上昇が5.3% (58/1,097)、好酸球増多が3.5% (31/893) であった。

## 特別発言

副島林造 (川崎医科大学呼吸器内科)

本剤投与により、肺の浸潤影を示す2例が報告された。そこで8人の内科専門医で検討を行った。その結果、発疹と発熱を伴う1例については、薬剤との因果関係があるかもしれないとの意見が多くを占めた。他の1例については、関係ないかもしれないとの意見が多数を占めた。また、発疹、発熱等のアレルギー性副作用を示した症例について、胸部X-P所見に留意して検討したが、肺の浸潤影を示す新たな症例は出現しなかった。なお、本剤のアレルギー性副作用がやや高いことを考慮すると、薬剤誘起性の肺炎の出現について、今後も留意してゆくことが大切であると考えられる。

## (8) 比較試験成績 (泌尿器科領域)

守殿貞夫

神戸大学泌尿器科

複雑性尿路感染症に対するE1077の有効性、安全性ならびに有用性をCAZを対照に、本剤2g/日、CAZ2g/日を5日間投与して比較検討した。総投与例312例中、薬効評価対象例は265例 (E1077群134例、CAZ群131例) であった。UTI基準による総合臨床効果の有効率は、E1077群で89.6%、CAZ群で81.7%でありE1077群が高い傾向であった。カテーテル留置例では、E1077群で76.5%、CAZ群で48.0%であり、E1077群が有意に高かった。細菌学的効果 (除菌率) は、CAZ群で95.5%、E1077群で89.8%であり、E1077群が有意に高かった。臨床検査値異常の出現率は、E1077群で9.2%、CAZ群で10.0%であり有意差は認められなかった。副作用の出現率は、E1077群で0.6%、CAZ群で1.3%とであり、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して、E1077 2g/日は、CAZ 2g/日と同等またはそれ以上の有用性が期待できるものと判断された。

まとめ

島田 馨

社会保険中央総合病院

1. 本剤の特徴は、*S. aureus* を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで強力かつバランスの良い抗菌力を有し、かつ *E. faecalis* まで抗菌域を拡大したことにある。

2. 本剤は、各科領域感染症に対して高い臨床効果と細菌学的効果を発揮し、本剤の抗菌特性が反映された成績が得られたものと考えられる。特に複雑性尿路感染症の比較試験において、*E. faecalis* に対する強い抗菌力が反映された成績が得られたものと考えられる。

3. これまで得られた基礎的および臨床的成績から、本剤は“各科領域における基礎疾患を有する患者の中等症以上の複数菌感染症に対して第一選択薬剤として位置づけられる。”

## 新薬シンポジウム IV: T-3761

## 抗菌力

## T-3761 の開発の経緯

山口恵三

東邦大学微生物学

成田弘和

富山化学工業総合研究所

ニューキノロン剤の臨床使用が増加するに従い、その有用性が広く認められるようになってきた。その一方で、より安全性の高いキノロン剤の開発や、静注適用の期待と合わせてキノロン剤耐性菌の増加に対する対策も求められている。T-3761 の発見は、ナリジクス酸 (NA) がマウス脳室内投与でほとんど痙攣発作死を起こさないこと、GABA 受容体結合阻害作用をほとんど示さないなどの興味ある性質を有することに着目したことに始まる。NA の化学構造上の特徴である 7 位の炭素-炭素結合を生かしながら、種々の検討を行ない、T-3761 を見出した。

T-3761 は OFLX よりもやや優れた抗菌活性を示し、殺菌的に作用すると共に、強い PAE を示した。他のニューキノロン剤に比べて各種動物における経口投与で、半減期が短いにもかかわらず高い血清中濃度と尿中濃度が得られると共に良好な炎症巣移行性を示し、各種実験感染症に対して十分な治療効果を示した。一方、正常な組織への移行性 (対血清中濃度比) は既存のキノロン剤と比べて低く、メラニン含有組織への移行性も低かった。ヒト血清中濃度にシミュレートしたモデルでの検討でも良好な殺菌効果を示した。また、OFLX で 24 時間後に再増殖した菌では耐性菌の出現が認められたものの、T-3761 群では耐性菌が出現しにくい傾向にあった。この理由として血清中半減期が短いことも一因と考えられた。

T-3761 はマウス脳室内投与時痙攣誘発作用が低く、かつ GABA 受容体結合阻害作用も弱かった。また光毒性試験も弱かったことから優れた安全性が期待された。

これらの結果を踏まえ、①幅広い抗菌スペクトル、強い抗菌活性、高い血清中濃度と尿中濃度が緑膿菌や肺炎球菌のようなキノロン剤低感受性株に対しての効果をどのように改善したか。②短い血清中半減期が耐性菌出現の抑制に寄与したか。③弱い痙攣誘発作用および弱い光毒性が副作用の軽減に寄与したか、が臨床でどのように反映したか注目される。

1. T-3761 は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示した。臨床分離株に対しては、好気性のグラム陽性菌に良好な抗菌力を示した。また好気性のグラム陰性菌の多くの菌種に対し、CPFX と同等以上の抗菌力を示した。嫌気性菌に対しても良好な抗菌力を示した。

2. T-3761 は短時間作用時強い殺菌効果を示した。高濃度、短時間作用時の PAE と殺菌力は、低濃度、長時間作用時に比べ強い効果を示した。ヒト血中濃度にシミュレートしたモデルでの *P. aeruginosa* に対する T-3761 の殺菌力は、高い血中濃度を反映して OFLX よりも強かった。

3. T-3761 は細菌由来の DNA gyrase の supercoiling 活性を強く阻害した。一方、仔牛胸腺由来 topoisomerase II に対する T-3761 の阻害活性は、OFLX、CPFX より弱かった。

4. マウス全身感染、呼吸器感染、尿路感染に対する T-3761 の治療効果のうち、グラム陽性菌の *S. aureus*, *streptococcus* spp. に対しては OFLX とほぼ同等かそれ以上であり、グラム陰性菌の *P. aeruginosa* に対しては比較薬剤中最も優れていた。

5. ラット背部皮下感染、Tissue cage 内感染、CMC ポーチ内感染系における T-3761 の治療効果は、高い血清中濃度を反映した良好な炎症巣移行性、および強い抗菌力を反映し、OFLX よりも優れていた。

## 呼吸・分布・代謝・排泄

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

1. T-3761 の 100~400 mg を経口投与した時の血中濃度推移は用量相関を示し、 $C_{max}$  は 0.94~4.51  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$  は 2.0~2.5 時間、尿中排泄率は 81.2~85.5% であった。また、食事により、吸収率に差異は認められなかった。

2. 反復投与による体内蓄積性は認められなかった。

3. OFLX と比較した時の血中濃度推移は、T-3761 の方が半減期が短いものの、高いピーク濃度を示した。

4. シメチジンの併用は T-3761 の吸収に影響を与えなかったが、制酸剤  $[\text{Al}(\text{OH})_3]$  との併用では吸収率の低下が認められた。

5. テオフィリンの体内動態には影響を与えなかった。

6. 高齢者およびCAPD患者では、 $T_{1/2}$ の延長とAUCの増加傾向が認められた。

7. 喀痰、唾液、汗、前立腺組織、胆汁、胆嚢組織、皮膚組織、女性性器組織、耳鼻咽喉科領域組織、眼科領域組織などへの良好な移行が認められた。髄液中への移行は低かった。

8. 各種動物においてT-3761は他のキノロン剤に比べ高い最高血中濃度を示した後、比較的速やかに血中及びメラニン含有組織を含む各種組織より消失した。

### 内科領域のまとめ

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

#### 一般臨床試験:

1. 内科領域感染症は458症例が集積され、33例を除く425例を解析対象症例とした。

2. 用法・用量においては1日投与量300 mg (分3) または600 mg (分3) が主であった。

3. 臨床効果は全体で81.9%の有効率であり疾患別では慢性気管支炎83.5%、気管支拡張症76.1%、肺炎87.1%の有効率であった。

4. 分離菌別細菌学的効果は全体では75.3% (119/158) の菌消失率であり、グラム陽性菌では74.0% (37/50)、グラム陰性菌では80.2% (65/81)、複数菌感染例においては63.0% (17/27) であった。

#### 用量検討試験:

1. 慢性気道感染症を対象としてT-3761 1日300 mg (分3) 投与群 (L群) および1日600 mg (分3) 投与群 (H群) と対照薬TFLX 1日450 mg (分3) 投与群 (C群) の3群で無作為割り付けによる群間比較試験を実施した。

2. 臨床効果では有効率は全体でL群75.8%、H群90.6%、C群82.8%でありH群が最も高かった。3群間に有意差は認められなかった。また慢性気管支炎単独ではL群81.5%、H群96.6%、C群80.8%でありH群が最も高く、3群間に有意差が認められた (H:  $p=0.049$ )。

3. 細菌学的効果では菌消失率はH群81.3%、C群77.8%、L群52.6%の順であったが、有意差は認められなかった。

4. 副作用は5例認められたが、各群における副作用項目と例数の偏りはみられなかった。臨床検査値異常は6例認められたが、各群の偏りはみられなかった。

5. 有用性は全体でH群87.5%、C群79.3%、L群69.7%の順でありH群が最も高かった。

6. 慢性気道感染症の治療のためのT-3761の臨床投

与量は1日600 mg (分3) が妥当であると考えられた。

### 泌尿器科領域のまとめ

熊澤 浄一

九州大学泌尿器科

#### 一般臨床試験:

1. 泌尿器科領域感染症401例が集積され、主治医判定による解析対象症例は332例で、UTI基準判定症例は289例であった。

2. 1日投与量は300 mg (分3) と600 mg (分3) が多かった。

3. 主治医判定による臨床効果の有効率は全体で87.7%であった。

4. UTI薬効評価基準による総合有効率は単純性膀胱炎100% (30/30)、複雑性尿路感染症82.2% (199/242)、急性前立腺炎100% (8/8)、慢性前立腺炎100% (4/4) であった。

5. 複雑性尿路感染症における1日投与量別有効率は300 mg (分3) が82.5% (85/103)、600 mg (分3) が79.0% (83/105) であった。

6. 複雑性尿路感染症における群別有効率は単独菌感染全体で87.3%であり、複数菌感染全体では71.4%であった。

7. 複雑性尿路感染症における細菌学的効果 (消失率) は89.5% (297/332株) であり、グラム陽性菌では83.1% (108/130株)、グラム陰性菌では93.6% (189/202株) であった。

#### 用量検討試験:

1. 非カテーテル留置の複雑性尿路感染を対象として、T-3761 1日300 mg (分3) 投与群 (L群) および1日600 mg (分3) 投与群 (H群) と対照薬OFLX 1日600 mg (分3) 投与群 (C群) の3群で、7日間投与による群間比較試験を実施した。

2. UTI薬効評価基準による総合有効率はL群83.9% (26/31)、H群89.3% (25/28)、C群76.9% (20/26) であり、L群とH群の間には差は認められなかった。

3. 細菌学的効果 (消失率) は、L群87.2% (41/47株)、H群89.7% (35/39株)、C群82.1% (32/39株) であり、L群とH群の間には差は認められなかった。

4. 副作用はL群とC群に各2例認められ、L群とH群の間には差は認められなかった。また、臨床検査値異常はC群にのみ1例発現した。

5. 複雑性尿路感染症に対する至適投与量は、総合有効率、細菌学的効果、安全性から1日600 mg (分3) が妥当であると考えられた。

## 比較試験:

1. 複雑性尿路感染症を対象として、T-3761 1日600 mg (分3) 投与群 (T群) と対照薬OFLX 1日600 mg (分3) 投与群 (O群) で比較試験を実施した。

2. 性別でT群に女性が多かった以外に患者背景にかたよりはなかった。

3. UTI薬効評価基準による総合臨床効果はT群は81% (96/119), O群72% (71/98) であり両群間に差は認められなかった。また、細菌尿、膿尿に対しても両群間に差は認められなかった。

群別有効率は単独菌感染群で、T群80% (49/61), O群84% (38/45) であり有意差は認められなかったが、複数菌感染群ではT群81% (47/58), O群62% (33/53) であり、T群が有意に高い有効率であった。(U,  $\chi^2$  検定)

4. 細菌学的効果では、T群85% (163/192株), O群77% (132/171株) の消失率で、グラム陽性菌ではT群81% (71/88株), O群74% (62/84株), グラム陰性菌ではT群88% (92/104株), O群80% (70/87株) の消失率で両群間に差は認められなかった。

5. 副作用は、T群に6例 (4.3%), O群に8例 (6.4%) 認められたが、重篤な副作用は認められず両群間に差は認められなかった。臨床検査値の異常変動はT群に7例 (5.6%), O群に3例 (2.8%) に認められたが、両群間に差は認められなかった。

6. 主治医による有効率 (著効+有効) はT群88% (105/119), O群76% (74/98) でT群が高い有効率であった。(  $\chi^2$  検定)

概括安全度 (安全+ほぼ安全) はT群98% (123/126), O群96% (109/114) で両群に差は認められなかった。

10 cmのアナログスケールによる有用性の判定の60 mm以上の有用率はT群87% (98/113), O群80% (78/97) で両群に差は認められなかった。

以上よりT-3761は複雑性尿路感染症に対しOFLXと同様、有用な薬剤であることが認められた。

## 外科系領域のまとめ

谷村 弘

和歌山県立医科大学消化器外科

1. 外科, 耳鼻咽喉科, 産婦人科, 皮膚科, 眼科の外科系5領域において782例が集積され, 83例を除外した699例を解析対象とした。

2. 主な投与量は1日300 mg (分3), 1日600 mg (分3) であった。

3. 臨床効果は領域別では, 外科84.8% (112/132),

耳鼻咽喉科81.0% (132/163), 産婦人科95.6% (152/159), 皮膚科86.4% (146/169), 眼科85.5% (65/76) であり, 全体で86.8% (607/699) の有効率であった。

4. 分離菌別細菌学的効果は, 領域別では外科89.4% (84/94), 耳鼻咽喉科79.4% (100/126), 産婦人科88.5% (85/96), 皮膚科71.3% (72/101), 眼科77.8% (35/45), 全体で81.4% (376/462) の菌消失率であった。分離菌別消失率は, グラム陽性菌で81.6% (164/201), グラム陰性菌で86.1% (68/79), 嫌気性菌91.9% (34/37), 複数菌感染75.2% (103/137) であった。

## 副作用まとめ

國井乙彦

帝京大学第二内科

1. 副作用は解析対象症例数1,597例中42例(2.6%)に認められた。領域別の発現率は, 内科4.5%, 泌尿器科1.5%, 外科0.7%, 耳鼻咽喉科2.6%, 産婦人科3.3%, 皮膚科2.3%であり, 眼科には認められなかった。

2. 副作用の主な症状は, 胃部不快感, 下痢等の消化器症状が25例(1.6%), 眩暈等の神経症状が9例(0.6%), 発疹等のアレルギー症状が6例(0.4%)であったが, 全て中等症以下であり, 重篤なものは認められなかった。

3. 投与量別では, 1日300 mg, 600 mg投与例がほとんどを占め, それぞれ2.7% (18/675), 2.7% (11/635) となり, 投与量と副作用発現頻度には相関性が認められなかった。

4. 臨床検査値異常は, 解析対象症例1,302例中74例(5.7%)に認められた。発現件数の主なものは, 好酸球の増多19件(1.67%), GOT上昇17件(1.3%)およびGPT上昇27件(2.07%)であった。

5. 年齢別の副作用および臨床検査値異常の発現頻度に偏りは見られず, 高齢者においては, 発現頻度が増加することはなかった。

## まとめ

小林宏行

杏林大学第一内科

## 一般臨床試験:

1. 総投与症例数1,641例中解析対象症例は1,456例であり, その有効率は85.6%であった。

2. 疾患群別臨床効果では呼吸器感染症82.0%, 尿路感染症88.0%, 外科領域感染症84.7%, 胆道感染症

81.8%，耳鼻咽喉科領域感染症 80.3%，産婦人科領域感染症 95.5%，浅在性化膿性疾患 85.8% および眼科領域感染症 85.5% の有効率であった。

3. 1日投与量別有効率は 200 mg (117/1,456 例) 投与例 86.3%，300 mg (615/1,456 例) 投与例 86.0%，400 mg (102/1,456 例) 投与例 88.2%，600 mg (582/1,456 例) 投与例 85.1% であった。

4. 細菌学的効果は、全体では 83.1% の菌消失率であり、グラム陽性菌単独感染では 80.4%，グラム陰性菌単独感染では 89.7%，嫌気性菌では 91.9% であった。また、複数菌感染では 76.2% であった。

5. 副作用は、解析対象症例 1,597 例中 42 例 (2.6%) に認められた。主な副作用の症状は、胃部不快感、下痢等の消化器症状が 25 例 (1.6%)，めまい等の神経症状が 9 例 (0.6%) であったが全て中等症以下であり、重篤なものは認められなかった。臨床検査値異常は、74 例 (5.7%) に認められた。その主なものは好酸球増多、GOT 上昇、GPT 上昇であった。

#### 用量検討試験:

##### 1. 内科

慢性気道感染症を対象に T-3761 1日 300 mg (分3) 投与群 (L 群) および 1日 600 mg (分3) 投与群 (H 群) と対照薬 TFLX 1日 450 mg (分3) 投与群 (C 群) の 3 群で群間比較試験を行った結果、臨床効果の有効率は L 群 75.8%，H 群 90.6%，C 群 82.8% であり 3 群間に有意な差は認められなかった。慢性気管支炎単独では L 群 81.5%，H 群 96.6%，C 群 80.8% であり、H

群が最も高く 3 群間に有意差が認められた (H: P = 0.049)。

細菌学的効果では菌消失率は L 群 52.6%，H 群 81.3%，C 群 77.8% であった。

副作用は 5 例、臨床検査値異常が 6 例に認められたが、各群の隔たりはみられなかった。

##### 2. 泌尿器科

複雑性尿路感染症を対象に T-3761 1日 300 mg (分3) 投与群 (L 群) および 1日 600 mg (分3) 投与群 (H 群) と対照薬 OFLX 1日 600 mg (分3) 投与群 (C 群) の 3 群で群間比較試験を行った結果、総合有効率は L 群 83.9%，H 群 89.3%，C 群 76.9% であった。

細菌学的効果では菌消失率は L 群 87.2%，H 群 89.7%，C 群 82.1% であった。

副作用は L 群に 2 例、C 群に 2 例認められ、臨床検査値異常は C 群に 1 例認められた。

#### T-3761 の臨床的プロフィール:

T-3761 の開発目標は従来のキノロン系抗菌剤の特徴である broad で強い抗菌力ということを背景に、さらに高い安全性を求めたものである。現在までの成績からは、これら当初の意図が臨床的にも十分反映されたものと考えられよう。したがって将来、感染症治療の場での応用が広く期待できることが示唆された。これらのことから、T-3761 は今後同系他剤との比較などを含めて、臨床領域での有意性や位置づけをさらに検討するに十分価値ある抗菌物質であるものと考えられた。