

## TMA-230 の前期臨床第II相試験成績

國井 乙彦<sup>1)</sup>・齋藤 厚<sup>2)</sup>・熊澤 淨一<sup>3)</sup>・荒田 次郎<sup>4)</sup>  
松田 静治<sup>5)</sup>・大石 正夫<sup>6)</sup>・馬場 駿吉<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>帝京大学第2内科\*

<sup>2)</sup>琉球大学第1内科

<sup>3)</sup>九州大学泌尿器科

<sup>4)</sup>岡山大学皮膚科

<sup>5)</sup>江東病院産婦人科

<sup>6)</sup>新潟大学眼科

<sup>7)</sup>名古屋市立大学耳鼻咽喉科

(平成7年2月8日受付・平成7年3月30日受理)

新しく開発された経口ペネム系抗生物質 TMA-230 を各科領域の細菌感染症を対象として、100 mg 1日3回投与を中心に、有効性・安全性を検討した。呼吸器感染症では、100 mg 1日2回から200 mg 1日3回投与を行った(1日投与量200~600 mg)。急性気管支炎では全例有効で、細菌性肺炎では90%に近い有効率が得られたが、慢性気道感染症での有効率は56.7%であった。また、細菌学的効果では主要起炎菌のうち *Staphylococcus aureus* や *Streptococcus pneumoniae* では80%以上の菌消失率であったが、*Haemophilus influenzae* に対しては9.1% (1/11) と低く、不十分な成績であった。尿路感染症および皮膚科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科領域感染症では100 mg 1日3回投与で満足できる臨床効果および細菌学的効果が得られた。自他覚的副作用発現率は13.2% (28/212) で、特に下痢・軟便、悪心・嘔吐など消化器症状の発現頻度が9.9% (21/212) と高かった。臨床検査値異常の発現頻度は8.0% (17/212) で、GOT, GPT, Al-P 上昇の肝機能異常が主なもので、すべて一過性的の変動であった。

**Key words:** TMA-230, 体内動態, 臨床試験

経口用β-ラクタム剤は、感染症治療剤として、1) 毒性が低いこと、2) 注射剤に比べて投与が簡単であるため通院による治療に使用することが可能であること、などの利点があり、広く使用されている。しかし、セフェム耐性の腸内細菌を含むグラム陽性菌および陰性菌の双方に強い活性を示すβ-ラクタム剤が存在しないため臨床効果の面ではまだ十分とは言えない。

TMA-230 は武田薬品工業株式会社で開発された、アセトキシメチルエステル型経口ペネム系抗生物質である (Fig. 1)。本剤は、腸管壁のエステラーゼにより分解され、活性本体である AMA-3176 となり、動物腸管から良好に吸収さ

れ、またペネム系抗生物質に作用するヒトの代謝酵素デヒドロペプターゼに安定である。AMA-3176 はセフェム耐性の腸内細菌を含む、グラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対し抗菌力を発揮することが確認された<sup>1)</sup>。

TMA-230 の各種毒性試験の結果では、特に問題となる所見は認められず、また、マウスでの実験的感染症に対して *in vitro* 活性を反映した優れた防御効果が認められた。

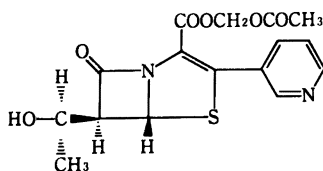
以上の成績を踏まえて健康成人男子志願者を対象とした臨床第I相試験が実施され、危惧すべき副作用が認められないこと、食後投与により薬効発現に十分な血中濃度が維持され、反復投与によっても蓄積性が認められないことが明らかになった<sup>2)</sup>

今回、我々は内科、泌尿器科、皮膚科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科領域の細菌感染症を対象として、TMA-230 の前期臨床第II相試験を実施し、有効性・安全性、至適用法・用量を予備的に検討したので、その成績を報告する。

## I. 対象および試験方法

### 1. 対象

対象は1992年11月から1993年9月までの期間に



Acetoxymethyl (+)-(5R, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-3-(3-pyridyl)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate

Fig. 1. Chemical structure of TMA-230.

Table 1-1. Collaborating clinics

## [Internal medicine]

Hokkaido University First Department of Medicine  
 Hokkaido University Second Department of Medicine  
 Hirosaki University Third Department of Internal Medicine  
 Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University Department of Respiratory Medicine  
 Seirei Mikatagahara Hospital Department of Respiratory Disease  
 Institute of Medical Science, University of Tokyo Department of Infectious Diseases  
 The Jikei University School of Medicine The Second Department of Internal Medicine  
 The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital The Department of General Internal Medicine  
 Kyorin University First Department of Internal Medicine  
 Institute of Medical Science, St. Marianna University  
 Teikyo University Department of Internal Medicine, Division 2  
 Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital Department of Internal Medicine  
 Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center Department of Respiratory Diseases  
 Nagoya City University First Department of Medicine  
 Kosai General Hospital Division of Respiratory Diseases  
 Nara Medical University Second Department of Internal Medicine  
 Tane General Hospital Department of Internal Medicine  
 Kawasaki Medical School, Department of Medicine Division of Respiratory Diseases  
 Kyushu University First Department of Internal Medicine  
 Kurume University Medical School First Department of Internal Medicine  
 Nagasaki University The Second Department of Internal Medicine  
 Imari Municipal Hospital Department of Internal Medicine  
 Nagasaki Municipal Hospital Adult Disease Center Department of Internal Medicine  
 Goto Central Hospital Department of Internal Medicine  
 Nagasaki Prefectural Adult Disease Center Tarami Hospital Department of Internal Medicine  
 Hokusho Central Hospital Department of Internal Medicine  
 Nagasaki University, Institute of Tropical Medicine Department of Internal Medicine  
 Oita Medical University Second Department of Internal Medicine  
 University of the Ryukyus First Department of Internal Medicine

## [Urology]

Kyushu University Department of Urology  
 Hara Sanshin Hospital Department of Urology  
 Kyushu Koseinenkin Hospital Department of Urology  
 Kitakyushu City Wakamatsu Hospital Department of Urology  
 Kyushu Rosai Hospital Department of Urology  
 Moji Rosai Hospital Department of Urology  
 Spinal Injuries Center Service of Urology  
 Beppu National Hospital Department of Urology  
 Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital Department of Urology  
 Kobe University Department of Urology  
 Yodogawa Christian Hospital Department of Urology  
 Akashi Municipal Hospital Department of Urology  
 Nishiwaki Municipal Nishiwaki Hospital Department of Urology  
 City Kasai Hospital Department of Urology  
 Hyogo Prefectural Kaibara Hospital Department of Urology  
 Takasago Municipal Hospital Department of Urology  
 Hyogo Prefectural Awagi Hospital Department of Urology  
 Mita & Terasoma Urological Clinic

## [Dermatology]

Okayama University Department of Dermatology  
 Okayama Saiseikai General Hospital Department of Dermatology  
 Okayama Red Cross Hospital Department of Dermatology  
 Okayama National Hospital Department of Dermatology  
 Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital Department of Dermatology  
 Okayama Industrial Hospital Department of Dermatology  
 Society Insurance Hiroshima Municipal Hospital Department of Dermatology  
 Takamatsu Red Cross Hospital Department of Dermatology

Table 1-2. Collaborating clinics

[Obstetrics and Gynecology]	
Koto Hospital	Department of Obstetrics and Gynecology
Juntendo University	Department of Obstetrics and Gynecology
[Ophthalmology]	
Niigata University	Department of Ophthalmology
Suibarago Hospital	Department of Ophthalmology
[Otorhinolaryngology]	
Nagoya City University Medical School	Department of Otorhinolaryngology
Nagoya City Higashi Hospital	Department of Otorhinolaryngology
Kasugai Municipal Hospital	Department of Otorhinolaryngology
Koseiren Atsumi Hospital	Department of Otorhinolaryngology

Table 1 に示した施設を受診した，感染症状が明確で，その程度が軽症ないし中等症の細菌感染症患者とした。

ただし，次の患者は対象から除外した。

- (1) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し，治験薬の薬効評価が困難な症例
  - (2) 重症感染症などで経口剤による治療が不相当と判断される症例
  - (3) 重篤な心，肝または腎機能障害を有する症例
  - (4)  $\beta$ -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のある症例
  - (5) 妊婦，授乳婦および妊娠している可能性のある症例
  - (6) 緑膿菌など本剤に非感受性の菌種による感染症で効果が期待しがたい症例
  - (7) 加齢により薬効評価が困難な，あるいは困難と予測される症例
  - (8) その他，治験担当医師が不相当と判断した症例
- なお，産婦人科領域では，乳腺炎症例において(5)の授乳婦のうち授乳を中止している場合は対象から除外することとした。

また，治験の開始にさきだち，あらかじめ患者または家族に治験薬および治験内容について説明し，自由意志による治験参加の同意を得た。

## 2. 投与量および投与方法

TMA-230 は 50 mg (力価表示，以下略) 錠または 100 mg 錠を用い，1 日量 150~600 mg を 1 日 2 回または 3 回に分けて 3~15 日間食後経口投与した。

## 3. 症状・所見の観察および臨床検査

基礎疾患，合併症および既往歴を調査するとともに，自他覚症状を原則として毎日観察し症例記録用紙に記録した。

臨床検査として，呼吸器感染症では胸部 X 線を撮影するとともに，全科にわたり CRP，赤沈，血液（赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，血小板数など），プロトロンビン時間，肝機能（GOT，GPT，Al-P，総ビリルビンなど），腎機能（BUN，血清クレアチニン）および尿（蛋白，糖，沈渣）などの検

査を実施した。

また，喀痰，尿などの培養による菌検索を実施した。なお，呼吸器感染症，産婦人科領域感染症および耳鼻咽喉科領域感染症の一部の患者で，血中ならびに喀痰や組織への薬物移行の検討のため，検体を採取し Bioassay 法で測定した。

## 4. 効果判定および安全性評価

臨床効果は，臨床症状，各種検査成績および胸部 X 線所見または尿所見などの改善度，原因菌の消長などをもとに総合的に判断し，「著効」，「有効」，「やや有効」，「無効」の 4 段階で評価した。なお，尿路感染症では UTI 薬効評価基準に準拠し，産婦人科領域では「著効」，「有効」，「無効」の 3 段階で評価した。

副作用は発現したすべての随伴症状のうち本剤投与との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された症状とした。

臨床検査値異常変動は，検査値異常のうち本剤投与との因果関係が「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された変動とした。

## II. 試験成績

### 1. 症例の内訳 (Tables 2, 3)

各領域の細菌感染症 219 例について検討した。

有効性評価対象例数は呼吸器感染症 69 例（急性気管支炎 11 例，細菌性肺炎 28 例，慢性気道感染症 30 例），尿路感染症 62 例（UTI 基準に合致した例数，単純性尿路感染症 16 例，複雑性尿路感染症 46 例），皮膚科領域感染症 14 例，産婦人科領域感染症 10 例，眼科領域感染症 14 例，耳鼻咽喉科領域感染症 14 例の計 183 例であった。

尿路感染症を除く有効性評価からの非採用理由は，対象外疾患，副作用のため中止および来院せずなどで，尿路感染症では投与前菌陰性，投与後菌検査なし，尿検査なしなど UTI 基準非合致例であった。全科では計 36 例が有効性評価から除外された。

安全性評価対象例数は，全科 212 例中 205 例で，非採用例数は 7 例，その理由は来院せず 4 例などであった。

有用性評価対象例数は，尿路感染症を除く 125 例中

Table 2. Case distribution

		Total	Respiratory infection	Urinary tract infection	Dermatological infection	Obstetrical/ gynecological infection	Ophthalmological infection	Otorhinolaryngological infection
Total no. of patients 219	clinical efficacy	evaluated	183	69	62	14	10	14
		excluded	36	9	20	3	1	2
	safety	evaluated	212	74	81	15	11	16
		excluded	7	4	1	2	0	0
	usefulness (137)	evaluated	125	70		14	10	16
		excluded	12	8		3	1	0

Table 3. No. of patients by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	
Respiratory infection	acute bronchitis	11
	bacterial pneumonia	28
	chronic respiratory tract infection	30
	subtotal	69
Urinary tract infection	uncomplicated pyelonephritis	1
	uncomplicated cystitis	15
	complicated pyelonephritis	3
	complicated cystitis	43
subtotal	62	
Dermatological infection	14	
Obstetrical/gynecological infection	10	
Ophthalmological infection	14	
Otorhinolaryngological infection	14	
Total	183	

Table 4. Background of the patients

Item	No. of patients	
Sex	male	82
	female	101
Age (yrs)	18~39	41
	40~49	18
	50~69	78
	70~84	46
Severity*	mild	41
	moderate	75
	severe	5
Underlying disease	absent	95
	present	88
Pretreatment with antibiotics	absent	163
	present	17
	unknown	3

\* except urinary tract infection (UTI)

113例で、非採用例数は12例であった。

## 2. 症例の背景

有効性評価対象症例183例の主要な背景因子をTable 4に示した。

年齢は50~69歳がもっとも多く、また、ほとんどが軽症ないし中等症の感染症で、本剤投与前の化学療法が有の症例が17例、無の症例が163例で、3例が不明であった。

## 3. 投与量および投与期間

各感染症別の投与量と投与期間をTable 5に示した。

呼吸器感染症では100 mg×2回、100 mg×3回、200 mg×2回および200 mg×3回投与を検討し、投与期間は8~14日間が多かった。

尿路感染症では主に100 mg×3回投与を検討し、一部の症例では50 mg×3回、200 mg×3回投与も行い、全例7日以内の投与であった。その他の領域では100 mg×3回投与を中心に検討し、投与期間は6~14日間が多かったが、産婦人科領域感染症では3~5日間が多かった。

## 4. 臨床効果

疾患別臨床効果をTable 6に示した。呼吸器感染症のうち急性気管支炎、細菌性肺炎では100% (11/11)、89.3% (25/28)の有効率が得られたが、慢性気道感染症の有効率は56.7% (17/30)であった。

尿路感染症では単純性は100% (16/16)、複雑性は80.4% (37/46)、合計で85.5% (53/62)の有効率であった。

その他の領域では眼科でやや有効1例、耳鼻咽喉科でやや有効、無効が各1例みられたほかは全例有効以上であった。

著効率は呼吸器感染症では10.1% (7/69)、尿路感染症では54.8% (34/62)、その他の領域では51.9% (27/52)であった。

1日投与量別臨床効果をTable 7に示した。呼吸器感染症では100 mg×3回が83.3% (30/36)、200 mg×3回が65.2% (15/23)の有効率であった。尿路感染症では100 mg×3回で87.0% (40/46)であった。その他の領域では100 mg×3回が93.2% (41/44)であった。全体では100 mg×3回が88.1% (111/126)、200 mg×3回が73.7% (28/38)であった。

Table 5. No. of patients by dosage and duration

Diagnosis	No. of patients	Daily dosage (mg×times)				
		50×3	100×2	100×3	200×2	200×3
Respiratory infection	69		3 ( 4.3)	36 (52.2)	7 (10.1)	23 (33.3)
Urinary tract infection	62	9 (14.5)		46 (74.2)		7 (11.3)
Dermatological infection	14			13		1
Obstetrical/gynecological infection	10			10		
Ophthalmological infection	14			8		6
Otorhinolaryngological infection	14			13		1
Total	183	9 ( 4.9)	3 ( 1.6)	126 (68.9)	7 ( 3.8)	38 (20.8)

Diagnosis	No. of patients	Duration (days)				
		3~5	6~7	8~10	11~14	15~19
Respiratory infection	69	6 ( 8.7)	8 (11.6)	29 (42.0)	15 (21.7)	11 (15.9)
Urinary tract infection	62	33 (53.2)	29 (46.8)			
Dermatological infection	14	2	2	6	4	
Obstetrical/gynecological infection	10	7	2	1		
Ophthalmological infection	14	2	8	3		1
Otorhinolaryngological infection	14	3	8	3		
Total	183	53 (29.0)	57 (31.1)	42 (23.0)	19 (10.4)	12 ( 6.6)

( ): %

Table 6. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)**
	excellent	good	fair	poor	
Respiratory infection					
acute bronchitis	1	10			11/ 11
bacterial pneumonia	5	20	1	2	25/ 28 (89.3)
chronic respiratory tract infection	1	16	4	9	17/ 30 (56.7)
subtotal	7	46	5	11	53/ 69 (76.8)
Uncomplicated urinary tract infection*	15	1			16/ 16
Complicated urinary tract infection*	19	18		9	37/ 46 (80.4)
Subtotal	34	19		9	53/ 62 (85.5)
Dermatological infection	9	5			14/ 14
Obstetrical/gynecological infection		10			10/ 10
Ophthalmological infection	7	6	1		13/ 14 (92.9)
Otorhinolaryngological infection	11	1	1	1	12/ 14 (85.7)
Total	68	87	7	21	155/183 (84.7)
Total except <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	67	82	5	15	149/169 (88.2)

\* By the criteria proposed by the Japanese UTI Committee

\*\* excellent + good/evaluated cases (%)

## 5. 原因菌別臨床効果

原因菌別臨床効果を Table 8 に示した。単独菌感染では *Staphylococcus aureus* 検出例の有効率は 100% (7/7), *Streptococcus pneumoniae* 90.9% (10/11) で、グラム陽性菌では 94.3% (33/35) の有効率であった。グラム陰性菌では *Escherichia coli* 90.5% (19/21), *Haemophilus influenzae* 40.0% (4/10) で、全体では 74.6% (44/59), 単独菌感染では 81.9% (77/94) であった。

複数菌感染での有効率は 82.9% (34/41) で、全体では 82.2% (111/135) であった。

## 6. 重症度別臨床効果

重症度別臨床効果を Table 9 に示した。軽症では 85.4% (35/41), 中等症では 84.0% (63/75) の有効率

であった。

## 7. 細菌学的効果

細菌学的効果を 1 日投与量別にして Table 10 に示した。グラム陽性菌では *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* 100%, *S. pneumoniae* 88.3% (10/12), *Enterococcus faecalis* 88.2% (15/17) で、全体では 91.1% (72/79) の菌消失率であった。

グラム陰性菌では *E. coli* 91.9% (34/37), *H. influenzae* 9.1% (1/11) で、全体では 70.8% (75/106) の菌消失率で、*Pseudomonas aeruginosa* を除外した菌消失率は 79.3% (73/92) であった。分離菌全体での菌消失率は 79.5% (147/185) で、*P. aeruginosa* を除外した場合は 84.8% (145/171) であった。

Table 7. Clinical efficacy by daily dose

Diagnosis	Daily dose (mg×time)					Efficacy rate (%)**
	50×3	100×2	100×3	200×2	200×3	
acute bronchitis		1/1	8/ 8		2/ 2	11/ 11
Respiratory bacterial pneumonia		1/1	13/ 14 (92.9)	3/3	8/10 (80.0)	25/ 28 (88.9)
infection chronic respiratory tract infection		0/1	9/ 14 (64.3)	3/4	5/11 (45.5)	17/ 30 (56.7)
subtotal		2/3	30/ 36 (83.3)	6/7 (85.7)	15/23 (65.2)	53/ 69 (76.8)
Uncomplicated urinary tract infection*	8/8		8/ 8			16/ 16
Complicated urinary tract infection*	0/1		32/ 38 (84.2)		5/ 7 (71.4)	37/ 46 (80.4)
Subtotal	8/9		40/ 46 (87.0)		5/ 7 (71.4)	53/ 62 (85.5)
Dermatological infection			13/ 13		1/ 1	14/ 14
Obstetrical/gynecological infection			10/ 10			10/ 10
Ophthalmological infection			7/ 8 (87.5)		6/ 6	13/ 14 (92.9)
Otorhinolaryngological infection			11/ 13 (84.6)		1/ 1	12/ 14 (85.7)
Total	8/9	2/3	111/126 (88.1)	6/7 (85.7)	28/38 (73.7)	155/183 (84.7)
Total except <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8/9	2/3	107/115 (93.0)	6/7 (85.7)	26/35 (74.3)	149/169 (88.2)

\* By the criteria proposed by the Japanese UTI Committee

\*\* excellent+good/evaluated cases (%)

Table 8. Clinical efficacy by causative bacteria

Causative bacteria		Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)**	
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2			7/ 7
		MRSA*		1			1/ 1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1	1		3/ 4
		Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	2	3			5/ 5
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	6	1		10/ 11 (90.9)
		<i>Enterococcus faecalis</i>		1			1/ 1
	Other GPB	3	3			6/ 6	
	subtotal	16	17	2		33/ 35 (94.3)	
	Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	17	2		2	19/ 21 (90.5)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1			2/ 2
		<i>Serratia marcescens</i>	2			2	2/ 4
		<i>Haemophilus influenzae</i>		4	1	5	4/ 10 (40.0)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3	1	3	3/ 7 (42.9)
Other GNB		8	6		1	14/ 15 (93.3)	
subtotal	28	16	2	13	44/ 59 (74.6)		
subtotal		44	33	4	13	77/ 94 (81.9)	
Polymicrobial infection	GPB+GPB	1	2			3/ 3	
	GPB+GNB	10	18		5	28/ 33 (84.8)	
	GNB+GNB	2	1	1	1	3/ 5	
	subtotal	13	21	1	6	34/ 41 (82.9)	
Total		57	54	5	19	111/135 (82.2)	
Total except <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		57	51	4	16	108/128 (84.4)	

\* Methicillin-resistant *S. aureus*

\*\* excellent+good/evaluated cases (%)

## 8. 薬物移行

呼吸器感染症の5例で初回投与時に血漿および喀痰中濃度を測定し、産婦人科領域感染症の5例および耳鼻咽喉科領域感染症の5例で組織移行性を検討した (Tables 11~13)。

喀痰中濃度は1例(No. 2)で投与後2時間に0.46 µg/mlと比較的高い濃度が検出されたが、その他の症例ではほとんどが0.06~0.07 µg/mlまたは測定下限未満

(<0.04 µg/ml) の低い濃度であった。

産婦人科領域では女性性器組織に投与後2~4時間で0.17~0.46 µg/gの濃度であった。

耳鼻咽喉科領域では100 mg投与後1.25時間で血漿中濃度は0.17 µg/ml、扁桃中濃度は検出限界以下であった(No. 1)。200 mg投与では1.50時間後に血漿で1.62~2.12 µg/ml、扁桃で0.44~0.64 µg/g(No. 2,3)、2.00時間後に血漿で1.27~1.54 µg/ml、扁桃で0.20 µg/g、

鼻茸で 0.44  $\mu\text{g/g}$  の濃度であった。(No. 4,5)。

### 9. 副作用および臨床検査値異常変動

副作用は来院しなかったため服薬が確認できなかった

Table 9. Clinical efficacy by severity

Severity	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%) <sup>*</sup>
Mild	2	33	2	4	35/ 41 (85.4)
Moderate	31	32	4	8	63/ 75 (84.0)
Severe	1	3	1		4/ 5
Total	34	68	7	12	102/121 (84.3)
Total except <i>P. aeruginosa</i>	33	65	5	10	98/113 (86.7)

Except UTI

\* excellent+good/evaluated cases (%)

追跡不能 4 例, 同意の撤回, 他抗菌薬併用, 対象外疾患各 1 例の計 7 例を除いた 212 例で評価した (Tables 14,15)。

自覚的副作用は, 212 例中 28 例にみられ, 発現率は 13.2% (28/212) で, 下痢・軟便などの消化器症状の発現頻度が 9.9% (21/212) と高かった。症状は, ほとんどが軽度であったが, 下痢, 頭痛の 2 例, 悪心, 腹部膨満感, 指の痛み・腫脹, 掻痒感の各 1 例の計 8 例で, 患者の希望もしくは治験担当医師の判断により投与が中止された。

臨床検査値異常変動は, 17 例にみられ, 発現率は 8.0% (17/212) であった。主なものは好酸球増多のほか GOT・GPT 上昇, Al-P 上昇などの肝機能障害で投与中止例はなく, ほとんど一過性のものであった。

Table 10. Bacteriological effect by causative organism and daily dose

Organism		Daily dose (mg×time)					Eradication rate (%)
		50×3	100×2	100×3	200×2	200×3	
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>			11/ 11			11/ 11
	MRSA			2/ 2			2/ 2
	<i>S. epidermidis</i>			4/ 4		2/ 2	6/ 6
	C.N.S.			6/ 8			6/ 8
	<i>S. pneumoniae</i>			6/ 8	2/ 2	2/ 2	10/ 12 (83.3)
	<i>E. faecalis</i>			12/ 14 (85.7)		3/ 3	15/ 17 (88.2)
	Other GPB	1/ 1		18/ 18		3/ 4	22/ 23 (95.7)
subtotal		1/ 1	0	59/ 65 (90.8)	2/ 2	10/11 (90.9)	72/ 79 (91.1)
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	7/ 8		23/ 24 (95.8)		4/ 5	34/ 37 (91.9)
	<i>K. pneumoniae</i>			4/ 4			4/ 4
	<i>S. marcescens</i>	0/ 1		3/ 3		1/ 2	4/ 6
	<i>H. influenzae</i>			0/ 3	0/ 1	1/ 7	1/ 11 (9.1)
	<i>P. aeruginosa</i>			1/ 11		1/ 3	2/ 14 (14.3)
	Other GNB			21/ 24 (87.5)	2/ 2	7/ 8	30/ 34 (88.2)
	subtotal		7/ 9 (77.8)	0	52/ 69 (75.4)	2/ 3	14/25 (56.0)
subtotal except <i>P. aeruginosa</i>		7/ 9 (77.8)	0	51/ 58 (87.9)	2/ 3	13/22 (59.1)	73/ 92 (79.3)
Total		8/10 (80.0)	0	111/134 (82.8)	4/ 5 (80.0)	24/36 (66.7)	147/185 (79.5)
Total except <i>P. aeruginosa</i>		8/10 (80.0)	0	110/123 (89.4)	4/ 5 (80.0)	23/33 (69.7)	145/171 (84.8)

Table 11. Plasma and sputum concentration (respiratory infection)

(AMA-3176 concentration, bioassay,  $\mu\text{g/ml}$ )

Dose	No.	Diagnosis	Sample	Administration time (h) <sup>*</sup>						Bacteriological effect	
				before	1	2	3	4	6		8
100 mg	1	chronic bronchitis	plasma		2.35	3.22	3.13	3.12	0.31	0.11	<i>H. influenzae</i> unchanged
			sputum	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
	2	chronic bronchitis	plasma		6.38	4.74	2.64	1.56	0.48	0.12	unknown
			sputum	ND	0.18	0.46	0.04	ND	ND	ND	
	3	chronic bronchitis	plasma	ND	1.82	2.17		2.82	1.23		unknown
			sputum	ND	ND				0.07		
	4	bronchiectasis	plasma	ND	1.30	2.42		0.86			<i>S. pneumoniae</i> eradicated
			sputum	ND	ND	0.06	0.07	0.07			
200 mg	5	bronchiectasis	plasma	-	-	-	-	-	-		<i>P. aeruginosa</i> decreased
			sputum	-	ND	-	-	-	ND		

ND: Not detected (<0.04  $\mu\text{g/ml}$ ), -: impossible, Blank: Not tested

なお、副作用や臨床検査値異常変動の発現率に用量依存性はみられなかった。

### III. 考 察

近年、グラム陽性菌および陰性菌の双方に強い抗菌力を示し、かつ、セフェム耐性の腸内細菌にも有効な経口

$\beta$ -ラクタム剤としてペネム系抗生物質の研究・開発が積極的に進められている。

そのうち fropenem は 1993 年 6 月, ritipenem acoxil は 1994 年 6 月に開催された第 41 回および第 42 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて報告され

Table 12. Plasma and tissue concentration (obstetrics & gynecology)

(Administration; 200 mg, AMA-3176 concentration, bioassay,  $\mu\text{g/ml}$ )

Case no.	1	2	3	4	5	
Time (h)	1.50	2.03	3.25	4.42	6.70	
Plasma	peripheral vein	0.40	1.56	1.47	0.63	0.15
	uterine artery	0.39	1.55	1.48	0.54	0.11
Tissue	oviduct	ND	0.27	0.41	0.15	ND
	ovary	ND	0.28	0.41	0.24	0.10
	endometrium	ND	0.46	0.17	0.19	ND
	myometrium	ND	0.30	0.18	0.11	ND
	cervix uteri	ND	0.31	0.32	0.12	ND
	portio vaginalis	ND	0.45	0.46	0.16	ND

Table 13. Plasma and tissue concentration (otorhinolaryngology)  
(AMA-3176 concentration, bioassay,  $\mu\text{g/ml}$  and g)

Dose	No.	Sample	Administration time (h)		
			1.25	1.50	2.00
100 mg	1	plasma	0.17		
		tonsil	ND		
200 mg	2	plasma		1.62	
		tonsil		0.64	
	3	plasma		2.12	
		tonsil		0.44	
	4	plasma			1.27
		tonsil			0.20
	5	plasma			1.54
		nasal polyp			0.44

Table 14. Adverse reactions

Item	No. of cases	Daily dose (mg $\times$ times)				
		50 $\times$ 3	100 $\times$ 2	100 $\times$ 3	200 $\times$ 2	200 $\times$ 3
Diarrhea	9 (4.3)	1	1	7 (4.9)		
Loose stool	5 (2.4)			3 (2.1)		2 (4.4)
Abdominal pain · Stomachache	2 (1.0)			2 (1.4)		
Nausea	2					2
Heart burn · Loss of appetite	2		2			
Abdominal distention	1 (0.5)					1 (2.2)
Headache	3 (1.4)		1	2		
Night sweating	1			1 (0.7)		
Pain of finger · Swelling	1					1
Tinnitus	1			1		
Skin rash	1			1		
Itching	1			1		
No. of patients (%)	28 (13.2)	1 (9.1)	3 (60.0)	17 (11.9)	0	6 (13.3)
No. of investigation	212	11	5	143	8	45

Table 15. Abnormal laboratory findings

Item	No. of cases	Daily dose (mg $\times$ times)				
		50 $\times$ 3	100 $\times$ 2	100 $\times$ 3	200 $\times$ 2	200 $\times$ 3
Eosinophil $\uparrow$	2 (1.0)		1	2 (1.4)		
Basophil $\uparrow$	1 (0.5)			1 (0.7)		
Monocyte $\uparrow$	1			1		
Atypical lymphocyte $\uparrow$	1			1		
GOT $\uparrow$	5 (2.4)	1		4 (2.9)		
GPT $\uparrow$	8 (3.8)	1		7 (4.9)		
AL-P $\uparrow$	3 (1.5)			3 (2.1)		
$\gamma$ -GTP $\uparrow$	1			1		
T. bil $\uparrow$	1			1		
BUN $\uparrow$	1			1		
No. of patients	17 (8.0)	1 (9.1)	1 (20.0)	15 (10.5)	0	0
No. of investigation	212	11	5	143	8	45



た<sup>3,4)</sup>。

今回我々は、各科領域の細菌感染症を対象としてエステル型経口ペネム剤 TMA-230 の前期臨床第II相試験を実施し、本剤の有効性、至適用法・用量および安全性を予備的に検討した。

その結果、本剤は尿路感染症、皮膚科領域感染症、産婦人科領域感染症、眼科領域感染症および耳鼻咽喉科領域感染症では本剤の 100 mg 1 日 3 回食後経口投与で従来の経口セフェム剤に匹敵する臨床効果と細菌学的効果を有することが示唆された。

呼吸器感染症については、100 mg 1 日 3 回投与または 200 mg 1 日 3 回投与により急性気管支炎は 100% (10/10)、細菌性肺炎では 87.5% (21/24) と高い有効率が得られたが、慢性気道感染症に対しては 100 mg 1 日 3 回投与で 64.3% (9/14)、200 mg 1 日 3 回投与で 45.5% (5/11) の有効率であった。また、細菌学的効果では、*H. influenzae* の消失率が 9.1% (1/11) と低いことが明らかになった。呼吸器感染症では 100 mg 1 日 2~3 回投与の検討を主に進めたが、100 mg 1 日 3 回投与の 33 例中 *H. influenzae* 検出例が 3 例あり、いずれも菌が存続したため、試験の後半では主に同菌検出例に対しては 200 mg 1 日 2~3 回投与に増量して検討を行った。しかし、1 日量を 400 mg~600 mg に増量しても *H. influenzae* は 8 例中 1 例で消失したのみであった。また、表には示していないが、1 日 2 回投与例では、投与後出現菌として *H. influenzae* が確認された例が 2 例あった。

呼吸器感染症の 5 例で喀痰中濃度を測定した結果では、1 例 (Table 11, 症例 No. 2) で *H. influenzae* に対する本剤の MIC 0.39  $\mu\text{g/ml}$  を超える濃度 (0.46  $\mu\text{g/ml}$ ) が得られたが<sup>5)</sup>、他の症例では 0.07  $\mu\text{g/ml}$  または測定下限未満 (<0.04  $\mu\text{g/ml}$ ) の低い濃度であった。

本剤の脱エステル活性体である AMA-3176 は酸性で安定な化合物であるが<sup>6)</sup>、喀痰中の pH は 7.0~8.0 と報告されており<sup>5,6)</sup>、このために AMA-3176 は喀痰移行後速やかに分解、不活化され低い濃度となり、*H. influenzae* に対して抗菌力を発揮するのに十分な濃度が維持されない可能性もあり、*H. influenzae* の存続した原因として本剤の喀痰中濃度が低いことが考えられた。

なお、本剤の MIC が  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  とより小さい *S. pneumoniae* 検出例では 0.07  $\mu\text{g/ml}$  と低い喀痰中濃度ではあったが、除菌された例があった (Table 11, 症例 No. 4)。ちなみに fropenem と ritipenem acoxil の *H. influenzae* に対する細菌学的効果は 67.8% (40/59)、80.6% (29/36) と報告されており<sup>3,4)</sup>、本剤より高かったものの最近の経口セフェム剤 cefcamate pivoxil の細菌学的効果 98.6% (71/72) に比べると低い成績であった。

安全性については本剤の自他覚的副作用の発現率は 13.2% (28/212) であり、下痢・軟便などの消化器症状の発現頻度が 9.9% (21/212) と高かった。

臨床検査値異常は 8.0% (17/212) にみられ、GOT・GPT 上昇が主なもので、ほとんどが軽度かつ一過性のものであった。

今回の成績では検討例数の少ない用量もあったが、副作用や臨床検査値異常の発現率に用量依存性はみられなかったものの、消化器症状の発現率が高かった。

以上に述べたように前期臨床第II相試験の成績から、本剤は 100 mg 1 日 3 回投与により尿路感染症など外科系感染症に対しては十分使用に耐え得る有効性を有することが明らかになった。しかし、呼吸器感染症に対しては今回の成績から 200 mg 1 日 3 回投与でも効果不十分な例があり、適応が限られる可能性があるため、さらに増量して検討するか、または喀痰移行性を高めるための何らかの工夫が必要であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 33rd ICCAC
- 2) TMA-230 参考資料 (武田薬品工業株式会社作成) (未発表)
- 3) 新薬シンポジウム SY 5555, 第 41 回日本化学療法学会総会。June 18, 1993, 東京
- 4) 新薬シンポジウム FC/TA-891, 第 42 回日本化学療法学会総会。June 10, 1994, 福岡
- 5) 中村清一, 山内富美子, 三上正志, 山中栄一, 長岡滋: 各種慢性呼吸器疾患患者における喀痰喀出困難度の程度と喀痰の性状に関する比較。呼吸 10: 1195~1199, 1991
- 6) 長岡 滋: 改訂喀痰学 12. IV. 痰の pH。中外医薬 38: 423~425, 1985
- 7) 新薬シンポジウム S-1108, 第 40 回日本化学療法学会総会。May 22, 1992, 名古屋

## TMA-230 early phase II study

Otohiko Kunii<sup>1)</sup>, Atsushi Saito<sup>2)</sup>, Joichi Kumazawa<sup>3)</sup>, Jiro Arata<sup>4)</sup>,  
Seiji Matsuda<sup>5)</sup>, Masao Ooishi<sup>6)</sup> and Shunkichi Baba<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Division 2, Teikyo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

<sup>3)</sup>Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

<sup>4)</sup>Department of Dermatology, Okayama University Medical School

<sup>5)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kohtoh Hospital

<sup>6)</sup>Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University

<sup>7)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School

TMA-230, a new oral penem antibiotic, was administered for infections in various departments at a dose of 300 mg t. i. d. mainly, and the clinical efficacy and safety were assessed. In respiratory tract infections 600 mg t. i. d. from 200 mg b. i. d. was administered. Although the efficacy rate was 100% for acute bronchitis and nearly 90% for bacterial pneumonia, it was 56.7% for chronic respiratory tract infection. The bacteriological effect was above 80% in *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, but it was 9.1% (1/11) in *Haemophilus influenzae*. In urinary tract infection, infections in the fields of dermatology, obstetrics and gynecology, ophthalmology and otorhinolaryngology, the clinical and bacteriological effects could be obtained at a dose of 300 mg t. i. d. The revelation rate of side effects was 13.2% (28/212), and these were mainly digestive symptoms of diarrhea, loose stool, nausea and vomiting, and headache. Abnormal changes in laboratory findings were observed in 8.0% (17/212), and were mainly liver dysfunction of elevations of GOT, GPT and AL-P. These abnormalities were all transient.