

【原著・臨床試験】

Ciprofloxacin 注射薬の後期第Ⅱ相臨床試験

小林 宏行^{1)a)}・原 耕平^{2)b)}・熊澤 浄一^{3)b)}・酒井 克治^{4)b)}¹⁾ 杏林大学医学部第一内科*²⁾ 長崎大学医学部第二内科 (現: 長崎大学名誉教授)³⁾ 九州大学医学部泌尿器科⁴⁾ 大阪市立大学医学部第二外科 (現: 田辺中央病院院長)

a) 代表世話人 (治験総括医師), 論文執筆者

b) 世話人

(平成9年6月20日受付・平成9年8月7日受理)

ピリドンカルボン酸系抗菌薬 ciprofloxacin (CPFX) 注射薬による中等症以上の内科, 泌尿器科, 外科領域感染症に対する有効性および安全性について検討した。投与量は 1 日 200 mg (分 2) または 400 mg (分 2) を 5~14 日間点滴静注し, 以下の成績を得た。

1) 総投与症例 77 例のうち, 有効性評価対象例は 70 例, 安全性評価対象例は 75 例であった。

2) 疾患別の臨床効果は, 呼吸器感染症 59.1 % (13/22 例), 尿路感染症 50.0 % (12/24 例), 外科領域感染症 61.9 % (13/21 例) の有効率であった。他剤無効例に対する有効率は 50.0 % (16/32 例) であった。1 日投与量別の有効率は, 1 日 200 mg 投与で 52.8 % (19/36 例), 400 mg 投与では 66.7 % (20/30 例) であった。

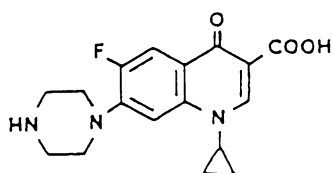
3) 細菌学的効果における菌消失率は, 全体で 70.7 % (58/82 株) であった。グラム陽性菌およびグラム陰性菌における菌消失率は, それぞれ 56.3 % (9/16 株), 74.2 % (49/66 株) であった。

4) 試験薬剤投与に起因すると考えられた副作用は, 5 例 (6.7 %) に 12 件認められ, 胸やけ・ショック症状, 痙攣・ショック症状, 注射部位の血管痛・発赤・かゆみ・動悸・胸苦しさ, 嘔気・頭痛, 胸部違和感 (胸痛) 各 1 例であった。臨床検査値異常は, 13 例 (17.6 %) に 27 件認められ, 肝酵素値の上昇が 9 例, 好酸球増多が 2 例などであった。

以上の成績から, CPFX 注射薬は, 中等症以上の各種感染症に対して, 1 日 400 mg の投与で有効性が期待された。しかし, 重篤な副作用としてショック症状が 2 例に認められたことから, 本薬の世界的な評価の動向を見きわめるまで, 本邦における臨床試験は中断すべきであると判断した。

Key words: ciprofloxacin 注射薬, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 外科領域感染症, 臨床試験

Ciprofloxacin (CPFX) はピリドンカルボン酸系の合成抗菌薬であり, その化学構造式を Fig. 1 に示す。本薬は, グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌までおよぶ広域抗



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$; Mol wt: 331.35

Fig. 1. Chemical structure of ciprofloxacin (CPFX).

菌スペクトルと強い抗菌力を有しており, すでに経口薬 (塩酸シプロフロキサシン) として開発が進められ, 各種感染症患者に高い臨床的有用性が確認されている¹⁻³⁾。しかしながら, 敗血症や院内感染による肺炎などの重症感染症患者, さらには経口投与不可能で他剤無効の感染症患者などの治療においては, 注射用製剤の開発が望まれていた。

ドイツ・バイエル社で開発された CPFX 注射薬は, 初めてのピリドンカルボン酸系注射用抗菌薬である。本注射薬の第Ⅰ相臨床試験^{4,5)}では, 健康成人男子に CPFX 50~200 mg の単回投与試験および 100~300 mg の 1 日 2 回 7 日間連続投与試験が終了し, 良好な忍容性が確認されている。本薬の 100 mg の 1 時間点滴静注, 200 mg の 1 時間および 2 時間

点滴静注, 300 mg の 2 時間点滴静注後の C_{max} (初回時) は, それぞれ 1.34 $\mu\text{g/ml}$, 1.89 $\mu\text{g/ml}$ および 1.67 $\mu\text{g/ml}$, 2.51 $\mu\text{g/ml}$ であり, 血中半減期 (β 相) はいずれも約 3 時間で, 投与量の約 60~70 % が未変化体として尿中に回収されている。また, 連続投与による蓄積性も認められていない。第 I 相臨床試験に引き続き行われた前期第 II 相臨床試験⁶⁾ では, 肺炎・肺化膿症をはじめとする中等症以上の呼吸器感染症および尿路感染症に対して, 1 日 200 mg (分 2) または 400 mg (分 2) の点滴静注の有効性および安全性が検討され, 他剤無効例などの難治性感染症における臨床的有用性が示唆された。

これらの成績をもとに, 今回, 我々は中等症以上の内科, 泌尿器科, 外科領域感染症に対する Ciprofloxacin 注射薬の有効性および安全性をさらに検討するため, 多施設共同による後期第 II 相臨床試験 (オープン試験) を実施したので報告する。

I. 対象および試験方法

本試験は, 内科領域 21 施設, 泌尿器科 20 施設および外科領域 13 施設 (Table 1) において 1987 年 5 月から 1987 年 11 月までの期間に実施された。

1. 対象

対象疾患は, 敗血症, 呼吸器感染症 (肺炎, 肺化膿性, 膿胸, 慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症 (感染時) など), 髄膜炎, 複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎, 膀胱炎), 外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染, 腹腔内感染症, 胆道感染症および産婦人科感染症とし, 感染症重症度は中等症以上の症例とした。なお, 複雑性尿路感染症例のうち, 「UTI 薬効評価基準 (第 3 版)」⁷⁾ 検討症例においては, 同基準の患者条件に合致するものを対象とした。

対象患者は, 性別を問わず, 16 歳以上の入院患者とした。ただし, 次のいずれかに該当する患者は対象から除外した。

- ① 症状がきわめて重篤で予後不良と思われる患者
- ② 重篤な心, 肝または腎機能障害を有する患者
- ③ てんかん等の痙攣性疾患, またはこれらの既往のある患者
- ④ 基礎疾患が重篤な患者
- ⑤ 妊婦, 授乳婦または妊娠している可能性のある婦人
- ⑥ ピリドンカルボン酸系の合成抗菌薬にアレルギーの既往のある患者
- ⑦ 本治療開始前に抗菌薬が投与されすでに症状の改善しつつある患者
- ⑧ その他, 主治医が本薬の投与対象として不適当と判断した患者

2. 患者の同意

試験開始にあたり, あらかじめ患者に試験内容を説明し, 参加の同意を口頭もしくは文書で得ることとした。患者が同意の能力を欠く場合には, これにかわ

て同意をなし得るもの (家族等) に説明し, その同意を得ることとした。

3. 試験薬剤

Ciprofloxacin 注射薬 100 mg (CPFX 注 100 と略): 1 バイアル 50 ml 中に CPFX 100 mg を含有する液状製剤。

Ciprofloxacin 注射薬 200 mg (CPFX 注 200 と略): 1 バイアル 100 ml 中に CPFX 200 mg を含有する液状製剤。

4. 投与方法および投与期間

1 回 CPFX 100 mg または 200 mg を 1 日 2 回点滴静注した。CPFX 注 100 もしくは 200 のバイアルを, 生理食塩水, 5 % ブドウ糖液またはその他の電解質液 200~500 ml のバイアルに連結管を用いて連結し, 少なくとも 1 時間以上かけて点滴静注した。

投与期間は, 原則として複雑性尿路感染症では 5 日間以上, 内科および外科領域では 7 日間以上とし, 14 日間を越えないこととした。

5. 併用薬剤

他の抗菌薬, テオフィリンおよびフェンブフェンの併用は行わないこととした。また, 副腎皮質ステロイド剤, γ -グロブリン製剤, 抗炎症剤, 解熱・鎮痛剤など, 臨床効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は, 原則として行わないこととした。

6. 検査・観察項目

1) 臨床所見

可能な限り次の臨床所見の経過を観察した。

(1) 敗血症

- ① 体温 (1 日の最高体温)
 - ② 白血球数, 血沈 (1 時間値), CRP
- ##### (2) 呼吸器感染症
- ① 体温 (1 日の最高体温)
 - ② 咳嗽: ++ (睡眠が障害される程度), +, -
 - ③ 喀痰量: +++ (50 ml/日以上), ++ (50~10 ml/日), + (10 ml/日未満), -
 - ④ 喀痰性状: P (膿性), PM (膿粘性), M (粘性)
 - ⑤ 呼吸困難: ++ (起坐呼吸程度), +, -
 - ⑥ 胸痛: +, -
 - ⑦ 胸部ラ音: ++, +, - (判定基準は主治医の判断による)

Table 1. Collaborating institutions

Department of Internal Medicine, Sapporo General Hospital of Japanese National Railways (JR Sapporo Hospital)
Department of Internal Medicine, Hokushin Hospital (Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital)
Department of Respiratory Diseases, Sapporo General Hospital of Japanese National Railways (JR Sapporo Hospital)
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University (Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)
Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine
Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital (Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center)
Department of Internal Medicine, Toyama Central Prefectural Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoya-Shi Koseiin Geriatric Hospital
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Sasebo Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Ryukyus
Department of Urology, Sapporo Medical College
Department of Urology, Akita University School of Medicine
Department of Urology, The Jikei University School of Medicine
Department of Urology, School of Medicine, Tokai University
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
Department of Urology, School of Medicine, Gifu University
Department of Urology, Fukui Medical School
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
Department of Urology, Kobe University School of Medicine
Mita Terasoma Urological Clinic
Department of Urology, Okayama University Medical School
Department of Urology, Okayama City Hospital
Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine
Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima
Department of Urology, Kochi Medical School
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
Department of Urology, Kitakyushu City Wakamatsu Hospital
Department of Urology, Kurume University School of Medicine
Department of Urology, Shakai-Hoken Kurume Daiichi Hospital
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
Department of Surgery, Keio University School of Medicine
First Department of Surgery, Nagoya City University School of Medicine
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital (NTT Tokai General Hospital)
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital
Department of Surgery, Momoyama Municipal Hospital of Osaka City
Department of Surgery, Osaka Municipal Sirokita Citizen's Hospital
Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital
Department of Surgery, Haruki Hospital
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University
First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University
Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University Medical School

Present: ()

- (4) 複雑性尿路感染症
- ① 体温
 - ② 自覚症状: 頻尿, 排尿回数, 排尿痛
 - ③ 尿沈渣: 白血球, 細菌 (鏡検) 等
 - ④ 細菌尿: 菌数の測定 (コ/ml)
- (5) 外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- ① 体温
 - ② 排膿, 疼痛, 局部熱感, 発赤, 腫脹, 硬結
 - ③ 白血球数など
- (6) 腹腔内感染症 (胆道感染症, 腹膜炎など), 産婦人科感染症

- ① 体温
- ② 腹部膨満, 圧痛, 筋性防御
- ③ 排膿, 疼痛, 局部熱感, 胆汁の性状
- ④ 白血球数, 血沈 (1 時間値), CRP など

2) 細菌学的検査

投与開始前, 投与中および投与後に細菌学的検査 (分離・同定) を実施し, 菌の消長を検討した。起炎菌は, 可能な限り株三菱油化メディカルサイエンスに送付し, MIC 測定を行った。

3) 臨床検査

原則として, 投与前および投与後に下記項目について検査を実施した。また, 投与中については可能な限り実施することとした。

血液検査: 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球像, 血小板数, プロトロンビン時間など

血液生化学検査: GOT, GPT, ALP, ビリルビン (直接, 間接, 総), LDH, γ -GTP, BUN, 血清クレアチニン, PSP, クレアチニンクリアランス, 血清電解質 (Na, K, Cl) など

尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, pH, 沈渣など (点滴終了直後の新鮮尿についても可能な限り尿中薬物結晶の有無および尿 pH を調査することとした)

その他: CRP, 血沈 (1 時間値), クームス試験 (直接, 間接) など

なお, 臨床検査値に異常変動が認められた場合には追跡調査を実施し, 基礎疾患や併用薬剤などを考慮し試験薬剤との因果関係について次の 5 段階で判定した。

①明らかに関係あり, ②多分関係あり, ③関係あるかもしれない, ④関係ないらしい, ⑤関係なし

4) 副作用

異常反応が出現した場合には, その症状の種類, 程度, 発現日, 転帰, 処置等について可能な限り詳細に調査し, 試験薬剤との因果関係を次の 5 段階で判定することとした。

①明らかに関係あり, ②多分関係あり, ③関係あるかもしれない, ④関係ないらしい, ⑤関係なし

7. 評価および判定

主治医が以下の項目について判定した。何らかの理由で判定できない場合は判定不能とした。また, 複雑性尿路感染症例のうち, 「UTI 薬効評価基準 (第 3 版)」検討症例においては同基準による効果判定も実施した。

1) 臨床効果

投与終了時に①著効, ②有効, ③やや有効, ④無効の 4 段階で判定した。

2) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長, 交代菌の出現の有無により, ①消失: 起炎菌が消失, または症状の著明な改善のため検査材料の採取が不可能となったもの, ②減少 (一部消失): 起炎菌が減少したもの, または複数菌感染症例において一部の起炎菌が消失したもの, ③菌交代: 起炎菌が一部の菌種または全部の菌種が消失したが, 投与後に異菌種が検出されたもの, ④不変: 起炎菌が減少しなかったもの, または増加したもの 4 段階で判定した。

3) 全般有用度

有効性と安全性を考慮し, ①非常に満足, ②満足, ③まずまず, ④不満, ⑤非常に不満の 5 段階で判定した。

II. 結 果

1. 症例構成および患者背景

総投与と症例数は, 内科領域 31 例, 泌尿器科 24 例および外科領域 22 例の計 77 例であった。有効性評価対象例は, 抗菌薬併用, 全身状態重篤, 副作用のため中止の各 2 例および他施設からの重篤な副作用例の報告のために投与を中止した 1 例の計 7 例を除いた 70 例であった。安全性評価対象例は, 全身状態重篤の 2 例を除く 75 例であり, 全般有用度評価対象例は, 有効性評価対象例に副作用のため中止した 2 例を加えた 72 例であった (Fig. 2)。

有効性評価対象例の患者背景を Table 2 に示す。男性は 40 例 (57.1%), 女性は 30 例 (42.9%) で, 年齢は 19 歳から 87 歳までに分布し, 60 歳以上の症例が全体の 2/3 以上を占めていた。疾患の内訳は, 敗血症が 3 例 (4.3%) で, 呼吸器感染症は肺炎・肺化膿症 8 例 (11.4%), 膿胸 1 例 (1.4%) および慢性気管支炎などの慢性気道感染症 13 例 (18.6%) の計 22 例であった。尿路感染症は複雑性尿路感染症が 20 例 (28.6%) で, その他, 慢性尿路感染症および前立腺炎の各 2 例 (2.9%) であった。外科感染症では, 胆道感染症 6 例 (8.6%), 腹膜炎など腹腔内感染症 5 例 (7.1%), 手術創の表在性二次感染 2 例 (2.9%) および蜂巣炎, 肛門周囲膿瘍各 1 例 (1.4%) であり, 産婦人科感染症が 6 例 (8.6%) であった。感染症重症度は, 軽症 5 例 (7.1%), 中等症 22 例 (31.4%), 重症 21 例 (30.0%), 不明 22 例 (尿路感染症) であり, 尿路感染症をのぞいた全体の 89.6% が中等症以上であった。基礎疾患「有」は 58 例 (82.9%) で, 試験薬剤投与前の抗菌

Table 2. Background data of patients assessed for clinical efficacy

Item		Total (%)
Sex	male	40 (57.1)
	female	30 (42.9)
Age (years)	19	1 (1.4)
	20-29	1 (1.4)
	30-39	6 (8.6)
	40-49	3 (4.3)
	50-59	11 (15.7)
	60-69	22 (31.4)
	70-79	18 (25.7)
	80-87	8 (11.4)
Diagnosis	Sepsis	3 (4.3)
	Respiratory tract infections	22 (31.4)
	Chronic respiratory tract infections	13 (18.6)
	Pneumonia, lung abscess	8 (11.4)
	Empyema	1 (1.4)
	Urinary tract infections	24 (34.3)
	Complicated urinary tract infections	20 (28.6)
	Others	4 (5.7)
	Surgical infections	15 (21.4)
	Biliary tract infections	6 (8.6)
	Intraabdominal infections	5 (7.1)
	Postoperative wound infections	2 (2.9)
	Others	2 (2.9)
	Gynecological infections	6 (8.6)
Severity	mild	5 (7.1)
	moderate	22 (31.4)
	severe	21 (30.0)
	unknown (in case of UTIs)	22 (31.4)
Underlying disease	no	12 (17.1)
	yes	58 (82.9)
Underlying disease	mild	2 (3.4)
	moderate	17 (29.3)
	severe	19 (32.8)
	unknown (in case of UTIs)	20 (34.5)
Preadministered with antibiotics	no	38 (54.3)
	yes	32 (45.7)
Daily dose (mg)	100×1	1 (1.4)
	100×2	36 (51.4)
	200×2	30 (42.9)
	changed	3 (4.3)*
Duration (days)	3- 4	2 (2.9)
	5	28 (40.0)
	6- 7	14 (20.0)
	8-14	22 (31.4)
	15-30	4 (5.7)

*100 mg×2×5 days and 200 mg×2×8 days
 100 mg×2×7 days and 200 mg×2×3 days
 200 mg×2×6 days and 100 mg×2×2 days

薬投与「有」は32例(45.7%)であった。1日投与量は、100 mg投与が1例(1.4%)、200 mg(分2)投与が36例(51.4%)、400 mg(分2)投与が30例(42.9%)で、200 mg(分2)から400 mg(分2)に変更された症例が2例、その逆が1例あった。投与期

間は、5日間が28例(40.0%)、6~7日間が14例(20.0%)、8~14日間が22例(31.4%)、15日間以上が4例(5.7%)あった。最長投与期間は200 mg(分2)投与で15日間、400 mg(分2)投与で30日間であった。

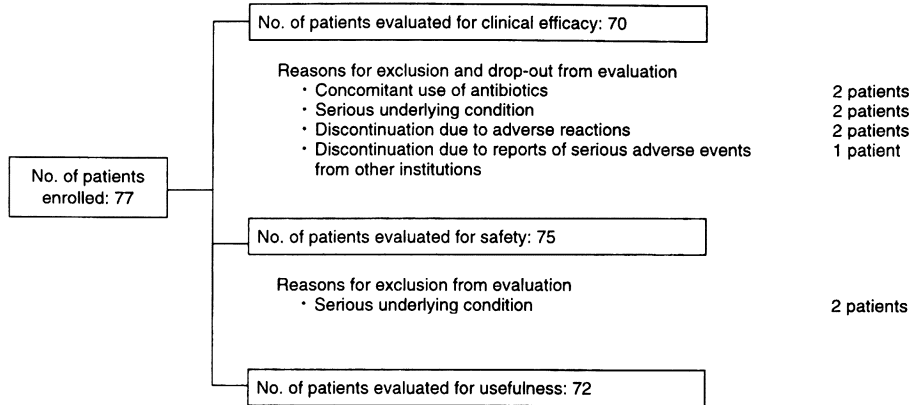


Fig. 2. Number of patients evaluated.

2. 臨床効果

疾患別臨床効果を Table 3 に示す。全疾患では、著効 13 例、有効 28 例、やや有効 13 例、無効 16 例で、有効率（有効以上）58.6%であった。疾患群別有効率は、呼吸器感染症 59.1%（13/22 例）、尿路感染症 50.0%（12/24 例）、外科感染症 73.3%（11/15 例）であり、産婦人科感染症では 6 例中 2 例が有効以上であった。主な疾患別では、慢性気道感染症 61.5%（8/13 例）、複雑性尿路感染症 40.0%（8/20 例）の有効率であり、肺炎・肺化膿症では 8 例中 4 例有効、胆道感染症では 6 例中 4 例有効以上、腹腔内感染症では 5 例中 4 例が有効以上であった。

1 日投与量別にみると、1 日 200 mg 投与で 52.8%（19/36 例）、400 mg 投与で 66.7%（20/30 例）であった（Table 4）。

他剤無効例に対する有効率は 50.0%（16/32 例）で、

主な直前治療薬は、セフェム系 47.1%（8/17 例）、ペニシリン系 4 例中 2 例有効以上、その他 4 例中 3 例有効以上、2 剤以上併用 6 例中 3 例有効であった（Table 5）。

複雑性尿路感染症例 20 例のうち、UTI 薬効評価基準評価対象例は 14 例であり、同基準により判定された総合臨床効果は、著効 1 例、有効 5 例、無効 8 例で、総合有効率 42.9%（6/14 例）であった。カテーテル非留置では有効率 60.0%（6/10 例）であり、カテーテル留置は 4 例で全例無効であった（Table 6）。

3. 細菌学的効果

投与前に分離された起炎菌の消長を Table 7 に示す。グラム陽性菌 16 株、グラム陰性菌 66 株の計 82 株が分離され、菌消失率はそれぞれ 56.3%（9/16 株）、74.2%（49/66 株）で、全体の菌消失率は 70.7%（58/82 株）であった。個々の起炎菌別にみると、グラ

Table 3. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Sepsis	3	1	2			3/ 3
Respiratory tract infections	22	1	12	5	4	13/22 (59.1)
Chronic respiratory tract infections	13	1	7	1	4	8/13 (61.5)
Pneumonia, lung abscess	8		4	4		4/ 8
Empyema	1		1			1/ 1
Urinary tract infections	24	7	5	4	8	12/24 (50.0)
Complicated urinary tract infections	20	6	2	4	8	8/20 (40.0)
Others	4	1	3			4/ 4
Surgical infections	15	3	8	1	3	11/15 (73.3)
Biliary tract infections	6	2	2		2	4/ 6
Intraabdominal infections	5	1	3	1		4/ 5
Postoperative wound infections	2		1		1	1/ 2
Others	2		2			2/ 2
Gynecological infections	6	1	1	3	1	2/ 6
Total	70	13	28	13	16	41/70 (58.6)

* (excellent + good)/no. of patients

Table 4. Clinical efficacy classified by daily dose

Diagnosis	Daily dose	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
Sepsis	400 mg	3	1	2			3/ 3
Respiratory tract infections	200 mg	5		2	3		2/ 5
	400 mg	15	1	8	2	4	9/15 (60.0)
	changed	2		2			2/ 2
Urinary tract infections	100 mg	1			1		0/ 1
	200 mg	16	5	3	1	7	8/16 (50.0)
	400 mg	7	2	2	2	1	4/ 7
Surgical infections	200 mg	9	1	6	1	1	7/ 9
	400 mg	5	2	2		1	4/ 5
	changed	1				1	0/ 1
Gynecological infections	200 mg	6	1	1	3	1	2/ 6
Total	100 mg	1			1		0/ 1
	200 mg	36	7	12	8	9	19/36 (52.8)
	400 mg	30	6	14	4	6	20/30 (66.7)
	changed	3		2		1	2/ 3

* (excellent + good)/no. of patients

Table 5. Clinical efficacy in patients who did not respond to preadministered with antibiotics

Preadministered with antibiotics	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Penicillins	4	1	1	1	1	2/ 4
Cephems	17	2	6	5	4	8/17 (47.1)
Quinolone	1				1	0/ 1
Others	4	1	2	1		3/ 4
Two antibiotics or more	6		3		3	3/ 6
Total	32	4	12	7	9	16/32 (50.0)

* (excellent + good)/no. of patients

Table 6. Overall clinical efficacy in complicated urinary tract infections according to UTI criteria

UTI group		No. of patients (% of total)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate* (%)
			excellent	moderate	poor	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	2 (14.3)			2	0/ 2
	group 2 (post prostatectomy)	1 (7.1)		1		1/ 1
	group 3 (upper UTI)	2 (14.3)	1	1		2/ 2
	group 4 (lower UTI)	4 (28.6)		2	2	2/ 4
	subtotal	9 (64.3)	1	4	4	5/ 9
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (14.3)			2	0/ 2
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (21.4)		1	2	1/ 3
	subtotal	5 (35.7)		1	4	1/ 5
Total		14 (100)	1	5	8	6/14 (42.9)

* (excellent + moderate)/no. of patients

ム陽性菌の大半は *Staphylococcus aureus* および *Enterococcus faecalis* で、それぞれ 7 株中 2 株、6 株中 5 株が消失した。グラム陰性菌では *Pseudomonas aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が 24 株と約 1/3 を占め、菌消失率は 50.0 % (12/24 株) であった。それ以外のグラム陰性菌の菌消失率は全体で

88.1 % (37/42 株) であった。

4. 安全性

安全性評価対象例は内科領域 29 例、泌尿器科領域 24 例および外科領域 22 例の計 75 例であった。

1) 副作用

試験薬剤投与に起因すると考えられた副作用は 5 例

(6.7%) に 12 件認められた (Table 8)。重篤な副作用として胸やけ・ショック症状、痙攣・ショック症状が各 1 例に認められた。その他、注射部位の血管痛・発赤・かゆみ・動悸・胸苦しさ、嘔気・頭痛、胸部違和感 (胸痛) 各 1 例であった。ショック症状が認められた 2 例の詳細を以下に示した。

症例 1 (T. K., 30 歳, 男): *P. aeruginosa* による

びまん性汎細気管支炎の診断のもとに、cefmetazole (CMZ) および netilmicin (NTL) にて治療開始したが発疹発現のため CMZ を中止し、piperacillin (PIPC) および NTL に変更した。しかしながら、効果不十分のため、CPFX 注 200, 1 日 2 回の点滴 (1 時間) を開始した。本薬投与開始 6 日目より点滴開始後に軽度の胸やけが発現していたが、点滴終了後に消失するため本

Table 7. Bacteriological response classified by causative organisms

Organism		No. of strains	eradicated	persistent	Eradication rate* (%)
GPB	<i>S. aureus</i>	7	2	5	2/7
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		1/1
	<i>S. mitis</i>	1	1		1/1
	<i>E. faecalis</i>	6	5	1	5/6
	<i>C. pseudodiphthericum</i>	1		1	0/1
subtotal		16	9	7	9/16 (56.3)
GNB	<i>M. catarrhalis</i>	2	2		2/2
	<i>E. coli</i>	7	5	2	5/7
	<i>Citrobacter</i>	3	3		3/3
	<i>Klebsiella</i>	9	7	2	7/9
	<i>Enterobacter</i>	5	4	1	4/5
	<i>S. marcescens</i>	4	4		4/4
	<i>Proteus</i>	3	3		3/3
	<i>M. morgani</i>	2	2		2/2
	<i>P. rettgeri</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	16	7	9	7/16 (43.8)
	GNF-GNR	8	5	3	5/8
	<i>H. influenzae</i>	4	4		4/4
	<i>Bacteroides</i>	2	2		2/2
subtotal		66	49	17	49/66 (74.2)
Total		82	58	24	58/82 (70.7)

*eradicated/no. of strains

GPB: gram-positive bacteria, GNB: gram-negative bacteria

GNF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

Table 8. Adverse reactions

	Total	Department			Daily dose			
		I. M.	urology	surgery	100 mg	200 mg	400 mg	changed
Total no. of patients evaluated for safety	75	29	24	22	1	37	33	4
No. of patients with adverse reactions (%)	5 (6.7)	5 (17.2)	0 (0)	0 (0)	0	2 (5.4)	2 (6.1)	1
Nausea	1	1						1
Heartburn	1	1					1	
Convulsions	1	1					1	
Headache	1	1						1
Redness	1	1				1		
Itching	1	1				1		
Shock	2	2					2	
Palpitation	1	1				1		
Chest distress	1	1				1		
Chest pain	1	1				1		
Vascular pain	1	1				1		
Total no. of adverse reactions	12	12	0	0	0	6	4	2

I.M.: internal medicine

薬による治療を継続していた。9 日目 (17 回目の投与時)、朝 9 時 15 分、点滴開始後 30 秒以内に気分不快、嘔気、胸内不快感が出現、点滴は直ちに中止された。歩行にてトイレに行き嘔吐後、トイレにて意識消失、呼吸困難、脈拍触知不可となった。酸素吸入にて改善せず、チアノーゼ出現、ノルアドレナリン、アドレナリンの投与にて血圧改善。同時に気管内挿管し、人工呼吸を開始、ドーパミン 20 μ g/kg/分、ハイドロコトロン 1 g 投与、acidosis 補正のため重曹投与、13 時 30 分には抜管、20 時には昇圧薬の投与を中止した。以降は恒常状態に復した。併用薬として塩酸クレンプテロール、セラペプチダーゼ、コランテルが投与されていた。本薬投与中止後、PIPC および NTL の併用を行ったが、3 日後の 7 月 26 日に発疹が出現したので、PIPC を中止し発疹は改善した。7 月 29 日に NTL に加え aztre-onam (AZT) を投与し、8 月 1 日に発疹が出現し、NTL および AZT を中止後発疹は消失した。8 月 4 日より NTL を再開し、8 月 8 日より発疹が出現し、NTL を中止した。CMZ、PIPC、AZT、NTL による発疹があることから患者における薬物アレルギーを生じやすい特異体質を背景に、今回のショック症状は本薬との関連が明らかであると考えられた。

症例 2 (T. I., 68 歳, 男): 約 2 か月前食道癌手術。その後気管・胃瘻形成し、肺炎・縦隔炎発症。喀痰中より *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, *S. aureus* が分離されていた。Ceftazidime (CAZ) および amikacin (AMK) にて 11 日間治療 (この間、瘻孔閉鎖術を施行し、縦隔にカニューレを挿入) したが肺炎は悪化したため、CPFX 注 200, 1 日 2 回の点滴 (1.5~2 時間) を開始した。3 回目の投与時、点滴開始約 1 時間後に右方共同偏視数秒あり、続いて 4~5 秒間の間代性痙攣が発生し、次いで血圧低下、呼吸停止。ただちに人工呼吸、心マッサージを行い、レスピレー

ターを装着し救急処置を実施したが死亡した。剖検にて気管・胃部瘻孔縫合部の縫合不全がみられた。本薬投与中の併用薬としてアボキナーゼ 6 万単位、メシル酸ガベキサート 2,000 mg/日が汎発性血管内血液凝固症候群のため使用されていた。基礎疾患が重篤な病態であるが、一応本薬点滴中に発生した現象であり、本薬との関連は多分ありと考えられた。

2) 臨床検査値異常

試験薬剤との因果関係が疑われる臨床検査値の異常変動は、13 例 (17.6%) に 27 件認められた (Table 9)。GOT, GPT などの肝酵素値の上昇が 9 例 (12.2%) ともっとも多く、その他好酸球増多など白血球像における変動が 3 例、尿中ウロビリノーゲンの異常 1 例であった。肝酵素値の上昇を投与量別にみると、1 日 200 mg 投与では 36 例中 3 例 (8.3%) に、400 mg 投与では 33 例中 6 例 (18.2%) に認められた。

3) ショック発現症例 (T. K.) の血清免疫学的検討

ショック発現症例 (T. K.) のショック発現翌日および 43 日経過後の血清を用いた免疫学的検討を順天堂大学医学部免疫学教室 (奥村 康教授) にて実施した。対照として、ペニシリンショック既往患者の血清および CPFX 注の第 I 相臨床試験の連続投与試験に参加した健常成人男子の保存血清を使用した。

(1) *In vitro* における抗体活性の検索

Bovine serum albumin (BSA, シグマ社) との結合比の異なるそれぞれ 4 種類の CPFX ならびに PIPC の抗原 (CPFX-BSA および PIPC-BSA) を用いて、血清中の IgG₁₋₄, IgM, IgA および IgE 抗体の活性を測定した。すなわち、CPFX, PIPC の濃度を 2 mg/ml にして、BSA の濃度を 10%, 1%, 0.1%, 0.01% に変えて混合し、24 時間放置後リン酸緩衝食塩水 (PBS) で透析したものをそれぞれ用いた。それらの抗原でそれぞれ 0.1 mg/ml の抗原濃度で 96 穴の ELISA 用プレ

Table 9. Abnormal laboratory findings

	Total	Department			Daily dose			
		I. M.	urology	surgery	100 mg	200 mg	400 mg	changed
Total no. of patients evaluated	74	28	24	22	1	36	33	4
No. of patients with abnormal findings (incidence %)	13 (17.6)	4 (14.3)	4 (16.7)	5 (22.7)	0	6 (16.7)	7 (21.2)	0
Eosinophil \uparrow	2		1	1		1	1	
Neutrophil \uparrow	1		1				1	
Basophil \uparrow	1			1		1		
GOT \uparrow	7	3	2	2		3	4	
GPT \uparrow	6	3	2	1		3	3	
γ -GTP \uparrow	3	2		1			3	
ALP \uparrow	3	1		2		1	2	
LDH \uparrow	3		1	2		1	2	
Urobilinogen \uparrow	1			1		1		
No. of abnormal findings	27	9	7	11	0	11	16	0

I. M.: internal medicine

ート（イムロンⅡ，ダイナテック社製）をコート後，洗浄メディウムで洗い，1:10 から倍数希釈した各種被験血清を1時間反応させた後洗浄し，ペルオキシダーゼを結合した各種モノクローナル抗体（抗 IgG₃，IgG₄，IgM，IgE/ヤマサ研究所，抗 IgG₁，IgG₂，IgA/マイルス社）1 μg/ml を30分間反応させ発色後，ELISA リーダーで測定した。

1%濃度のBSAと混合されたCPFX-BSAおよびPIPC-BSAを用いた成績を示した（Fig. 3）。ショック発現症例のショック発現翌日および43日経過後の血清では，CPFX-BSA，PIPC-BSAともに，IgG₁に属する抗体のみが微量ながら検出された。すなわち本症例血清中には，CPFX注射前に何らかの機点ですでにCPFXやPIPCと交叉反応を示す抗体が存在したことが示唆された。また，順天堂大学の内科受診患者でペニシリンショックの既往があり，かつCPFXの投与を受けたことのない患者血清においても，CPFXとPIPCともに反応するIgG₁抗体が存在することが判明した。アナフィラキシーの主役であるIgG₄およびIgEの活性は認められなかった。また，その他のIgG₂，IgG₃，IgM

およびIgA抗体の活性も認められなかった（成績表示せず）。

(2) *In vivo*による抗体活性の検索（受動皮膚アナフィラキシー反応試験）

IgE抗体活性をさらに鋭敏に検出するため，カニクイザル2匹の胸部皮膚を用いて，ショック発現症例およびペニシリンショック既往患者の血清を1:1より倍数希釈して感作し，24時間後CPFX-BSAを局所に注射して受動皮膚アナフィラキシー（PCA）反応の惹起を試みた。その結果，いずれの血清とも1:1の希釈倍率でもPCA陽性反応は認められなかった。なお，陽性対照として用いたヒトの抗ダニIgE抗体では1:1,000倍までPCA陽性反応を示した。

さらに，モルモットの皮膚を用いたPCA反応試験では，各種血清を希釈后感作し6時間後にCPFX-BSAならびにPIPC-BSAおよびエバンスブルーを静注してPCA反応を惹起したが，すべて陰性反応を示した。

5. 全般有用度

全般有用度評価対象例は，内科領域27例，泌尿器科23例および外科領域22例の計72例であった。このう

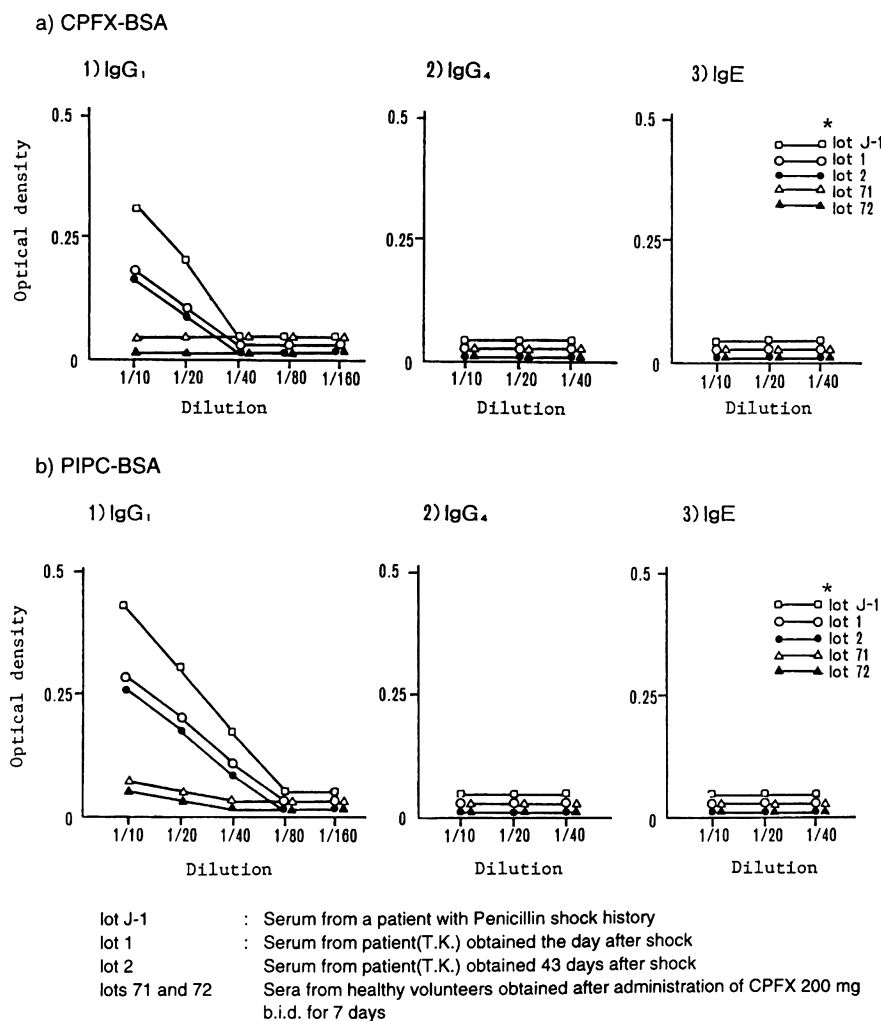


Fig. 3. Antibody activities against ciprofloxacin (CPFX)-BSA and piperacillin (PIPC)-BSA.

Table 10. Usefulness

Diagnosis	No. of patients	Usefulness						Usefulness rate* (%)
		very useful	useful	slightly useful	minimally useful	useless	indeterminate	
Sepsis	3	2	1					3/3
Respiratory tract infections	24	1	10	4	6	1	2	11/22 (50.0)
Urinary tract infections	24	8	6	2	8			14/24 (58.3)
Surgical infections	15	3	6	3	3			9/15 (60.0)
Gynecological infections	6	1		4	1			1/6
Total	72	15	23	13	18	1	2	38/70 (54.3)

* (very useful + useful) / (no. of patients - indeterminate)

ち、副作用のため中止した 2 例は、主治医により判定不能と判断された。全例での全般有用度は、非常に満足 15 例、満足 23 例、ますまず 13 例、不満 18 例、非常に不満 1 例で、有用率（満足以上）は 54.3 % (38/70 例) であった。疾患群別にみると、呼吸器感染症が 50.0 % (11/22 例)、尿路感染症が 58.3 % (14/24 例)、外科感染症が 60.0 % (9/15 例) の有用率で、産婦人科感染症では 6 例中 1 例が非常に満足であった。敗血症症例では、3 例とも満足以上であった (Table 10)。

III. 考 察

今回、前期第Ⅱ相臨床試験⁹⁾の成績を踏まえ、内科、泌尿器科、外科および産婦人科領域の中等症以上の感染症に対する ciprofloxacin (CPFX) 注射薬の有効性および安全性を検討するため、多施設共同による後期第Ⅱ相臨床試験を開始した (1987 年 5 月)。しかし、1987 年 7 月に重篤な副作用としてショック症状が 2 例に報告されたことから、本試験はとりあえず 1987 年 12 月中断された。中断までに集積された投与症例数は 77 例で、そのうち有効性評価対象例は 70 例であった。各感染症とも少数例での検討ではあったが、臨床効果での有効率は、呼吸器感染症 59.1 %、尿路感染症 50.0 %、外科領域感染症 61.9 % であった。1 日投与量別にみると、1 日 200 mg 投与では 52.8 %、400 mg 投与では 66.7 % と、かかる感染症に対して 1 日 400 mg 以上の投与が適していると考えられた。また、他剤無効例に対する有効率は 50.0 % (16/32 例) であった。

安全性評価対象例は内科領域 29 例、泌尿器科 24 例および外科領域 22 例の計 75 例であった。試験薬剤投与に起因すると考えられた副作用は、胸やけ・ショック症状、痙攣・ショック症状、注射部位の血管痛・発赤・かゆみ・動悸・胸苦しさ、嘔気・頭痛、胸部違和感 (胸痛) 各 1 例の計 5 例 (6.7 %) であった。

ショック発現症例のうち 1 例は、*P. aeruginosa* によるびまん性汎細気管支炎の症例で、CPFX 注 200 の 1 日 2 回点滴静注投与が行われ、17 回目 (9 日目) の投与開始直後にショック症状が発現したが、人工呼吸

および昇圧薬などの投与により恒常状態に復した。本症例は本試験薬剤による治療の前後に使用された抗菌薬 CMZ, PIPC, AZT および NTL すべてに対しても発疹が認められていた。

本症例のショック発現翌日および 43 日経過後の血清を用いて免疫学的検討を実施した。*In vitro* での抗体活性の検索では、CPFX および PIPC 抗原ともに活性を示す微量の IgG₁ 抗体が検出されたのみで、アナフィラキシーの主役である IgG₁ および IgE に属する抗体は検出されておらず、I 型アレルギーを示唆する所見は認められなかった。本症例は何らかの以前に受けた治療等により抗原に感作されており、血清中の IgG₁ に属する抗体が広く抗菌薬と交叉反応を示すことが判明した。しかしながら、本血清を用いた PCA 反応試験では陽性反応は認められず、これは抗体の量が微量のために通常の皮膚反応では検出されなかったものと推察された。元来、ヒトの IgG₁ の抗体はマスト細胞を効率よく感作しヒスタミン遊離を容易に促すことは知られていない。したがって、本症例のショック発現がすべて交叉反応を呈する IgG₁ 抗体によるものと断定することは困難であることから、他の非免疫学的機序も大きく関与していることが考えられた。

他の 1 例は、*P. aeruginosa*, *X. maltophilia* および *S. aureus* による肺炎・縦隔炎の症例であり、CPFX 注 200, 1 日 2 回投与が開始された。3 回目の点滴開始約 1 時間後に痙攣を伴うショック状態が発現し、救急処置にもかかわらず死亡した。剖検の結果、食道癌術後に施行された気管胃瘻孔形成およびその後の閉鎖術縫合部における縫合不全が確認された。また、本試験薬剤による治療中、汎発性血管内血液凝固症候群のためアボキナーゼおよびメシル酸ガベキサートが併用されており、本症例は感染症、基礎疾患ともに重症例と考えられた。かかる背景からみて、試験薬剤との関連性を明確に言及することはできないが、本薬点滴中に発生していることから、本薬により誘発されたものと判断した。

臨床検査値異常については、74 例中 13 例 (17.6 %)

に認められた。GOT, GPT などの肝酵素値の上昇が 9 例 (12.2%) と高率に認められ、特に 1 日 400 mg 投与症例での発現頻度は 18.2% (6/33 例) と 200 mg 投与の 8.3% (3/36 例) に比し高かった。その他の異常変動としては、好酸球増多などの白血球像における変動が 3 例、尿中ウロビリノーゲンの異常が 1 例であった。

Ciprofloxacin 注の前期第 II 相臨床試験および今回の臨床試験における検討症例を合わせて、本薬の安全性について検討した。総投与症例数は 225 例であり、そのうち安全性評価対象症例数は 220 例であった。本薬に起因すると考えられた副作用は 22 例 (10.0%) に 35 件認められた。その内訳は、発疹、皮疹などの過敏症状が 9 件 (4.1%)、消化器症状が 7 件 (3.2%)、血管痛、静脈炎などの注射部位の局所症状が 7 件 (3.2%)、痙攣 1 件を含む神経症状が 6 件 (2.7%) などであった。ショック発現は今回の臨床試験で認められた 2 例であった。1 日投与量別の副作用発現率をみると、1 日 200 mg 投与症例では 5.9% (6/101 例) であったのに対して、400 mg 投与症例では 13.6% (15/110 例) とほぼ 2 倍近い発現率であった。臨床検査値の異常変動については、216 例中 29 例 (13.4%) に 50 件認められた。肝酵素値の上昇が 15 例で 31 件と過半数を占めていた。次いで好酸球増多が 7 件であった。特に肝酵素値の上昇が認められた 15 例について、その 1 日投与量別の発現率をみると、1 日 200 mg 投与で 5.0% (5/100 例)、400 mg 投与で 9.3% (10/108 例) と副作用と同様に高用量での発現率が高かった。CPFX は、すでに経口薬として各種感染症に対して高い有効性と安全性が確認されており、本邦における経口薬 (主に 1 日 400 mg ~ 600 mg) により治療が行われた 2,575 例での副作用および臨床検査値異常の発現率は、それぞれ 3.0% および 3.7% であった¹⁾。軽症・中等症患者における経口薬での成績と直接比較はできないが、中等症以上の対象

入院患者で得られた静注薬の第 II 相臨床試験成績では、副作用および臨床検査値異常の発現頻度がかなり高くなることが示唆された。

以上の成績から、CPFX 注射薬は、中等症以上の各種感染症に対して、1 日 400 mg 以上の投与で有効性が期待されるが、過敏症状、神経症状などの副作用ならびに肝酵素値の上昇などの発現が懸念されるため、本薬の治療が必要とされる患者などに対象を限定して慎重に臨床試験を実施して行くべきであると考えられる。しかし、重篤な副作用としてショック状態が 2 例に認められたことから、当時本薬の開発が進められていた欧米での臨床試験成績を検討し、さらには本薬の世界的な評価の動向を見きわめるまで、本邦における臨床試験はとりあえず中断すべきであると判断され、1987 年 12 月中断された。

文 献

- 1) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I. BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 2) Burine J, Burnie R: Ciprofloxacin. *Drugs future* 9: 179~182, 1984
- 3) Daikos G K, Mashimo K: Ciprofloxacin Antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical evaluation. *Proceedings of a workshop held at the 14th international congress of chemotherapy, Kyoto, 1985*
- 4) 東 純一, 安永幸二郎, 上野一恵, 他: BAY q 3939 (注射用 Ciprofloxacin) の第 I 相臨床試験。基礎と臨床 31: 2433~2466, 1997
- 5) 東 純一, 安永幸二郎: 注射用 Ciprofloxacin (BAY q 3939) の 300 mg 点滴静脈内連続投与時における安全性および薬物動態学的検討。基礎と臨床 31: 2487~2501, 1997
- 6) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤浄一: Ciprofloxacin 注射薬の前期第 II 相臨床試験。日化療会誌 45: 820~832, 1997
- 7) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986

Phase II b study of injectable ciprofloxacin

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Kohei Hara²⁾, Joichi Kumazawa³⁾ and Katsuji Sakai⁴⁾

¹⁾ The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181, Japan

²⁾ The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University

³⁾ Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

⁴⁾ The Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

The efficacy and safety of injectable ciprofloxacin (CPFX), a pyridonecarboxylic acid derivative, were investigated in patients with moderate to severe infections in the fields of internal medicine, urology and surgery. Patients received 100 or 200 mg twice a day intravenously for 5 to 14 days in this study. The following results were obtained:

1) Out of the 77 cases enrolled, 70 were evaluated for efficacy and 75 for safety.

2) The clinical efficacy rate was 59.1% (13/22 cases) for respiratory tract infections, 50.0% (12/24) for urinary tract infections and 61.9% (13/21) for infections in the surgery field. In poor responders to preadministered with antibiotics, the clinical efficacy was 50.0% (16/32). The clinical efficacy classified by daily dose was 52.8% (19/36) in the 200 mg dosing group and 66.7% (20/30) in the 400 mg dosing group.

3) The elimination rate of causative organisms was 70.7% (58/82 strains) in total, in terms of bacteriological efficacy, being 56.3% (9/16) for gram-positive bacteria and 74.2% (49/66) for gram-negative bacteria.

4) Adverse reactions were noted in 5 cases (6.7%) with 12 events: 1 case each of heartburn · shock, convulsions · shock, vascular pain · redness · itching · palpitation · chest distress, nausea-headache and chest pain. Abnormal laboratory findings were noted in 13 cases (17.6%) with 27 events: 9 events of elevated liver enzymes, 2 of eosinophilia.

These results suggest that injectable CPFX can be expected to show efficacy in various moderate to severe infections with a daily dose of 400 mg. Considering the 2 shock cases noted as a serious adverse reaction, however, it was concluded that further investigation should be suspended in Japan until international evaluation of injectable CPFX is achieved.