

【原著・臨床試験】

外科・婦人科領域の重症あるいは難治性感染症における ciprofloxacin
注射薬の臨床的検討

相川 直樹^{1)a)}・佐々木淳一¹⁾・岩井 重富^{2)b)}・国松 正彦²⁾・古畑 久²⁾・渡辺 哲弥³⁾
 松山 秀樹⁴⁾・杉山 勇治⁴⁾・清水 武昭⁵⁾・品川 長夫⁶⁾#・真下 啓二⁶⁾#・真辺 忠夫⁶⁾
 石川 周⁷⁾・水野 章⁸⁾・岩井 昭彦⁸⁾#・松本 一明⁹⁾・保里 恵一⁹⁾・木下 博明¹⁰⁾
 久保 正二¹⁰⁾・田中 宏¹⁰⁾・上田 隆美¹¹⁾・藤本 幹夫¹²⁾・中谷 守一¹³⁾・岩佐隆太郎¹³⁾
 山崎 修¹⁴⁾・横山 隆¹⁵⁾・児玉 節¹⁵⁾・三好 信和¹⁶⁾・丸山 泰司¹⁶⁾・岸 明宏¹⁷⁾
 武澤 徹¹⁷⁾・松田 静治¹⁸⁾・岡田 弘二¹⁹⁾#・中田 好則²⁰⁾・奥村 次郎²¹⁾・小畑 義²²⁾
 遠藤 重厚^{23)b)}・斎藤 和好²³⁾・高橋 愛樹²⁴⁾・刑部 義美²⁴⁾・藤井 千穂²⁵⁾・福田 充宏²⁵⁾

¹⁾ 慶應義塾大学医学部救急部*, ²⁾ 日本大学医学部第三外科, ³⁾ 高島平中央総合病院外科,

⁴⁾ 板橋中央総合病院外科, ⁵⁾ 信楽園病院外科, ⁶⁾ 名古屋市立大学医学部第一外科 (*現: 名古屋市厚生院),

⁷⁾ 名古屋市立緑市民病院第二外科, ⁸⁾ 愛知県厚生連知多厚生病院外科 (*現: 三重県厚生連菰野厚生病院),

⁹⁾ 名古屋港湾福利厚生協会臨港病院外科, ¹⁰⁾ 大阪市立大学医学部第二外科, ¹¹⁾ 水野病院外科,

¹²⁾ 市立藤井寺市民病院外科, ¹³⁾ 大阪市立北市民病院外科, ¹⁴⁾ 大阪市立総合医療センター消化器外科,

¹⁵⁾ 広島大学医学部総合診療部, ¹⁶⁾ 呉共済病院外科, ¹⁷⁾ 加計町国民健康保険病院外科, ¹⁸⁾ 江東病院産婦人科,

¹⁹⁾ 京都府立医科大学産婦人科 (*現: 済生会吹田病院), ²⁰⁾ 京都第一赤十字病院産婦人科,

²¹⁾ 京都第二赤十字病院産婦人科, ²²⁾ 京都市立病院産婦人科, ²³⁾ 岩手医科大学高次救急センター,

²⁴⁾ 昭和大学藤が丘病院救急医学科, ²⁵⁾ 川崎医科大学救急医学第二

a) 治験総括医師, 論文執筆者 b) 症例検討委員

(平成9年6月20日受付・平成9年7月15日受理)

外科系の感染症のうち敗血症, 腹膜炎, 胆道感染症, 外傷・熱傷・手術創の二次感染および婦人科領域感染症の疾患において, 特に対象を重症あるいは難治性感染症に限定し, ciprofloxacin (CPF) 注射薬を CPF として 1回 300 mg を 1日 2回点滴静注し, 本剤の有効性, 安全性および有用性をオープン試験にて検討した。投与期間は 3~14 日間とした。本剤投与症例総数は 87 例であり, 疾患別では敗血症 4 例, 腹膜炎 22 例, 胆道感染症 11 例, 外傷・熱傷・手術創の二次感染 33 例, 婦人科感染症 13 例, その他 4 例であった。このうち, 有効性, 概括安全度, 有用性解析対象例はそれぞれ 74 例, 85 例, 74 例であった。臨床効果での有効率は腹膜炎 88.2 % (15/17 例), 胆道感染症 63.6 % (7/11 例), 外傷・熱傷・手術創の二次感染 90.6 % (29/32 例), 婦人科感染症 83.3 % (10/12 例), 敗血症 2 例中 2 例で, 全体では 85.1 % (63/74 例) であった。細菌学的効果における菌消失率は, 全体で 67.9 % (55/81 株) であった。副作用は 1 例 (1.2 %) に貧血が認められたが, 投与終了後に回復した。臨床検査値異常は 18 例 (21.2 %) に認められ, 主な所見は好酸球増多およびトランスアミナーゼ値の上昇であった。概括安全度での安全率は 80.0 % (68/85 例) で, 有用性での有用率は 83.8 % (62/74 例) であった。以上の成績から, 本注射薬は外科・婦人科領域の重症あるいは難治性感染症に対して臨床的有用性の高い薬剤であることが確認された。

Key words: ciprofloxacin 注射薬, 外科・婦人科領域, 重症・難治性感染症, 臨床的検討

Ciprofloxacin (以下 CPF) は, ドイツ・バイエル社で開発されたニューキノロン合成抗菌薬であり, グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, すでに経口剤として臨床的有用性が評価

されている¹⁻³⁾。一方, CPF 注射薬の開発は 1984 年から開始され, 中等症以上の細菌感染症を対象に前期第 II 相臨床試験⁴⁾, 引き続き後期第 II 相臨床試験⁵⁾ が実施された。しかし, 後期第 II 相臨床試験において随伴症状としてショック 2

例が報告されたことから、本注射薬の世界的な動向を見定めることなどを前提に本邦における臨床試験は一時中断された。その後、ドイツ、イギリス、米国をはじめとする欧米諸国では、本注射薬が許可・上市され、さらには多くの国際学会において本注射薬の臨床的有用性が報告され、安全性に関しても確立した評価が得られるに至った⁶⁻⁸⁾。これら国外における治療成績および本邦で得られている第Ⅱ相臨床試験成績、ならびに患者に対する risk-benefit-balance など総合的に考慮し、対象を重症および難治性感染症患者に限定して後期第Ⅱ相臨床試験を再開した。

再開後の重症および難治性感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験では、186 例が集積・評価された。本剤 400～600 mg/日が投与され、その臨床効果は全体で 70.6 % (108/153 例) の有効率であり、とりわけ外科的感染症を対象とした臨床試験での有効率は 86.0 % (43/50 例) であった。安全性に関しては、166 例中 11 例 (6.6 %) に副作用が、17 例 (10.4 %) に臨床検査値異常が認められたが、重篤なものはない。これらの成績から、かかる対象に対して本注射薬の有用性が示された⁹⁾。

今回、第Ⅲ相臨床試験の一環として、さらに症例を追加して外科系の重症あるいは難治性感染症患者に対する本剤の臨床的有用性を検討するため、300 mg × 2/日でのオープン試験を実施したので報告する。

なお、本治験は各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、平成 2 年 10 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して実施した。

I. 対象および試験方法

1. 対象疾患ならびに患者条件

1994 年 10 月より 1996 年 3 月の期間中に、全国 27 医療施設において本治験を実施した。これらの施設において入院治療した下記の外科・婦人科領域の重症あるいは難治性感染症患者を対象とした。

- (1) 敗血症、感染性心内膜炎
- (2) 腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎
- (3) 外傷・熱傷・手術創などの二次感染
- (4) 子宮旁結合織炎 (骨盤死腔炎を含む)、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍

選択基準として、年齢は 20 歳以上、性別は問わないが、急性期 (急性増悪を含む) の重症感染症患者、あるいは他抗菌薬が無効などの難治性感染症患者のうち、治験担当医師が本剤による治療を必要と判断した患者とした。

ただし、次のいずれかの項目に該当する場合には、対象から除外した。

- ① 重篤な基礎疾患・合併症を有し、薬効評価に不適と考えられる症例
- ② 高度な心、肝または腎機能障害を有する症例
- ③ てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある症例

④ 既往の脳障害 (脳卒中、頭部外傷、開頭手術など) のため易痙攣性が予想される症例

⑤ キノロン系合成抗菌薬にアレルギーまたは副作用の既往のある症例

⑥ 皮膚反応陽性の症例

⑦ 高齢のため全身状態が重篤な症例

⑧ 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人

⑨ 本治験開始前に抗菌薬が投与され、すでに症状が改善しつつある症例

⑩ キノロン系合成抗菌薬に無効で、治験薬の効果が期待できない症例

⑪ 術後の明らかな縫合不全のある症例

⑫ その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

2. 患者の同意

本治験の開始にさきだち、治験担当医師は説明文書に基づいて患者または患者が同意能力を欠くと判断された場合はそれに代わって同意を成し得るもの (法定代理人等) に、治験の目的および方法、予想される効果および副作用、当該疾患に対する他の治療法の有無およびその内容、患者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと、患者が治験への参加に同意した場合でも随時撤回できること、その他、患者の人権保護に関し必要な事項について十分説明を行い、治験の参加についてその自由意志による同意を原則として文書にて得た。やむを得ず口頭により同意を得た場合は、その同意に関する記録を診療録 (カルテ) などに残した。

3. 治験薬剤

治験薬として、バイエル薬品株式会社より供与された CPFIX 注射薬 (Lot No. LC 071) を使用した。本剤は 1 バイアル 150 ml 中に CPFIX として 300 mg を含有する液状製剤である。

4. 投与方法および投与期間

投与方法は下記のいずれかの方法にて CPFIX 1 回 300 mg を 1 日 2 回点滴静注とした。なお、1 回の点滴時間は原則として 1 時間とした (30 分以内は避けることとした)。

1) CPFIX 注射薬のバイアルに、生理食塩液、5 % ブドウ糖液またはその他の電解質液を 100 ml 加えて希釈し投与する (直接希釈)。

2) CPFIX 注射薬のバイアルを、生理食塩液、5 % ブドウ糖液またはその他の電解質液 100～200 ml のバイアルに添付の輸液セット (Y 型) で連結して投与する (輸液セット使用)。

投与期間は 3～14 日間とした。なお、患者または法定代理人等の同意取得後、皮膚反応試験 (皮内反応試験もしくはプリックテストのいずれか一方) を必ず実施し、陰性であることを確認した。ただし、次のよう

な場合には、治験担当医師の判断により投与を中止してよいこととした。

① 患者または法定代理人等から治験薬の投与中止の申し出があった場合（同意の撤回を含む）

② 症状が治癒もしくは改善し、投与継続の必要性がなくなった場合（終了）

③ 治験薬の効果が期待できず、無効と判断された場合（この場合、3日間以上の投与した後に判断することが望ましいとした）

④ 随伴症状、臨床検査値の異常変動が認められ、継続投与が好ましくない場合

⑤ 対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合

⑥ その他、治験担当医師が投与継続を不適当と判断した場合

5. 併用薬剤

治験期間中は、他の抗菌薬の併用（マクロライドの少量長期投与も含む）やテオフィリン、フェンブフェンおよびケトプロフェンとの併用は禁止し、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用も可能な限り避けることとした。また、副腎皮質ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤、抗炎症薬、解熱鎮痛薬など、臨床効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤の新たな併用も禁止した。治験開始以前よりすでに薬剤が使用されている場合は、その薬剤の種類、用法・用量を治験薬投与期間は可能な限り変更しないこととした。なお、やむを得ずこれら薬剤の投与が行われた場合、薬剤名、用法・用量などについて調査表に記載した。

6. 観察・検査項目および実施時期

1) 患者背景

患者イニシャル、カルテ番号、性別、年齢、体重、感染症診断名（重症度、病型）、基礎疾患、合併症（重症度）、現病歴、既往歴、薬剤アレルギー・過敏症等既往歴、治験薬投与以前の特記すべき手術・外科的処置、治験薬投与直前および直後の化学療法（薬剤名、投与方法、投与量、投与期間、効果）などについて調査表に記載した。

2) 投与状況

治験薬投与開始から終了までの1日投与回数、投与日数、希釈方法および点滴時間などを記載した。なお、投与が不規則の場合には、その投与状況を詳細に記載することとした。

3) 臨床症状

臨床症状・所見は可能な限り連日観察し、少なくとも投与開始日、投与開始3日後、7日後、14日後には必ず観察することとした。また、投与14日未満で中止した場合も中止時点で必ず観察することとした。

各疾患毎の判定基準は以下の通りとした。

① 敗血症、感染性心内膜炎

・体温: 1日4回測定する（実測値）、解熱後は1日2回以上測定

・悪寒・戦慄、脱力感: ◎（高度から増悪した場合）、+++（高度）、++（中等度）、+（軽度）、-（なし）の5段階

② 腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎

・体温: 1日4回測定する（実測値）、解熱後は1日2回以上測定

・腹水/胆汁の性状

・排膿/腹水量

・腹部膨満/鼓腸、疼痛、圧痛、筋性防御: ◎（高度から増悪した場合）、+++（高度）、++（中等度）、+（軽度）、-（なし）の5段階

③ 外傷・熱傷・手術創などの二次感染

・体温: 1日4回測定する（実測値）、解熱後は1日2回以上測定

・自発痛、圧痛、局所熱感、発赤、腫脹、排膿: ◎（高度から増悪した場合）、+++（高度）、++（中等度）、+（軽度）、-（なし）の5段階

④ 子宮旁結合織炎（骨盤死腔炎を含む）、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍

・体温: 1日4回測定する（実測値）、解熱後は1日2回以上測定

・分泌物の性状

・分泌量、下腹部痛、腹部からの圧痛、内診圧痛、ダグラス窩圧痛: ◎（高度から増悪した場合）、+++（高度）、++（中等度）、+（軽度）、-（なし）の5段階

なお、その他の症状があれば、具体的に記載することとした。

4) 臨床検査

臨床検査などの検査項目および臨床検査時期を Table 1 に示す。経過中、臨床上有意な異常値が認められた場合には、正常値または投与開始時の値に復するまで可能な限り追跡調査を行い、治験薬との因果関係を、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: 関係なしの5段階で判定し、因果関係が1, 2, 3のものについては臨床検査値異常とした。異常変動についての判定は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹⁰⁾（以下化学療法学会基準）を参考にして行った。

5) 細菌学的検査

細菌学的検査（細菌の分離・同定、菌数測定）は可能な限り各施設において実施し、起炎菌ないし交代菌と推定される菌株もしくは検査材料を三菱化学ビーシーエルに送付し、集中検査（再同定およびMIC測定）を行った。MIC測定は日本化学療法学会標準法（ 10^6 CFU/ml）¹¹⁾に従って実施した。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

| Item | | Before | Day 3 | Day 7 | Day 14 (or end of treatment) | |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------------|-------|-------|---------------------------------|---|
| Bacteriological examination | | ● | ● | ● | ● | |
| Blood analysis | RBC | ● | ○ | ● | ● | |
| | Hb | ● | ○ | ● | ● | |
| | Ht | ● | ○ | ● | ● | |
| | WBC | ● | ● | ● | ● | |
| | Differential WBC count | ● | ● | ● | ● | |
| | Platelet | ● | ○ | ● | ● | |
| | ESR (1 h value) | ● | ● | ● | ● | |
| Biochemical analysis | s-GOT | ● | ○ | ● | ● | |
| | s-GPT | ● | ○ | ● | ● | |
| | AL-P | ● | ○ | ● | ● | |
| | Bilirubin (direct, total) | ● | ○ | ● | ● | |
| | LDH | ● | ○ | ● | ● | |
| | γ-GTP | ● | ○ | ● | ● | |
| | Total protein | ● | ○ | ● | ● | |
| | Albumin | ● | ○ | ● | ● | |
| | BUN | ● | ○ | ● | ● | |
| | Serum creatinine | ● | ○ | ● | ● | |
| | Serum electrolytes (Na, K, Cl) | ● | ○ | ● | ● | |
| | Blood glucose (fasting) | ● | ○ | ● | ● | |
| | CRP | ● | ● | ● | ● | |
| Urinalysis | Protein, Glucose, Urobilinogen | ● | ○ | ● | ● | |
| | pH | ● | ○ | ● | ● | |
| | Sedimentation ¹⁾ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| Others | Coombs' test (direct, indirect) | | ○ | | ○ | |
| | Blood gas ²⁾ | PaO ₂ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | PaCO ₂ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | pH | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | | base excess | ○ | ○ | ○ | ○ |

●: Indispensable, ○: To be examined as often as possible

1) Performed if proteinuria is present

2) Performed if abnormality is found before treatment

臨床症状の観察，臨床検査，細菌学的検査については，所定の日に実施できない場合には前日または翌日に実施することとした。

6) 随伴症状

治験薬投与開始以降に随伴症状が発現した場合には，その症状，程度，発現日，治験薬投与変更の有無，処置，症状の経過，消失日などについて詳細に調査し，症状の程度は前述の化学療法学会基準を参考として，1: 軽度，2: 中等度，3: 重度の3段階で判定した。追跡調査は原則として症状が消失するまで行うこととし，治験薬との因果関係は，患者の状態，既往歴，併用薬，投薬と発症との時間的な関係等を勘案して，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: 関係なしの5段階で判定し，因果関係が1, 2, 3のものについては副作用とした。

7) 体液中濃度の測定

可能な患者においては，本剤投与後に検体を採取し，体液中 CPF_X 濃度を HPLC 法¹²⁾にて測定した。

7. 効果判定

1) 治験担当医師による検討

投与終了時（途中中止の場合はその時点）に，担当医師は同一施設内の1名以上の医師と協議し，以下の項目の判定を行った。

(1) 臨床効果

臨床症状，検査所見等の推移をもとに，1: 著効，2: 有効，3: やや有効，4: 無効の4段階または5: 判定不能で判定した。

(2) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長，投与後出現菌の有無および検査材料の推移をもとに，1: 消失，2: 減少・一部消失，3: 菌交代，4: 不変の4段階，または5: 判定不能で判定した。

(3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常変動の有無，程度等を考慮して，1: 安全である（副作用，臨床検査値の異常変動なし），2: ほぼ安全である（副作用，臨床検査値の

異常変動はあったが、無処置で投与継続), 3: 安全性に疑問あり (副作用, 臨床検査値の異常変動があり, 処置の実施にて投与継続), 4: 安全とはいえない (副作用, 臨床検査値の異常変動があり, 投与を中止, または中止すべきであった) の 4 段階, または 5: 判定不能で判定した。

(4) 有用性

臨床効果, 細菌学的効果および概括安全度を勘案して, 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, または 6: 判定不能で判定した。

2) 症例検討委員会による検討

個々の症例について, 診断名, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 随伴症状, 臨床検査値の異常変動, 概括安全度および有用性について治験担当医師による判定ならびに症例の採否が検討された。このうち, 疑義が生じた場合は, 治験担当医師との意見交換を行い, 最終的な評価を決定した。

8. 症例の取り扱い

不完全症例は症例検討委員会で「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」¹³⁾による不適格例, 中止, 脱落, 処置違反, 処置不遵守の分類で検討し, 取り扱いを決定した。

9. 解析方法

有効性に関する主要評価項目は, 臨床効果および細菌学的効果として集計・解析を行った。さらに安全性 (副作用, 臨床検査値異常の発現率, 概括安全度) および有用性に関する解析も行った。その他, 必要に応じて疾患別, 起炎菌別などの層別解析を行った。

II. 試験成績

1. 症例構成

皮膚反応試験陽性 11 例および同意撤回のため投与さ

れなかった 1 例を除いて, 本剤を投与した症例総数は 87 例であった。疾患別では敗血症 4 例, 腹膜炎 22 例, 胆道感染症 11 例, 外傷・熱傷・手術創の二次感染 33 例, 婦人科感染症 13 例, その他腹壁膿瘍, 会陰部膿瘍, 非クロストリジウム性ガス壊疽, 術後感染予防各 1 例であった。

不完全症例の内訳は Table 2 に示す。規定の投与日数に満たず完全除外した 1 例を含め, 治験実施計画書より逸脱した不完全例を各解析項目から除外した結果, 有効性解析対象例は, 臨床効果 74 例, 細菌学的効果 47 例, 安全性解析対象例は, 副作用 86 例, 臨床検査値 85 例, 概括安全度 85 例, 有用性解析対象例は 74 例であった (Fig. 1)。なお, 細菌学的効果では, 有効性解析対象例のうち起炎菌不明の症例と, 投与後の検査が未実施または投与前後の検査日が許容範囲を越える症例は, 解析から除外した。

2. 患者背景

有効性解析対象例 74 例での患者背景を Table 3 に示す。

性別は男女とも各 37 例で, 年齢は 50 歳代が 21 例 (28.4 %) ともっとも多く, 次いで 70 歳代 15 例 (20.3 %), 60 歳代 12 例 (16.2 %) であり, 50 歳以上が約 7 割を占めた。

感染症診断名は, 外傷・熱傷・手術創の二次感染が多く 32 例 (43.2 %), 次いで腹膜炎 17 例 (23.0 %), 婦人科感染症 12 例 (16.2 %), 胆道感染症 11 例 (14.9 %), 敗血症 2 例 (2.7 %) の順であった。感染症の病型では急性が 94.6 %で, 感染症重症度は軽症 1 例, 中等症 37 例 (50.0 %), 重症 36 例 (48.6 %) と半数が重症例であった。

基礎疾患を有する症例は 69 例 (93.2 %) あり, 基礎

Table 2. Reasons for excluded/drop-out cases

| Category | Reason | No. of cases | Clinical efficacy | Safety | | | Usefulness |
|---------------------|---|--------------|-------------------|-----------------|---------------------|----------------|------------|
| | | | | side effect (s) | laboratory findings | overall safety | |
| Ineligible | Ineligible disease | 4 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| | No clear reason for enrollment (neither severe nor refractory infection) | 1 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| Treatment violation | Long duration of medication (19 days) and abnormal laboratory findings | 1 | × | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | Concomitant antibiotic therapy | 3 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| | Discrepancy in date of laboratory tests | 1 | ○ | ○ | × | × | × |
| | Unsatisfactory laboratory tests and abnormal laboratory findings | 2 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Discontinuation | Judged inappropriate to continue by investigator (underlying disease, etc.) | | | | | | |
| | less than 3 day administration | 1 | × | × | × | × | × |
| | more than 3 day administration | 3 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| Total | | 16 | 13 | 1 | 2 | 2 | 13 |

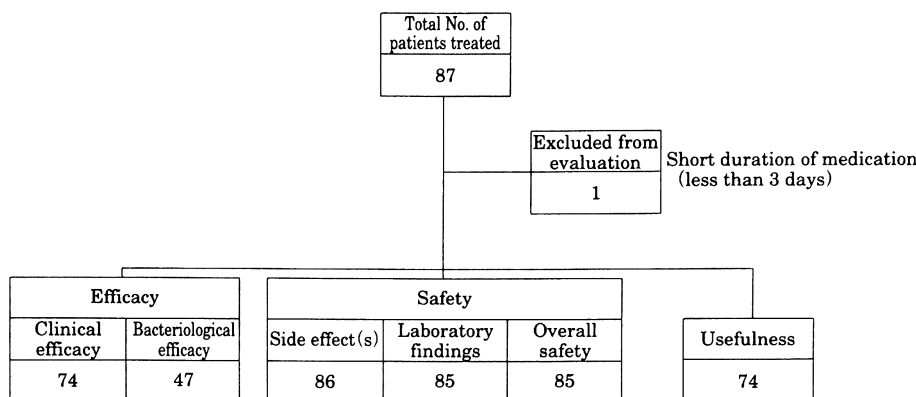


Fig. 1. Case distribution.

疾患の重症度は中等症以上が 94.2 % を占め、重症例も 56.5 % と多かった。内訳は約半数が悪性腫瘍で、その他胃腸管穿孔、腸閉塞および胆肝内結石などであった。合併症を有する症例は 30 例 (40.5 %) あり、合併症の重症度は中等症以上が 80.0 % を占めた。薬剤アレルギー既往歴は 1 例を除き、98.6 % で「無」であり、過敏症など既往歴は全例「無」であった。本剤投与直前の化学療法は「無」20 例 (27.0 %), 「有」54 例 (73.0 %) で、併用薬は「無」53 例 (71.6 %), 「有」21 例 (28.4 %) であった。また、平均投与日数は 8 日であった。

3. 臨床効果

有効性解析対象例 74 例のうち、臨床効果は著効 29 例、有効 34 例、やや有効 4 例、無効 7 例で、有効率 (有効以上) 85.1 % であった。疾患別の有効率では、敗血症 2 例とも著効、腹膜炎は 88.2 % (15/17 例)、外傷・熱傷・手術創の二次感染 (外傷 4 例、熱傷 3 例、手術創 25 例) では 90.6 % (29/32 例)、胆道感染症 (胆嚢炎 4 例、胆管炎 7 例) 63.6 % (7/11 例)、婦人科感染症 (子宮旁結合織炎 8 例、骨盤腹膜炎 3 例、ダグラス窩膿瘍 1 例) は 83.3 % (10/12 例) であった (Table 4)。

重症度別の有効率では、軽症例の 1 例は著効、中等症例は 89.2 % (33/37 例)、重症例は 80.6 % (29/36 例) の有効率であった (Table 5)。

また、他剤無効例に対する臨床効果を Table 6 に示す。他剤無効例での有効率は 86.8 % (46/53 例) であり、無効であった他剤を主な薬剤別にみると、セフェム系 87.5 % (21/24 例)、カルバペネム系 6/7 例、ペニシリン系 4/6 例および 2 剤併用 8/9 例であった。

有効性解析対象例中、起炎菌が明らかとなった 47 例における起炎菌別臨床効果を Table 7 に示す。単独菌感染での有効率は 92.0 % (23/25 例) であり、主な起炎菌では *Staphylococcus aureus* 2/2 例、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 1/2 例、*Enterococcus faecalis* 4/4 例、*Pseudomonas*

aeruginosa 4/4 例であった。複数菌感染での有効率は 81.8 % (18/22 例) であった。また、起炎菌不明例での有効率は 81.5 % (22/27 例) であった。

4. 細菌学的効果

47 例についての起炎菌別細菌学的効果を Table 8、起炎菌 81 株の消長を Table 9 に示す。症例全体での菌陰性化率は 53.2 % (25/47 例) であった。単独菌感染での菌陰性化率は 60.0 % (15/25 例) であり、グラム陽性菌では 58.3 % (7/12 例)、グラム陰性菌では 50.0 % (5/10 例)、嫌気性菌 3/3 例であった。複数菌感染での消失率は 45.5 % (10/22 例) であった。

菌全体での消失率は 67.9 % (55/81 株) であり、グラム陽性菌では 61.8 % (21/34 株)、グラム陰性菌では 65.7 % (23/35 株)、嫌気性菌では 91.7 % (11/12 株) であった。主な分離菌の消失率は *E. faecalis* 58.3 % (7/12 株)、*Klebsiella pneumoniae* 4/5 株、*P. aeruginosa* 46.2 % (6/13 株) であった。なお、菌交代が 6 例に認められ、この際の投与後出現菌は 10 株であった。内訳は MRSA 3 株、*E. faecalis* 2 株、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus avium*、*P. aeruginosa*、*Achromobacter xylosoxidans*、*Bacteroides fragilis* の各 1 株であった。

主な起炎菌の薬剤感受性の検討では、グラム陽性菌の *Staphylococcus epidermidis* 4 株に対する CPF の MIC は 1.56~25 µg/ml (MIC₅₀: 3.13, MIC₉₀: 25), *E. faecalis* 9 株では 0.78~25 µg/ml (MIC₅₀: 1.56, MIC₉₀: 25) であった。一方、グラム陰性菌では、*K. pneumoniae* 5 株に対する CPF の MIC は ≤0.025~0.10 µg/ml (MIC₅₀: 0.05, MIC₉₀: 0.1), *Enterobacter cloacae* 4 株では ≤0.025~25 µg/ml (MIC₅₀: ≤0.025, MIC₉₀: 25), *P. aeruginosa* 10 株では 0.05~50 µg/ml (MIC₅₀: 0.78, MIC₉₀: 50) であった (Table 10)。

5. 安全性

1) 副作用および臨床検査値異常

副作用解析対象例 86 例中、副作用 (本剤との因果関係が「関係あるかもしれない」以上) と判定されたも

Table 3. Background data of patients assessed for clinical efficacy

| Item | No. of cases | (%) | |
|-----------------------------------|--|-----|--------|
| Sex | male | 37 | (50.0) |
| | female | 37 | (50.0) |
| Age (year) | 23~29 | 4 | (5.4) |
| | 30~39 | 5 | (6.8) |
| | 40~49 | 12 | (16.2) |
| | 50~59 | 21 | (28.4) |
| | 60~69 | 12 | (16.2) |
| | 70~79 | 15 | (20.3) |
| Body weight (kg) | 80~87 | 5 | (6.8) |
| | ~40 | 3 | (4.1) |
| | 40~50 | 25 | (33.8) |
| | 50~60 | 23 | (31.1) |
| | 60~70 | 14 | (18.9) |
| | 70~80 | 3 | (4.1) |
| | 80~ | 3 | (4.1) |
| Diagnosis | unknown | 3 | (4.1) |
| | sepsis | 2 | (2.7) |
| | peritonitis | 17 | (23.0) |
| | biliary tract infections | 11 | (14.9) |
| | secondary infections (trauma burns, operative wounds) | 32 | (43.2) |
| Type | gynecological infections | 12 | (16.2) |
| | acute | 70 | (94.6) |
| | chronic | 2 | (2.7) |
| Severity | acute exacerbation of chronic | 2 | (2.7) |
| | mild | 1 | (1.4) |
| | moderate | 37 | (50.0) |
| Underlying disease | severe | 36 | (48.6) |
| | no | 5 | (6.8) |
| | yes | 69 | (93.2) |
| | mild | 4 | (5.8) |
| | moderate | 26 | (37.7) |
| Complication | severe | 39 | (56.5) |
| | no | 44 | (59.5) |
| | yes | 30 | (40.5) |
| | mild | 6 | (20.0) |
| History of drug allergy | moderate | 12 | (40.0) |
| | severe | 12 | (40.0) |
| History of hypersensitivity, etc. | no | 73 | (98.6) |
| | yes | 1 | (1.4) |
| Pretreatment with antibiotics | no | 74 | (100) |
| | yes | 0 | (0) |
| Concomitant drug | no | 20 | (27.0) |
| | yes | 54 | (73.0) |
| Duration of medication (days) | no | 53 | (71.6) |
| | yes | 21 | (28.4) |
| | 4~7 | 38 | mean |
| | 8~14 | 36 | 8 |

Table 4. Clinical efficacy classified by diagnosis

| Diagnosis | | No. of cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate* (%) |
|--------------------------|-------------------------|--------------|-------------------|------|------|------|--------------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | |
| Sepsis | | 2 | 2 | | | | 2/ 2 |
| Peritonitis | | 17 | 4 | 11 | 2 | | 15/17 (88.2) |
| Biliary tract infections | cholecystitis | 4 | 2 | 2 | | | 4/ 4 |
| | cholangitis | 7 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3/ 7 |
| subtotal | | 11 | 4 | 3 | 1 | 3 | 7/11 (63.6) |
| Secondary infections | trauma | 4 | 2 | 2 | | | 4/ 4 |
| | burns | 3 | 1 | 1 | | 1 | 2/ 3 |
| | operative wounds | 25 | 10 | 13 | 1 | 1 | 23/25 (92.0) |
| subtotal | | 32 | 13 | 16 | 1 | 2 | 29/32 (90.6) |
| Gynecological infections | parametritis | 8 | 3 | 3 | | 2 | 6/ 8 |
| | pelvic peritonitis | 3 | 3 | | | | 3/ 3 |
| | douglas' cavity abscess | 1 | | 1 | | | 1/ 1 |
| subtotal | | 12 | 6 | 4 | | 2 | 10/12 (83.3) |
| Total | | 74 | 29 | 34 | 4 | 7 | 63/74 (85.1) |

* (excellent + good)/No. of cases

Table 5. Clinical efficacy classified by severity of infections

| Diagnosis | Severity | No. of cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate* (%) |
|---|----------|--------------|-------------------|------|------|------|--------------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | |
| Sepsis | severe | 2 | 2 | | | | 2/ 2 |
| Peritonitis | moderate | 7 | 3 | 2 | 2 | | 5/ 7 |
| | severe | 10 | 1 | 9 | | | 10/10 (100) |
| Biliary tract infections | moderate | 4 | | 3 | | 1 | 3/ 4 |
| | severe | 7 | 4 | | 1 | 2 | 4/ 7 |
| Secondary infections (trauma, burns, operative wounds) | moderate | 19 | 9 | 9 | 1 | | 18/19 (94.7) |
| | severe | 13 | 4 | 7 | | 2 | 11/13 (84.6) |
| Gynecological infections | mild | 1 | 1 | | | | 1/ 1 |
| | moderate | 7 | 4 | 3 | | | 7/ 7 |
| | severe | 4 | 1 | 1 | | 2 | 2/ 4 |
| Total | mild | 1 | 1 | | | | 1/ 1 |
| | moderate | 37 | 16 | 17 | 3 | 1 | 33/37 (89.2) |
| | severe | 36 | 12 | 17 | 1 | 6 | 29/36 (80.6) |

* (excellent + good)/No. of cases

Table 6. Clinical efficacy in poor responders to pretreatment with other antibiotics

| Pretreatment | No. of cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate* (%) |
|-----------------|--------------|-------------------|------|------|------|--------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Penicillins | 6 | 1 | 3 | | 2 | 4/ 6 |
| Cephems | 24 | 10 | 11 | 2 | 1 | 21/24 (87.5) |
| Carbapenems | 7 | 3 | 3 | | 1 | 6/ 7 |
| Aminoglycoside | 1 | | 1 | | | 1/ 1 |
| Polypeptide | 1 | | 1 | | | 1/ 1 |
| Quinolones | 2 | | 2 | | | 2/ 2 |
| Others | 3 | 2 | 1 | | | 3/ 3 |
| Two antibiotics | 9 | 3 | 5 | | 1 | 8/ 9 |
| Total | 53 | 19 | 27 | 2 | 5 | 46/53 (86.8) |

* (excellent + good)/No. of cases

Table 7. Clinical efficacy classified by causative organisms

| Organism | | No. of cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate* (%) |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------|------|------|-------------|--------------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | |
| Monomicrobial infections | GPB | <i>S. aureus</i> | 2 | | 2 | | 2/ 2 |
| | | MRSA | 2 | 1 | | | 1/ 2 |
| | | <i>S. epidermidis</i> | 1 | | 1 | | 1/ 1 |
| | | CNS | 1 | | 1 | | 1/ 1 |
| | | <i>a-hemolytic streptococcus</i> | 1 | | | 1 | 0/ 1 |
| | | <i>E. faecalis</i> | 4 | 3 | 1 | | 4/ 4 |
| | | <i>Enterococcus</i> sp. | 1 | | 1 | | 1/ 1 |
| | subtotal | 12 | 4 | 6 | | 2 | 10/12 (83.3) |
| | GNB | <i>C. freundii</i> | 1 | | 1 | | 1/ 1 |
| | | <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 1 | | | 1/ 1 |
| | | <i>K. oxytoca</i> | 1 | | 1 | | 1/ 1 |
| | | <i>E. cloacae</i> | 1 | | 1 | | 1/ 1 |
| | | <i>S. marcescens</i> | 1 | | 1 | | 1/ 1 |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 4 | 1 | 3 | | 4/ 4 |
| | | <i>Pseudomonas</i> sp. | 1 | 1 | | | 1/ 1 |
| subtotal | 10 | 3 | 7 | | | 10/10 (100) | |
| Anaerobes | <i>B. fragilis</i> | 2 | 2 | | | 2/ 2 | |
| | <i>B. thetaiotaomicron</i> | 1 | 1 | | | 1/ 1 | |
| subtotal | 3 | 3 | | | | 3/ 3 | |
| subtotal | | 25 | 10 | 13 | | 2 | 23/25 (92.0) |
| Polymicrobial infections | two pathogens | 13 | 5 | 5 | 1 | 2 | 10/13 (76.9) |
| | three pathogens or more | 9 | 2 | 6 | 1 | | 8/ 9 |
| | subtotal | 22 | 7 | 11 | 2 | 2 | 18/22 (81.8) |
| Unknown | | 27 | 12 | 10 | 2 | 3 | 22/27 (81.5) |
| Total | | 74 | 29 | 34 | 4 | 7 | 63/74 (85.1) |

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

* (excellent + good)/No. of cases

のは 1 例 (1.2 %) に貧血 (中等度) が認められた (Table 11)。本症例では投与開始 8 日目の血液検査にて赤血球数 $290 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン 7.9 g/dl と貧血が認められた。人赤血球濃厚液 800 ml 投与の処置を行い, 本剤は投与開始 14 日まで継続投与された。本剤投与終了後 10 日目の検査では赤血球数 $361 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン 10.6 g/dl と回復した。因果関係は「関係あるかもしれない」と判定された。

臨床検査値解析対象例 85 例中, 臨床検査値異常 (本剤との因果関係が「関係あるかもしれない」以上) は 18 例 (21.2 %) に 33 件認められた。その内訳は好酸球増多 5 件, GOT 上昇 6 件, GPT 上昇 7 件, 単球増多, ALP 上昇, LDH 上昇, BUN 上昇がそれぞれ 2 件認められ, 赤血球減少, ヘモグロビン, ヘマトクリット値の低下, 血小板数の増多, γ -GTP 上昇, 血清クレアチニン上昇, 尿沈渣増加がそれぞれ 1 件であった (Table 11)。

また, 本治療中に重篤な有害事象として死亡例が 2 例認められた。1 例は敗血症, 肝臓瘍 (重症) の症例で

あり, 敗血症性ショックにより死亡した。2 例目は腹膜炎 (重症) の症例であり, DIC・腎不全・肝不全の悪化により死亡した。いずれも原疾患や基礎疾患・合併症に起因したものであり, 治験担当医師ならびに治験総括医師および症例検討委員より詳細に検討され, 本剤との因果関係は「関係なし」と判定された。

2) 概括安全度

概括安全度解析対象例 85 例中, 安全である 68 例, ほぼ安全である 17 例で, 概括安全度での安全率 (「安全である」) は 80.0 % であった。概括安全度において「ほぼ安全である」と判定された 17 例は副作用または臨床検査値異常が発現した症例であった (Table 12)。

6. 有用性

臨床効果, 概括安全度などを勘案して判定した有用性の結果では, 有用性解析対象例 74 例中, 非常に満足 24 例, 満足 38 例, まずまず 5 例, 不満 7 例であった。有用性での有用率 (「満足」以上) は, 83.8 % であった。これを疾患別に見ると, 敗血症 2/2 例, 腹膜炎 88.2 % (15/17 例), 胆道感染症 63.6 % (7/11 例), 外傷・熱

Table 8. Bacteriological efficacy

| Organism | No. of cases | Bacteriological response | | | | Eradication rate* (%) | |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------|----------|-----------|-----------------------|--------------|
| | | eradicated | reduced or partially eradicated | replaced | unchanged | | |
| GPB | <i>S. aureus</i> | 2 | 1 | | | 1/2 | |
| | MRSA | 2 | 1 | | | 1/2 | |
| | <i>S. epidermidis</i> | 1 | | | 1 | 0/1 | |
| | CNS | 1 | | | 1 | 0/1 | |
| | <i>a-hemolytic streptococcus</i> | 1 | | 1 | | 1/1 | |
| | <i>E. faecalis</i> | 4 | 3 | | 1 | 3/4 | |
| | <i>Enterococcus</i> sp. | 1 | 1 | | | 1/1 | |
| subtotal | 12 | 6 | | 1 | 5 | 7/12 (58.3) | |
| GNB | <i>C. freundii</i> | 1 | | 1 | | 1/1 | |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 1 | | 1 | | 1/1 | |
| | <i>K. oxytoca</i> | 1 | 1 | | | 1/1 | |
| | <i>E. cloacae</i> | 1 | 1 | | | 1/1 | |
| | <i>S. marcescens</i> | 1 | | | 1 | 0/1 | |
| | <i>P. aeruginosa</i> | 4 | | | 4 | 0/4 | |
| | <i>Pseudomonas</i> sp. | 1 | 1 | | | 1/1 | |
| subtotal | 10 | 3 | | 2 | 5 | 5/10 (50.0) | |
| Anaerobes | <i>B. fragilis</i> | 2 | 2 | | | 2/2 | |
| | <i>B. thetaiotaomicron</i> | 1 | 1 | | | 1/1 | |
| | subtotal | 3 | 3 | | | 3/3 | |
| subtotal | 25 | 12 | | 3 | 10 | 15/25 (60.0) | |
| Polymicrobial infections | two pathogens | 13 | 3 | 8 | 2 | | 5/13 (38.5) |
| | three pathogens or more | 9 | 4 | 4 | 1 | | 5/9 |
| | subtotal | 22 | 7 | 12 | 3 | | 10/22 (45.5) |
| Total | 47 | 19 | 12 | 6 | 10 | 25/47 (53.2) | |

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

* (eradicated + replaced) / No. of cases

傷・手術創の二次感染 87.1% (27/31 例), 婦人科感染症 84.6% (11/13 例) であった (Table 13)。

7. 体液中濃度

本剤治療中に 1 例において CPFX の腹水中濃度が HPLC 法にて測定された。点滴開始後約 6 時間まで測定された腹水中濃度は 6.55~8.69 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 14)。

III. 考 察

ニューキノロン系合成抗菌薬 CPFX は、本邦ではすでに錠剤として承認・市販され、広く使用されている^{1,3)}。しかし、意識障害のある患者や手術直前、直後の患者など経口不可能の場合、また経口投与で到達しうる濃度には限界があるため、初期治療において高濃度の薬物が必要とされる重症感染症においては、臨床適用とはされなかった。一方、外科領域において近年、術前術後の管理が向上し、進行癌に対する拡大手術や高齢者に対しても積極的に手術が行われ、外科治療の適応が拡大している反面、高齢化および compromised host の増加、また担癌患者などでは侵襲が過大となり高頻度に術後の重症、難治性感染症を経験するように

なっている。

CPFX 注射薬はすでに、欧米諸国においては上市され、担癌患者での感染症や顆粒球減少を伴う重症感染症、複雑性腹腔内感染症などに対して高い臨床的有用性が報告されている⁶⁻⁸⁾。

今回、我々は外科・婦人科系の重症あるいは難治性感染症患者における CPFX 注射薬の有効性、安全性および有用性をオープン試験にて検討した。本試験では、外科・婦人科系感染症のうち主治医が重症あるいは他抗菌薬が無効などの難治性感染症と判断した、1) 敗血症、感染性心内膜炎、2) 腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、3) 外傷・熱傷・手術創などの二次感染、4) 子宮旁結合膜炎 (骨盤死腔炎を含む)、骨盤腹膜炎、タグラス窩膿瘍を対象を選び、用法用量は 300 mg \times 2/日の 3~14 日間投与とした。

総投与例数は 87 例で、症例の取り扱いにより各項目の解析対象例は、臨床効果 74 例、細菌学的効果 47 例、副作用 86 例、臨床検査値 85 例、概括安全度 85 例、有用性 74 例となった。臨床効果から除外した症例において、対象外疾患として扱った症例は、術後感染予防

Table 9. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

| Organism | | No. of strains | Eradicated | Persisted | Eradication rate* (%) |
|---------------------|----------------------------------|----------------|------------|-----------|-----------------------|
| GPB | <i>S. aureus</i> | 2 | 1 | 1 | 1/ 2 |
| | MRSA | 2 | 1 | 1 | 1/ 2 |
| | <i>S. epidermidis</i> | 4 | 3 | 1 | 3/ 4 |
| | CNS | 2 | 1 | 1 | 1/ 2 |
| | <i>S. agalactiae</i> | 2 | 1 | 1 | 1/ 2 |
| | <i>a-hemolytic streptococcus</i> | 2 | 2 | | 2/ 2 |
| | <i>Streptococcus</i> sp. | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>E. faecalis</i> | 12 | 7 | 5 | 7/12 (58.3) |
| | <i>E. faecium</i> | 3 | 2 | 1 | 2/ 3 |
| | <i>Enterococcus</i> sp. | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>Corynebacterium</i> sp. | 2 | | 2 | 0/ 2 |
| <i>Bacillus</i> sp. | 1 | 1 | | 1/ 1 | |
| subtotal | | 34 | 21 | 13 | 21/34 (61.8) |
| GNB | <i>E. coli</i> | 3 | 1 | 2 | 1/ 3 |
| | <i>C. freundii</i> | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 5 | 4 | 1 | 4/ 5 |
| | <i>K. oxytoca</i> | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>Klebsiella</i> sp. | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>E. cloacae</i> | 4 | 3 | 1 | 3/ 4 |
| | <i>E. aerogenes</i> | 2 | 2 | | 2/ 2 |
| | <i>S. marcescens</i> | 2 | 1 | 1 | 1/ 2 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | 13 | 6 | 7 | 6/13 (46.2) |
| | <i>Pseudomonas</i> sp. | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>A. faecalis</i> | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| <i>A. sobria</i> | 1 | 1 | | 1/ 1 | |
| subtotal | | 35 | 23 | 12 | 23/35 (65.7) |
| Anaerobes | <i>P. asaccharolyticus</i> | 1 | | 1 | 0/ 1 |
| | <i>P. micros</i> | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>Peptostreptococcus</i> sp. | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>B. fragilis</i> | 2 | 2 | | 2/ 2 |
| | <i>B. thetaiotaomicron</i> | 2 | 2 | | 2/ 2 |
| | <i>Bacteroides</i> sp. | 3 | 3 | | 3/ 3 |
| | <i>P. melaninogenica</i> | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| | <i>P. oralis</i> | 1 | 1 | | 1/ 1 |
| subtotal | | 12 | 11 | 1 | 11/12 (91.7) |
| Total | | 81 | 55 | 26 | 55/81 (67.9) |

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

*eradicatd/No. of strains

Table 10. MICs of ciprofloxacin against causative organisms

| Organism | No. of strains | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|----------------------------------|----------------|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | | range | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| <i>S. aureus</i> | 2 | 0.39~12.5 | 0.39 | 12.5 |
| MRSA | 2 | 25~>100 | 25 | >100 |
| <i>S. epidermidis</i> | 4 | 1.56~25 | 3.13 | 25 |
| <i>S. agalactiae</i> | 2 | 0.39~0.78 | 0.39 | 0.78 |
| <i>a-hemolytic streptococcus</i> | 2 | 0.20~0.78 | 0.2 | 0.78 |
| <i>E. faecalis</i> | 9 | 0.78~25 | 1.56 | 25 |
| <i>E. faecium</i> | 2 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| <i>E. coli</i> | 2 | 0.05~0.39 | 0.05 | 0.39 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 5 | $\leq 0.025\sim 0.10$ | 0.05 | 0.1 |
| <i>E. cloacae</i> | 4 | $\leq 0.025\sim 25$ | ≤ 0.025 | 25 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 10 | 0.05~50 | 0.78 | 50 |
| <i>B. fragilis</i> | 2 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |

Table 11. Side effects and abnormal laboratory findings

| | | |
|------------------------------|---|-----------|
| Side effects | no. of patients evaluated | 86 |
| | no. of patients with side effects (%) | 1 (1.2) |
| | anemia | 1 |
| Abnormal laboratory findings | no. of patients evaluated | 85 |
| | no. of patients with abnormal laboratory findings (%) | 18 (21.2) |
| | eosinophil ↑ | 5 |
| | GOT ↑, GPT ↑ | 3 |
| | RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓ | 1 |
| | monocyte ↑, GOT ↑ | 1 |
| | monocyte ↑, GOT ↑, GPT ↑, LDH ↑ | 1 |
| | platelet ↑, GPT ↑ | 1 |
| | GOT ↑, GPT ↑, LDH ↑, Urinary sediment (WBC) ↑ | 1 |
| | GPT ↑ | 1 |
| | ALP ↑ | 1 |
| | ALP ↑, γ-GTP ↑ | 1 |
| BUN ↑ | 1 | |
| BUN ↑, Creatinine ↑ | 1 | |

Table 12. Overall Safety

| Diagnosis | No. of cases | Safe | Essentially safe | Less safe | Not safe | Safety rate* (%) |
|--|--------------|------|------------------|-----------|----------|------------------|
| Sepsis | 3 | 3 | | | | 3/ 3 |
| Peritonitis | 22 | 19 | 3 | | | 19/22 (86.4) |
| Biliary tract infections | 11 | 9 | 2 | | | 9/11 (81.8) |
| Secondary infections (trauma, burns, operative wounds) | 32 | 24 | 8 | | | 24/32 (75.0) |
| Gynecological infections | 13 | 9 | 4 | | | 9/13 (69.2) |
| Others | 4 | 4 | | | | 4/ 4 |
| Total | 85 | 68 | 17 | | | 68/85 (80.0) |

*safe/No. of cases

Table 13. Usefulness

| Diagnosis | No. of cases | Very useful | Useful | Slightly useful | Minimally useful | Useless | Usefulness (%) |
|--|--------------|-------------|--------|-----------------|------------------|---------|----------------|
| Sepsis | 2 | 2 | | | | | 2/ 2 |
| Peritonitis | 17 | 4 | 11 | 2 | | | 15/17 (88.2) |
| Biliary tract infections | 11 | 3 | 4 | 1 | 3 | | 7/11 (63.6) |
| Secondary infections (trauma, burns, operative wounds) | 31 | 10 | 17 | 2 | 2 | | 27/31 (87.1) |
| Gynecological infections | 13 | 5 | 6 | | 2 | | 11/13 (84.6) |
| Total | 74 | 24 | 38 | 5 | 7 | | 62/74 (83.8) |

* (very useful + useful)/No. of cases

の 1 例を除き、外科領域の重症感染症として位置づけられるものであったが、今回のプロトコルの対象外であったため除外された。また、抗菌薬の併用のため 3 例、原疾患や基礎疾患・合併症の重篤化により投与中止した 3 例が有効性・有用性解析から除外されたが、いずれも病態が重篤であり本治験の対象を考えると致し方ないと考えられた。

患者背景は、年齢が 50 歳以上が 71.6 % と多く、基礎疾患を有する症例は 93.2 % を占め、基礎疾患の重症度は中等症以上が 94.2 % を占めた。感染症重症度は重症 36 例 (48.6 %) と半数を占め、また軽症・中等症の症例も他剤無効例、あるいは基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が多く、すべて難治性と判断された症例であった。したがって、重症あるいは難治性感染症の有用

Table 14. Ciprofloxacin concentrations in ascites

| Sampling time (h: min) | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) |
|------------------------|------------------------------------|
| 0~2: 00 | 7.66 |
| 2: 00~3: 10 | 8.69 |
| 3: 10~5: 30 | 6.55 |
| 5: 30~5: 55 | 6.73 |

H. M/Female/72 years/46.4 kg

Dose: 300 mg (initial dose)

Infusion: 60 min (0~1: 00)

Sample: drained ascites (mixed with bile)

性を判断するうえで、本治験は評価に耐え得るものと考えられた。

臨床効果での有効率は、全体で 85.1 % と良好な臨床効果を示した。疾患別では、敗血症で 2 例とも著効、腹膜炎 88.2 %、胆道感染症 63.6 %、外傷・熱傷・手術創の二次感染では 90.6 %、婦人科感染症 83.3 % であった。胆道感染症での有効率がやや低かったが、やや有効・無効とされた 4 例はいずれも胆管炎で感染症重症度は 3 例が重症で、基礎疾患として 3 例が中等症以上の悪性腫瘍を有しており、残り 1 例も胆石の術後の症例であった。また、推定起炎菌に対する本剤の MIC ($\leq 0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$) は低かったことなどから、これらの症例は基礎疾患による要因の他に閉塞性障害等の局所性因子、もしくは近年胆道系感染症でも問題とされている biofilm の存在¹⁴⁾ など、より難治性の症例であったことが推察された。

今回の臨床効果での有効率を、カルバペネム系抗菌薬 imipenem/cilastatin (IPM/CS) の重症または難治性感染症での成績^{15,16)} と比較した。外科領域においては、前治療無効例に対する IPM/CS 1 日 2 g 投与での有効率は、全体で 72.5 % (37/51 例)、疾患別では腹膜炎 72.2 %、胆道感染症 75.0 %、創傷の二次感染 70.0 % であり¹⁵⁾、一方、婦人科領域においては、IPM/CS 1 日 1~2 g 投与での有効率は、全体で 94.8 % (73/77 例)、骨盤腹膜炎、子宮旁結合織炎などの骨盤内感染では、91.7 % であった¹⁶⁾ と報告されている。これらの成績は本治験における全体の有効率 85.1 %、前治療無効例での 86.8 %、疾患別では腹膜炎 88.2 %、胆道感染症 63.6 %、外傷・熱傷・手術創の二次感染 90.6 % および婦人科感染症 83.3 % とほぼ一致する成績と考えられた。

本剤投与直前の他の抗菌薬無効例に対する有効率においても、無効であった前薬を主な抗菌薬別にみると、セフェム系、カルバペネム系および 2 剤併用で本剤の有効率は 85.7 %~88.9 % と評価し得る有効率が得られた。ペニシリン系無効例では 66.7 % とやや低率となったが、他剤無効例に対して本剤はすべて 65 % 以上の有効率を示し、また、バンコマイシン無効で本剤が

奏功した症例も 1 例認められた。本剤は前治療が無効な場合の治療薬としても有用であると考えられた。

47 例において計 81 株の起炎菌が分離され、主たる起炎菌はグラム陽性菌では *E. faecalis* で、グラム陰性菌では *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* および嫌気性菌では *Bacteroides* 属の菌種であった。菌消失率は嫌気性菌で 91.7 % と優れていたが、グラム陽性菌、グラム陰性菌では、それぞれ 61.8 %、65.7 % とやや低値であった。しかし、すでに他の抗菌薬が無効であった症例や宿主側の要因に左右される難治性感染症における除菌効果としては満足すべき結果と考えられた。

副作用は、中等度の貧血が 1 例に認められたのみであった。後期第 II 相臨床試験⁵⁾ でショック 2 例を認め、一時開発の中断を余儀なくされたが、再開後の後期第 II 相臨床試験⁹⁾ より皮膚反応試験を導入したこともあり、ショックを含め、重篤な副作用の発現はみられていない。また、ニューキノロン系の注射薬における開発で懸念されていた中枢神経系の副作用としての痙攣は、本治験のみならず、第 III 相臨床試験として同時に実施された内科系の^{17,18)} 治験においても認められなかった。

臨床検査値異常は 18 例 (21.2 %) に 33 件認められた。主な所見は、好酸球増多およびトランスアミナーゼ値の上昇であり、特に臨床上大きな問題となるものは認められなかった。本治験での測定例数は 85 例と少なく単純な比較は的確ではないかもしれないが、過去の治験でのカルバペネム系の臨床検査値異常と比較すると、IPM/CS の発現率 (件数) は 19.4 % (509/2,619 例)¹⁹⁾、panipenem/betamipron の発現率 (例数) は 15.8 % (393/2,487 例)²⁰⁾ と報告されている。本治験での発現率はカルバペネム系抗菌薬の上記成績と大きくは異ならないと考えられた。

副作用、臨床検査値異常の有無などから判定された概括安全度での安全率は 80.0 % であり、また有効性および安全性を勘案した有用性判定においても、83.8 % と有用率も高いことが示された。

以上のことから、本注射薬は外科・婦人科領域の重症あるいは難治性感染症に対して臨床的有用性の高い薬剤であることが確認された。また、他剤無効例の治療においても、その有用性が期待できると考えられた。

文 献

- 1) 小林宏行: 最新の抗菌薬 XXXII Ciprofloxacin. Jap J Antibiotics 41: 1563~1577, 1988
- 2) Campoli-Richards D M, Monk J P, Price A, et al.: Ciprofloxacin; A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 35: 373~447, 1988
- 3) 小林宏行, 熊澤浄一: 抗菌薬見直しシリーズ (27) シプロフロキサシン. Jap J Antibiotics 48: 175~182, 1995
- 4) 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
- 5) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤淨一, 他: Ciprofloxacin 注射薬の後期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 45: 833~845, 1997
 - 6) Rolston K V I, Haron E, Cunningham C, et al.: Intravenous ciprofloxacin for infections in cancer patients. *Am J Med* 87 (5A): 261~265, 1989
 - 7) Brown A E, Smith G: Treatment of sepsis in patients with neoplastic diseases with intravenous ciprofloxacin. *Am J Med* 87 (5A): 266~268, 1989
 - 8) Solomkin J S, Reinhart H H, Delinger E P, et al.: Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 223: 303~315, 1996
 - 9) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤淨一, 他: Ciprofloxacin 注射薬後期第Ⅱ相臨床試験—重症および難治性感染症における臨床的検討—。日化療会誌 45: 846~871, 1997
 - 10) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
 - 11) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
 - 12) 門脇久治, 友松こずえ, 太田真一, 他: BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の体液内濃度測定法に関する研究—高速液体クロマトグラフィー—。 *Chemotherapy* 33 (S-7): 81~87, 1985
 - 13) 新医薬品統計解析指針検討会: 臨床試験の統計解析に関するガイドライン。 *薬新薬第 20 号*, 1992
 - 14) 山東敬弘, 横山 隆: 外科領域における biofilm 感染症。 *化学療法の領域* 10: 1516~1522, 1994
 - 15) 團野 誠, 浅野 哲, 川井三郎, 他: 外科領域における他剤無効の難治性感染症に対する imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床的検討—他の抗菌剤との比較試験成績—。 *基礎と臨床* 24: 8133~8145, 1990
 - 16) 岡田弘二, 山元貴雄, 保田仁介, 他: 産婦人科領域感染症に対する IPM/CS (imipenem/cilastatin sodium) の臨床的検討—特に重篤な基礎疾患を持つ重症・難治性感染症を中心に—。 *新薬と臨床* 40: 1384~1393, 1991
 - 17) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 他: 細菌性肺炎に対する ciprofloxacin 注射薬の臨床評価—Ceftazidime を対照薬とした第Ⅲ相臨床比較試験—。 *日化療会誌* 45: 901~922, 1997
 - 18) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 他: 内科領域の重症あるいは難治性感染症に対する ciprofloxacin 注射薬の臨床的検討。 *日化療会誌* 45: 923~935, 1997
 - 19) 真下啓明: 最新の抗菌薬 XXV imipenem/cilastatin sodium. *Jap J Antibiotics* 40: 1713~1723, 1987
 - 20) 島田 馨: 最新の抗菌薬 XLVI panipenem/betamipron. *Jap J Antibiotics* 47: 219~244, 1994

Clinical investigation of intravenous ciprofloxacin in severe and/or refractory infections in the surgical and gynecological fields

Naoki Aikawa^{1a)}, Junichi Sasaki¹⁾, Shigetomi Iwai^{2b)}, Masahiko Kunitatsu²⁾, Hisashi Furuhashi²⁾, Tetsuya Watanabe³⁾, Hideki Matsuyama⁴⁾, Yuji Sugiyama⁴⁾, Takeaki Shimizu⁵⁾, Nagao Shinagawa⁶⁾, Keiji Mashita⁶⁾, Tadao Manabe⁶⁾, Shu Ishikawa⁷⁾, Akira Mizuno⁸⁾, Akihiko Iwai⁸⁾, Kazuaki Matsumoto⁹⁾, Keiichi Hori⁹⁾, Hiroaki Kinoshita¹⁰⁾, Shoji Kubo¹⁰⁾, Hiromu Tanaka¹⁰⁾, Takami Ueda¹¹⁾, Mikio Fujimoto¹²⁾, Shuichi Nakatani¹³⁾, Ryutaro Iwasa¹³⁾, Osamu Yamazaki¹⁴⁾, Takashi Yokoyama¹⁵⁾, Takashi Kodama¹⁵⁾, Nobukazu Miyoshi¹⁶⁾, Yasushi Maruyama¹⁶⁾, Akihiro Kishi¹⁷⁾, Gen Takesawa¹⁷⁾, Seiji Matsuda¹⁸⁾, Hiroji Okada¹⁹⁾, Yoshinori Nakata²⁰⁾, Jiro Okumura²¹⁾, Tadashi Obata²²⁾, Shigeatsu Endo^{23b)}, Kazuyoshi Saito²³⁾, Yoshiki Takahashi²⁴⁾, Yoshimi Osakabe²⁴⁾, Chiho Fujii²⁵⁾ and Mitsuhiro Fukuda²⁵⁾

¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

²⁾ Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

³⁾ Department of Surgery, Takashimadaira Central Hospital

⁴⁾ Department of Surgery, Itabashi Central Hospital

⁵⁾ Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

⁶⁾ First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

⁷⁾ Second Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital

⁸⁾ Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

⁹⁾ Department of Surgery, Rinko Hospital

¹⁰⁾ Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

- ¹¹⁾ Department of Surgery, Mizuno Hospital
- ¹²⁾ Department of Surgery, Fujiidera Municipal Hospital
- ¹³⁾ Department of Surgery, Osaka Municipal Kita Citizens' Hospital
- ¹⁴⁾ Department of Surgery, Osaka City General Hospital
- ¹⁵⁾ Department of General Medicine, Hiroshima University, School of Medicine
- ¹⁶⁾ Department of Surgery, Kure Kyosai Hospital
- ¹⁷⁾ Department of Surgery, Kake-cho National Insurance Hospital
- ¹⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
- ¹⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- ²⁰⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto First Red Cross Hospital
- ²¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Second Red Cross Hospital
- ²²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Municipal Hospital
- ²³⁾ Department of Critical Care and Emergency Center, Iwate Medical University
- ²⁴⁾ Department of Emergency Medicine, Fujigaoka Hospital, Showa University School of Medicine
- ²⁵⁾ Division of Emergency Medicine II, Kawasaki Medical School

A clinical investigation of intravenous ciprofloxacin (CPFX) in the surgical and gynecological fields was conducted in patients with sepsis, peritonitis, biliary tract infections, secondary infections (due to trauma, burns and operative wounds) and gynecological infections, all of which were severe and/or refractory. CPFX was administered intravenously 300 mg twice a day for 3 to 14 days to 87 patients: 4 with sepsis, 22 with peritonitis, 11 with biliary tract infections, 33 with secondary infections, 13 with gynecological infections and 4 with other infections. The clinical efficacy rate was 85.1% (63/74 cases): 100% (2/2 cases) with sepsis, 88.2% (15/17 cases) with peritonitis, 63.6% (7/11 cases) with biliary tract infections, 90.6% (29/32 cases) with secondary infections and 83.3% (10/12 cases) with gynecological infections. The eradication rate of causative organisms was 67.9% (55/81 strains) in terms of bacteriological efficacy. Side effects were noted in 1 case (1.2%) who developed anemia. Abnormal laboratory findings were observed in 18 cases (21.2%) and major findings were increased eosinophil counts and elevated transaminases. The evaluations of overall safety and usefulness were 80.0% (68/85 cases) and 83.8% (62/74 cases), respectively. Therefore, we found that intravenous CPFX is a highly effective drugs for severe and/or refractory surgical infections in the surgical and gynecological fields.