

【原著・臨床試験】

周産期における cefozopran の治療効果

松田 静治^{1)*}・安藤 三郎¹⁾・王 欣輝¹⁾・川又千珠子¹⁾・山田 秀人²⁾・佐川 正²⁾
 藤本征一郎²⁾・大中 吉人³⁾・岩城 雅範³⁾・花谷 馨⁴⁾・後藤 史郎⁴⁾・佐藤 力⁵⁾
 平島 功二⁵⁾・山本 律⁶⁾・山口 正幸⁶⁾・千村 哲朗^{6)**}・平山 寿雄⁶⁾・桑原 慶紀⁷⁾
 三橋 直樹⁷⁾・金子 隆弘⁷⁾・斉藤 十一⁷⁾・武田 佳彦⁸⁾・中林 正雄⁸⁾・原 誠⁸⁾
 菊地 愛子⁸⁾・服部美奈子⁸⁾・武者稚枝子⁸⁾・中山 摂子⁸⁾・中谷 剛彬⁹⁾・三嶋 廣繁¹⁰⁾
 伊藤 邦彦¹⁰⁾・玉舎 輝彦¹⁰⁾・山田 新尚¹¹⁾・荒堀 憲二¹²⁾・村田 修吾¹³⁾・熊田 俊夫¹³⁾
 近藤 英明¹³⁾・伊藤 俊哉¹⁴⁾・保田 仁介¹⁵⁾・山元 貴雄¹⁵⁾・本庄 英雄¹⁵⁾・岡田 弘二^{15)**}

¹⁾ 江東病院産婦人科*, ²⁾ 北海道大学医学部産婦人科,

³⁾ 苫小牧市立総合病院産婦人科, ⁴⁾ 市立札幌病院産婦人科,

⁵⁾ 手稲漢仁会病院産婦人科, ⁶⁾ 山形大学医学部産婦人科,

⁷⁾ 順天堂大学医学部産婦人科, ⁸⁾ 東京女子医科大学産婦人科,

⁹⁾ 名古屋市立緑市民病院産婦人科, ¹⁰⁾ 岐阜大学医学部産科婦人科

¹¹⁾ 岐阜県立岐阜病院産科婦人科, ¹²⁾ 羽島市民病院産婦人科,

¹³⁾ 東海中央病院産科婦人科, ¹⁴⁾ 岐北総合病院産科婦人科,

¹⁵⁾ 京都府立医科大学産婦人科

*治験総括医師, **判定委員

(平成 8 年 10 月 9 日受付・平成 8 年 12 月 17 日受理)

注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) の周産期妊産婦細菌感染症例に対する治療効果の検討を行い、以下の成績を得た。総投与症例 78 例のうち、対象外症例 (妊娠 16 週未満) 3 例、投薬違反例 (1 日 1 回投与) 4 例および感染症状不明確・臨床検査未実施の 5 例合わせて 12 例を除く 66 例を評価対象とした。投与方法は、本剤 1 回 0.5~2 g を 1 日 2 回点滴静注、3~14 日間投与であった。委員会判定による臨床効果は、83.9 % (47/56) の有効率であった。うち起炎菌判明例での臨床効果は 81.1 % (30/37) であった。細菌学的効果は、菌消失率 (菌消失例+菌交代例) が 80.0 % (24/30) であり、起炎菌 49 株中 42 株 (85.7 %) が消失した。治験担当医判定による臨床効果は 87.7 % (50/57) で、起炎菌判明例では 81.6 % (31/38) であった。細菌学的効果は消失率が 80.6 % (25/31)、起炎菌の消失率は 86.0 % (43/50) であった。安全性評価可能例 66 例中 63 例 (95.5%) が「安全である」との判定であり、副作用としては 1 例 (1.5 %) で中等度の頭痛・悪心が認められたが、投与終了後消失した。臨床検査値異常は 1 例 (1.5 %) で GOT・GPT・LDH の軽度の上昇が認められたが投与終了後正常化した。感染症状を有する妊婦 4 例に CZOP 1 g を 30 分間点滴静注した際の母体血中濃度の推移は、投与 1 時間後で 30.5~42.6 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後には 1.0~3.3 $\mu\text{g/ml}$ と時間の経過と共に低下した。Two-compartment open model による pharmacokinetic 解析の結果、血中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 1.4~5.6 時間であった。分娩前の妊婦 15 例に CZOP 1 g を 30 分間点滴静注した際の投与開始後 36 分から 135 分後の母体血中濃度は 17.4~74.6 $\mu\text{g/ml}$ 、臍帯血中濃度 9.0~21.7 $\mu\text{g/ml}$ 、臍帯中濃度 1.5~7.5 $\mu\text{g/g}$ 、胎盤中濃度 6.0~27.2 $\mu\text{g/g}$ 、卵膜中濃度 8.3~30.6 $\mu\text{g/g}$ 、羊水中濃度は 0.3~3.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。以上の成績から、CZOP は周産期妊産婦の細菌感染症に有用な薬剤と考えられるが、特に安全性の確認のためには、さらに症例を重ねる必要があると考えられる。

Key words: cefozopran, 周産期, 有効性, 安全性, 薬物動態

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質で、セファロスポ

リン骨格の 3 位側鎖に imidazopyridazinium 基を、7 位側鎖に aminothiadiazolyl 基を導入したことによる化学構造上

の特徴により、黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌から、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示す¹⁻³⁾。

本剤の婦人科領域での一般感染症における有効性ならびに安全性については、すでに確認されており、近年増加傾向にある compromised host における複数菌感染症の第一選択剤として、また他剤無効例の難治性感染症の治療剤として有用性が高いと評価された⁴⁾。

今回、全国 16 医療機関の参加による周産期感染症研究会にて、平成 6 年 4 月から平成 7 年 3 月までの 1 年間にわたり、本剤の有効性・安全性および体内動態を検討したので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は、羊水感染（前・早期破水）、絨毛羊膜炎、産褥熱、産褥子宮内感染、産褥骨盤内感染、外生殖器感染、尿路感染症、乳腺炎などの妊娠・産褥期における各種細菌感染症とした。症例の選択条件は、感染症状が明確で、前治療に抗菌薬が投与されていないこと（ただし、他の抗菌薬が 3 日間以上投与されていても、効果がまったく認められていない場合は可）とし、主に周産期（妊娠 22 週以上の妊婦および産褥婦）の症例を対象としたが、近年の産科学の進歩に鑑み、妊娠週数 16 週以上 22 週未満の症例も後期流産期群として検討した。

なお、以下の患者は対象から除外した。

- 1) 効果の発現がほとんど期待できない疾患または原因菌によるもの、
- 2) 前投与の抗菌薬で改善傾向の認められる場合
- 3) 実施計画書の観察、処置の規定遵守が困難な場合
- 4) β -ラクタム系の抗菌薬に副作用の既往があった場合
- 5) CZOP 皮内反応陽性者
- 6) 有効性、安全性の判定に影響をおよぼす重篤な基礎疾患を有する場合
- 7) 体内動態・排泄に影響をおよぼすか、または副作用を増強すると考えられる併用薬が必要な場合
- 8) その他、治験担当医師が不適当と判断した場合

2. 被験者の同意

治験にさきだち、被験者に治験薬剤の概要および以下 1)~6) について十分説明し、治験参加については自由意志による患者本人の同意を得ることとした。

- 1) 試験の目的および方法
- 2) 予想される効果および危険性
- 3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
- 4) 試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 5) 試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回

できること

6) その他、被験者の人権の保護に関し必要な事項

3. 投与方法および投与期間

本剤の投与開始前に、皮内反応テストを実施し、陰性であることを確認した。投与方法は 1 回本剤 0.5~2 g（力価）を 1 日 2 回点滴静注、投与期間は 3~14 日間とした。なお、産褥患者に投与する場合は、投与期間中の授乳を中止した。

4. 観察項目および検査

1) 臨床症状および臨床検査

感染症に起因する臨床症状を毎日観察するとともに、投与開始時、投与中、終了時に臨床検査（一般血液、血液生化学、尿所見など）を実施した。

本剤投与開始後に臨床検査値の異常変動が認められた場合は、正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査した。

2) 随伴症状

随伴症状が発現した場合は、その症状、程度（軽度、中等度、重症）、発現日、処置および経過を記録した。

3) 細菌検査

投与開始時、投与中、終了時の細菌学的検査を可能な限り各施設あるいは、三菱油化ビーシーエル（現：三菱化学ビーシーエル）で実施し、細菌の消長を観察した。

4) 新生児観察

妊娠中に本剤が投与された場合、その症例の分娩時に新生児の観察（体重、アプガール指数、総ビリルビン値）を行い、さらに追跡調査をできる限り行った。

5. 判定方法

1) 臨床効果

自覚症状、検査所見の推移をもとに次の 3 段階で判定した。

1. 著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治療に至った場合
2. 有効：主要自覚症状が 3 日以内に改善傾向を示し、その後治療に至った場合
3. 無効：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合

2) 細菌学的効果

細菌学的効果判定は、起炎菌の消長により 1. 消失、2. 減少または一部消失、3. 菌交代、4. 不変、5. 不明の 5 分類とした。

3) 副作用および臨床検査値異常

随伴症状の発現および臨床検査値に異常変動が認められた場合の本剤との因果関係を 1: 明らかに関係あり: 再チャレンジして再発した場合、2: 多分関係あり: 投与中止で回復した場合または薬剤との関連を否定する根拠が乏しい場合、3: 関係あるかもしれない: 薬剤との関連も考えられるが、否定する根拠もない場合、4: 関

係ないらしい: 薬剤との関連が考えにくい場合, 5: 関係なし: 他に明らかな原因が考えられ, まったく薬剤との関連がないと考えられる場合の 5 段階で判定した。因果関係が 1~3 と判定された随伴症状および臨床検査値の異常変動を副作用, 臨床検査値異常として集計した。

なお, 臨床検査値の異常変動の有無を判定する際には, 日本化学療法学会の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⁹⁾を参考とした。

次に副作用および臨床検査値異常をもとに次の分類で安全性を判定した。

1. 安全である: 副作用・臨床検査値異常なし。
2. ほぼ安全である: 副作用または本剤による臨床検査値異常を認めたが, 無処置で投薬継続可能な程度。
3. 安全性に問題がある: 副作用または本剤による臨床検査値異常を認め, 本剤の減量あるいは対症療法などを必要としたが, 投薬継続可能であった。
4. 安全でない: 副作用または本剤による臨床検査値異常変動を認め, 本剤の投与中止が必要であった, または中止すべきであった。
5. 判定不能

なお, 判定委員会において, 症例記録をもとに, 治験担当医師による感染症診断名の妥当性, 分離菌の採否, 症例の採否, 臨床効果, 細菌学的効果および安全性判定等について検討を行い, 疑問点については問合わせを行い, 主治医判定の客観性を高めるよう努めた。判定委員会と治験担当医師との不一致事項については, 治験担当医師らと協議して意見の統一を図ったが, 統一できなかった事項については, 委員会判定の集計とは別に, 治験担当医判定として明記した。

6. 薬物動態の検討

前述の治験対象症例のうち, 検体採取にも同意が得られた被験者に対し, 血中濃度推移, または胎盤通過性の検討を行った。

本剤投与後分娩時に, 母体血, 臍帯血, 臍帯, 胎盤, 卵膜または羊膜, 羊水を採取してその濃度を測定した。さらに乳腺炎例を対象とし, 炎症側および非炎症側の乳汁中への移行性を比較検討した。

これらの体液あるいは組織内における CZOP 濃度測定は, (株)武田分析研究所において *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とした bioassay⁶⁾により測定し, 測定限界は 0.3 $\mu\text{g/ml}$ (g) であった。

なお, 乳汁については, 高感度を必要とするため *Providencia rettgeri* ATCC 9250 を用いて測定し, 測定限界は 0.03 $\mu\text{g/ml}$ (g) であった。

II. 成績

1. 有効性および安全性

1) 症例背景

総投与症例 78 例のうち, 対象外症例 (妊娠 16 週未満) 3 例, 投薬違反例 (1 日 1 日投与) 4 例および感染

症状不明確・臨床検査未実施の 5 例合わせて 12 例を除く 66 例を評価対象とした。なお, 78 例の同意の取得は, 文書による同意が 72 例 (92.3%), 口頭同意は 6 例 (7.7%) であった。

委員会による有効性評価対象例は, 周産期群 52 例 (産褥熱 3 例, 産褥子宮内感染 14 例, 絨毛羊膜炎 15 例, 羊水感染 9 例, 腎盂腎炎 3 例, 乳腺炎 5 例, その他の感染症 3 例), 後期流産期群 4 例 (腎盂腎炎 1 例, 絨毛羊膜炎 1 例, 感染流産 2 例) の計 56 例であった。委員会による有効性評価から除外された症例は, 感染症状不明確 10 例であった。

なお, 感染症状が不明確で委員会評価対象から除外された症例のうち陰炎の 1 例 (年齢 26 歳, 妊娠 37 週) は, 治験担当医判定で採用することとして治験担当医評価対象例は周産期群で 1 例増え 57 例となった。

委員会による有効性評価対象 56 例の年齢構成は, 19 歳が 2 例 (3.6%), 20~29 歳: 33 例 (58.9%), 30~39 歳: 21 例 (37.5%) であった。そのうち, 妊婦は 32 例 (57.1%) で, 妊娠週数は 16 週以上 22 週未満が 4 例 (12.5%), 22 週以上 30 週未満が 8 例 (25.0%), 30 週以上が 20 例 (62.5%) であった。投与量・投与方法はほとんどが 1 日 2 g を分 2, 30~60 分間点滴静注であった。投与日数は 3~14 日で, うち 47 例 (83.9%) は 3~7 日投与であった。

2) 臨床効果 (Table 1)

周産期群に対する臨床効果は委員会判定では 52 例中著効 8 例, 有効 36 例, 無効 8 例で, 有効率 (有効以上, 以下同じ) は 84.6% (44/52) であった。治験担当医判定では, 53 例中著効 9 例, 有効 38 例, 無効 6 例であり, 有効率は 88.7% (47/53) であった。

後期流産群 4 例では, 有効 3 例, 無効 1 例であった。

起炎菌が検出された症例は委員会判定対象 56 例中 37 例 (Table 2) で, その臨床効果は著効 6 例, 有効 24 例, 無効 7 例で有効率は 81.1% (30/37) であった。うち単独菌感染例 19 例の有効率は 78.9% (15/19), 複数菌感染例 18 例の有効率は 83.3% (15/18) であった。

治験担当医判定対象例では 38 例で起炎菌が検出され, その有効率は 81.6% (31/38) であった。

3) 細菌学的効果

(1) 細菌学的効果 (Table 3)

委員会判定では 30 例について細菌学的効果が評価可能であった。その効果は, 消失 19 例, 減少または一部消失 5 例, 菌交代 5 例, 不変 1 例で, 消失および菌交代を合わせた菌消失率は 80.0% (24/30) であった。また単独菌感染例 15 例では消失 11 例, 菌交代 3 例, 不変 1 例で菌消失率は 93.3% (14/15), 複数菌感染例 15 例では消失 8 例, 減少 5 例, 菌交代 2 例で菌消失率は 66.7% (10/15) であった。

治験担当医判定では, 菌消失率は 80.6% (25/31) で

Table 1. Clinical efficacy of ceftazidime, according to disease

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (excellent + good, %)		
		excellent	good	poor	committee	attending physician	
Prenatal period group	puerperal fever	3		2	1	2/3	2/3
	puerperal intrauterine infection	14	1	13		14/14 (100)	14/14
	chorioamnionitis	15	1	11	3	12/15 (80.0)	13/15
	amniotic infection	9		5	4	5/9	6/9
	pyelonephritis	3	1	2		3/3	3/3
	mastitis	5	4	1		5/5	5/5
	others ^{u)}	3 [4]	1 [2]	2		3/3	4/4
	Sub total	52 [53]	8 [9]	36	8	44/52 (84.6)	47/53 (88.7)
Late abortion group	4		3	1	3/4	3/4	
Total	56 [57]	8 [9]	39	9	47/56 (83.9)	50/57 (87.7)	

^{u)} UTI 1 case, endometritis 2 cases, [colpitis 1 case]

[]: attending physician's evaluation

Table 2. Clinical efficacy of ceftazidime, according to isolated organism

Organism	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy (excellent + good, %)			
		excellent	good	poor	committee	attending physician		
Mono microbial infection	gram positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	2	1		3/3	3/3
		<i>S. epidermidis</i>	2	1	1		2/2	2/2
		C.N.S.	1		1		1/1	1/1
		<i>S. agalactiae</i>	[1]	[1]				1/1
		γ - <i>Streptococcus</i> sp.	1		1		1/1	1/1
		<i>E. faecalis</i>	3		1	2	1/3	1/3
		<i>Stomatococcus</i> sp.	1	1			1/1	1/1
		Sub total	11 [12]	4 [5]	5	2	9/11 (81.8)	10/12 (83.3)
gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	4	1	3		4/4	4/4	
	<i>K. pneumoniae</i>	1		1		1/1	1/1	
	<i>E. cloacae</i>	1		1		1/1	1/1	
	Sub total	6	1	5		6/6	6/6	
anaerobic bacteria	<i>P. bivia</i>	1			1	0/1	0/1	
	<i>Prevotella</i> sp.	1			1	0/1	0/1	
	Sub total	2			2	0/2	0/2	
Total	19 [20]	5 [6]	10	4	15/19 (78.9)	16/20 (80.0)		
Poly microbial infection	18	1	14	3	15/18 (83.3)	15/18 (83.3)		
Total	37 [38]	6 [7]	24	7	30/37 (81.1)	31/38 (81.6)		

C.N.S.: coagulase negative *Staphylococcus*

[]: attending physician's evaluation

あった。

(2) 起炎菌別消失率

起炎菌の消長については、委員会判定 (Table 4) では、49 株のうち 42 株 (85.7%) が消失した。グラム陽性菌では、*Enterococcus faecalis* が 8 株中 4 株消失 (50.0%) とやや低かったもののブドウ球菌など他のグラム陽性菌は全株消失しており、全体としては 77.8% (14/18) であった。グラム陰性菌の消失率は 95.2% (20/21)、嫌気性菌の消失率は 80.0% (8/10) であった。

治験担当医判定では、投与前に分離された 50 株のうち 43 株 (86.0%) が消失した。

4) 安全性

安全性は随伴症状および臨床検査異常の有無が評価可能な 66 例で判定した。63 例 (95.5%) が「安全である」と判定され、残り 3 例は「ほぼ安全である」と判定された。

副作用としては安全性評価例 66 例中 1 例 (1.5%) で、中等度の頭痛・悪心が投与開始日より投与終了日直後まで認められ、その後消失した。本剤との因果関係は「多分関係あり」と判定された。

臨床検査値異常は、66 例中 1 例 (1.5%) で、軽度の GOT (投与前 6 U→終了時 53 U→追跡 22 U)・GPT (18 U→86 U→40 U)・LDH (295 U→589 U→504 U) 上昇が認められ、併用薬ウテメリン、マグネゾール、デカドロンの影響も考えられるが、本剤との因果関係

Table 3. Bacteriological response to treatment with cefozopran

Organism	No. of cases	Bacteriological effect				Eradication rate (Eradicated + Replaced, %)	
		eradicated	decreased or partially eradicated	replaced	unchanged	committee	attending physician
Mono microbial infection gram positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	3			3/3	3/3
	<i>S. epidermidis</i>	1				1/1	1/1
	<i>S. agalactiae</i>	(1)	(1)	1			1/1
	<i>E. faecalis</i>	3	2		1	2/3	2/3
	<i>Stomatococcus</i> sp.	1	1			1/1	1/1
	Sub total	8 [9]	6 [7]		1	1	7/8
gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	4	2	2		4/4	4/4
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1	1/1
	<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1	1/1
	Sub total	6	4	2		6/6	6/6
anaerobic bacteria	<i>Prevotella</i> sp.	1	1			1/1	1/1
Total	15 [16]	11 [12]		3	1	14/15 (93.3)	15/16 (93.8)
Poly microbial infection	15	8	5	2		10/15 (66.7)	10/15 (66.7)
Total	30 [31]	19 [20]	5	5	1	24/30 (80.0)	25/31 (80.6)

[]: attending physician's evaluation

Table 4. Bacteriological response to cefozopran according to isolated organism

Organism	No. of strains	Bacteriological effect		Eradication rate (eradicated + replaced, %)		
		eradicated	persisted	committee	attending physician	
Gram positive bacteria	<i>S. aureus</i>	4	4		4/4	4/4
	<i>S. epidermidis</i>	2	2		2/2	2/2
	C. N. S.	1	1		1/1	1/1
	<i>S. agalactiae</i>	2 [3]	2 [3]		2/2	3/3
	<i>E. faecalis</i>	8	4	4	4/8	4/8
	<i>Stomatococcus</i> sp.	1	1		1/1	1/1
	Sub total	18 [19]	14 [15]	4	14/18 (77.8)	15/19 (78.9)
Gram negative bacteria	<i>E. coli</i>	12	11	1	11/12 (91.7)	11/12 (91.7)
	<i>C. freundii</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2		2/2	2/2
	<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>E. cloacae</i>	2	2		2/2	2/2
	<i>E. aerogenes</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>P. vulgaris</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/1	1/1
	Sub total	21	20	1	20/21 (95.2)	20/21 (95.2)
Anaerobic bacteria	<i>P. anaerobius</i>	2	1	1	1/2	1/2
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	2		2/2	2/2
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1	1/1
	<i>P. melaninogenica</i>	1	1		1/1	1/1
	<i>P. bivia</i>	3	2	1	2/3	2/3
	<i>Prevotella</i> sp.	1	1		1/1	1/1
	Sub total	10	8	2	8/10 (80.0)	8/10 (80.0)
Total	49 [50]	42 [43]	7	42/49 (85.7)	43/50 (86.0)	

C.N.S.: coagulase negative *Staphylococcus*

[]: attending physician's evaluation

は「関係あるかもしれない」と判定された。

5) 新生児観察

妊娠中に本剤が投与された症例 52 例全例で分娩時および退院時の新生児の観察をしたが、異常は認められなかった。本剤の影響によると考えられる新生児血清ビリルビン上昇例も認められなかった。

2. 薬物動態の検討

1) 血中および尿中濃度

4 例に本剤 1 g 30 分間点滴静注を行い、経時的に血中濃度を測定した。投与開始後 1 時間の血中濃度は 30.5~42.6 μg/ml を示し、6 時間~6.5 時間後には 1.0~3.3 μg/ml の値となった (Fig. 1)。Two-compartment open model により解析した結果、ピーク値は投与開始 30 分後で 39.2~79.6 μg/ml、半減期は 1.4~5.6 時間となった (Fig. 1)。

2) 胎盤通過性

羊水感染および切迫子宮破裂等を併発する羊水感染疑いの 14 例、絨毛羊膜炎 2 例、子宮内感染 1 例の計 17 例に 1 回 1 g を点滴静注した。投与時間は 17 例中 15 例が 30 分間点滴静注、2 例が 60 分間点滴静注である。Table 5 に示す通り、30 分間点滴静注開始後 36 分から 135 分における母体血中濃度は 17.4~74.6 μg/ml、臍帯血中濃度 9~21.7 μg/ml、臍帯中濃度 1.5~7.5 μg/g、胎盤中濃度 6~27.2 μg/g、卵膜中濃度 8.3~30.6 μg/g であった。羊水中濃度は 0.3~3.3 μg/ml と、臍帯血中濃度より低い値であった。

1 g 60 分間点滴静注 1 日 2 回、5 日目の第 1 投目投与 120 分後では 16.9 μg/ml の羊水中濃度が認められた。

3) 乳汁中移行濃度は、乳腺炎の 2 例で 1 回 1 g を 20~30 分間点滴静注 1 日 2 回 3~4 日間投与し、毎日

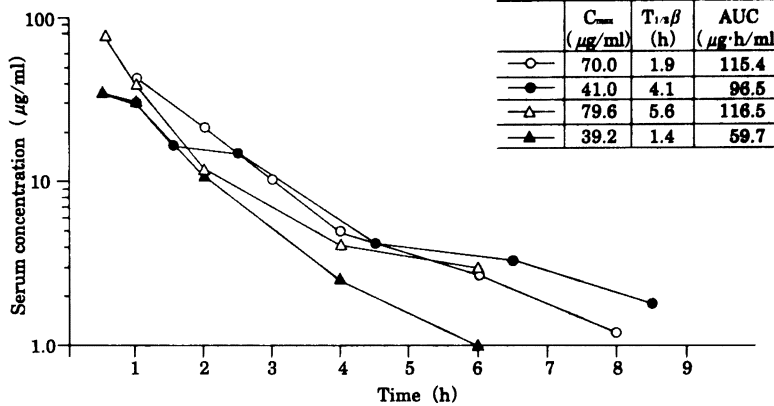


Fig. 1. Concentration of ceftiozan in maternal serum after administration of 1.0 g by iv drip for 30 min.

Table 5. Serum and tissue concentration of ceftiozan

Route dose	No.	Time (min)	Concentration					
			maternal blood (μg/ml)	umbilical cord blood (μg/ml)	umbilical cord (μg/g)	placenta (μg/g)	fetal membranes (μg/g)	amniotic fluid (μg/ml)
1 g 30 min iv drip	1	36	40.3	9.0	1.6	13.4	10.0	0.3
	2	38	—	14.4	4.2	16.4	20.2	1.0
	3	45	33.3	14.1	1.6	6.0	15.5	0.6
	4	46	—	10.2	1.5	10.7	8.7	0.5
	5	58	48.3	18.4	2.0	13.5	11.7	1.3
	6	62	74.6	21.7	3.9	27.2	30.6	1.9
	7	70	23.7	10.3	2.6	9.7	15.0	2.2
	8	88	23.1	14.9	5.3	12.3	7.4	—
	9	94	17.4	14.8	7.1	10.5	8.3	2.8
	10	100	18.2	15.3	7.0	11.0	8.8	2.6
	11	105	—	—	7.0	11.5	9.5	3.1
	12	112	19.0	16.4	7.5	9.3	9.9	2.7
	13	135	23.6	19.5	4.2	13.1	13.7	3.3
	14	150	15.1	17.2	—	—	—	3.3
	15	180	10.3	12.4	—	—	—	—
1 g 60 min iv drip	1	120*	2.3	1.5	—	—	—	16.9
	2	265	5.9	9.4	—	6.0	12.9 (amniotic membrane)	—

*2 times/day, time after first drip in fifth day —: N. T.

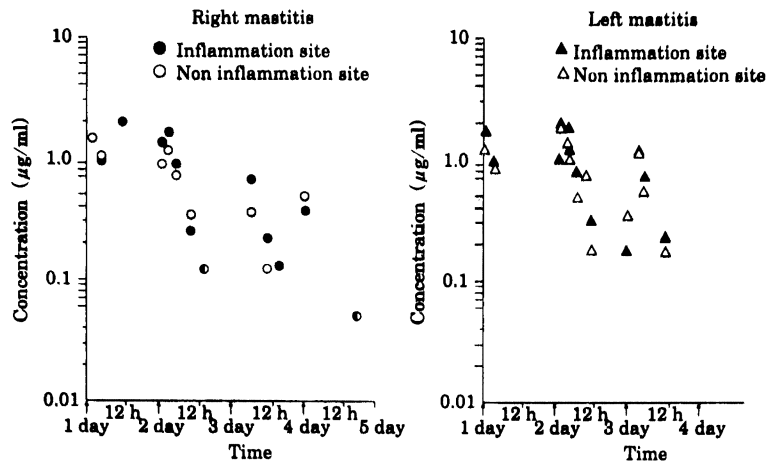


Fig. 2. Concentration of cefozopran in milk after administration of 1.0 g by iv drip for 20~30 min.

2 回目投与後に経時的に炎症側・非炎症側の乳汁を採取して測定した。乳汁中濃度の連続投与による累積が考えられるものの、投与後 0.5~4 時間に $1\mu\text{g/ml}$ 前後の濃度が得られ、その後は低下するが投与後約 12~13 時間で $0.12\sim 0.30\mu\text{g/ml}$ であった。炎症側と非炎症側とは大きな差は認められなかった (Fig. 2)。

III. 考 察

Cefozopran (CZOP) は黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示す注射用セフェム系抗生物質である。

本剤の婦人科領域での一般感染症における有効性ならびに安全性については、すでに確認されており、近年増加傾向にある compromised host における複数菌感染症の第一選択剤として、また他剤無効例の難治性感染症の治療剤としての有用性が高いと評価された⁴⁾。

今回、我々は周産期妊産褥婦に対する CZOP の有効性、安全性について検討するとともに、体液および子宮組織への移行性も検討した。

臨床効果は、有効以上の有効率が、委員会判定では 83.9% (47/56)、治験担当医判定では 87.7% (50/57) と若干成績が異なるが、これは委員会判定は症例記録にもとづき判定し、一方治験担当医師は症例記録にあらわれない他の要因を加味して判定していることが一因と考えられた。

細菌学的効果は、本剤の抗菌スペクトルを反映した成績で、49 株中 42 株 (85.7%) で菌消失がみられた。

副作用は 1 例 (1.5%) で中等度の頭痛・悪心が認められたが、投与終了後には回復した。臨床検査値異常は 1 例 (1.5%) で軽度の GOT・GPT・LDH の上昇が認められ、投与終了後回復したが、併用薬の影響も考えられた。

CZOP 1 g 30 分間点滴静注時の妊婦 4 例における母体血中濃度の pharmacokinetic parameter をみると 2

例は半減期が 1.4 時間、1.9 時間と健康成人男子の成績⁷⁾ とほぼ同じであったが、他の 2 例では 4.1 時間、5.6 時間と約 3 倍延長していた。妊婦では、妊娠後期には尿路が子宮により圧迫され、排尿障害をおこすことがある。血中濃度半減期の延長が認められた 2 例の本剤投与時の妊娠週数は 39 週と 33 週であり、本剤は腎排泄型の薬剤であることから、本剤の尿排泄が遅くなり、血中からの消失が遅延した可能性が考えられた。したがって妊婦においては 6 時間以上の間隔をあけて投与するか、症例によっては血中濃度のモニタリングが必要であると考えられた。

CZOP 1 g 30 分間点滴静注時の臍帯血中濃度、臍帯中濃度、胎盤中濃度、卵膜または羊膜中濃度の成績は検討例が少なく pharmacokinetic parameter の算出ができなかったため厳密な比較はできないものの従来検討してきた cefmetazole⁸⁾、cefotaxime⁹⁾、latamoxef¹⁰⁾、ceftazidime¹¹⁾、cefotiam¹²⁾、ceftizoxime¹³⁾、aztreonam¹⁴⁾、flomoxef¹⁵⁾ の同時点での移行濃度とはほぼ同様の成績であった。羊水中濃度については長時間にわたるモニタリングを行えなかったため、1 例 120 分値が $16.9\mu\text{g/ml}$ を示す症例があったものの、36 分から 150 分へと時間を経るに従って増加する傾向が見られたにとどまった。乳汁中濃度は、2 例での検討であり連続投与による累積が考えられるものの、投与後 0.5~4 時間では $1\mu\text{g/ml}$ 前後の濃度が得られ、その後減少する結果であった。

以上 CZOP は、その抗菌力および体内動態を反映し、優れた臨床効果と細菌学的効果が得られ、重篤な副作用もみられなかったことから、周産期妊産婦および胎児の細菌感染症治療に有用な薬剤になりうるが、特に安全性の確認のためには、さらに症例を重ねる必要があると考えられた。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamada M, et al.: Studies

- on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclicazolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiotics* 45: 709~720, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, et al.: In vitro and in vivo activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1358~1366, 1992
 - 3) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, et al.: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509~518, 1992
 - 4) 岡田弘二, 他 (18 施設): 産婦人科領域における Cefozopran (SCE-2787) の基礎的・臨床的検討。産婦人科の世界 45: 519~539, 1993
 - 5) 日本化学療法学会: 日本化学療法学会の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(案)。*Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
 - 6) 竹田益男, 前田憲一: 生体試料中の cefozopran の微生物学的定量法。*Chemotherapy* 41(S-4): 135~141, 1993
 - 7) 山本俊夫, 足立幸彦, 長峯保郎, 諏訪雅男, 南野達夫: Cefozopran の臨床第 I 相試験。診療と新薬 30: 281~304, 1993
 - 8) 高瀬善次郎, 他 (7 施設): 周産期の妊産婦に対する Cefmetazole (CS-1170) の安全性の検討。 *Jap J Antibiotics* 34: 907~914, 1981
 - 9) 高瀬善次郎, 他 (9 施設): 周産期の妊産婦に対する Cefotaxime の検討。 *Chemotherapy* 31: 1093~1101, 1983
 - 10) 高瀬善次郎, 他 (9 施設): 周産期妊産婦における Latamoxef の基礎的・臨床的研究。 *Jap J Antibiotics* 37: 991~1005, 1984
 - 11) 松田静治, 他 (8 施設): 周産期妊婦における Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。 *Jap J Antibiotics* 39: 2199~2213, 1986
 - 12) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 他: 産婦人科周産期領域における Cefotiam の基礎的, 臨床的研究。 *Jap J Antibiotics* 39: 2525~2533, 1986
 - 13) 松田静治, 他 (18 施設): 周産期妊婦における Ceftizoxime の基礎的・臨床的検討。 *Jap J Antibiotics* 41: 1129~1139, 1988
 - 14) 松田静治, 他 (15 施設): 産婦人科周産期領域における Aztreonam の基礎的・臨床的検討。 *Jap J Antibiotics* 43: 736~753, 1990
 - 15) 松田静治, 他 (18 施設): 産婦人科周産期領域における Flomoxef の基礎的・臨床的検討。 *Jap J Antibiotics* 46: 568~576, 1993

Study on the therapeutic effect of cefozopran on perinatal infection in pregnant women

Seiji Matsuda^{1) #}, Saburo Ando¹⁾, Kinki Oh¹⁾, Chizuko Kawamata¹⁾,
 Hideto Yamada²⁾, Tadashi Sagawa²⁾, Seiichiro Fujimoto²⁾, Yoshito Ohnaka³⁾,
 Masanori Iwaki³⁾, Kaoru Hanatani⁴⁾, Shiro Goto⁴⁾, Chikara Sato⁵⁾,
 Kouji Hirabatake⁵⁾, Ritu Yamamoto⁵⁾, Masayuki Yamaguchi⁵⁾, Tetsuro Chimura^{6) # #},
 Toshio Hirayama⁶⁾, Yoshinori Kuwabara⁷⁾, Naoki Mitsuhashi⁷⁾, Takahiro Kaneko⁷⁾,
 Juichi Saito⁷⁾, Yoshihiko Takeda⁸⁾, Masao Nakabayashi⁸⁾, Makoto Hara⁸⁾,
 Aiko Kikuchi⁸⁾, Minako Hattori⁸⁾, Chieko Musha⁸⁾, Setsuko Nakayama⁸⁾,
 Takeaki Nakaya⁹⁾, Hiroshige Mikamo¹⁰⁾, Kunihiko Ito¹⁰⁾, Teruhiko Tamaya¹⁰⁾,
 Yoshitaka Yamada¹¹⁾, Kenji Arahori¹²⁾, Syugo Murata¹³⁾, Toshio Kumada¹³⁾,
 Hideaki Kondo¹³⁾, Toshiya Ito¹⁴⁾, Jinsuke Yasuda¹⁵⁾, Takao Yamamoto¹⁵⁾,
 Hideo Honjo¹⁵⁾ and Hiroji Okada^{15) # #}

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kohto Hospital, 6-8-5, Ohjima, Kohto-ku, Tokyo 136, Japan

²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University, School of Medicine

³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Tomakomai City Genberal Hospital

⁴⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Sapporo City General Hospital

⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Teine Keijinkai Hospital

⁶⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamagata University

⁷⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College

⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City Midori Hospital

¹⁰⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University

¹¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

¹²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Hashima Municipal Hospital

¹³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai Central Hospital

¹⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gihoku General Hospital

¹⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

* Principal Investigator and Drug Efficacy Evaluation Committee Member

** Drug Efficacy Evaluation Committee Member

An investigation was carried out to determine the therapeutic effect of cefozopran (CZOP), a injectable cephem antibiotics on infections in pregnant women during the perinatal period. Of the 78 patients enrolled in the study, 66 were subjected to the analysis, with 3 of the subjects having been excluded because being pregnant for less than 16 weeks, 4 because of protocol violations (regimen), and 5 because of uncertain evidence symptoms of infection or failure to undergo laboratory tests. CZOP was administered by intravenous drip infusion at doses of 0.5 to 2 g twice daily for periods of 3 to 14 days. The efficacy rate according to the evaluation of the Drug Efficacy Evaluation Committee was 83.9% (47/56). The efficacy rate in the 37 patients from whom causative pathogens were isolated was 81.1% (30/37). The bacteriological effect of CZOP could be evaluated in 30 patients. The eradication rate was 80.0% (24/30), with 42 of the 49 clinical isolates (85.7%) being eradicated. The efficacy rate determined by the attending physicians in 57 patients was 87.7% (50/57), and 81.6% (31/38) for the 38 patients from whom causative pathogens were isolated. The eradication rate was 80.6% (25/31) and 43 of the 50 clinical isolates (86.0%) were eradicated. Safety was evaluated as "safe" in 63 of the 66 assessable patients (95.5%). Moderate headache and nausea were experienced by 1 patient (1.5%) as adverse drug reactions, but the symptoms disappeared after the completion of treatment. Slight elevations of GOT, GPT, and LDH in laboratory tests were observed in one patient (1.5%), but these values returned to normal after the completion of treatment. When CZOP was administered by intravenous drip infusion in a dose of 1 g over 30 min. to pregnant women before parturition, maternal blood drug concentrations changed from 30.5-42.6 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after administration to 1.0-3.3 $\mu\text{g/ml}$ 6 hours after administration. Pharmacokinetic analysis in a two-compartment open model showed that the blood elimination half-life of CZOP was 1.4-5.6 hours. After intravenous administration of a 1 g dose. CZOP levels in the fetus, amniotic fluid, and breast milk were determined. The concentrations of drug in blood and tissue were determined 36 to 135 minutes after administration. The concentrations ranged from 17.4 to 74.6 $\mu\text{g/ml}$ in maternal blood, from 9.0 to 21.7 $\mu\text{g/ml}$ in umbilical cord blood, from 1.5 to 7.5 $\mu\text{g/g}$, in the umbilical cord, from 6.0 to 27.2 $\mu\text{g/g}$ in the placenta, from 8.3 to 30.6 $\mu\text{g/g}$ in the fetal membranes, and from 0.3 to 3.3 $\mu\text{g/ml}$ in amniotic fluid. These results suggested that CZOP can be a useful drug in the treatment of bacterial infections occurring during the perinatal period. To firmly establish its safety, however, further studies are needed in larger populations.