

ピリドンカルボン酸系新合成抗菌剤 DL-8280 の研究

斎藤 玲・加藤康道・石川清文
北海道大学医学部第二内科学教室

富沢磨須美
札幌北辰病院内科

中山一朗
札幌鉄道病院内科

佐藤 清
北海道大学医学部付属病院検査部

新しいピリドンカルボン酸系経口合成抗菌剤である DL-8280 につき基礎的、臨床的検討を加えた結果、以下の成績を得た。

1. 臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii* 各 54 株, *P. aeruginosa* 60 株, GM 耐性 *P. aeruginosa* 44 株, *S. marcescens* 53 株に対する DL-8280 の抗菌力を, NA, PPA, NFLX と比較した。MIC は NA, PPA に比べ 3~6 段階低く, NFLX とほぼ同等であった。特に, NA, PPA に非常に感受性の低かった *P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対して 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と NFLX 同様のよい抗菌活性を示した。

2. 6名の健康成人男子に 200 mg 朝食後単回投与し, その血中濃度と尿中排泄をみた。血中濃度はピークが 4 時間で, 1.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 24 時間後に 0.1 $\mu\text{g/ml}$ まで減少した。血中半減期は 3.1 時間であった。尿中には 24 時間後にも平均 50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が保たれており, 投与量の約 80% が回収された。

3. 各種内科感染症 31 例につき臨床効果および副作用を検討した。気管支炎では 7 例中 6 例が有効であった。尿路感染症では 24 例中 著効 17 例, 有効 4 例で, 細菌学的には 24 例中 20 例に菌消失をみた。全体として有効率 87%, 菌消失率 84% であった。副作用, 臨床検査値の異常変動は認められなかった。

DL-8280 は第一製薬(株)中央研究所で開発されたピリドンカルボン酸系の誘導体で, 化学構造は Fig. 1 に示すごとく 9 位にフッ素, 10 位にメチルピペラジンを有する三環系の新しいタイプの合成抗菌剤である。

本剤は従来の同系薬剤ナリジクス酸(NA), ピペミド酸(PPA)と比較し, *in vitro* の抗菌活性はグラム陰性桿菌に対してより強力となり, さらにグラム陽性菌, 嫌気性菌に対しても有効といわれており, 広い抗菌スペクトルを有する。

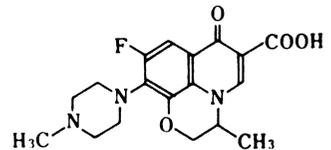
われわれは, 本剤に関する抗菌力, 吸収・排泄についての基礎的検討ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

I. 抗菌力

1) 方法

北海道大学医学部付属病院検査部にて臨床材料より分離した *Escherichia coli* 54 株, *Klebsiella pneumoniae* 54 株, *Proteus mirabilis* 54 株, *Proteus morganii* 54 株, *Pseudomonas aeruginosa* 60 株, ゲンタマイシン

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



(GM) 耐性 *P. aeruginosa* 44 株, *Serratia marcescens* 53 株を用い, 日本化学療法学会標準法²⁾で DL-8280, NA, PPA, ノルフロキサシン (NFLX) に対する MIC を 10^6 cells/ml 接種で測定した。なお, GM 耐性 *P. aeruginosa* に関しては GM に対する MIC も合わせて測定した。

2) 結果

Table 1 に示すように DL-8280 は, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii* のいずれに対しても

Table 1 Sensitivity of clinical isolates against DL-8280, NA, PPA and NFLX

Organisms	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											[10^6 cells/ml]				No. of strains					
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<									
<i>E. coli</i>	DL-8280	42	8			4																
	NA					6																
	PPA					21																
	NFLX	29	23	2			27	4	1	1					1						54	
<i>K. pneumoniae</i>	DL-8280	33	21																			
	NA																					
	PPA					6																
	NFLX	13	13	28						18	13	24	9	2								54
<i>P. mirabilis</i>	DL-8280	34	8	7	5																	
	NA					8																
	PPA					15																
	NFLX	40	14							24	29	10	4									54
<i>P. Morganii</i>	DL-8280	31	23																			
	NA					10																
	PPA					24																
	NFLX	41	13																			54
<i>P. aeruginosa</i>	DL-8280																					
	NA					25																
	PPA																					
	NFLX																					
	DL-8280																					
	NA					9	11															
	PPA																					
	NFLX																					
	DL-8280																					
	NA					24																
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					
	DL-8280																					
	NA																					
	PPA																					
	NFLX																					
	GM																					

Fig. 2-(1) Correlogram of MICs between DL-8280 and NA
E. coli

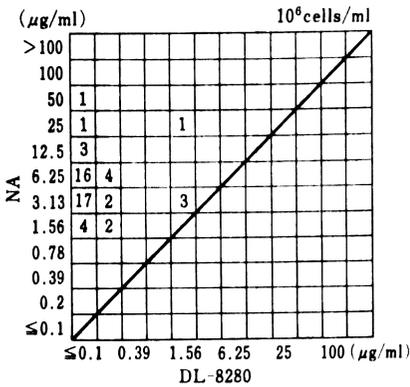


Fig. 2-(2) Correlogram of MICs between DL-8280 and NFLX
E. coli

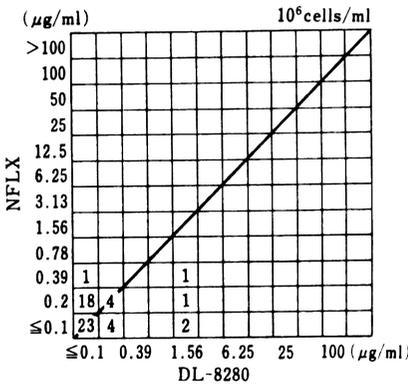
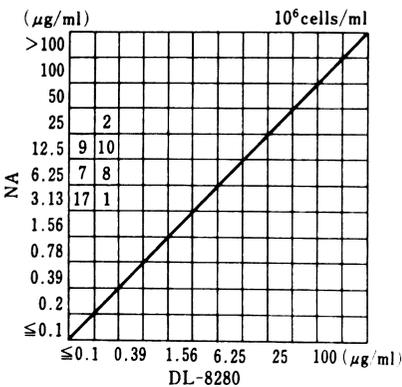


Fig. 2-(3) Correlogram of MICs between DL-8280 and NA
K. pneumoniae



0.1 μg/ml 以下に MIC のピークを示し, NA, PPA, に比べかなり抗菌力が強く, NFLX とほぼ同等の MIC を示した。P. aeruginosa については, GM に対し 12.5 μg/ml 以上の MIC を示す耐性株および GM 感受性株

Fig. 2-(4) Correlogram of MICs between DL-8280 and NFLX
K. pneumoniae

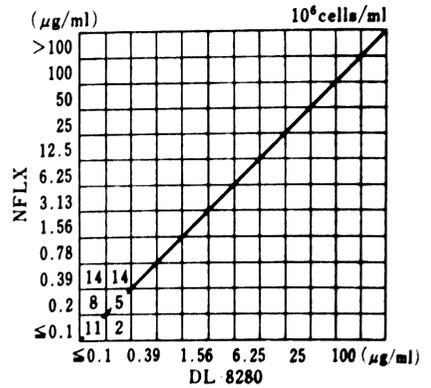


Fig. 2-(5) Correlogram of MICs between DL-8280 and NA
P. mirabilis

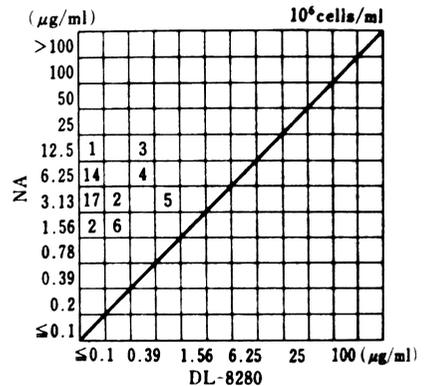
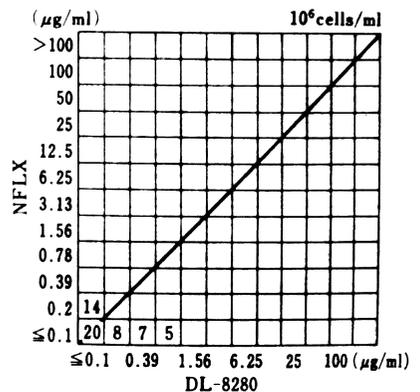


Fig. 2-(6) Correlogram of MICs between DL-8280 and NFLX
P. mirabilis



いずれに対しても, NFLX 同様 1.56 μg/ml にピークを示し, 明らかに NA, PPA よりも抗菌活性の高いことが示された。S. marcescens では, NFLX 同様 MIC が 0.39 μg/ml 付近にある感受性株と 6.25 μg/ml 付近の

Fig. 2-(7) Correlogram of MICs between DL-8280 and NA
P. morganii

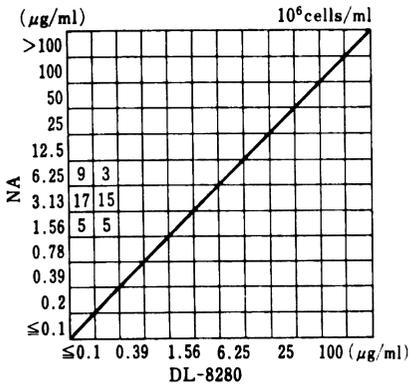


Fig. 2-(8) Correlogram of MICs between DL-8280 and NFLX
P. morganii

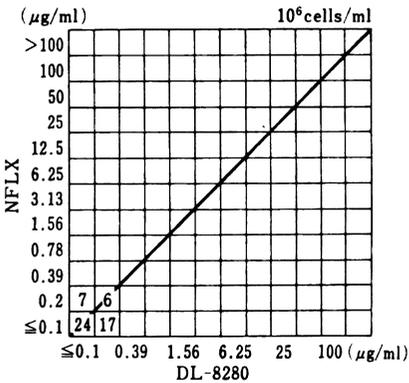


Fig. 2-(9) Correlogram of MICs between DL-8280 and NA
P. aeruginosa

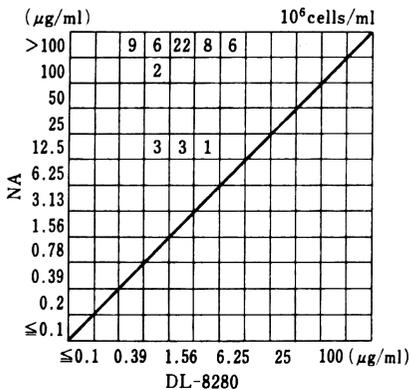


Fig. 2-(10) Correlogram of MICs between DL-8280 and NFLX
P. aeruginosa

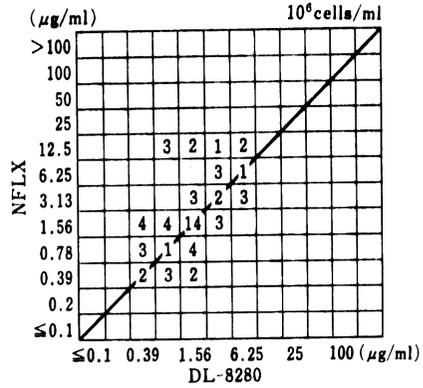


Fig. 2-(11) Correlogram of MICs between DL-8280 and GM
P. aeruginosa (GM resistant strains)

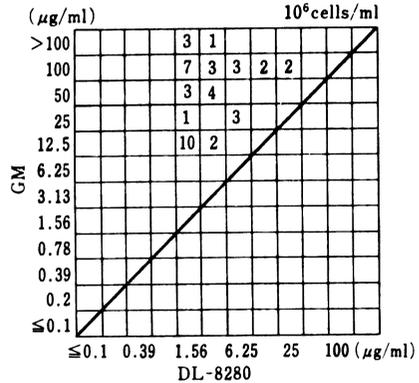
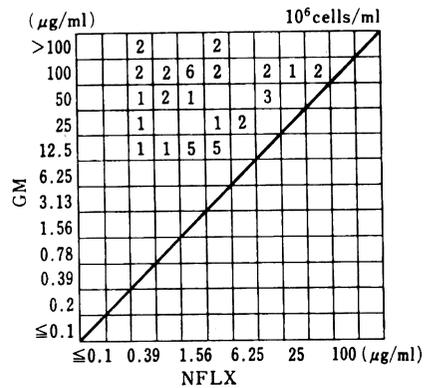


Fig. 2-(12) Correlogram of MICs between NFLX and GM
P. aeruginosa (GM resistant strains)



低感受性株の2つのピークを示したのに対し、NA, PPAでは 6.25 μg/ml 付近に MIC を持つ株と 100 μg/ml 以上の耐性株に該当する2つのピークを示し、他菌同様 DL-8280 は NA, PPA より優れた抗菌力を示した。

これらの成績を用い、DL-8280 と NA または NFLX との交叉感受性を相関図を用い検討した結果を Fig. 2-(1)~Fig. 2-(14) に示したが、NA に比し DL-8280 はいずれの株に対しても抗菌活性が高く、また、交叉耐性

Table 3 Pharmacokinetic parameters for DL-8280 calculated by one compartment open model from the serum concentrations in 6 healthy volunteers

Case	K_a (hr ⁻¹)	K_d (hr ⁻¹)	V_d (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/ml)	T_o (hr)	AUC (μ g·hr/ml)	r^2
A	0.435	0.378	0.713	1.834	3.880	1.73	0.917	13.05	0.890
B	0.482	0.461	0.579	1.505	2.538	2.24	0.417	15.33	0.972
C	0.606	0.195	0.905	3.556	4.676	1.61	1.917	14.04	0.765
D	1.462	0.219	0.903	3.161	1.527	2.48	0.000	16.19	0.993
E	1.291	0.161	0.970	4.294	2.174	1.99	0.333	14.97	0.959
F	3.501	0.158	0.947	4.399	1.344	2.64	0.417	17.33	0.964
Mean	1.296	0.262	0.836	3.125	2.607	2.12	0.667	15.15	0.924
±S.D.	1.164	0.127	0.155	1.222	1.252	0.41	0.679	1.52	0.085

K_a : absorption rate constant, K_d : disappearance rate constant, V_d : apparent volume of distribution, T_o : lag time for absorption, r^2 : a coefficient of correlation

$$C = \frac{K_a \cdot A_o}{V_d \cdot (K_a - K_d)} (e^{-K_d(t-t_o)} - e^{-K_a(t-t_o)}) \quad C: \text{serum concentration at time } t \text{ } (\mu\text{g/ml}),$$

$$A_o: \text{dose (mg/kg)}, \quad t: \text{time after drug administration (hr)}$$

度についてはプール血清を、尿中濃度については 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用い作成した。

測定成績より, one compartment open model を用いて pharmacokinetic parameter を算出した。ただし血清中濃度曲線下面積 (AUC) については実測値に基づいて台形法により算出した。

また, 本剤投与前と投与後 24 時間の血液について, GOT, GPT, Al-P, γ -GTP, LDH, BUN, クレアチニンなどを測定した。

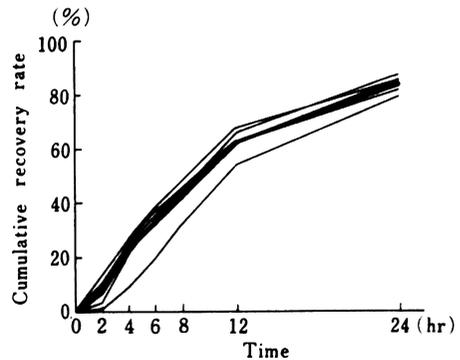
2) 成績

200 mg 投与後の血清中濃度を Table 2 および Fig. 3 に示した。各例でややばらつきがみられ, ピーク値に達する時間は 1~4 時間で, 濃度はいずれも 2.0 μ g/ml 以上であった。また, 24 時間後に血清中に検出されたものは 3 例あり, 約 0.2 μ g/ml であった。平均値では, 投与後 30 分で 0.47 μ g/ml, 4 時間でピーク値 1.92 μ g/ml に達し, その後漸減し, 24 時間後には 0.11 μ g/ml であった。

Pharmacokinetic parameter の成績は Table 3 に示した。血中半減期 ($T_{1/2}$) は, 1.5~4.4 時間で平均 3.1 時間であった。最高血清中濃度 (C_{max}) は 1.6~2.6 μ g/ml で平均 2.12 μ g/ml, C_{max} に達する時間 (T_{max}) は 1.3~4.7 時間で平均 2.6 時間であった。AUC は 13.1~17.3 μ g·hr/ml と各症例とも近似の値を示しており平均 15.2 μ g·hr/ml であった。

尿中排泄についても, Table 4 および Fig. 4 に示したように個人差がみられたが, 2~4 時間の濃度が 72.0~172.0 μ g/ml で平均 107.7 μ g/ml と 100 μ g/ml

Fig. 4 Urinary excretion of DL-8280 in 6 healthy volunteers after an oral administration of 200 mg with food



以上の最高濃度を示していた。24 時間後でも 50 μ g/ml 以上の濃度が平均して保たれていた。尿中排泄率は 24 時間までで, 79.9~87.5% と全症例でほぼ 80% 以上の値を示し, 平均 83.9% であった。

各例における本剤投与前後の血液生化学的検査の結果は Fig. 5 に示したが, 特に異常な変動は認められなかった。

III. 臨床成績

1) 方法

各種の内科感染症患者 31 症例につき, 本剤 50~200 mg を 1 日 2~4 回食後に経口投与し, 細菌学的ならびに臨床効果を検討し, また投与前後の各種臨床検査値の変動を調べた。

症例内訳は, 急性または慢性気管支炎 7 例, 尿路感染

Table 4 Urinary excretion of DL-8280 in 6 healthy volunteers after an oral administration of 200 mg with food

Case	Item	0 ~ 2 hr	2 ~ 4 hr	4 ~ 6 hr	6 ~ 8 hr	8 ~ 12 hr	12 ~ 24 hr	0 ~ 24 hr
A	Urine volume (ml)	215	480	385	200	800	1160	175.02 (87.5%)
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	30.0	76.0	69.0	105.0	52.0	37.0	
	Recovery (mg)	6.45	36.48	26.57	21.0	41.6	42.92	
B	Urine volume (ml)	225	205	335	415	725	560	169.89 (84.9%)
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	77.0	172.0	74.0	48.0	53.0	61.0	
	Recovery (mg)	17.33	35.26	24.79	19.92	38.43	34.16	
C	Urine volume (ml)	210	220	350	225	775	830	159.82 (79.9%)
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	7.4	73.0	62.0	114.0	56.0	62.0	
	Recovery (mg)	1.55	16.06	21.7	25.65	43.4	51.46	
D	Urine volume (ml)	300	410	370	340	610	960	170.08 (86.6%)
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	82.0	72.0	54.0	50.0	54.0	48.0	
	Recovery (mg)	24.6	29.52	19.98	17.0	32.9	46.08	
E	Urine volume (ml)	370	270	540	240	600	775	167.44 (83.7%)
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	49.0	138.0	36.0	74.0	55.0	54.0	
	Recovery (mg)	18.13	37.26	19.44	17.76	33.0	41.85	
F	Urine volume (ml)	185	240	185	225	610	750	164.12 (82.1%)
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	123.0	115.0	108.0	91.0	55.0	53.0	
	Recovery (mg)	22.76	27.6	19.98	20.48	33.55	39.75	
Mean	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	61.40	107.67	67.18	80.33	54.17	52.50	167.73 (83.9%)
	Recovery (mg)	15.14	30.36	22.08	20.30	37.15	42.70	

Fig. 5 Laboratory findings of 6 healthy volunteers before and after administration of DL-8280 with food

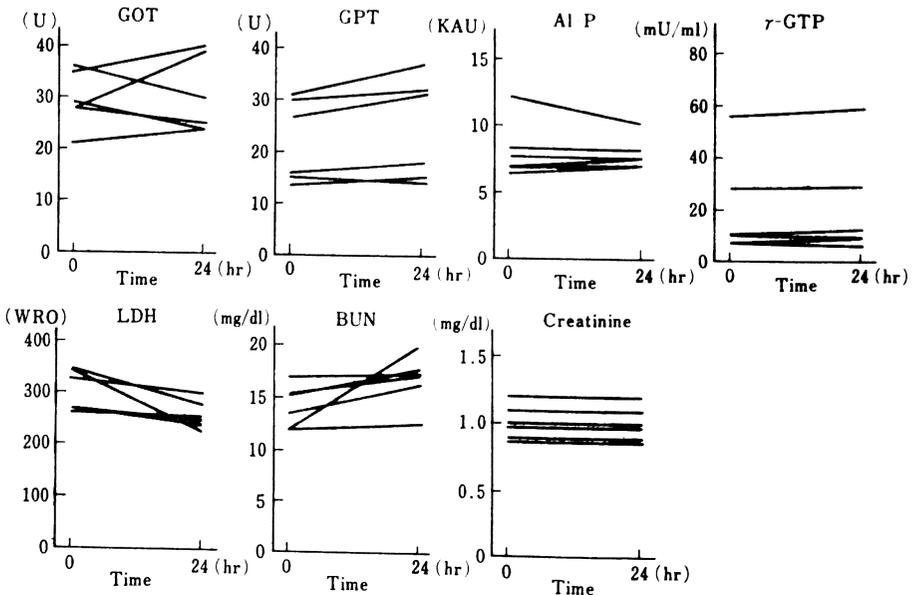


Table 5-(1) Clinical summary of DL-8280 treatment on RTI

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological effect		Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Response		Side effect
						Before	After			Bacteriological	Clinical	
1	M. Z.	27	M	Acute bronchitis	—	<i>H. parainfluenzae</i>	—	100×2	7	Eradicated	Good	—
2	T. W.	71	M	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus Coronary insufficiency	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	Normal flora	100×3	14	Eradicated	Fair	—
3	T. S.	77	M	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus Old tuberculosis	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	100×3	14	Decreased	Good	—
4	H. W.	75	F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200×3	10	Eradicated	Good	—
5	K. M.	73	F	Chronic bronchitis	Angina pectoris	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200×3	8	Eradicated	Good	—
6	S. N.	49	F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200×3	10	Eradicated	Good	—
7	I. F.	78	F	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200×3	10	Eradicated	Good	—

症としては、急性膀胱炎 18 例、慢性膀胱炎 4 例、急性、慢性腎盂腎炎各 1 例であった。男性 3 例、女性 28 例で年齢は 27~79 歳で平均年齢 64 歳と高齢者が多く占めた。糖尿病をはじめ何らかの基礎疾患を有するものが多かった。

細菌学的効果は、投与前に検出された菌の推移をみて、菌消失、菌減少、菌交代、菌不変の 4 段階で判定を行った。臨床効果は、自覚症状の改善と細菌学的効果との総合判定で、主治医により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定を行った。

2) 成績

DL-8280 の投与量は 50 mg×3/日 4 例、100 mg×2/日 19 例、100 mg×3/日 3 例、100 mg×4/日 1 例、200 mg×3/日 4 例であり、投与期間は 5~14 日間で 7 日間投与が多かった。個々の症例についての概要を Table 5-(1)、Table 5-(2) に示した。Table 6 に疾患別の細菌学的効果および臨床効果を示した。

気管支炎 7 例では、細菌学的効果は菌消失 6 例、菌減少 1 例であり、臨床効果は有効 6 例、やや有効 1 例で、菌消失率、有効率ともに 86% の成績が得られた。

急性膀胱炎 18 例では、細菌学的効果は 18 例中菌消失 15 例、菌減少 1 例、菌不変 1 例、*E. coli* から *S. faecalis* に菌交代したものの 1 例で菌消失率は 83% であった。臨床効果は著効 13 例、有効 3 例、無効 2 例で有効率 89% の成績が得られた。無効の 2 例は Case 16 の菌交代した例と Case 18 の検出菌 *S. epidermidis* が菌不変の例であった。

その他の慢性膀胱炎および急性または慢性腎盂腎炎、計 6 例では、細菌学的には菌消失 5 例、菌不変 1 例、臨床的には著効 4 例、有効 1 例、無効 1 例で、菌消失率、有効率ともに 83% であった。無効例では Case 27 の慢性膀胱炎で、検出菌 *S. faecalis* が菌不変の例であった。

尿路感染症全体としては菌消失率 83%、有効率 88% の成績であった。

検出菌別の細菌学的効果を Table 7 に示した。グラム陰性菌には極めてよい効果を示したが、菌減少、菌不変、菌交代における交代菌、計 5 株のうち 4 株はグラム陽性菌であった。

全例において臨床的副作用は認められなかった。また臨床検査値を Table 8 に示したが、血液、肝機能、腎機能などに異常変動はみられなかった。

IV. 考案

DL-8280 はピリドンカルボン酸系経口合成抗菌剤で、その構造中にフッ素、メチルピペラジンを有する三環系の誘導体である。NA, PPA 等の同系剤に比べ、グラム陰性菌に対する抗菌力が非常に強くなると同時に、グラ

Table 5-(2) Clinical summary of DL-8280 treatment on UTI

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect		Daily dose (mg X times)	Duration (days)	Response		Side effect
						Before (/ml)	After (/ml)			Bacteriological	Clinical	
8	Y.N.	72	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	50 X 3	5	Eradicated	Excellent	—
9	M.N.	71	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	50 X 3	6	Eradicated	Excellent	—
10	M.O.	53	F	Acute cystitis	—	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	50 X 3	5	Eradicated	Excellent	—
11	A.S.	72	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	50 X 3	7	Eradicated	Excellent	—
12	M.S.	79	F	Acute cystitis	—	<i>P. morganii</i> 10 ⁵	—	100 X 3	6	Eradicated	Excellent	—
13	H.I.	75	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
14	A.S.	59	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	—	100 X 2	7	Eradicated	Good	—
15	M.S.	58	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	100 X 2	7	Eradicated	Good	—
16	N.O.	58	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶	100 X 2	7	Replaced	Poor	—
17	I.S.	46	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. coli</i> 10 ³	100 X 2	7	Decreased	Good	—
18	S.H.	72	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	100 X 2	7	Unchanged	Poor	—
19	R.T.	74	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
20	H.T.	63	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
21	K.N.	73	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
22	M.M.	58	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Parkinsonism	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
23	F.T.	60	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
24	F.S.	71	F	Acute cystitis	Congestive heart failure	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
25	K.O.	59	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
26	M.W.	40	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Fatty liver	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
27	K.H.	58	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵	100 X 2	7	Unchanged	Poor	—
28	M.S.	50	F	Chronic cystitis	—	<i>E. coli</i> } 10 ⁶ <i>P. morganii</i> }	—	100 X 2	7	Eradicated	Good	—
29	T.K.	72	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—
30	A.I.	71	F	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶	—	100 X 4	10	Eradicated	Excellent	—
31	T.T.	64	F	Chronic pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	—	100 X 2	7	Eradicated	Excellent	—

Table 6 Bacteriological and clinical efficacy of DL-8280 treatment in various infections

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological efficacy					Clinical efficacy			
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Excellent	Good	Fair	Poor	
Respiratory tract infections	7	6 (86%)	1			6/7 (86%)	6 (86%)	1		
Acute bronchitis	1	1 (100%)				1/1 (100%)	1 (100%)	-		
Chronic bronchitis	6	5 (83%)	1			5/6 (83%)	5 (83%)	1		
Urinary tract infections	24	20 (83%)	1	1	2	17/24 (88%)	4		3	
Acute cystitis	18	15 (83%)	1	1	1	13/18 (89%)	3		2	
Chronic cystitis	4	3 (75%)			1	2/4 (75%)	1		1	
Acute pyelonephritis	1	1 (100%)				1/1 (100%)				
Chronic pyelonephritis	1	1 (100%)				1/1 (100%)				
Total	31	26	2	1	2	17/31 (84%)	10	1	3	
		Rate of eradication		26/31	(84%)	Rate of effectiveness		27/31	(87%)	

Table 7 Bacteriological response of DL-8280 treatment

Organisms	No. of cases	Bacteriological response			
		Eradicatcd	Decreased	Replaced	Unchanged
<i>S. epidermidis</i>	4	3			1
<i>S. faecalis</i>	1				1
<i>E. coli</i>	14	12	1	1 (<i>S. faecalis</i>)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>P. mirabilis</i>	2	2			
<i>P. morganii</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	4	4			
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	1	1			
<i>E. coli</i> <i>P. morganii</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	1		1 (<i>S. pneumoniae</i>)		
Total	31	26	2	1	2

ム陽性菌、嫌気性菌にまでスペクトルが拡大されている。

われわれが得た本剤の抗菌力に対する成績では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii* に対しほとんど 0.2 µg/ml 以下の MIC を示し、*P. aeruginosa*, GM 耐性 *P. aeruginosa* に対しても約 80% が 3.13 µg/ml 以下の MIC であり、ともに対照の NA, PPA に比べ 4~5 管程度高い抗菌力を示し、NFLX と同等であった。*S. marcescens* に対しては、感受性株と低感受性株の 2 つのピークに分れはしたものの、ほぼ 80% が 6.25 µg/ml であり、NA, PPA より優れ、NFLX と同等の成績であった。なお上記 7 菌種では、50 µg/ml 以上の MIC を示すものは認められなかった。これらの結果は全国集計³⁾の成績とほぼ一致しており、本剤がグラム陽性、陰性菌に対し優れた抗菌力を有していることが示された。

本剤を健康成人男子に食後 200 mg 単回投与し、吸収・排泄をみたが、各症例間に若干のばらつきはみられたものの、最高血清中濃度は 1~4 時間後に、約 2 µg/ml の値が得られ、血中半減期は平均 3.1 時間であった。尿中排泄率は、24 時間までに約 84% が排泄された。他のピリドンカルボン酸系の薬剤に比べ血中濃度が持続する傾向を示し、尿中排泄率も高い成績であった。われわれの

NFLX の成績⁴⁾と比較しても、そのことが示され、血中への移行、尿中からの排泄がかなりよいものであった。

本剤は体内にて代謝をうけず、ほとんど未変化体で尿中より排泄され、さらに喀痰や、各組織への移行もよいといわれる³⁾。

これらの体内動態の成績よりみて、本剤の臨床適応が、各種感染症に拡大されることが期待される。すなわち従来のこの系統の薬剤は尿路、胆道、腸管などの感染症に対して適応があったが、抗菌スペクトルなども加味して呼吸器感染症にも拡大することができよう。

呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 24 例の計 31 例について本剤の臨床効果をみた。著効 17 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 3 例で有効率は 87% と良好であった。細菌学的には、菌消失 26 例、菌減少 2 例、菌交代 1 例、菌不変 2 例で、菌消失率は 84% であった。無効例は尿路感染症の 3 例で、検出菌が *S. epidermidis*, *S. faecalis* の 2 例はいずれも菌不変、*E. coli* の例は *S. faecalis* に菌交代したもので、すべてグラム陽性菌が関与した例であった。菌減少の 2 例は *S. pneumoniae* と *E. coli* であり、細菌学的効果が期待通りでなかったもの 5 例中 4 例にグラム陽性菌が関与していたことは、本剤使用時に十分考慮すべきものと考えらる。

Table 8 Laboratory findings of 31 patients before and after DL-8280 treatment

Case No.	Name	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eosinophils (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		AI-P (U)		Total bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)			
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	M. Z.	27	M	565	542	17.7	17.0	51.1	48.8	9,500	4,900	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	T. W.	71	M	394	410	12.4	12.8	37.0	38.3	8,700	7,400	2	5	—	—	14	17	12	14	7.0	7.7	—	0.6	29.8	28.2	2.69	2.40		
3	T. S.	77	M	417	424	13.1	13.4	39.5	40.6	8,500	8,400	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4	H. W.	75	F	411	421	14.0	14.1	40.3	40.6	9,800	7,500	2	2	16.8	18.2	25	27	21	24	158	147	0.5	0.5	13.5	13.0	0.9	0.9	—	
5	K. M.	73	F	471	482	14.8	14.9	41.9	41.8	9,500	7,800	2	1	15.7	16.8	15	17	18	20	160	152	0.5	0.5	13.8	13.0	0.9	0.9	—	
6	S. N.	49	F	415	431	13.4	13.5	39.7	40.1	9,500	7,600	2	3	16.7	18.0	28	27	24	23	172	155	0.5	0.5	12.7	11.7	0.9	0.9	—	
7	I. F.	78	F	425	418	14.0	13.9	39.2	38.8	10,000	7,000	2	2	17.0	21.0	18	24	23	26	172	160	0.5	0.6	12.6	12.0	0.8	0.8	—	
8	Y. N.	72	F	429	446	14.3	14.4	41.2	41.0	8,200	7,500	2	2	14.0	15.7	20	17	15	13	141	136	0.5	0.5	15.0	13.0	0.9	0.9	—	
9	M. N.	71	F	426	447	14.1	14.3	40.2	40.9	8,500	7,500	1	2	17.2	15.5	16	18	17	14	136	145	0.5	0.5	13.5	12.8	0.9	0.8	—	
10	M. O.	53	F	468	456	14.5	14.4	40.7	40.1	7,800	7,200	1	1	18.0	16.5	18	22	14	16	140	152	0.5	0.5	13.5	12.0	0.8	0.7	—	
11	A. S.	72	F	388	394	13.0	13.1	38.5	38.6	7,800	7,300	1	2	14.2	15.0	18	19	20	22	165	174	0.5	0.5	14.0	12.9	0.9	0.9	—	
12	M. S.	79	F	454	466	14.7	15.0	42.3	41.7	8,100	6,200	2	2	12.8	15.0	21	30	14	19	215	215	0.5	0.5	17.7	16.8	1.0	0.9	—	
13	H. I.	75	F	458	427	13.5	12.5	40.5	37.0	7,700	7,200	1	0	19.0	18.6	15	18	14	12	9.5	8.4	0.6	0.7	20.7	18.6	0.75	0.75	—	
14	A. S.	59	F	413	400	12.8	12.4	38.8	36.9	9,400	8,000	1	2	—	—	—	45	40	50	32	12.0	11.8	0.7	0.7	18.3	19.1	0.94	0.97	—
15	M. S.	58	F	427	—	12.8	—	37.5	—	4,200	—	4	—	—	—	—	17	19	15	18	3.7	3.6	0.7	0.9	15.7	14.6	0.76	0.67	—
16	N. O.	58	F	488	432	16.0	14.4	47.0	41.6	9,800	8,000	2	0	—	—	—	20	26	27	31	11.1	8.8	0.6	—	14.0	—	0.73	—	—
17	I. S.	46	F	512	489	15.5	14.9	44.9	43.9	7,700	5,100	5	5	27.2	25.3	41	27	32	34	7.2	9.3	0.9	0.7	22.0	21.0	1.12	1.13	—	
18	S. H.	72	F	382	383	12.5	12.6	36.1	35.8	8,400	4,400	0	1	18.0	19.2	20	26	19	25	5.2	5.8	—	0.7	15.1	14.1	0.80	0.96	—	
19	R. T.	74	F	447	464	14.1	14.4	40.2	41.2	4,900	5,800	1	1	—	—	—	26	31	23	23	5.4	6.8	0.9	1.0	18.2	16.8	0.96	1.62	—
20	H. T.	63	F	468	458	13.0	12.9	37.7	37.1	8,400	5,200	0	3	—	—	—	34	35	30	32	4.0	3.9	0.7	0.6	15.9	16.2	0.75	0.85	—
21	K. N.	73	F	437	440	13.9	14.2	41.4	42.0	6,500	7,900	0	1	—	—	—	10	7	9	8	9.8	9.1	0.6	0.7	21.8	23.3	1.04	1.00	—
22	M. M.	58	F	497	475	15.5	14.9	45.7	44.2	7,700	8,200	0	0	—	—	—	10	11	9	8	5.6	5.7	1.0	0.9	19.5	20.2	1.03	1.03	—
23	F. T.	60	F	427	443	13.9	14.4	40.5	42.9	7,100	6,900	4	3	—	—	—	18	19	21	16	6.9	6.9	0.9	0.9	20.9	16.4	0.97	0.92	—
24	F. S.	71	F	406	389	12.4	12.0	37.0	36.8	9,100	7,300	4	4	—	—	—	27	18	14	12	9.0	8.2	0.5	0.5	15.2	15.2	1.04	1.03	—
25	K. O.	59	F	510	521	15.4	15.1	44.1	44.5	7,200	7,300	2	2	—	—	—	31	40	38	35	5.4	5.4	0.7	0.9	14.5	14.0	0.62	0.74	—
26	M. W.	40	F	459	468	13.1	13.3	38.9	39.9	—	—	1	1	—	—	—	48	44	51	45	6.7	8.0	0.7	0.7	11.5	16.6	0.82	0.85	—
27	K. H.	58	F	456	440	14.5	14.0	41.8	40.4	6,600	6,800	1	1	—	—	—	21	25	22	20	3.6	3.7	0.8	0.7	20.4	20.2	1.29	1.20	—
28	M. S.	50	F	420	419	12.5	12.3	37.4	36.4	8,600	3,600	0	1	—	—	—	15	—	17	—	7.1	—	0.7	0.7	16.7	17.0	0.80	0.85	—
29	T. K.	72	F	557	554	16.1	15.9	48.0	47.3	8,400	6,000	1	1	—	—	—	21	13	16	12	6.0	6.3	1.1	0.8	23.2	20.6	1.04	0.96	—
30	A. I.	71	F	423	439	14.0	14.2	41.4	41.7	10,100	7,200	1	1	19.2	17.5	24	28	21	26	126	130	0.6	0.5	15.0	14.0	1.0	0.9	—	
31	T. T.	64	F	324	365	9.6	10.4	28.4	30.6	10,800	5,900	2	2	25.0	22.1	11	10	10	10	2.7	3.2	0.5	0.5	11.0	11.9	0.75	0.79	—	

B : Before treatment, A : After treatment

副作用としては、臨床的に全く認められず、臨床検査値異常も認められなかった。このことは本剤の忍容性のよいことや、安全に使用し得る薬剤であることを裏付けている。

以上 DL-8280 について抗菌力、吸収・排泄、臨床成績について検討を行い、本剤の有用性、安全性を認め、今後臨床に使用し得る薬剤であると考えた。

文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro*

and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 22: 548~553, 1982

- 2) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
 3) 第30回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
 4) 加藤康道, 齊藤 玲, 石川清文, 上村裕樹, 小田祐栄之輔, 篠原正英, 松宮英視, 佐藤 清, 富沢磨須美, 中山一朗, 木下与四男: 新合成抗菌剤 AM-715 の研究. *Chemotherapy* 29 (S-4), 146~156, 1981

STUDIES ON DL-8280, A NEW PYRIDONE-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO and KIYOFUMI ISHIKAWA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

DL-8280, a new pyridone-carboxylic acid derivative, has been investigated to give following results.

1. Antibacterial activities

MICs of DL-8280 against 373 strains of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P.morganii*, *P. aeruginosa* and *S. marcescens* isolated clinically were determined, using plate dilution method inoculum size in 10^6 cells/ml. The peak of the MIC values was $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P.morganii*, $1.56 \mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*. Two peaks of the MIC values were 0.39 and $6.25 \mu\text{g/ml}$ for *S. marcescens*.

2. Absorption and excretion

Serum concentration and urinary excretion of DL-8280 after single oral dose of 200 mg with food were measured in 6 healthy volunteers. The mean peak serum concentration at 4 hours after ingestion of the drug was detected $1.92 \mu\text{g/ml}$. The half-life in serum was calculated 3.1 hours and AUC was $15.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. The mean urinary excretion rate within 24 hours was 83.9%.

3. Clinical results

Thirty one patients with various infections were treated with 150~600 mg daily dose of DL-8280 for 5~14 days. Clinical effect was excellent in 17 cases, good in 10 cases, fair in 1 case and poor in 3 cases. It was 87% of the efficacy rate of the drug. No side effects and abnormal laboratory findings were observed.