

DL-8280 の基礎的・臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・小山 優・飯島福生

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

DL-8280 は 1980 年に第一製薬(株)研究所において新規に合成されたオキサジン系の合成経口抗菌剤である。われわれは本剤を用い臨床的效果を検討を加えるとともに若干の基礎的検討を加えたので報告する。

1. 抗菌力は臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* 各 25 株について接種菌量 10^6 CFU/ml にて NFLX, PPA と比較検討した。本剤は NFLX とともにすべての菌種において PPA よりまさり、はるかにすぐれた抗菌力を示した。NFLX との比較では *S. aureus*, *K. pneumoniae* において本剤が若干すぐれ、*P. mirabilis*, *P. aeruginosa* においては NFLX が若干すぐれているほかはほぼ同様の結果を示した。

2. 血清中濃度、尿中排泄は食事の影響をみるために空腹時および食直後 (600 Cal の食事) において測定した。6 名の健康男子成人に 1 回 300 mg を服用させ両者を比較検討した。血中濃度は空腹時投与では平均 1 時間後 2.63 $\mu\text{g/ml}$, 食直後投与では平均 2 時間後 2.46 $\mu\text{g/ml}$ と、peak に 1 時間のずれがみられたが、両者にさしたる差異は認められなかった。尿中排泄は 24 時間後で両者ともに 90% 以上であった。

3. 臨床効果は 1 例の急性気管支肺炎、18 例の急性気管支炎、9 例の急性扁桃炎、4 例の気管支拡張症の二次感染、4 例の慢性気管支炎、1 例の急性腎盂腎炎 および 1 例の急性膀胱炎の計 38 例に、2 例を除き 1 日 300 mg を 3 回に分服投与して検討した。軽症の急性呼吸器感染症 および 尿路感染症では臨床的には 29 例中 27 例が有効で、投与期間はいずれも 7 日間以内であった。慢性の呼吸器感染症では投与期間は 7~14 日間であったが、有効は 8 例中 3 例のみであった。また 1 例の急性気管支肺炎も有効ではなかった。細菌学的には検出された 28 例中 25 例に消失をみた。

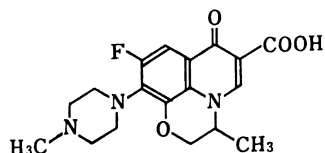
4. 副作用は食欲不振が 3 例にみられたが、投与前後の血液所見、肝腎機能検査では特に異常が認められなかった。

DL-8280 は 1980 年 第一製薬(株)研究所において新規に合成されたオキサジン系の合成経口抗菌剤で、構造式は Fig. 1 のごとくである。

本剤は グラム陰性のみならず、陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有しており、また 嫌気性菌に対してもすぐれた抗菌力を示すことが確認されている¹⁾。

われわれは本剤につき若干の基礎的検討を行い、38 例の各種感染症に本剤を使用したので、それらの成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 抗 菌 力

1) 材料および方法

臨床分離の各種細菌 25 株に対する DL-8280 の MIC を日本化学療法学会標準法に従い、寒天培地希釈法により測定した。同時に各種菌に対する norfloxacin (NFLX), pipemidic acid (PPA) の MIC も測定し比較検討した。接種菌量は 10^6 CFU/ml にて施行した。

2) 成績

S. aureus に対しては Fig. 2, Fig. 3 にみられるように、DL-8280 の MIC は 0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ (peak 0.20 $\mu\text{g/ml}$) で NFLX より若干すぐれ、PPA よりは遙かにすぐれた感受性を示した。

E. coli に対しては Fig. 4, Fig. 5 にみられるように、DL-8280 の MIC は ≤ 0.05 ~0.10 $\mu\text{g/ml}$ (peak 0.05 $\mu\text{g/ml}$) で NFLX とほぼ同様であるが、PPA よりは

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

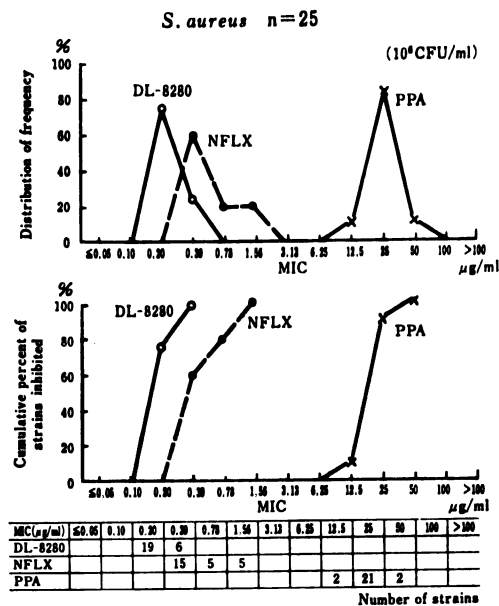


Fig. 3 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

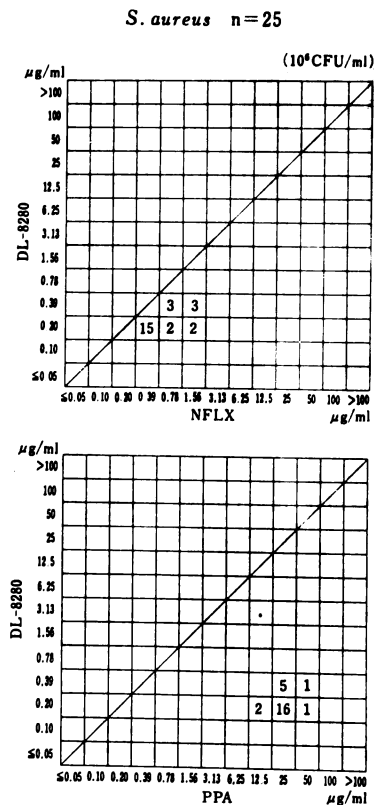


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

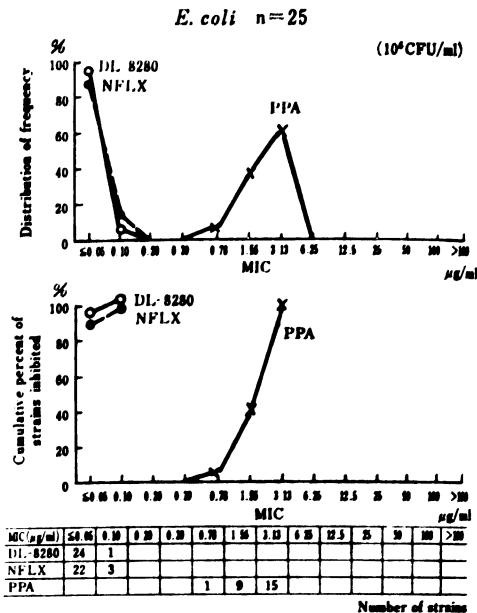


Fig. 5 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

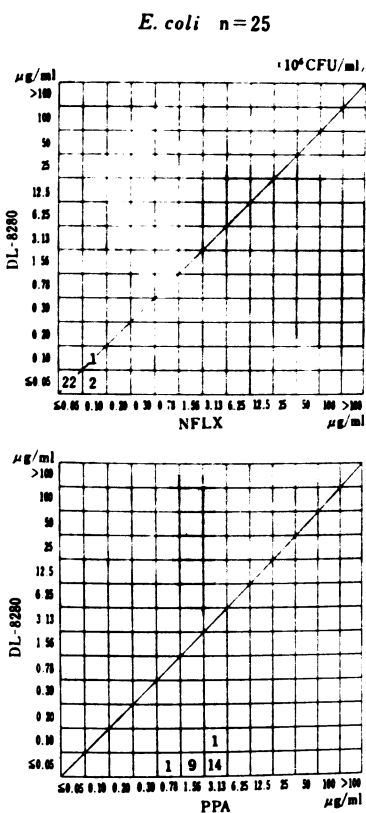


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

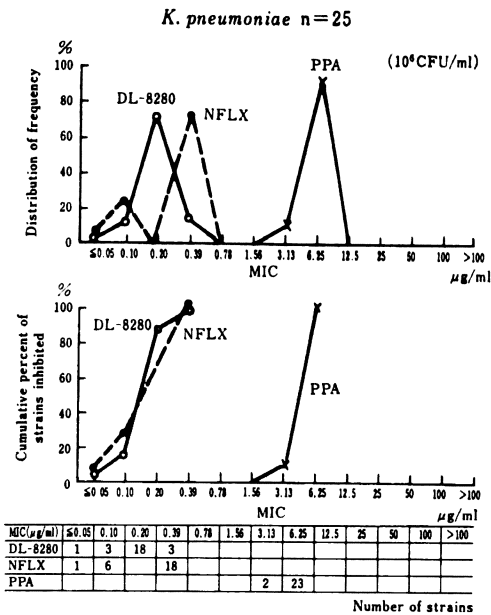


Fig. 7 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

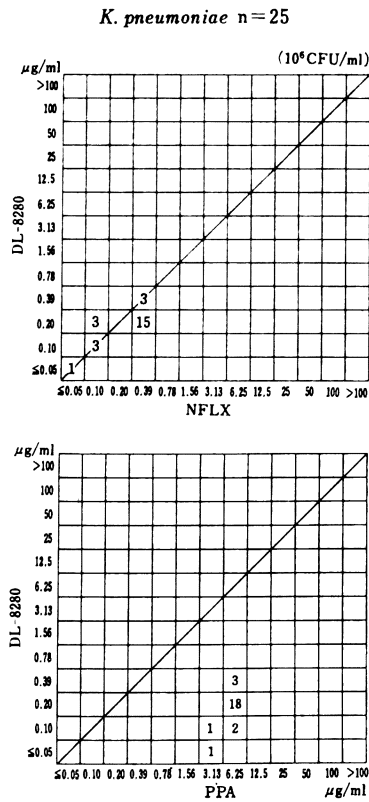


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

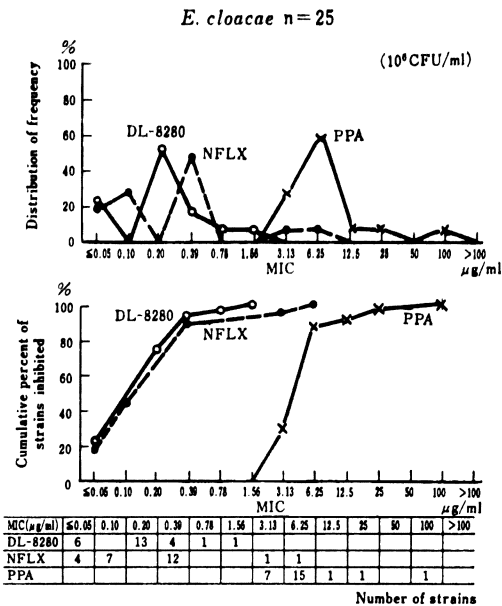


Fig. 9 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

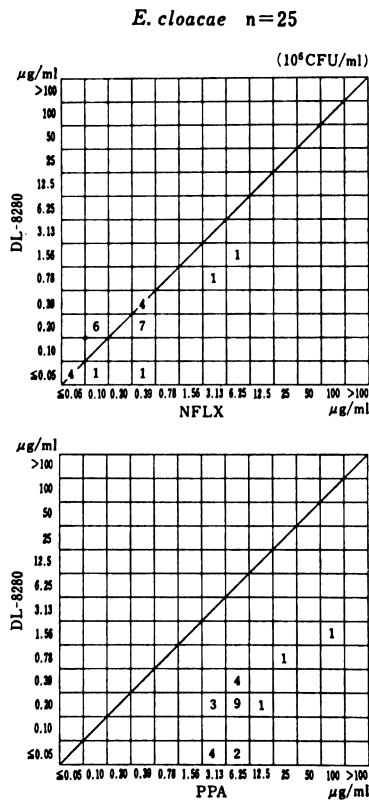


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

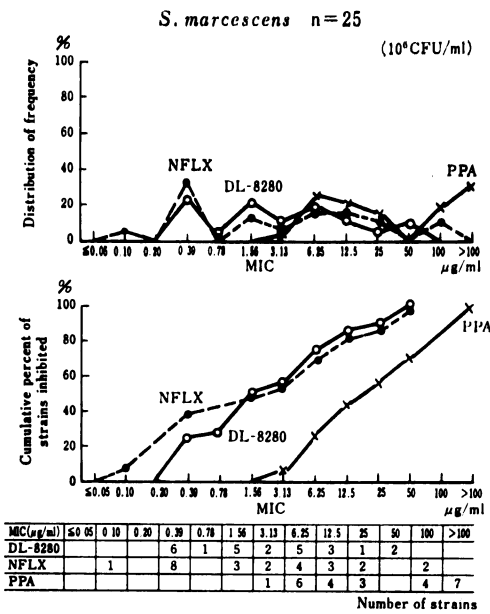


Fig. 11 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

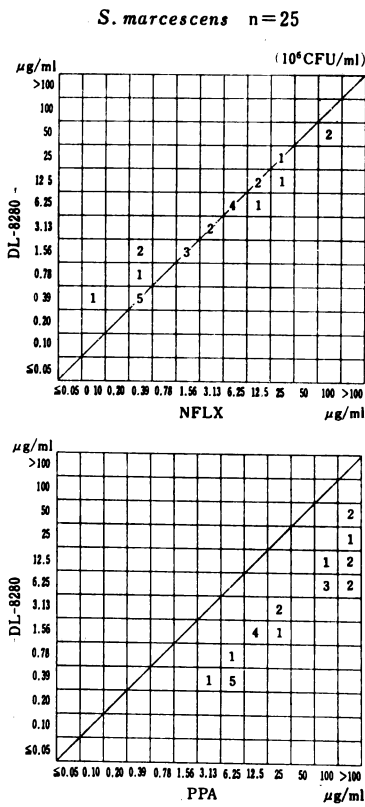


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates

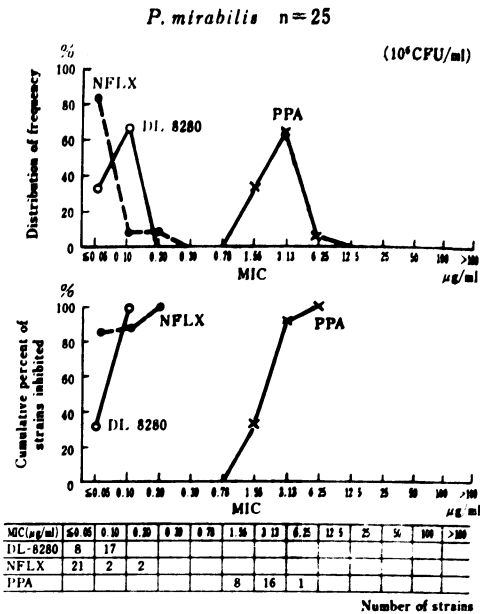


Fig. 13 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

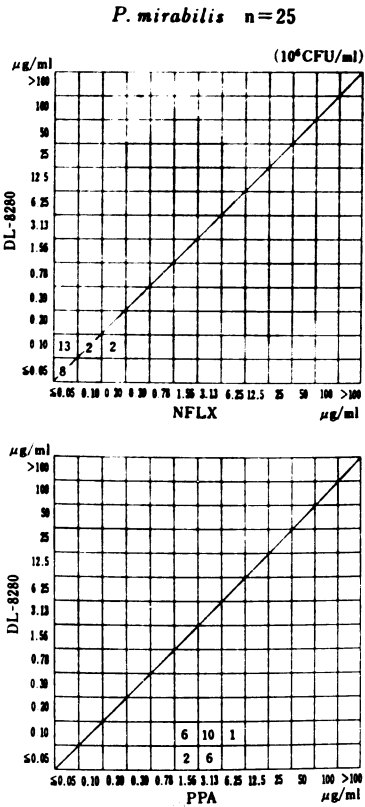


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

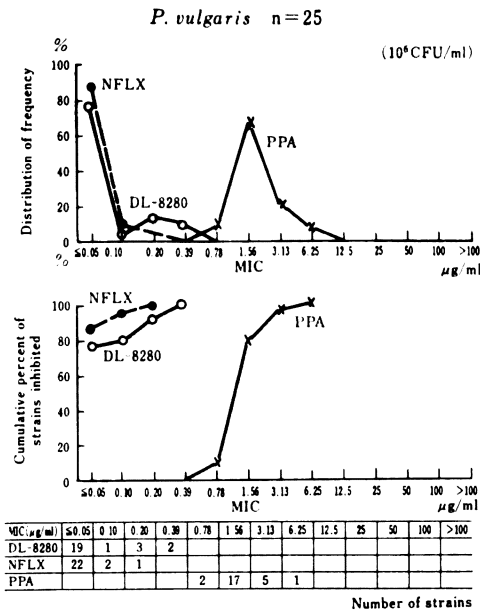


Fig. 15 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

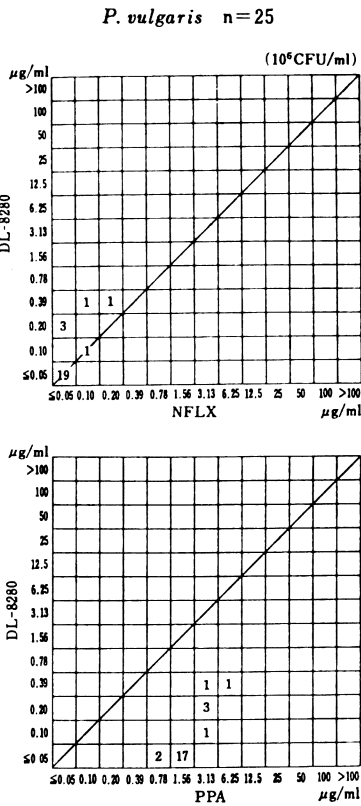


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates

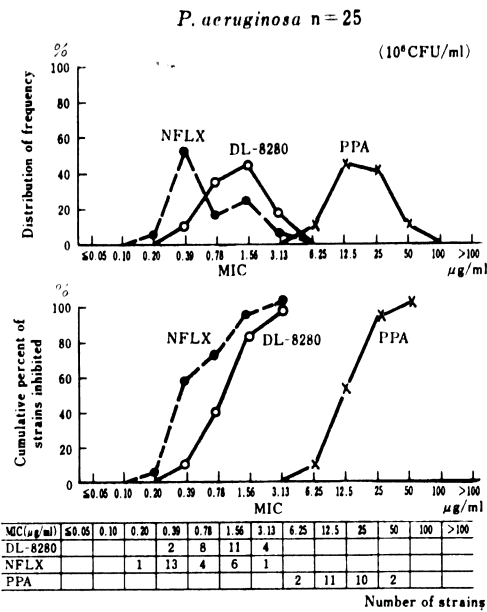


Fig. 17 Correlogram between DL-8280 and NFLX, PPA

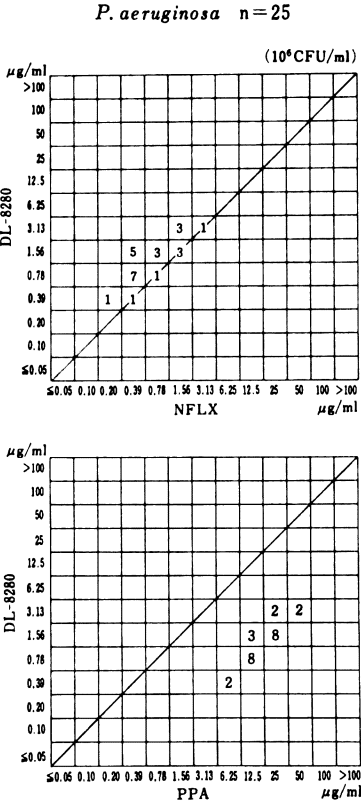
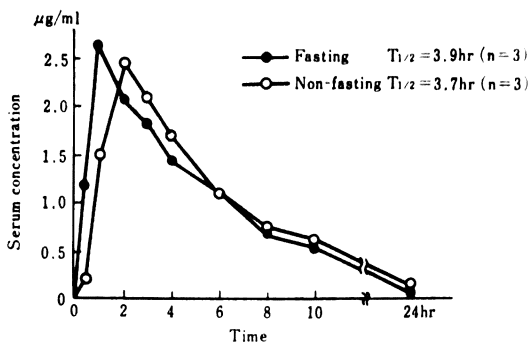


Fig. 18 Serum levels of DL-8280 after administration of 300 mg to healthy male volunteers (p.o.)



Volunteer	Time (hr)	Serum concentration (μg/ml)										
		0.5	1	2	3	4	6	8	10	24		
Fasting	29y.o., 60kg	1.41	2.49	2.01	1.66	1.38	1.04	0.73	0.63	—		
	32y.o., 52kg	1.94	3.17	2.34	2.01	1.48	1.09	0.53	0.43	—		
	22y.o., 63kg	0.26	2.24	1.83	1.79	1.43	1.24	0.79	0.60	<0.20		
	Mean ± S.D.	1.20 ± 0.86	2.63 ± 0.48	2.06 ± 0.26	1.82 ± 0.18	1.43 ± 0.05	1.12 ± 0.10	0.68 ± 0.14	0.55 ± 0.11			
		0.20	0.85	3.23	2.70	2.08	0.90	0.64	0.44	—		
Non-fasting	38y.o., 55kg	0.20	2.24	1.92	1.69	1.33	1.14	0.77	0.62	<0.20		
	22y.o., 64kg	0.24	2.24	1.92	1.69	1.33	1.14	0.77	0.62	<0.20		
	35y.o., 65kg	0.23	1.44	2.22	1.85	1.65	1.32	0.87	0.67	<0.20		
	Mean ± S.D.	0.22 ± 0.02	1.55 ± 0.70	2.46 ± 0.69	2.08 ± 0.54	1.69 ± 0.38	1.12 ± 0.21	0.76 ± 0.12	0.58 ± 0.12			
		0.20	0.70	0.69	0.54	0.38	0.21	0.12	0.12	—		

遙かにすぐれた感受性を示した。

K. pneumoniae に対しては Fig. 6, Fig. 7 にみられるように、DL-8280 の MIC は $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ (peak $0.20 \mu\text{g/ml}$) で NFLX よりわずかにすぐれ、PPA よりは遙かにすぐれていた。

E. cloacae に対しては Fig. 8, Fig. 9 にみられるように DL-8280 の MIC は $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ (peak $0.20 \mu\text{g/ml}$) で NFLX とはほぼ同様であるが、PPA よりはやはり遙かにすぐれた感受性を示した。

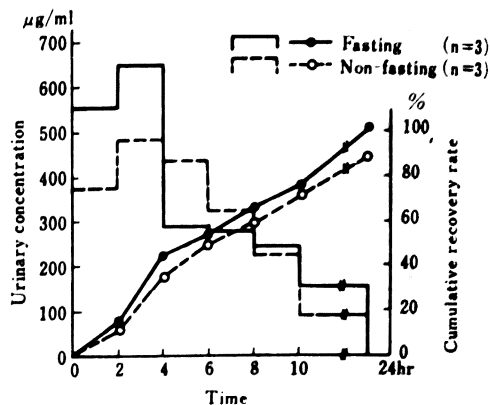
S. marcescens に対しては Fig. 10, Fig. 11 にみられるように DL-8280 の MIC は $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ (peak は明瞭でない) で NFLX とはほぼ同様であるが PPA よりはすぐれた感受性を示した。

P. mirabilis に対しては、Fig. 12, Fig. 13 にみられるように DL-8280 の MIC は $\leq 0.05 \sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ (peak $0.10 \mu\text{g/ml}$) で、NFLX よりやや劣るが、PPA よりは遙かにすぐれた感受性を示した。

P. vulgaris に対しては Fig. 14, Fig. 15 にみられるように DL-8280 の MIC は $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ (peak $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$) で NFLX とはほぼ同様であるが、PPA よりは遙かにすぐれていた。

P. aeruginosa に対しては Fig. 16, Fig. 17 にみられるように DL-8280 の MIC は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ (peak

Fig. 19 Urinary excretion of DL-8280 after administration of 300 mg to healthy male volunteers (p.o.)



$1.56 \mu\text{g/ml}$) で NFLX よりはやや劣るが、PPA よりはすぐれた感受性を示した。

II. 吸収および排泄

1) 体内濃度測定法

Paper disc 法を用い、検定菌には *E. coli* Kp 株、検定用培地にはミューラーヒントン寒天培地を使用した。なお血中濃度の測定では標準曲線は Consera で本剤を希釈し作成し、尿中濃度の測定では pH 7.2 の phosphate buffer を使用して作成した。

2) 投与対象および投与方法

健康男子成人 6 人の volunteer に空腹時または食直後に 1 回 300 mg を経口投与させ、血中濃度ならびに尿中排泄について測定した。食事はサンドウィッチ、バナナ 1 本、牛乳 1 本、スープの計 600 Cal を与え、食事に対する影響を調べた。

3) 成績

a) 血中濃度

健康成人に対し 300 mg を投与した後の血中濃度は、Fig. 18 にみられるように 3 例の平均値で peak は空腹時投与では 1 時間後にあり、平均 $2.63 \mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2}$ 3.9 hr、食直後投与では 2 時間に peak があり、平均 $2.46 \mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2}$ 3.7 hr でともに漸減しており、10 時間後ではわずかながらもすべて測定されているが、24 時間ではほとんど測定されていなかった。以上より食事による影響は少ないものと考えられた。

b) 尿中排泄

300 mg 投与の健康成人 3 例の尿中排泄平均値は Fig. 19 に示すように 空腹時投与で 24 時間後平均 100%、食直後投与では平均 90% で、尿中への排泄は徐々にあ

Table 1 Clinical result with DL-8280

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect
					Dose (mg × /day)	Duration (day)	Total dose (g)				
1	K.S.	42	F	Acute bronchopneumonia	100 × 3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	Fair	Eliminated	-
2	M.Y.	62	M	Bronchiectasis secondary infection	100 × 3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	Fair	Eliminated	-
3	K.Y.	59	M	Bronchiectasis secondary infection	100 × 3	14	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	Good	?	-
4	T.S.	78	F	Bronchiectasis secondary infection	100 × 3	14	4.2	<i>H. parainfluenzae</i> # ↓ (-)	Fair	Eliminated	-
5	H.M.	76	M	Bronchiectasis secondary infection	200 × 3	7	4.2	Normal flora	Good	?	-
6	Y.A.	81	F	Chronic bronchitis	100 × 3	14	4.2	<i>H. influenzae</i> # ↓ (-)	Fair	Eliminated	+ Anorexia
7	M.T.	72	M	Chronic bronchitis (DM, old tbc.)	100 × 3	7	2.1	<i>K. oxytoca</i> + ↓ (-)	Good	Eliminated	-
8	K.C.	61	M	Chronic bronchitis (DM)	100 × 3	7	2.1	<i>H. parahaemolyticus</i> # ↓ (-)	Fair	Eliminated	-
9	I.Z.	73	M	Chronic bronchitis	100 × 3	7	2.1	Normal flora	Fair	?	-
10	M.K.	45	M	Acute bronchitis	100 × 3	4	1.2	<i>S. aureus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-

Table 1 (Continued)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect
					Dose (mg×/day)	Duration (day)	Total dose (g)				
11	S.I.	21	M	Acute bronchitis	100×3	4	1.2	<i>H. parahaemolyticus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
12	T.N.	55	F	Acute bronchitis (Old tbc.)	100×3	5	1.5	<i>K. pneumoniae</i> + ↓ +	Good	No changed	-
13	S.S.	62	F	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	<i>H. parahaemolyticus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
14	Y.T.	70	M	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	Normal flora ↓ Normal flora	Good	?	-
15	M.F.	45	F	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	<i>H. haemolyticus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
16	A.T.	37	M	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
17	T.N.	23	M	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
18	Y.M.	76	F	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	Normal flora ↓ Normal flora	Good	?	-
19	N.N.	72	F	Acute bronchitis (Hypertension)	100×3	7	2.1	<i>H. parahaemolyticus</i> + ↓ (-)	Good	Eliminated	-
20	H.T.	25	M	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	<i>H. parainfluenzae</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-

Table 1 (Continued)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect
					Dose (mg/×day)	Duration (day)	Total dose (g)				
21	K.H.	33	M	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	Normal flora ↓ Normal flora	Good	?	+ Anorexia
22	T.S.	52	F	Acute bronchitis (Chronic hepatitis)	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i> + ↓ <i>S. aureus</i> +	Fair	No changed	# Anorexia
23	H.I.	31	M	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	<i>H. parahaemolyticus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
24	S.K.	52	F	Acute bronchitis	100×3	7	2.1	Normal flora ↓ Normal flora	Good	?	-
25	R.S.	62	M	Acute bronchitis (MI)	100×3	7	2.1	Normal flora	Good	?	-
26	I.R.	23	F	Acute bronchitis	100×3	8	2.4	Normal flora	Good	?	-
27	E.S.	50	F	Acute bronchitis (Chronic hepatitis)	200×3	7	4.2	Normal flora	Fair	?	-
28	Y.K.	23	F	Acute tonsillitis	100×3	4	1.2	<i>S. aureus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
29	T.N.	48	M	Acute tonsillitis	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
30	A.T.	58	F	Acute tonsillitis (Hypertension)	100×3	7	2.1	<i>S. aureus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-

Table 1 (Continued)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Treatment			Isolated organisms	Clinical effect	Bacteri- ological effect	Side effect
					Dose (mg × /day)	Duration (day)	Total dose (g)				
31	M.K.	25	F	Acute tonsillitis	100 × 3	4	1.2	<i>H. parainfluenzae</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
32	T.K.	26	F	Acute tonsillitis	100 × 3	4	1.2	<i>H. parahaemolyticus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
33	Y.K.	65	F	Acute tonsillitis	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
34	K.I.	33	F	Acute tonsillitis (SLE)	100 × 3	7	2.1	<i>S. aureus</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
35	T.O.	34	F	Acute tonsillitis	100 × 3	7	2.1	<i>H. parainfluenzae</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
36	H.O.	32	M	Acute tonsillitis	100 × 3	7	2.1	<i>H. parainfluenzae</i> # ↓ (-)	Good	Eliminated	-
37	T.U.	43	F	Acute pyelonephritis	100 × 3	7	2.1	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml ↓ (-)	Good	Eliminated	-
38	T.K.	83	F	Acute cystitis	100 × 3	5	1.5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml ↓ GPR 10 ³ /ml	Good	Changed	-

Table 2 Clinical effect

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate
Acute bronchopneumonia	1			1		0%
Bronchiectasis secondary infection	4		2	2		50%
Chronic bronchitis	4		1	3		25%
Acute bronchitis	18		16	2		89%
Acute tonsillitis	9		9			100%
Acute pyelonephritis	1		1			100%
Acute cystitis	1		1			100%
Total	38		30	8		79%

るが良好であった。

III. 臨床成績

臨床治験例は呼吸器感染症 36 例，尿路感染症 2 例の計 38 例である。

投与量および投与方法は経口にて 1 日 300 mg 分 3 が 36 例，1 日 600 mg 分 3 が 2 例である。投与期間は 4～14 日間で総投与量は最低 1.2 g，最高 4.2 g である。

効果は臨床成績と細菌学的成績を分けて検討した。

呼吸器感染症に対する臨床的效果は発熱，咳嗽，喀痰などの臨床症状のほか胸部 X 線，白血球数，CRP 値，赤沈値などの検査所見を参考として主治医が著効，有効，やや有効，無効の 4 段階に判定した。

また尿路感染症における臨床効果は臨床症状のほか膿尿および細菌尿の消長から主治医が著効，有効，無効の 3 段階に判定した。

細菌学的効果は本剤投与前臨床材料より分離した細菌の治療後の消長により消失，菌交代，不変，判定不能の 4 段階に判定した。

Table 1, Table 2 に示すように，臨床効果は呼吸器感染症では 36 例中有効 28 例，やや有効 8 例で，尿路感染症では 2 例中 2 例すべて有効であった。急性疾患では急性気管支炎 18 例中 16 例 (89%)，急性扁桃炎 9 例中 9 例 (100%) 有効と非常によい成績であったが，慢性疾患では気管支拡張症の二次感染 4 例中 2 例 (50%)，慢性気管支炎 4 例中 1 例 (25%) 有効と必ずしもよい成績とはいえなかった。また中等症以上の急性気管支肺炎の 1 例もやや有効程度であった。

細菌学的には，消失は 38 例中 25 例，菌交代 1 例，不変 2 例，判定不能 10 例であった。しかし判定不能の菌が検出されなかった 10 例を除くと 28 例中消失 25 例と

極めてよい成績をしめた。

IV. 副作用

臨床的副作用としては Table 1 に示すように 3 例に食欲不振をみたが，投薬を中止するほどではなかった。Table 3 に示すように検査値において本剤の投与前後の血液検査，S-GOT，S-GPT，Al-Pase などの肝機能検査，BUN，S-Creatinine などの腎機能検査についてみれば，測定し得た大部分の症例について特に異常を来したものはなかった。

V. 考察

新しく開発された DL-8280 は，類縁の nalidixic acid (NA) あるいは PPA に比し，グラム陽性および陰性菌に対してすぐれた抗菌力を示すことがすでに指摘されている。われわれはこの類縁薬剤のうちで最もすぐれた抗菌力を有する NFLX，PPA と比較して，本剤の臨床分離細菌に対する抗菌力をみたが，DL-8280 は *S. aureus*，*K. pneumoniae* においては NFLX よりも若干すぐれ，*P. mirabilis*，*P. aeruginosa* においては若干劣っていたが，PPA よりはすべてにおいて遙かにすぐれた抗菌力を示した。

吸収，排泄においては，われわれは健康男子成人 6 名に 1 回 300 mg を経口投与し，空腹時投与と食直後投与の血中濃度を測定し食事の影響をみた。その結果，経口剤の特徴としての個人差によるバラツキは認められず，空腹時投与では peak は 1 時間後にあり，3 例平均 2.63 $\mu\text{g/ml}$ で，食直後投与では 2 時間後に peak があり，3 例平均 2.46 $\mu\text{g/ml}$ で，ともに漸減しており，食事による影響は少ないものと考えられる。また尿中排泄は両群ともに 24 時間後までに 90% 以上と良好であった。

中等症以下の急性気管支炎 18 例，急性扁桃炎 9 例，

Table 3 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-Pase (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	386	12.8	38.5	13,500	0	0	70	22	7	33.1	10	7	9.3	5.9	0.7
	After	364	11.9	36.5	11,600	0	0	82	11	7		10	5	10.6	7.5	0.6
2	Before	431	14.4	42.0	8,300	1	0	67	24	8	13.7	11	9	8.4	19.6	0.8
	After	457	15.4	44.5	4,600	0	2	58	35	5	11.7	15	8	6.8	15.0	1.0
3	Before	424	14.3	41.0	8,700	0	2	73	21	4	20.6	16	17	5.2	16.3	1.2
	After	410	13.3	39.5	4,000	0	5	37	55	3	17.7	15	8	4.9	15.2	1.0
4	Before	432	9.7	31.5	7,800	1	2	65	23	9	34.3	19	16	6.9	19.3	1.0
	After	423	9.5	31.0	5,400	0	3	55	42	3	31.8	13	7	6.7	18.3	1.0
5	Before	384	12.2	38.0	9,400	0	0	89	7	4	16.5	12	8	9.3	10.3	0.8
	After	440	14.1	43.0	7,400	0	5	72	15	8	18.8	13	10	11.2	18.8	1.1
6	Before	388	13.1	38.0	8,000	3	7	55	33	2	18.2	14	9	7.3	15.4	1.1
	After	373	12.1	37.0	5,600	1	6	56	34	3	16.5	12	8	6.3	16.0	1.1
7	Before	454	15.0	44.5	6,800	3	1	48	38	10	18.7	11	6	8.5	15.1	1.0
	After	457	15.6	44.5	6,800	2	3	47	38	10		14	11	8.1	18.0	1.0
8	Before	494	14.5	43.0	6,400	0	2	57	35	6	25.0	10	9	6.1	14.1	2.2
	After	478	14.0	42.0	5,600	2	5	54	33	6	24.5	9	8	6.2	21.2	2.3
9	Before	399	13.0	38.5	4,200	0	2	56	30	12	38.4	16	14	15.5	15.0	1.0
	After	405	12.9	38.5	3,500	1	3	53	31	12	42.9	13	11	19.9		
10	Before	504	16.1	46.5	9,500	0	0	61	19	10	22.2	16	13	7.3	10.7	0.9
	After	490	15.8	40.5	5,500	0	0	61	25	4	21.5	10	8	6.5	9.7	0.9
11	Before	577	17.1	45.5	9,700	0	2	52	44	2	11.0	6	5.7		19.7	1.1
	After	510	15.6	43.2	4,700	1	1	52	40	6	9.0	5	4.6		18.6	1.0
12	Before	470	15.0	44.5	2,400	0	1	49	43	7	15.7	18	9	6.8	15.9	0.7
	After	504	15.7	47.5	4,800	0	2	55	35	8	24.6	13	9	6.9	14.7	0.8

Table 3 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-Pase (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
13	Before	387	12.3	36.5	8,400	0	2	69	23	6	26.6	9	6	4.7	12.9	0.6
	After	378	13.1	36.6	5,400	1	1	56	36	6	25.8	8	4	5.2	11.0	0.8
14	Before	421	13.3	40.0	9,600	2	0	65	20	3	27.3	8	6	5.4	9.8	0.9
	After	415	13.2	38.8	7,600	1	1	65	27	6	26.5	7	4	4.8	10.2	1.0
15	Before	388	8.5	30.0	9,500	1	3	63	28	5	27.6	10	8	5.8	14.2	0.7
	After	373	8.6	28.5	3,900	1	0	65	30	4	24.7	9	4	5.8	15.3	0.7
16	Before	484	16.9	49.0	9,400	1	1	62	23	3	23.6	12	7	2.9	16.2	0.9
	After	474	15.9	46.5	6,400	0	2	42	53	3	21.6	10	8	3.1	15.6	0.9
17	Before	555	17.4	48.5	9,400	0	2	67	23	8	37.5	8	5	8.4	13.5	0.9
	After	485	16.4	40.5	5,400	0	2	67	25	6	30.5	6	4	7.5	12.5	0.9
18	Before	479	15.6	46.0	8,600	0	2	86	11	1	29.9	12	8	5.8	17.6	1.1
	After	469	14.8	45.0	6,100	1	1	56	40	2	28.7	11	6	4.7	18.6	1.0
19	Before	439	15.5	43.0	9,600	0	0	67	27	6	20.5	11	11	8.2	14.5	0.8
	After	405	14.4	40.0	5,700	1	0	68	22	1	15.5	16	13	7.5	14.7	0.9
20	Before	472	16.1	45.0	9,500	1	1	82	15	1	17.6	13	11	6.5	12.1	1.2
	After	457	15.2	43.5	4,600	0	2	50	44	4	22.9	10	8	5.8	11.6	1.0
21	Before	495	15.4	44.5	7,100	0	0	87	12	1	21.4	14	12	3.7	12.2	1.2
	After	489	14.9	43.5	4,100	0	0	67	30	3	20.5	12	10	3.5	11.1	1.0
22	Before	398	14.0	40.0	9,900	0	0	48	41	8	21.8	35	9	5.9	10.7	0.9
	After	371	12.6	38.0	4,400	0	2	33	61	4	39.0	28	8	5.4	5.0	0.7
23	Before	494	15.3	44.5	6,500	0	0	64	27	9	19.4	10	9	6.3	20.0	1.2
	After	489	14.9	42.5	4,500	0	2	64	27	7	19.8	9	6	5.3	18.5	1.0
24	Before	440	13.5	41.5	7,500	1	0	58	33	8	19.2	13	7	5.7	10.4	0.5
	After	435	13.6	40.5	5,500	0	1	58	36	5	19.5	10	6	6.5	4.8	0.8

Table 3 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ($10^4/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-Pase (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
25	Before	479	16.9	48.0	6,000	0	1	60	30	9	15.7	12	8	5.1	9.6	0.8
	After	507	17.7	49.0	6,200	0	1	55	38	6	19.7					
26	Before	410	12.9	38.5	5,200	0	3	63	24	8	23.1	8	9	4.4	12.0	
	After	407	12.8	38.5	3,300	2	4	54	30	10						
27	Before	495	15.0	44.0	11,900	0	3	81	15	1	23.0	19	19	11.3		
	After	459	14.0	44.0	8,200							17	20	12.6	10.1	0.6
28	Before	444	14.1	40.0	8,000	2	5	86	2	5	22.1	10	5	5.6	10.3	0.9
	After	434	13.9	39.0	6,000	1	3	76	17	3	21.5	9	8	4.8	10.1	0.9
29	Before	509	14.6	43.5	9,500	1	2	56	38	3	23.2	13	8	7.7	18.8	1.1
	After	489	14.1	39.6	5,100	1	3	56	36	5	21.6	11	6	7.5	16.5	0.9
30	Before	410	13.5	39.0	8,600	0	5	82	11	2	20.5	11	10	6.2	11.5	0.7
	After	396	13.4	38.5	4,600	0	2	52	44	2	19.8	10	8	5.6	12.5	0.9
31	Before	470	13.7	40.3	9,800	0	1	70	27	2	18.7	8	4	3.5	12.0	0.9
	After	480	14.0	38.6	4,800	0	0	50	48	2	17.9	6	5	3.7	11.0	0.8
32	Before	480	14.0	42.0	11,900	0	0	78	16	6	36.6	7	5	5.9	8.5	0.8
	After	485	14.1	41.5	5,000	0	0	53	45	2		8	6	5.6	9.0	0.8
33	Before	365	11.4	33.0	9,500	0	1	68	17	14	29.9	12	10	8.6	14.9	0.8
	After	385	12.5	36.5	5,100	0	1	58	37	4	26.8	10	8	6.5	15.2	0.8
34	Before	442	13.4	40.5	8,000	0	0	78	10	12	25.9	11	8	5.8	19.0	0.8
	After	423	12.7	38.5	4,100	0	0	70	22	8	33.9	11	11	5.3	13.4	0.7
35	Before	459	14.6	41.5	9,500	0	3	70	25	2	26.1	8	8	3.9	9.8	0.8
	After	445	14.5	40.2	5,500	0	2	61	23	4	25.1	10	6	4.2	10.5	0.8
36	Before	597	18.0	50.0	8,500	1	4	63	25	6	26.2	16	17	8.6	17.6	1.0
	After	490	15.5	40.5	5,500	2	2	63	28	3	21.2	14	8	6.5	15.2	0.9

Table 3 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁴ /mm ²)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-Pase (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
37	Before	420	13.6	39.5	12,000	2	0	80	14	4		8	2	3.7	10.2	0.8
	After	415	13.6	39.0	4,000	2	3	64	24	7		10	7	4.7	10.1	0.9
38	Before	289	9.5	31.0	3,100						18.7	10	6	8.4	24.7	0.9
	After	291	10.0	31.0	3,500	0	1	44	47	8	19.0	15	7	7.8	18.3	1.0

急性尿路感染症 2 例では、29 例中 27 例が臨床的に有効で、有効率は 93.1% を示した。細菌学的にも、判定不能となった菌検出不能の 10 例を除くと、28 例中消失 25 例有効率 89.3% とよい成績を示した。ことに *S. aureus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* が多く認められたがほとんどが消失していた。やや有効の急性気管支肺炎の症例は投与期間も短かく投与量も少ないため、さらに検討を要する例と考えられる。気管支拡張症の二次感染 4 例、慢性気管支炎 4 例の 8 例については有効は 3 例のみしか認められなかった。しかし、これらも急性気管支肺炎の場合と同様、投与量、投与期間が一つの問題点として再検討しなければならない反面、この系統の薬剤では効果の限界とも考えられ、止むを得ないものとも思われる。

副作用も食欲不振が 3 例に認められたが、本剤の投与前後の検査値には異常はなく、中等症以下の急性の感染症に臨床的にすぐれた効果を示した。また細菌学的にもその消失率はすぐれていた。

以上より、本剤は有用性の高い経口抗菌剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA and FUKUO IJIMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Department of Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

DL-8280 is an oxazine agalogue antibacterial drug for oral administration, which was first synthesized by Daiichi Seiyaku Co., Ltd. in 1980. Clinical effects and basic natures of this drug were examined in this study.

1. The antibacterial activity of DL-8280 was compared with that of NFLX and PPA. Each 25 strains of clinically separated *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* and *P. aeruginosa* were inoculated at the concentration of 10^6 CFU/ml. DL-8280 and NFLX showed much higher antibacterial activities than PPA for all the strains studied. The comparison between DL-8280 and NFLX showed that their activities were similar, except that the former was slightly superior for *S. aureus* and *K. pneumoniae* and the latter for *P. mirabilis* and *P. aeruginosa*.

2. Serum concentrations and urinary excretion of DL-8280 were examined in the fasting state and after a meal of 600 Cal. Three hundred mg of this drug was orally administered to 6 healthy adult male volunteers. No significant difference was observed between the peak serum concentrations in the fasting ($2.63 \mu\text{g/ml}$) and fed ($2.46 \mu\text{g/ml}$), although the peak time of them was slightly different: one versus two hours on the average. Urinary excretion within 24 hours after the administration was above 90% under both the conditions.

3. Clinical effects of DL-8280 were examined in 38 patients: acute bronchopneumonia (1), acute bronchitis (18), acute tonsillitis (9), secondary infection of bronchiectasis (4), chronic bronchitis (4), acute pyelonephritis (1), and acute cystitis (1). Excepting two cases, they all received 300 mg/day of this drug, which was divided into three times a day. For the mild acute infection of the respiratory system and urinary tract, DL-8280 with the dose duration within 7 days was effective in 27 cases out of 29. For chronic respiratory infections, this drug was effective in only 3 cases out of 8, when the dose duration was between 7 and 14 days. It was not effective in one patient with acute bronchopneumonia. Bacteria were eradicated by the administration in 25 cases out of 28, in which bacteria had been detected before the administration.

4. As a side effect, anorexia was observed in three cases. No abnormality was recognized in the findings of blood examinations and hepatic functions before and after the administration.