

Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* 抗菌力、体内動態、ならびに臨床的有用性に関する研究

松本慶蔵・穴戸春美・高橋 淳・原田知行

坂本 翔・貝田繁雄・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 について、抗菌力、体内動態、臨床的有用性の検討を行い、新知見が得られたので報告する。

DL-8280 の MIC は、*H. influenzae* に対し 0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae* に対し 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* に対し 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* に対し 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*B. catarrhalis* に対し 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter* spp. 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と測定され、いずれの呼吸器病原菌に対しても優れた *in vitro* 抗菌力を示した。

DL-8280 の喀痰中移行率（最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比）は、慢性呼吸器感染症患者において、45.6~49.0%，平均 47.8% となり、本剤の喀痰への移行は優れていた。DL-8280 と制酸剤とを併用した場合には、DL-8280 の血中濃度は、非併用時に比較して、統計学的有意に低下した。

呼吸器感染症 26 例、尿路感染症 13 例、計 39 例に対し、DL-8280 の 1 回 100 mg、1 日 3 回または 1 日 2 回、経口投与にて、本剤の臨床的有用性を検討した。有効率は、呼吸器感染症で 92.3%，尿路感染症で 84.6% と、従来の pyridone-carboxylic acid 系抗菌剤に比し、本剤は明確に優れていた。39 例中、1 例に副作用（中枢作用に基づくと考えられる嘔気、嘔吐、めまい）が出現したが、投与中止により消失した。

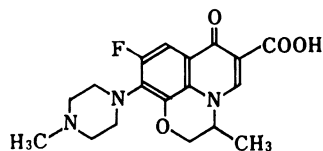
以上の成績より、DL-8280 は、現在までに開発された pyridone-carboxylic acid 系抗菌剤の中では最も有用性の高い薬剤であると結論される。

Pyridone-carboxylic acid 系 (nalidixic acid 系) 抗菌剤としては、nalidixic acid (NA; 1962 年) が最初に開発され実用化された。NA の開発以後は、その改良を目的に多くの研究がなされ、oxolinic acid (1966 年)、piromidic acid (PA; 1967 年)、cinoxacin (CINX; 1970 年)、tioxacina (1971 年)、milo-xacin (MLX; 1972 年)、rosoxacin (1972 年)、flumequine (1973 年)、pipemidic acid (PPA; 1974 年) などが次々と開発されたが、このうち、本邦で実用化された薬剤は、PA, PPA, CINX の 3 薬剤である。

Quinoline 環の 6 位にフッ素と 7 位に piperazinyl 基を導入した norfloxacin (NFLX) が 1980 年、古賀¹⁾によって開発され、NFLX の優れた *in vitro* 抗菌力は臨床的にも発揮され、また、NA 誘導体剤としては初めて呼吸器感染症に対する有用性が示唆された²⁾。しかしながら NFLX は経口吸収性が低く、この点の改良が待たれていた。Quinoline 環のフッ素と piperazinyl 基の協同作用による優れた抗菌力を活かし、さらに oxazine 環をこれに結合させることにより経口吸収性を高めた DL-8280 が、1981 年、第一製薬(株)により開発され、NFLX よりも優れた *in vitro* 抗菌力、および *in vivo* 効果が証明された^{3,4)}。DL-8280 の化学構造を Fig. 1 に示す。

私どもは、今回、DL-8280 を呼吸器感染症を中心として臨床

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid

応用するため、各種呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力、経口投与後の血中濃度、尿中排泄、喀痰中移行率などに関する本剤の基礎的研究を行い、さらに呼吸器感染症および尿路感染症に対する本剤の臨床的有用性を検討し、新たな知見が得られたので報告する。

I. 材料および実験方法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

喀痰定量培養法を用いて呼吸器感染症患者より $\geq 10^7$ /ml に分離された病原性の明確な臨床分離株で、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 53 株、*Streptococcus*

pneumoniae (*S. pneumoniae*) 43 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 29 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 26 株, *Escherichia coli* (*E. coli*) 9 株, *Enterobacter* spp. 9 株, *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*) 11 株を用いて, 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は *H. influenzae* では, 5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 5% 馬脱纖維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて, 37°C, 18 時間培養後の菌液を使用した。呼吸器感染症では, 接種菌量 10^8 cfu/ml, 1 白金耳接種よりも, 10^6 cfu/ml, 1 白金耳接種時の MIC 値に臨床効果との相関が強いので⁵⁾, 各々, 同一 broth にて 10^6 cfu/ml になるように希釈して接種菌液とした (以下, 10^6 cfu/ml, 1 白金耳接種を 10^6 /ml 接種のごとく略記する)。被検菌株の接種にはタイピングアパラーツ D 型を用い, MIC 測定用薬剤含有寒天培地は, *H. influenzae* には 5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には, 5% 馬脱纖維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), その他の菌種には, Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

2. DL-8280 の体内動態の解析

(1) DL-8280 の体液中濃度測定法

DL-8280 の濃度測定は, *Bacillus subtilis* ATCC 6051 を検定菌とし, 普通寒天培地 (Nutrient agar; 栄研) を検定培地とする cup 法を用いた。標準液希釈系列の作製には, リン酸緩衝液 (PBS; pH 7.0, 1/15M) およびプールヒト血清を用い, 喀痰中濃度と尿中濃度の測定には前者, 血中濃度の測定には後者を用いて算出した。

なお, 喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液を喀痰量の 1/5 量を加えて homogenize した後, また, 尿は PBS (pH 7.0, 1/15 M) にて希釈した後, 検体とした。

(2) 健康成人志願者における DL-8280 経口投与後の血中濃度, 尿中排泄

健康成人志願者 7 名を用いて, DL-8280 錠 (1 錠中主薬 100 mg 含有) 1 錠経口投与後の DL-8280 の血中濃度, 尿中排泄を測定した。被験者 7 名の年齢は 20~25 歳 (平均値 \pm S.D.: 22.1 ± 1.6 歳), 体重は 58~63 kg (平均値 \pm S.D.: 60.4 ± 2.1 kg), 身長は 159~176 cm (平均値 \pm S.D.: 169.0 ± 5.8 cm) であった。DL-8280 の経口投与は, 内服時同時飲用の水 (水道水 100 ml) の有無と乾燥水酸化アルミニウムゲル (投与量 1.0 g) 併用の有無とにより, 4 群に分け, クロスオーバー法にて行い, 各群の投与前には 6 日間以上の wash out 期間を設定して被験者に厳守させ, 各群ともに朝の空腹時に行っ

た。各群ともに, DL-8280 経口投与 4 時間後の採血, 採尿の後に, 洋食弁当 (エネルギー 1,617 kcal, 蛋白質 71.1 g, 脂質 74.7 g) および清涼飲料水 255 ml を摂取させた。

(3) 臨床例における喀痰中濃度, 血中濃度および尿中排泄

慢性呼吸器感染症 8 例において喀痰中濃度を, 同 4 例において血中濃度を, 同 1 例において尿中排泄を測定した。臨床例における本剤の経口投与は 1 回 100 mg の食後投与とした。

3. 臨床的有用性の検討

(1) 対象症例

DL-8280 経口投与の対象とした症例は, 呼吸器感染症では, 急性扁桃炎・咽頭炎 5 例, 急性気管支炎 2 例, 気管支拡張症 5 例, 慢性気管支炎 14 例, 計 26 例, 尿路感染症では, 急性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性膀胱炎 4 例, 慢性腎盂腎炎 6 例, 計 13 例, 併わせて 39 例である。

(2) 投与量・投与方法

呼吸器感染症に対する DL-8280 の投与は, 本剤の *in vitro* 抗菌力と喀痰中移行率および血中濃度 (経口吸収性) と血中半減期を考慮して, 1 回 100 mg, 1 日 3 回, 毎食後の経口投与を原則とした。尿路感染症では, *in vitro* 抗菌力, 尿中濃度などを考慮して, 1 回 100 mg, 1 日 2 回, 朝, 夕食後の経口投与を原則とした。

(3) 臨床効果判定基準

既報⁶⁾に準じて, 自・他覚所見, 臨床検査所見, ならびに起炎菌の消長に基づき, 判定した。

(4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに, 血液学的検査, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査などを実施し, 副作用の有無を検討した。

II. 実験成績

1. 呼吸器病原菌に対する DL-8280 および他の NA 誘導体剤などの MIC 測定成績

(1) *H. influenzae* (Fig. 2)

DL-8280 の MIC は, 0.025~0.05 μ g/ml に分布し, NA, PA, PPA より 8 倍以上優れていた。また ampicillin (ABPC) 耐性株に対しても ABPC 感受性株と同様に高い抗菌力を示した。

(2) *S. pneumoniae* (Fig. 3)

DL-8280 の MIC は, 0.78~3.13 μ g/ml に分布し, NA, PA, PPA, MLX より少なくとも 64 倍以上優れていた。かつ, DL-8280 は, 本剤と同様にフッ素と piperazinyl 基を有する NFLX と比較しても, MIC の幾何平均値 (DL-8280 : 1.77 μ g/ml, NFLX : 6.05 μ g/ml) で

Fig. 2 MICs against respiratory pathogenic *H. influenzae*—53 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml

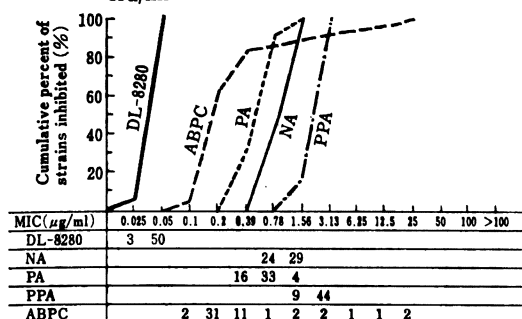


Fig. 3 MICs against respiratory pathogenic *S. pneumoniae*—43 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml

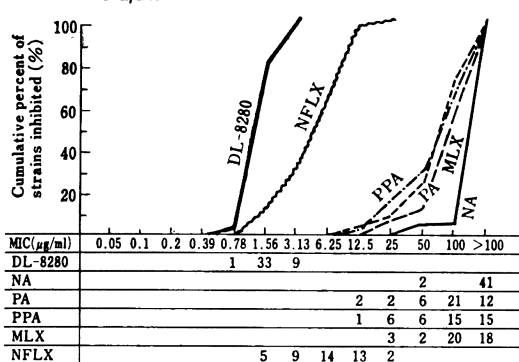
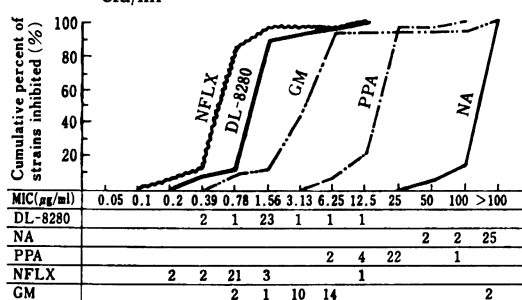


Fig. 4 MICs against respiratory pathogenic *P. aeruginosa*—29 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml



約3.4倍優れた抗菌力を有していた。

(3) *P. aeruginosa* (Fig. 4)

DL-8280 の MIC は、0.39~12.5 μg/ml に分布し、NFLX よりは約2倍劣っていたが、gentamicin (GM) ならびに NA, PPA より明確に優れていた。GM 耐性株は、本剤には交叉耐性を示さなかった。

(4) *K. pneumoniae* (Fig. 5)

DL-8280 の MIC は 0.05~0.78 μg/ml に分布し、NFLX と同等の抗菌力を示した。

Fig. 5 MICs against respiratory pathogenic *K. pneumoniae*—26 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml

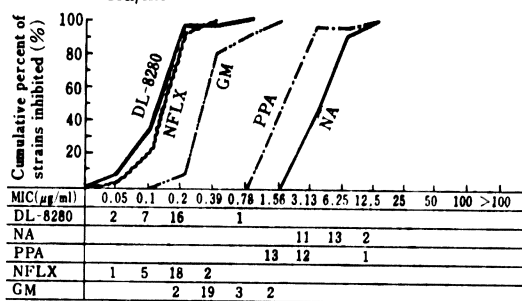


Fig. 6 MICs against respiratory pathogenic *B. catarrhalis*—11 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml

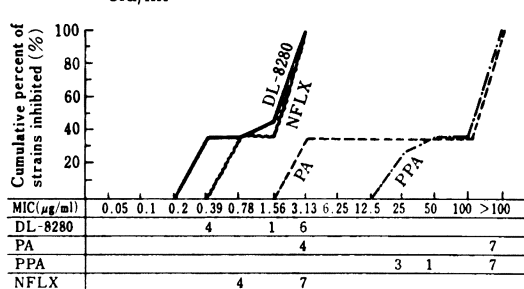


Fig. 7 MICs against respiratory pathogenic *E. coli*—9 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml

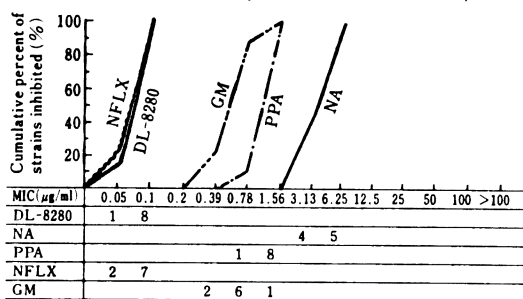


Fig. 8 MICs against respiratory pathogenic *Enterobacter* spp.—9 strains, inoculum size 10^6 cfu/ml

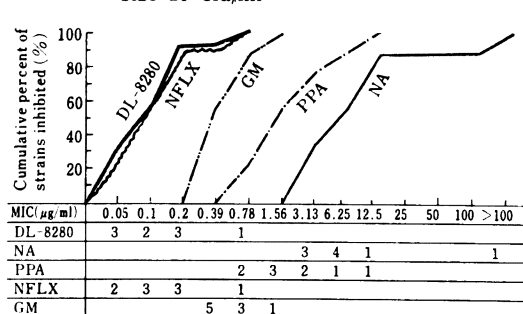


Fig. 9 Serum level after the oral administration of 100 mg of DL-8280 in 7 healthy young adult volunteers

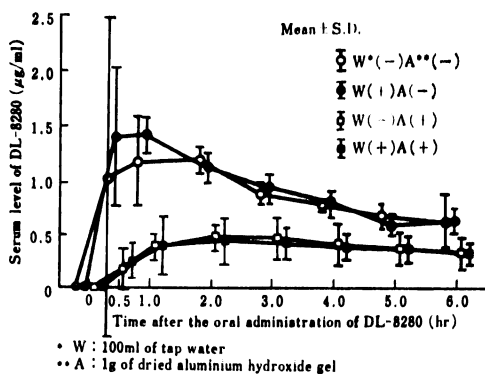
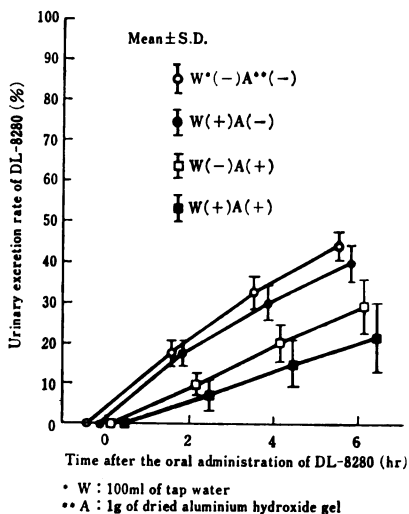


Fig. 10 Urinary excretion after the oral administration of 100 mg of DL-8280 in 7 healthy young adult volunteers



(5) *B. catarrhalis* (Fig. 6)

DL-8280, NFLX, PA, PPA はすべて 2 峰性の MIC 分布を示し、完全に交叉した。これらの NA 誘導体剤の中で、DL-8280 の抗菌力が最も優れていた。

(6) *E. coli* (Fig. 7)

DL-8280 の MIC は 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、NFLX とほぼ同等の抗菌力を示し、GM, PPA, NA より明確に優れていた。

(7) *Enterobacter* spp. (Fig. 8)

DL-8280 の MIC は 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、NFLX とほぼ同等の抗菌力を示し、GM, PPA, NA より明確に優れていた。

- 健康成人志願者における DL-8280 の血中濃度、尿中排泄率測定成績 (クロスオーバー法)

Fig. 11 Serum level after the oral administration of DL-8280 in 7 healthy young adult volunteers

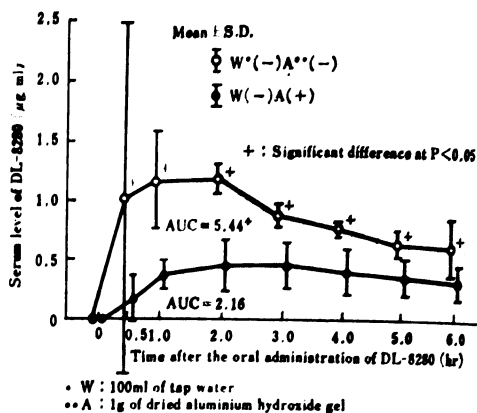
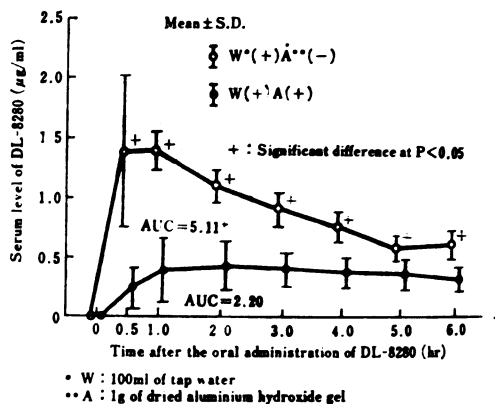


Fig. 12 Serum level after the oral administration of DL-8280 in 7 healthy young adult volunteers



DL-8280 を内服する際に同時に飲用する水 (1 回量: 水道水 100 ml) ならびに同時投与の制酸剤 (乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒, 1 回投与量: 1.0 g) の影響を中心に、健康成人志願者 7 名を用いた、空腹時 DL-8280 経口投与後 6 時間までの血中濃度、尿中排泄率を、各々 Fig. 9, Fig. 10 に図示する。水の飲用の有無ならびに乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒併用の有無に関して、血中濃度と AUC (area under the curve) の平均値を、対応のある t-検定を用いて、統計学的有意差検定を行った。水の飲用の有無に関しては、制酸剤併用時および非併用時ともに、有意差は認められなかった。一方、制酸剤を DL-8280 と同時に投与した場合は、同時飲用の水の有無にかかわらず、制酸剤を同時に投与しなかった場合に比べて、DL-8280 の血中濃度および AUC の平均値が統計学的有意に低下した (Fig. 11, Fig. 12)。

Table 1 Maximal sputum levels and peak serum levels of DL-8280 in 8 patients with chronic respiratory infections

Case No.	Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Daily dose	Oral administration	Maximal sputum level ($\mu\text{g/ml}$)	Peak serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum Serum ratio (%)
1	K.T., 65y.o., M., 51kg	Bronchiectasis	C.P.E.	100mg \times 3	After meal	1.01	2.07	48.8
2	F.M., 67y.o., F., 57kg	Bronchiectasis	None	100mg \times 3	After meal	1.04		
3	S.F., 55y.o., F., 50kg	Chronic bronchitis	None	100mg \times 3	After meal	1.10		
4	M.O., 63y.o., M., 45kg	Chronic bronchitis	None	100mg \times 3	After meal	1.02		
5	J.I., 72y.o., M., 50kg	Chronic bronchitis	None	100mg \times 3	After meal	1.08		
6	M.Y., 66y.o., F., 54kg	Chronic bronchitis	D.M.	100mg \times 3	After meal	1.30	2.59	45.6
7	H.K., 83y.o., M., 41.5kg	Chronic bronchitis	C.P.E.	100mg \times 2	After meal	0.99	2.02	49.0
8	S.Y., 52y.o., M., 50kg	Chronic bronchitis	Old pulm. tbc.	100mg \times 3	After meal	1.07		

なお、本試験の前後に実施した被験者7名の血液学的検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血液像, 血小板数) および生化学検査 (S-GOT, S-GPT, Al-Pase, BUN, S-creatinine, Na, K, Cl) は、すべて正常範囲であった。

3. 臨床例における DL-8280 の体内動態の解析に関する成績

(1) 慢性呼吸器感染症患者における喀痰中濃度測定成績

喀痰中濃度を測定した8症例の最高喀痰中濃度、最高血中濃度、喀痰中移行率 (最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比) を対象患者の診断、本剤の投与量などとともに一括して、Table 1 に示す。8症例における最高喀痰中濃度は 0.99~1.30 $\mu\text{g/ml}$ 、平均値 1.08 $\mu\text{g/ml}$ となり、喀痰中移行率では 45.6~49.0%、平均値 47.8% であり、本剤の喀痰への移行は良好であった。

(2) 慢性呼吸器感染症患者における血中濃度および尿中排泄率測定成績

血中濃度を経時的に測定した4例の血中濃度推移を Fig. 13 に示す。このうち、Case No. 1 において測定した DL-8280 の尿中排泄率は、投与後 0~4 時間で 8.1%、4~6 時間で 10.8% (累積 18.9%)、6~9 時間で 10.5% (累積 29.4%) であった。

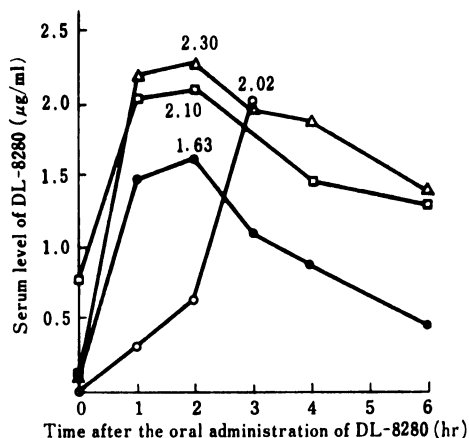
4. 臨床的有用性の検討成績

臨床的有用性の検討のため DL-8280 を投与した 39 症例の概要を Table 2 に、臨床検査成績を Table 3 に示す。

(1) 疾患別臨床効果および起炎菌別細菌学的効果

39 症例における感染症の診断によって分類した臨床効果を Table 4 に示す。呼吸器感染症 26 例では、急性、慢性ともに有効性を発揮し、92.3% という高い有効率が得られた。尿路感染症 13 例では、慢性膀胱炎の2例のみが無効であったが、この2例はいずれも膀胱内留置カテーテル使用中の患者で化学療法のみでは難治と考えられる症例であり、この2例以外は著効 (8 例) または有

Fig. 13 Serum levels in 4 patients with chronic respiratory infections after the first (Case No. 1~3) or the last (Case No. 4) dose of DL-8280 oral administration



Case No.	Age (y.o.)	Sex	B.W. (kg)	Daily dose	T _{1/2} (hr)	Ccr. (ml/min)
1 ○	83	M	41.5	100mg×2		
2 ●	32	F	50	100mg×3	2.27	119.2
3 △	77	F	32	100mg×2	7.37	57.3
4 □	65	M	51	100mg×3	6.44	

効(3例)で84.6%という経口投与薬剤としては高い有効率が得られた。

喀痰および尿(中間尿, カテーテル尿)は, 可能な限り定量培養を施行し, 起炎菌を明確にするように努め, 呼吸器感染症27株, 尿路感染症19株, 計46株の起炎菌および交代菌を推定し得たので, 細菌学的効果との関連について一括してTable 5に示す。呼吸器感染症では, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae*, *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus* の全株が消失したのに対し, *S. pneumoniae* 6株中2株および *P. aeruginosa* 4株中2株が消失せず, *in vitro* 抗菌力(MIC)の測定成績と相関する細菌学的効果が得られた。尿路感染症では, *E. coli*, *P. mirabilis* などの全株が消失したのに対し, DL-8280に比較的低感受性である *P. rettgeri*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* に起炎菌として持続または交代菌として出現した菌株が多く認められた。

(2) 副作用の検討

39例中, 1例(Case No. 15)に副作用が認められた。本症例では, DL-8280の1回100mgの経口投与の第1回目の投与後より, 嘔気, 嘔吐, めまいが出現し, メトクロプラミド10mg筋注と7%炭酸水素ナトリウムの静注により軽快したが, その後も本剤内服のたびに同様の症状が出現するため, 本剤の副作用と考え, 投与開始翌

日(100mgを4回投与後)にて本剤の投与を中止した。中止後翌日には症状は完全に消失した。

39例中, DL-8280の投与により臨床検査値の異常を呈した症例はなかった。

(3) 代表的症例の検討

① *H. influenzae* による慢性気管支炎: Case No. 7: R.H., 74歳, 男性(Fig. 14)

昭和40年頃に発症した慢性気管支炎の患者である。数年前より当科外来通院中であり, 時々, 急性増悪のため入院することがあった。昭和57年3月20日より発熱, 寒気, 喀痰量の増加および膿性痰の咯出があり, 急性増悪と考え, 3月23日よりDL-8280の1回100mg, 1日3回, 毎食後, 経口投与にて治療を開始した。起炎菌(*H. influenzae*)の消失と喀痰量の減少, 喀痰膿性度の改善, ならびにCRP, 赤沈, 血清ムコ蛋白質などの急性炎症反応の改善が認められ, 有効と判定した。起炎菌(*H. influenzae*)に対するMICは, DL-8280 0.05 μg/ml, NFLX 0.2 μg/ml, NA 100 μg/ml, PPA 6.25 μg/ml, CEX 12.5 μg/ml, AMPC 0.78 μg/mlと測定され, DL-8280の*in vitro* 抗菌力は優れていた。

② *S. pneumoniae* による慢性気管支炎: Case No. 11: K.M., 69歳, 男性(Fig. 15)

昭和46年頃より1日2~3回の喀痰があり, 冬期に増悪していた。解離性大動脈瘤の治療(手術不能, 保存的療法)のため入院中であつたが, 昭和57年2月初めより, 夜間に咳嗽, 呼吸困難が増悪し, 膿性痰を咯出するようになり, 2月10日, 2月12日の喀痰定量培養にて, *S. pneumoniae*が 4×10^7 /ml, 8×10^7 /mlに分離され, 本菌による急性増悪と診断した。DL-8280を1回100mg, 1日3回, 毎食後, 経口投与にて治療を開始したところ, 速やかな起炎菌(*S. pneumoniae*)の消失とともに, 速やかな喀痰量の減少, 速やかな呼吸困難, 咳嗽, 湿性ラ音の消失が認められ, 著効と判定した。起炎菌(*S. pneumoniae*)に対するMICは, DL-8280 3.13 μg/ml, NFLX 6.25 μg/ml, NA >200 μg/ml, PPA 200 μg/ml, CEX 1.56 μg/ml, AMPC ≤0.013 μg/mlと測定され, DL-8280の*in vitro* 抗菌力は, NA誘導剤の中では最も優れていた。

③ *P. aeruginosa* による気管支拡張症: Case No. 16: K.S., 32歳, 女性(Fig. 16)

昭和50年に気管支拡張症にて右下葉切除術を受けたが, その後も, 咳嗽, 喀痰が持続し, 時々, 急性増悪をくり返していた。昭和57年2月2日から, *P. aeruginosa*による急性増悪と診断して, DL-8280を1回100mg, 1日3回, 毎食後, 経口投与を開始した。速やかな起炎菌(*P. aeruginosa*)の消失と喀痰量の減少, 痰膿性度の

Table 2 Results of the treatment with DL-8280 for respiratory tract infections and urinary tract infections

Case No.	Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$) of						DL-8280 administration				Clinical effect	Side effect
					DL-8280	NFLX	NA	PPA	CEX	AMPC	Daily dose	Oral administration	Duration	Total dose		
1	M.Y., 46y.o., F., 52kg	Acute pharyngitis	None	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 2	After meal	5days	0.9g	Excellent	None
2	O.T., 36y.o., M., 51kg	Acute pharyngitis	None	<i>H. parahaemolyticus</i> (++) ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	7days	2.0g	Good	None
3	Y.N., 39y.o., F., 50kg	Acute bronchitis	S.L.E.	<i>H. parainfluenzae</i> (++) <i>H. parahaemolyticus</i> (++) ↓ (-)	n.t. n.t.	n.t. n.t.	n.t. n.t.	n.t. n.t.	n.t. n.t.	n.t. n.t.	100mg \times 2	After meal	5days	1.0g	Excellent	None
4	T.S., 16y.o., M., 49kg	Acute bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ (-)	0.025	0.05	1.56	6.25	12.5	0.2	100mg \times 3	After meal	5days	1.2g	Excellent	None
5	K.O., 56y.o., F., 46kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> $1\times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	5days	1.2g	Excellent	None
6	F.M., 67y.o., F., 57kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> $1\times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	8days	2.1g	Good	None
7	R.H., 74y.o., M., 53kg	Chronic bronchitis	Chronic hepatitis, D.M.	<i>H. influenzae</i> $1\times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.02	0.2	100	6.25	12.5	0.78	100mg \times 3	After meal	7days	2.0g	Good	None
8	S.Y., 52y.o., M., 50g	Chronic bronchitis	Old pulm. tbc.	<i>H. influenzae</i> $2\times 10^9/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	8days	2.4g	Good	None
9	M.O., 63y.o., M., 45kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> $1\times 10^9/\text{ml}$ <i>B. catarrhalis</i> $7\times 10^9/\text{ml}$ ↓ (-)	0.025 0.78	0.1 0.78	3.13 >200	3.13 100	12.5 3.13	0.39 3.13	100mg \times 3	After meal	8days	2.1g	Good	None
10	K.T., 65y.o., M., 51kg	Bronchiectasis	C.P.E.	<i>S. pneumoniae</i> $2\times 10^9/\text{ml}$ ↓ <i>S. pneumoniae</i> $7\times 10^7/\text{ml}$	1.56 1.56	12.5 12.5	>200 >200	200 200	3.13 1.56	≤ 0.013 ≤ 0.013	100mg \times 3	After meal	8days	2.1g	Good	None

Table 2 (Continued)

Case No.	Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$) of						DL-8280 administration				Clinical effect	Side effect
					DL-8280	NFLX	NA	PPA	CEX	AMPC	Daily dose	Oral administration	Duration	Total dose		
11	K.M., 69y.o., M., 51kg	Chronic bronchitis	Dissecting aneurysm	<i>S. pneumoniae</i> $6 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	3.13	6.25	>200	200	1.56	≤ 0.013	100mg $\times 3$	After meal	7 days	2.1g	Excellent	None
12	K.M., 82y.o., M., 51kg	Chronic bronchitis	Old pulm. tbc.	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg $\times 3$	After meal	7 days	2.0g	Good	None
13	W.N., 67y.o., M., 44kg	Chronic bronchitis	C.P.E., Chr. hepat., Esoph. ca. (post-op)	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^9/\text{ml}$ ↓ <i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^8/\text{ml}$	3.13	6.25	>200	100	3.13	0.025	100mg $\times 3$	After meal	9 days	2.7g	Fair	None
14	H.K., 83y.o., M., 41.5kg	Chronic bronchitis	C.P.E.	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	3.13	12.5	>200	100	3.13	≤ 0.013	100mg $\times 2$	After meal	7 days	1.4g	Good	None
15	C.K., 79y.o., M., 66kg	Chronic bronchitis	Maxillary cancer	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ <i>P. aeruginosa</i> $3 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg $\times 3$	After meal	2 days	0.4g	Good	Nausea, Vomiting, Vertigo
16	K.S., 32y.o., F., 50kg	Bronchiectasis	None	<i>P. aeruginosa</i> $4 \times 10^9/\text{ml}$ ↓ (-)	0.025	0.05	3.13	0.78	>200	>200	100mg $\times 3$	After meal	10 days	2.9g	Good	None
17	K.S., 32y.o., F., 49kg	Bronchiectasis	None	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^9/\text{ml}$ ↓ <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^9/\text{ml}$	0.2	0.39	100	3.13	>200	>200	100mg $\times 3$	After meal	8 days	2.1g	Good	None
18	N.M., 68y.o., M., 38kg	Chronic bronchitis	Cerebral infarction	<i>K. pneumoniae</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$ <i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^9/\text{ml}$ ↓ <i>Candida</i> $6 \times 10^7/\text{ml}$	0.1	0.2	12.5	6.25	6.25	>200	100mg $\times 3$	After meal	5 days	1.5g	Good	None
19	S.F., 55y.o., F., 50kg	Chronic bronchitis	None	<i>B. catarrhalis</i> $2 \times 10^9/\text{ml}$ ↓ (-)	0.1	0.39	3.13	3.13	1.56	0.025	100mg $\times 3$	After meal	12 days	3.6g	Good	None
20	W.M., 70y.o., F., 42kg	Chronic bronchitis	Iron deficiency anemia	<i>B. catarrhalis</i> $1 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.1	0.39	6.25	6.25	3.13	≤ 0.013	100mg $\times 3$	After meal	8 days	2.1g	Good	None

Table 2 (Continued)

Case No.	Name Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$) of						DL-8280 administration				Clinical effect	Side effect
					DL-8280	NFLX	NA	PPA	CEX	AMPC	Daily dose	Oral administration	Duration	Total dose		
21	K.M., 31y.o., F., 50kg	Acute tonsillitis	None	<i>S. pyogenes</i> (#) ↓ (-)	1.56	6.25	>200	200	0.39	≤ 0.013	100mg \times 3	After meal	7days	2.0g	Excellent	None
22	M.Y., 66y.o., F., 54kg	Chronic bronchitis	D.M.	<i>S. pyogenes</i> $8\times 10^6/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	9days	2.4g	Excellent	None
23	C.K., 78y.o., M., 66kg	Chronic bronchitis	Maxillary cancer	<i>S. faecalis</i> $2\times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	7days	2.1g	Good	None
24	S.F., 47y.o., F., 50kg	Acute tonsillitis	Hemolyt. anemia, Drug-ind. hepatitis	Unknown	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	6days	1.5g	Good	None
25	S.T., 62y.o., M., 57kg	Acute pharyngitis	Hemiparesis	Unknown	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 3	After meal	7days	2.0g	Good	None
26	M.T., 77y.o., F., 32kg	Chronic bronchitis	C.P.E., Old pulm. tbc.	Mixed infection	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 2	After meal	7days	1.3g	Good	None
27	K.O., 41y.o., F., 56kg	Acute cystitis	None	<i>E. coli</i> $5\times 10^5/\text{ml}$ ↓ (-)	0.05	0.1	6.25	1.56	6.25	>200	100mg \times 2	After meal	3days	0.6g	Excellent	None
28	M.Y., 46y.o., F., 52kg	Acute pyelonephritis	None	<i>E. coli</i> $7\times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 2	After meal	5days	0.9g	Excellent	None
29	K.M., 82y.o., F., 48kg	Acute pyelonephritis	None	<i>E. coli</i> $2\times 10^5/\text{ml}$ <i>Corynebacterium</i> sp. $3\times 10^6/\text{ml}$ ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg \times 2	After meal	3days	0.6g	Excellent	None
30	S.M., 84y.o., F., 43kg	Chronic cystitis	Cerebral arterio-sclerosis	<i>E. coli</i> $9\times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.05	0.05	3.13	0.78	3.13	6.25	100mg \times 2	After meal	5days	1.0g	Excellent	None

Table 2 (Continued)

Case No.	Name, Age, Sex, Body weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	MIC* ($\mu\text{g/ml}$) of						DL-8280 administration				Clinical effect	Side effect
					DL-8280	NFLX	NA	PPA	CEX	AMPC	Daily dose	Oral administration	Duration	Total dose		
31	K.H., 72y.o., F., 40kg	Chronic pyelonephritis	V.U.R.	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.05	0.1	6.25	1.56	6.25	>200	100mg × 2	After meal	5days	1.0g	Good	None
32	T.O., 81y.o., F., 40kg	Chronic pyelonephritis	Cerebral infarction, R.A.	<i>E. coli</i> ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg × 2	After meal	5days	1.0g	Good	None
33	S.U., 71y.o., F., 52kg	Chronic pyelonephritis	Cerebral infarction	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.39	0.78	100	25	50	25	100mg × 2	After meal	5days	1.0g	Excellent	None
34	Y.N., 75y.o., M., 42kg	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>E. coli</i> ↓ <i>P. rettgeri</i> 3 × 10 ⁸ /ml	0.78 50	0.78 100	12.5 >200	12.5 >200	12.5 >200	>200	100mg × 2	After meal	5days	1.0g	Good	None
35	N.M., 68y.o., M., 38kg	Chronic cystitis	Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	n.t.	n.t.	n.t.	1 n.t.	n.t.	n.t.	100mg × 3	After meal	5days	1.5g	Good	None
36	S.N., 61y.o., M., 46kg	Chronic cystitis	Subarachnoidal hemorrhage	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸ /ml <i>α-Streptococcus</i> 1 × 10 ⁷ /ml ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸ /ml <i>S. marcescens</i> 3 × 10 ⁷ /ml	1.56 12.5	0.78 12.5	100 >200	100 100	>200 >200	50 >200		After meal	5days	1.5g	Poor	None
37	S.H., 76y.o., F., 38kg	Chronic cystitis	Cerebral arterio-sclerosis	<i>P. rettgeri</i> ↓ <i>P. rettgeri</i> 1 × 10 ⁸ /ml	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	100mg × 3	After meal	5days	1.0g	Poor	None
38	K.H., 75y.o., F., 38kg	Chronic pyelonephritis	Cerebral infarction	<i>S. faecalis</i> 2 × 10 ⁷ /ml <i>P. mirabilis</i> 6 × 10 ⁷ /ml ↓ (-)	n.t. 0.2	n.t. 0.1	n.t. 1.56	n.t. 1.56	n.t. >200	n.t. 200		After meal	5days	1.0g	Excellent	None
39	T.H., 73y.o., F., 41kg	Chronic pyelonephritis	V.U.R.	<i>E. coli</i> 5 × 10 ⁷ /ml <i>P. mirabilis</i> 2 × 10 ⁷ /ml ↓ (-)	0.1 0.1	0.2 0.1	12.5 3.13	12.5 3.13	12.5 12.5	>200 >200	100mg × 2	After meal	4days	0.8g	Excellent	None

* Inoculum size 10⁸ cfu/ml, n.t. : Not tested

Table 3 Laboratory findings before and after the treatment with DL-8280

Case No.	Before	After	RBC (10 ¹² /m ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)		Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁹ /m ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (U)	γ-GTP (mU/ml)	TP (g/dl)	Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	CRP (mm/h)	α-Gl (%)	γ-Gl (%)	Macropret. (mg/dl)	
									St.	Seg.									Direct	Total										
1	Before	After	416	14.4	35.4	4,000	0	0	9	61	23	7	17.2	21	16	5.0	7.2	0.2	0.7	13.7	1.2	142	4.2	104	35	8.7	10.8			
	Before	After	423	14.5	34.9	4,200	0	0	5	37	51	7	17.1	23	16	5.2	7.6	0.3	0.8	19.0	1.1	145	4.4	106	35	9.8	9.8			
2	Before	After	514	15.7	44.4	11,100	1	1	4	57	33	4	38.4	32	25	7.4	76	8.4	0.1	0.5	11.7	1.0	142	4.6	104	—	49	11.6	19.4	
	Before	After	503	15.8	44.2	7,500	1	5	5	54	32	3	28.5	35	35	6.2	66		0.2	0.6	13.3	1.1	143	4.2	99	—				
3	Before	After	400	15.0	36.1	7,200	0	0	8	80	8	4	17.9	27	22	6.2		8.5	0.1	0.5	22.8	1.5	143	4.6	103	2+				
	Before	After	437	14.5	38.0	5,000	0	1	5	49	41	4	25.9	23	22	6.7	26	8.4	0.2	0.7	19.7	1.6	144	4.1	101	—	70	8.9	21.8	
4	Before	After	509	15.6	41.8	5,000	0	1	6	58	27	8	22.5	19	11	23.6		7.3	0.2	0.5	12.5	1.3	140	4.5	102	2+	20		83	
	Before	After	455	15.2	35.7	3,500								20	13	18.7		7.3	0.2	0.5	16.5	1.5	144	4.2	108	±	14	9.5	17.7	
5	Before	After	384	12.8	33.9	4,400	0	0	10	58	29	3		27	21	5.7		7.7	0.1	0.4	11.6	1.1	145	4.2	104	4+	10.5	15.7		
	Before	After	397	14.2	32.7	4,200								22	17	5.3		7.6	0.2	0.5	18.2	1.4	144	4.5	108	1+	10.0	17.2		
6	Before	After	400	11.8	35.9	5,300	0	3	2	52	43	0	33.9	17	9	165		7.3	0.2	0.4	14	0.7	141	4.2	104	—	18	6.2	21.6	70
	Before	After	373	11.1	33.6	5,000	1	4	2	42	48	3	34.1	20	9	164		7.2			12	0.7	141	4.0	103	—	26	6.4	20.9	58
7	Before	After	361	11.4	34.3	5,400	0	5	12	60	23	0	16.7	62	56	201	52	7.0	0.2	0.5	17	0.9	141	4.0	105	1+	33	8.9	21.3	102
	Before	After	397	12.2	37.4	4,800	2	4	10	57	25	2	20.5	62	56	183		7.0	0.1	0.3	24	1.1	141	3.9	101	—	21	7.6	22.3	87
8	Before	After	485	92	44	5,700	0	3	1	57	38	1	17.6	25	19	7.2	25	6.8	0.2	0.4	12	1.0	142	4.7	104	2+	9	15.0	14.4	74
	Before	After	486	89	43	5,500	0	5	3	53	39	0	22.0	20	13	6.3	27	6.4	0.2	0.4	15	1.1	143	4.3	108	+	4	13.6	14.5	67
9	Before	After	362	11.1	34.0	4,500	0	2	0	55	40	3	23.1	20	10	197		7.1	0.1	0.3	13	0.9	143	3.9	107	2+	7.1	26.0	87	
	Before	After	381	11.2	35.4	4,000	1	2	2	30	65	0	24.5	17	8	194		7.0					144	4.1	107	—	20	6.0	27.3	84
10	Before	After	430	13.8	40.2	5,600	0	1	5	68	26	0	27.1	15	9	195	20	7.8	0.1	0.4	13	0.9	144	3.9	104	1+	21	5.9	24.0	90
	Before	After	424	13.2	39.9	3,500	1	4	4	47	43	1	24.8	15	8	176	17	7.4	0.2	0.5	13	0.8	146	3.8	107	—	18	5.4	23.3	90
11	Before	After	412	12.7	33.4	6,400	0	2	3	63	27	5	21.2	18	17	8.6			0.3	0.7	32.7	1.6	141	4.1	99	2+	30			89
	Before	After	354	11.7	29.7	5,200	0	1	4	53	31	11	21.5	17	19	8.3		7.0	0.1	0.3	24	1.1	141	3.9	101	—	21	7.6	22.3	87
12	Before	After	435	13.0	40	8,900	0	1	8	37	50	4	19.1	21	13	9.6	14.1	7.8	0.4	0.7	15.8	0.8	141	4.1	101	±	29	9.9	27.7	93.8
	Before	After	422	12.3	39	7,000	0	1	12	39	47	1	20.3	26	10	9.4	15.3	7.5	0.4	0.7	18.0	0.8	138	4.0	100	—	23	8.6	26.6	80.3
13	Before	After	460	15.7	40.2	4,400	2	8	4	39	39	8	16.7	51	29	10.4	59	7.3	0.3	0.8	16.4	1.1	143	5.3	104	1+	25	7.5	23.4	94
	Before	After	514	14.1	43.3	3,500	2	6	4	40	36	12	15.9	45	26	8.1	64		0.3	0.9	11.0	1.0	137	4.8	103	±	22			71
14	Before	After	409	82	36	5,900	0	4	1	30	65	0	20.2	19	11	4.6	7	7.0	0.2	0.4	19	1.2	144	3.8	104	—	8	12.0	19.6	67
	Before	After	387	80	38	4,900	0	9	1	37	53	0	15.6	19	11	4.2	9	6.4	0.2	0.5	17	1.2	145	3.8	107	—	8	12.3	17.0	56
15	Before	After	430	14.2	38.5	3,700	0	11	7	36	40	6	13.8	18	17	9.1	52		0.1	0.6	10.8	1.0	146	3.4	105	1+	43			
	Before	After	451	13.4	40.5	4,400	0	7	7	58	24	4	15.1	17	14	7.7	64		0.2	0.6	12.8	1.2	144	3.4	102	—	23			
16	Before	After	446	12.9	39.5	5,400	1	1	3	53	40	2	21.0	11	7	125	5	8.0	0.3	0.6	8	0.6	142	3.8	107	—	32	7.3	18.6	48
	Before	After	417	12.0	36.7	5,000	2	2	8	48	40	0	20.2	12	7	132	4	7.6	0.2	0.3	7	0.6	144	3.8	107	—	28	6.6	18.3	73
17	Before	After	409	12.6	38	4,100	1	0	30	28	35	6	16.3	15	6	124	6	7.1	0.1	0.2	7	0.7	140	4.0	106	2+	35	8.2	19.4	87
	Before	After	446	12.4	38.2	6,400	0	2	3	65	30	0	24.9	12	12	136	9	8.0	0.1	0.3	7	0.6	140	3.8	105	—	37	7.3	18.8	90
18	Before	After	325	11.1	34	13,500	0	1	3	84	9	3	13.0	21	10	4.0			0.4	0.7	8.3	0.63	130	5.1	92	5+	75			
	Before	After	341	10.5	32	9,700	0	0	2	82	15	1	17.7	16	8	3.8			0.3	0.6	7.6	0.69	132	4.9	91	3+	78			
19	Before	After	457	13.8	41.9	6,900	0 ^a	2	12	65	21	0	22.8	20	12	296	7.8	0.2	0.4	12	0.7	139	4.1	103	±	15	7.8	17.6	73	
	Before	After	458	13.7	41.9	5,800	0	3	6	59	32	0	21.3	17	12	275			0.2	0.6	11	0.7	145	4.4	107	—	13			99

Table 3 (Continued)

Case No.	Before	RBC	Hb	Ht	WBC	Baso. (%)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁹ /m ³)	S-GOT (U)	SGPT (U)	Al-Pase (U)	γ -GTP (mU/ml)	TP (g/dl)	Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr ₂ (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	CRP	ESR (mm/h)	γ -Gl. (%)	Microprot. (mc/dl)
								St. Seg.									Direct	Total								
20	Before	404	10.8	29.6	4,800	2	1	8	52	33	4	32.5	32	27	10.6			19.3	0.8	146	4.8	108		14		
	After	409	10.4	30.4	4,300	1	1	7	54	33	4	37.1	26	22	9.7	19	7.2	25.6	1.4	142	4.6	107		17	7.8	19.7
21	Before	465	14.2	38.6	13,500	0	0	11	73	10	6	8.4	18	16	5.1	18		15.8	1.0	138	3.5	100	6+	40	8.8	23.1
	After	384	11.7	31.6	7,300	0	2	6	55	34	3	15.0	19	29	3.3	19	7.5	11.1	0.8	143	3.8	107	-	37	8.4	20.8
22	Before	474	13.5	40.4	4,900	0	0	27	46	23	4	12.9	32	21	196	24	8.1	13	0.8	139	3.6	99	3+	65	8.9	24.3
	After	456	12.9	38.8	6,700	0	2	5	48	41	4	17.6	25	15	186	29	7.6	13	0.7	141	4.1	103	±	75	8.9	27.8
23	Before	396	13.2	33.1	4,400	1	7	2	62	21	7	19.9	21	18	8.8	45	7.0	14.4	1.6	144	3.7	106	2+	92	9.0	37.1
	After	385	12.8	33.8	4,300	0	6	3	65	20	6		22	20	8.3	53	6.8	14.8	1.4	143	3.5	107	-	60	8.6	33.1
24	Before	397	11.8	34.4	6,800	0	2	4	77	13	4	22.0	15	9	216	8	7.9	12	0.7	143	3.7	104	-	25	6.2	21.1
	After	405	11.8	35.0	6,400	2	0	3	63	32	0	24.6	17	10	222	10	7.7	11	0.7	142	4.0	104	-	30	7.3	22.2
25	Before	541	15.1	47.3	3,100	0	0	15	55	25	5	14.9	25	21	6.9	20	7.4	20.6	0.9	143	3.9	102	2+		10.6	19.3
	After	433	14.6	37.3	2,600	0	0	15	32	46	7	11.9	23	21	5.8	32		16.8	0.8	142	4.1	104	-	14		11.0
26	Before	409	12.7	37	5,400	0	5	4	71	18	5	20.1	19	7	12.5	16	7.8	16	0.9	141	4.1	106	-	26	13.1	19.1
	After	382	12.4	34	4,100	0	8	2	55	35	0	22.3	18	9	11.0	13	6.8	16	0.9	145	3.7	103	-	30	12.8	18.8
27	Before	381	7.4	23.5	5,000	0	1	7	46	43	3	29.0	22	14	6.7		6.5	10.1	0.8	141	3.8	112	-	12	8.8	14.7
	After	396	7.8	34.2	6,900	1	2	9	72	12	4	27.0	18	15	6.7	7.0	2.0	11.0	0.9	140	4.2	107	-	20	10.2	14.3
28	Before	416	14.4	35.4	4,900	0	0	9	61	23	7	17.2	21	16	5.0		0.2	13.7	1.2	142	4.2	104	-	35		
	After	423	14.5	34.9	4,200	0	0	5	37	51	7	17.1	23	16	5.2		0.3	26.1	1.1	145	4.4	106	-	27		
29	Before	395	13.3	35.0	4,900	0	3	9	46	32	10	15.7	18	15	7.2		7.9	20.4	0.6	138	4.7	104	4+	69	14.2	22.5
	After	375	12.5	33.2	4,000	1	10	4	51	26	8	20.8	16	15	7.0		7.5	17.7	1.2	142	5.0	107	2+	69	13.1	24.3
30	Before	315	10.7	33	15,500	0	1	1	88	10	0	14.1	6	4	4.1	8.3	6.4	28.4	1.19	142	4.4	102	4+	36	13.2	15.8
	After	315	10.3	31	6,200	0	0	2	63	32	3	15.1	11	3	3.9	8.3	6.3	32.6	1.27	142	4.7	102	±	40	14.6	15.7
31	Before	418	8.1	35	4,900	0	2	1	30	66	1	22.2	28	14	5.2	14	7.4	21	0.9	140	4.5	102	-		11.9	18.2
	After	297	9.8	35	3,900	0	7	1	44	47	0	24.1	25	15	5.2	19	7.0	18	0.9	141	4.1	106	-		10.6	17.5
32	Before	235	9.8	28	5,500	0	2	3	74	20	1	10.8	28	16	4.4	14.1	6.2	26.9	1.06	138	5.3	102	2+	109	11.8	17.9
	After	237	9.4	27	3,900	0	4	0	60	34	2	13.3	23	12	3.8	14.1	6.1	17.2	2.08	135	5.5	101	±	32	11.8	15.8
33	Before	450	13.6	41	5,900	0	8	4	43	43	3	18.0	12	7	6.8	272	7.3	17.8	1.16	144	4.5	101	±	11		
	After	480	14.9	43	6,100	0	3	4	39	53	1	14.0	21	12	6.6		7.8	16.5	1.22	140	4.6	97	-	11		
34	Before	310	9.2	29	4,300	0	6	3	44	47	0	16.1	14	7	5.1		6.5	32.8	0.98	145	4.1	109	-		12.3	11.9
	After	302	9.6	28	5,100	0	1	3	35	59	2	14.5	16	7	5.2		6.3	36.9	0.77	139	4.2	104	-		10.8	11.0
35	Before	395	11.1	34	13,900	0	1	3	84	9	3	13.0	21	10	4.0		0.4	8.3	0.83	130	5.1	92	5+	75		
	After	341	10.5	32	9,700	0	0	2	82	15	1	17.7	16	8	3.8		0.3	7.6	0.80	132	4.9	91	3+	78		
36	Before	368	13.5	36	7,500	0	3	2	60	29	6	20.6	14	12	6.0		0.8	20.0	0.6	150	3.5	112	1+			101.5
	After	355	13.1	35	5,100	0	1	0	47	48	4	14.2	17	14	5.8		0.5	33.2	0.7	143	3.5	112	1+			
37	Before	381	12.7	38	9,900	0	0	3	74	21	2	13.7	14	4	3.8		6.6	22.5	0.77	143	4.4	101	-	10	11.0	10.5
	After	389	12.3	39	7,300	0	1	6	60	30	3	14.0	14	5	2.8		6.4	26.6	0.88	143	4.4	101	-	11	7.9	12.0
38	Before	341	11.2	34	4,900	0	6	5	55	29	4		13	3	6.0		6.0	14.2	1.30	137	3.7	95	1+	16	12.1	16.0
	After	342	12.1	36	4,900	0	5	5	64	26	0	4	14	4	6.4		8.8	11.6	0.97	140	3.7	96	±	15	10.6	15.5
39	Before	431	14.4	36.6	4,800	0	2	8	50	37	6	25.1	18	17	8.8		0.2	15.3	1.0	142	4.3	105	-	116	14.2	
	After	425	14.3	34.8	4,500	0	1	4	45	37	13	25.4	21	16	7.9		0.2	90.4	1.4	142	4.6	105	-	20		

Table 4 Results of treatment in 39 patients receiving DL-8280

Type of infection		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Respiratory tract infection	Acute tonsillitis/pharyngitis	2	3			5
	Acute bronchitis	2				2
	Bronchiectasis	1	3	1		5
	Chronic bronchitis	2	11	1		14
	Total	7	17	2		26
		24 (92.3%)				
Urinary tract infection	Acute cystitis	1				1
	Acute pyelonephritis	2				2
	Chronic cystitis		2		2	4
	Chronic pyelonephritis	5	1			6
	Total	8	3		2	13
		11 (84.6%)				

Table 5 Bacteriological results of the treatment with DL-8280

Type of infection	Organisms (MIC* before treatment)	No. of strains	Bacteriological effect			
			Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected
Respiratory tract infection	<i>H. influenzae</i> (0.025~0.05)	7	7			
	<i>S. pneumoniae</i> (1.56~3.13)	6	4		2	
	<i>P. aeruginosa</i> (0.025~0.2)	4	2	1	1	
	<i>B. catarrhalis</i> (0.1~0.78)	3	3			
	<i>S. pyogenes</i> (1.56)	2	2			
	<i>S. faecalis</i>	1	1			
	<i>K. pneumoniae</i> (0.1)	1	1			
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			
	<i>H. parahaemolyticus</i>	2	2			
	Total	27	23 (85.2%)	1 **	3	
Urinary tract infection	<i>E. coli</i> (0.05~0.78)	9	9			
	<i>P. mirabilis</i> (0.1~0.2)	2	2			
	<i>P. rettgeri</i> (50)	2			1	1
	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	2	1		1	
	<i>S. marcescens</i> (12.5)	1				1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1			
	<i>S. faecalis</i>	1	1			
	<i>α-Streptococcus</i>	1	1			
Total		19	15 (78.9%)		2	2

* MIC (μg/ml) at 10⁶cfu/ml. ** Eradicated + decreased/ total strains (88.9%)

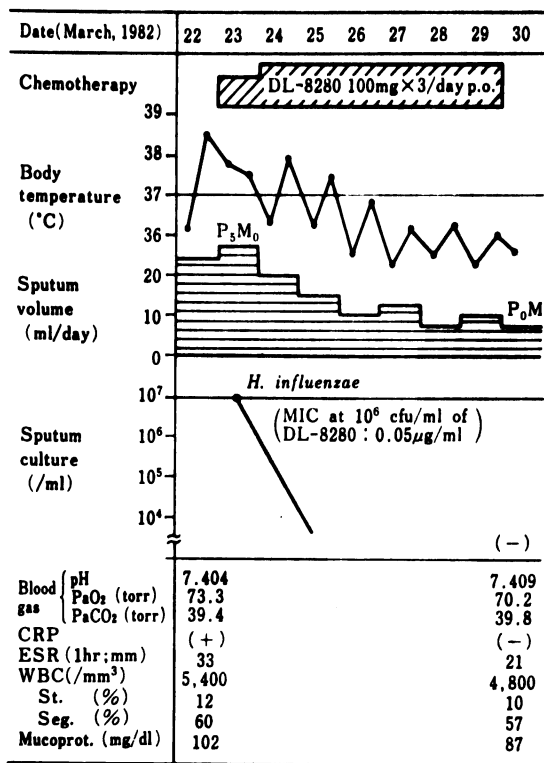
改善，咳嗽の消失，全身倦怠感の消失が認められ，有効と判定した。DL-8280 投与前の起炎菌 (*P. aeruginosa*) に対する MIC は，DL-8280 0.025 μg/ml，NFLX 0.05 μg/ml，NA 3.13 μg/ml，PPA 3.13 μg/ml，CEX>200 μg/ml，AMPC>200 μg/ml と測定され，DL-8280 を始めとする NA 誘導体剤に感受性であったが，DL-8280 投与後より，本剤に耐性となり，いったん完全に消失した *P. aeruginosa* が再出現した。また，この DL-8280 耐性

は，他の NA 誘導体剤 (NFLX，NA，PPA) にも交叉耐性を示した。

III. 考 察

Pyridone carboxylic acid (PCA; ピリドンカルボン酸) 系抗菌剤は，最初に開発され実用化された薬剤が NA であることから，NA 系薬剤または NA 誘導体剤とも呼ばれる。PCA 系抗菌剤は，化学構造上，ナフチリジン系 (NA，PA，PPA，AT-2266 など)，キノリン系

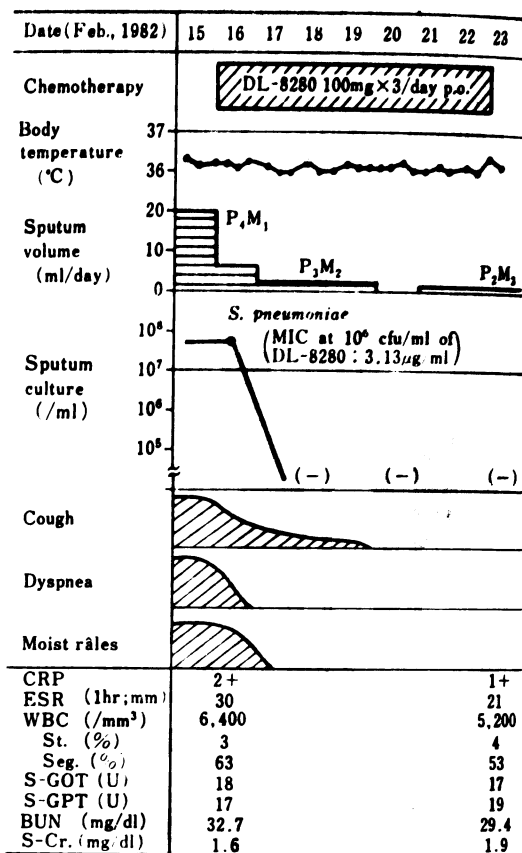
Fig. 14 Chronic bronchitis: *H. influenzae* infection—R.H., 74 y.o., M, 53 kg (D.M., chronic hepatitis)



(MLX, NFLX, DL-8280), シンノリン系 (CINX など) の3つに大別されるが、古賀⁷⁾によれば、その抗菌力および体内動態の点から次の4つのタイプに分類することができる。I: 中程度の抗菌力を有し、活性体の尿中排泄率が5~10%程度のもの (NA, PA)。II: 抗菌力は強いが、代謝的不活化を受け易く、活性体の尿中排泄率は高くてもせいぜい10%以下のもの (oxolinic acid, MLX など)。III: 抗菌力は中程度であるが、代謝的不活化を受け難く吸収性も良いために、活性体の尿中濃度および排泄率が非常に高いもの (CINX, PPA)。IV: 抗菌力が強く、広い抗菌スペクトラムを有し、NAとの交叉耐性が不完全で、活性体の組織内および尿中濃度、尿中排泄率が高いもの (NFLX, AT-2266, DL-8280 など)。NFLX 以後の PCA 系抗菌剤の開発は IV のタイプが主流であり、今後はIVのタイプを改良したタイプの薬剤も開発されよう。DL-8280 は、IV のタイプとして最初に登場した NFLX を目標として開発された薬剤であり、以下、本剤を主として NFLX と対比させて考察を加える。

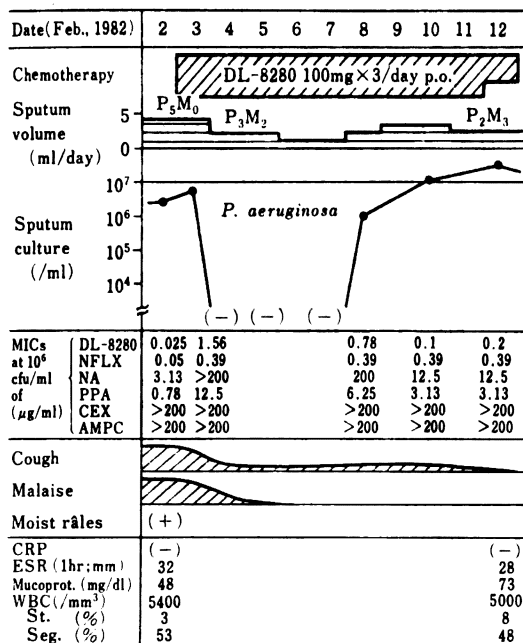
DL-8280 の *in vitro* 抗菌力は、フッ素と piperazynyl 基とを有する前述のIVのタイプに共通してみられるよう

Fig. 15 Chronic bronchitis: *S. pneumoniae* infection—K.M., 69 y.o., M, 51 kg (dissecting aneurysm)



に、NA 誘導剤としては最も広い抗菌スペクトラムと最も強い抗菌力を有する。すなわち、① *H. influenzae* (Fig. 2), *P. aeruginosa* (Fig. 4), *K. pneumoniae* (Fig. 5), *E. coli* (Fig. 7), *Enterobacter* spp. (Fig. 8) などのグラム陰性桿菌では、NA, PPA など、従来の PCA 系薬剤よりも明確に優れ、aminoglycoside 剤の GM よりも高い抗菌力を有し、② *S. pneumoniae* (Fig. 3), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis* などのグラム陽性球菌およびグラム陰性球菌の *B. catarrhalis* (Fig. 6) にも抗菌力を発揮し、③ β -lactam 剤および aminoglycoside 剤はもとより、NA, PPA などの PCA 系薬剤に対する耐性菌にも交叉耐性を示さない^{3,4)}。一方、*in vitro* 抗菌力の面で NFLX と明確に異なる点をあげると、これまでに私どもの検討した範囲内では、*S. pneumoniae* に対し、MIC の幾何平均値で比較すると DL-8280 が NFLX より 3.4 倍優れていることが唯一であるといえる。この唯一の相違点は、しかしながら、呼吸器感染症における *S. pneumoniae* の重要性 (近

Fig. 16 Bronchiectasis: *P. aeruginosa* infection
—K.S., 32 y.o., F, 50 kg



年減少傾向にはあるが、呼吸器感染症起炎菌の約20%を占める)⁸⁾を考慮すれば、呼吸器感染症に対する化学療法の上で見逃せない重要な点である。

体内動態における DL-8280 の最大の特長は、良好な経口吸収性にある。したがって、NFLX²⁾と比較して、喀痰への移行率ではあまり差はないが、経口吸収率において DL-8280 が数段優れているため、DL-8280 の喀痰中濃度 (Table 1) は NFLX より明確に高値を示した。また、尿中排泄率でも、DL-8280 は、NFLX の場合に比べて、高率を呈した。

DL-8280 の基礎的研究に基づき、広い抗菌スペクトラムと高い *in vitro* 抗菌力、ならびに、比較的高い喀痰中濃度、尿中濃度を考慮すれば、DL-8280 は、呼吸器感染症ならびに尿路感染症に対して高い臨床的有効性が期待される。第一に、呼吸器感染症に対する DL-8280 の適応としては、呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力と本剤の喀痰中濃度とを考慮して、呼吸器 4 大起炎菌⁹⁾ (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) すべてに有効性を発揮し得る初の PCA 系薬剤であると期待される。ただし、これら 4 菌種のうち、*S. pneumoniae* と *P. aeruginosa* が起炎菌の場合には、MIC の分布と 1 回 100 mg, 1 日 3 回投与中の喀痰中濃度からみて、一部に無効例の出現が予想される。ついで、尿路感染症では、従来の PCA 系薬剤と比較して、

in vitro 抗菌力の点で、各種グラム陰性菌および陽性菌に対し抗菌スペクトラムが拡大され、かつ抗菌力が強化されたこと、ならびに経口投与後の吸収率が高く活性体の尿中排泄が良好なことと併せて、従来の PCA 系薬剤よりも高い有効性が期待される。

前述の呼吸器感染症ならびに尿路感染症に対する DL-8280 の有効性についての推測をもとに、本剤を呼吸器感染症 26 例、尿路感染症 13 例、計 39 例に経口投与し、前者 92.3%, 後者 84.6%, 全体で 89.7% という PCA 系薬剤としては極めて高い有効率を得ることができた。*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S. pyogenes* などではすべての起炎菌は消失したが、*S. pneumoniae* (混合感染を含む) で 6 例中 2 例および *P. aeruginosa* (混合感染を含む) で 4 例中 2 例の起炎菌が消失しなかった。これらの起炎菌の MIC は 1.56~3.13 μ g/ml 以上であり、呼吸器感染病巣における DL-8280 の濃度が、100 mg, 1 日 2~3 回投与中の喀痰中濃度 (0.99~1.30 μ g/ml) より推測して、これらの起炎菌の消失には不十分であったと考えられる。また Case No. 16 (Fig. 16) では、起炎菌の *P. aeruginosa* がいったん消失した後に DL-8280 に耐性化 (NA, PPA, NFLX にも交差耐性) して再出現しており、従来の NA 系薬剤と同様に、耐性を獲得しやすいことが懸念される。尿路感染症では、DL-8280 耐性菌および低感受性菌への菌交代やこれらの菌種の起炎菌の持続が、13 例中、各 2 例ずつ認められたものの、それ以外の 9 例では、*E. coli*, *P. mirabilis* などのすべての起炎菌は完全に消失した。

DL-8280 の経口投与後の胃腸管からの吸収性は、NFLX と比較して格段に優れ、本剤は、PCA 系薬剤の中でも比較的高い経口吸収率を有する薬剤である。NA⁹⁾を始めとする PCA 系薬剤では、制酸剤 (antacids) との相互作用 (drug interactions) による経口投与後の吸収率の低下が知られている。最近の PCA 系薬剤と制酸剤との相互作用に関する詳細な研究は行われていなかったため、私どもは、本剤が今後広範囲に使用されることが見込まれるため、強力な制酸作用を有し、比較的使用頻度の高い制酸剤である乾燥水酸化アルミニウムゲル (dried aluminium hydroxide gel)¹⁰⁾を選び、その細粒の常用量 (1 回 1.0 g) を併用して、本剤との相互作用を検討した。また、DL-8280 の水溶液 pH-溶解度曲線 (25°C)¹¹⁾が、pH 4 と pH 10 にピークを有し、pH 7 を底とする 2 峰性であるため、本剤服用時に同時飲用する水の影響をも同時に検討した。その結果、同時飲用の水の影響はほとんど受けなかったが、今回の試験では飲用した水の量が 100 ml と比較的少ないことを考慮すれば、比較的多量の水および本剤内服前後の食餌内容によって

は胃内の pH の変動により本剤の溶解性が変化し、胃腸管からの吸収性が変わる可能性があると考えられる。一方、乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒との併用では、同時飲用の水の有無にかかわらず、併用時には、非併用時に比較して、DL-8280 の血中濃度および AUC の平均値が統計学的有意差をもって低下した。したがって、DL-8280 は、NA⁹⁾ の場合と同様に、制酸剤と本剤とを同一患者に同時期に投与する必要がある場合には、胃腸管で混合するのを最少限に抑えるような服用の間隔を置くべきである。

PCA 系薬剤の安全性に関する問題点としては、現在までのところ、① 中枢作用、② 動物細胞増殖抑制作用が、同系薬剤に共通して指摘されてきた。PCA 系薬剤の中枢作用を完全に除去することは困難であるが、弱くすることは可能であろうといわれる⁷⁾。DL-8280 は、今回の 39 症例中 1 例 (2.6%) に本剤の中枢神経系への副作用に基づくと考えられる悪心、嘔吐、めまいが発現したが、これまでの多数例における検討では、本剤の副作用として神経症状の出現率は 0.6% と低率であり¹²⁾、PCA 系薬剤の中では中枢作用の弱い薬剤である。しかしながら、中枢作用は PCA 系薬剤の本質的作用とも考えられるので⁷⁾、臨床的にも本剤の使用に際しては十分な注意を払うべきである。次に、動物細胞増殖抑制作用に関する *in vitro* 実験では DL-8280 は NFLX よりこの作用は弱く¹²⁾、また細胞毒性を発揮する濃度と病原菌の MIC との差は大きく、臨床的にはこの面での安全性は高いと考えられる。今回の 39 例中、前述の中枢作用と考えられる 1 例以外には副作用および臨床検査値の異常を呈した症例はなく、本剤は安全に投与できた。

以上の DL-8280 の有効性と安全性に関する検討から、本剤は、NFLX より優れた経口吸収性を反映して感染病巣中濃度が高く、臨床的有用性において優れ、かつ安全性にも重篤な副作用は認められず、総合的には、現在までに開発された PCA 系薬剤の中では、最も臨床的有用性の高い薬剤であると結論される。特に、呼吸器感染症に対して、DL-8280 は、現在までに開発された PCA 系薬剤では達成できなかったような極めて高い臨床的有用性を発揮する抗菌剤である点を強調したい。

文 献

- 1) KOGA, H.; A. ITOH, S. MURAYAMA, S. SUZUE & T. IRIKURA: Structure-activity relationships of antibacterial 6, 7- and 7, 8-disubstituted 1-alkyl-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* 23: 1358~1363, 1980
- 2) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 上橋賢治, 宮崎昭行, 穴戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715 に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-4): 370~379, 1981
- 3) MATSUURA, Y.; K. SATO, M. INOUE & S. MITSUHASHI: DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent: *In vitro* and *in vivo* antimicrobial potency against clinical isolates resistant to nalidixic acid, pipemidic acid, and gentamicin. Abstracts of the 3rd Tokyo Symposium on Microbial Drug-Resistance, pp. 7, 1981
- 4) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UME, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548~553, 1982
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 穴戸春美, 他 (39施設): 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とする Cefotiam (SCE-963) の臨床評価——Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験——。Chemotherapy 27 (S-3): 399~421, 1979
- 6) 松本慶蔵, 穴戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 永武 毅, 力富直人, 吉田俊昭, 宇塚良夫, 野口行雄, 渡辺貴和雄, 貝田繁雄: 新規半合成 Cephalosporin 剤 Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的・臨床的研究——呼吸器感染症を中心に。Chemotherapy 31 (S-1): 453~469, 1983
- 7) 古賀 弘: ビリドンカルボン酸 (Nalidixic Acid 系) 合成抗菌剤の構造活性相関とドラッグデザイン。構造活性相関懇話会編: 薬物の構造活性相関【Ⅱ】ドラッグデザインと作用機作研究の実験。(化学の領域 増刊 136 号), 177~202 頁, 南江堂, 1982
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅: 呼吸器感染症——起炎菌の正しい決定と感染症の変貌——。感染・炎症・免疫 10: 359~371, 1980
- 9) HANSTEN, P.D.: Drug interactions (小林凡朗, 他訳), 98頁, 医歯薬出版, 1973
- 10) ARMSTRONG, J. & M. MARTIN: An *in vitro* evaluation of commonly used antacids with special reference to aluminium hydroxide gel and dried aluminium hydroxide gel. *J. Pharm. Pharmacol.* 5: 672~685, 1953
- 11) DL-8280 概要, 第一製薬株式会社, 1981
- 12) 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

IN VITRO, PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES OF DL-8280, A NEW OXAZINE DERIVATIVE

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, ATSUSHI TAKAHASHI, TOMOYUKI HARADA,

TASUKU SAKAMOTO, SHIGEO KAIDA and KIWA O WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

DL-8280 is a new nalidixic acid analog, which possesses the benzoxazine ring. The antibacterial activity of DL-8280 against respiratory pathogenic bacteria was superior to the other nalidixic acid analogs, i.e., the MIC₅₀ (the minimum concentration at which 50% of isolate were inhibited) of DL-8280 at 10⁶ cfu/ml was 3.13 µg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.05 µg/ml against *Haemophilus influenzae*, 0.2 µg/ml against *Klebsiella pneumoniae*, 1.56 µg/ml against *Pseudomonas aeruginosa*, 3.13 µg/ml against *Branhamella catarrhalis*, 0.1 µg/ml against *Escherichia coli*, 0.1 µg/ml against *Enterobacter* spp., and 0.2 µg/ml against *Bordetella pertussis*.

Chronic bronchitis (14), bronchiectasis (5), acute bronchitis (2), and acute pharyngitis/tonsillitis (5) were subjected to clinical evaluation of DL-8280, which was administered orally 300 mg daily for 5~10 days. Causative organisms were *H. influenzae* (7), *S. pneumoniae* (6), *P. aeruginosa* (4), *B. catarrhalis* (3), *Streptococcus pyogenes* (2), and others. The rate of clinical therapeutic efficacy was 92.3%.

Thirteen urinary tract infections were subjected to clinical evaluation of DL-8280, which was administered orally 200 mg daily for 3~5 days. The clinical efficacy rate was 84.6%.

Only one of them showed reversible nausea, vomiting, and dizziness. The safety of DL-8280 was good.

The maximal sputum levels were 0.99~1.30 µg/ml and the ratios of maximal sputum level to peak serum level ranged from 45.6% to 49.0% in 8 patients with chronic respiratory infections.

The gastrointestinal absorption of DL-8280 was markedly decreased in the presence of dried aluminium hydroxide gel, an antacid, in 7 healthy young adult volunteers.

From the above results, it was concluded that DL-8280 was one of the most effective and useful, orally administered antibacterial agents for the treatment of respiratory bacterial infections.