

## 尿路感染症に対する DL-8280 の臨床評価

平野章治・徳永周二・庄田良中・池田彰良・島村正喜

岡所 明・大川光央・久住治男

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：久住治男教授)

竹前克朗

福井県済生会病院泌尿器科

長田恭明

第一製薬株式会社中央研究所

新しく開発された pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤である DL-8280 を尿路感染症に使用し、臨床的検討を行った。急性単純性膀胱炎 16 例に対し、本剤を 1 回 100 mg, 1 日 2 回, 計 200 mg, 3 日間, 慢性複雑性尿路感染症 20 例に対し、本剤を 1 回 200 mg, 1 日 3 回, 計 600 mg, 5 日間投薬した。薬効評価の判定は, UTI 薬効評価基準に準じて行った。

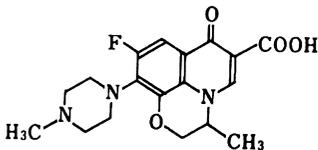
急性単純性膀胱炎 16 例における総合臨床効果は著効 13 例, 有効 3 例で, 総合有効率は 100% であった。慢性複雑性尿路感染症 17 例における総合臨床効果は著効 8 例, 有効 9 例で, 総合有効率は 100% であった。なお, 投薬前尿中生菌数不足のため, 3 例が臨床効果判定から除外された。

副作用としての自他覚症状は 36 例に対して検討されたが, 1 例も認められなかった。本剤の投薬と関係が疑われた臨床検査値異常は末梢白血球数の減少が 4 例, GOT および GPT の上昇が 2 例であった。

DL-8280 は第一製薬株式会社で新しく開発された pyridone-carboxylic acid 系合成抗菌剤である。本剤は Fig. 1 のような化学構造式を有し, 主としてグラム陰性桿菌に限られていた従来の同系抗菌剤の抗菌スペクトラムに比べ, グラム陽性菌および嫌気性菌にまで抗菌スペクトラムが拡大したといわれている<sup>1)</sup>。

われわれは, 本剤を尿路感染症 (以下 UTI) に使用し, その臨床効果を中心に検討したので報告する。

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

### I. 対象および方法

#### 1. 対象

対象は昭和 57 年 1 月より 同年 8 月まで金沢大学医学部付属病院および福井県済生会病院の泌尿器科を受診した外来および入院患者で, 単純性 UTI 16 例, 複雑性

UTI 20 例の計 36 例であった。単純性 UTI はすべて女子の急性膀胱炎症例 (年齢は 21~75 歳, 平均 51.4 歳) で, 複雑性 UTI の疾患別内訳は慢性膀胱炎 19 例および慢性腎盂腎炎 1 例 (男子 17 例, 女子 3 例, 年齢は 43~84 歳, 平均 65.0 歳) であった (Table 1, Table 2)。なお, 複雑性 UTI 20 例の尿路の基礎疾患の内訳は神経因性膀胱 9 例, 前立腺肥大症 6 例, 膀胱腫瘍 3 例および前立腺癌の 2 例であった。

#### 2. 投薬量および投薬方法

急性単純性膀胱炎に対しては 1 回 100 mg, 1 日 (朝夕) 2 回の計 200 mg, 慢性複雑性 UTI に対しては 1 回 200 mg, 1 日 3 回の計 600 mg を食後に経口投薬した。投薬期間は, 原則として急性単純性膀胱炎では 3 日間, 慢性複雑性 UTI では 5 日間とした。

#### 3. 効果判定

UTI の効果判定は, UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup>に準じてその患者条件に合致する単純性 UTI 16 例および慢性複雑性 UTI 17 例に対して行われた。

Table 2 の症例 10, 17, 18 は投薬開始前の尿中生菌数  $10^4$ /ml 未満で効果判定から除外された。

#### 4. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with DL-8280 (100 mg×2/day after meals for 3 days)

Case No.	Age	Sex	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effects
					Species	Count	MIC 10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>		
1 F.K.	67	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	≥10 <sup>7</sup>	0.05 0.05	Excellent	—
2 Y.T.	56	F	≡ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup>	0.05 0.05	Excellent	—
3 K.H.	75	F	≡ —	≡ +	<i>E. coli</i> <i>F. meningosepticum</i>	≥10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.05 0.05 3.13 3.13	Moderate	—
4 O.O.	66	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup>	0.05 0.05	Excellent	—
5 K.S.	61	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	≥10 <sup>7</sup>	3.13 1.56	Excellent	—
6 T.S.	56	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	≥10 <sup>7</sup>	0.1 0.1	Excellent	—
7 T.T.	38	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	≥10 <sup>7</sup>	0.05 0.05	Excellent	—
8 K.N.	68	F	≡ —	+ —	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	0.78 0.2 6.25 1.56	Moderate	—
9 T.T.	21	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	≥10 <sup>7</sup>	0.1 0.05	Excellent	—
10 S.H.	67	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup>	0.025 0.025	Excellent	—
11 K.F.	63	F	≡ —	≡ —	<i>P. mirabilis</i> <i>F. meningosepticum</i>	≥10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.1 0.1 3.13 1.56	Moderate	—
12 Y.U.	50	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup>	0.1 0.1	Excellent	—
13 N.S.	36	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	≥10 <sup>7</sup>	0.1 0.1	Excellent	—
14 E.A.	34	F	≡ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup>	0.1 0.05	Excellent	—
15 K.U.	24	F	≡ —	+ —	<i>E. coli</i> —	≥10 <sup>7</sup>	—	Excellent	—
16 Y.K.	41	F	≡ —	≡ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup>	0.2 0.1	Excellent	—

\* Before treatment

After treatment

投薬前後に尿中より分離された菌株に対する本剤のMICは、日本化学療法学会のMIC測定改訂法<sup>3)</sup>に準じて第一製薬株式会社研究所で測定され、測定成績はTable 1, Table 2のMIC記入欄に記載した。

## II. 成績

### 1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎16例の総合臨床効果は著効13例(81.2%)、有効3例(18.8%)で、総合有効率は100%で

Table 2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with DL-8280 (200 mg×3/day after meals for 5 days)

Case No.	Sex Age	Diagnosis		Catheter (Route)	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation	Side effects
		Underlying condition					Species	Count	MIC 10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup>		
1 H.H.	M 64	Chronic cystitis	—	—	G-6	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	1.56 1.56 1.66 0.78	Excellent	—
		Neurogenic bladder				—	—				
2 Z.U.	M 53	Chronic pyelonephritis	+	+	G-5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i> <i>Alcaligenes</i>	≥10 <sup>7</sup>		Excellent	—
		Neurogenic bladder	(Kidney)			—	—				
3 N.K.	M 69	Chronic cystitis	—	—	G-6	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> ( <i>Candida</i> )	≥10 <sup>7</sup>		Excellent	—
		Neurogenic bladder				—	—	(<10 <sup>3</sup> )			
4 S.N.	M 59	Chronic cystitis	—	—	G-4	##	<i>A. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	25 25	Moderate	
		Neurogenic bladder				+	—				
5 H.O.	M 60	Chronic cystitis	—	—	G-4	+	<i>E. coli</i>	≥10 <sup>7</sup>	0.1 0.1	Excellent	—
		Neurogenic bladder				—	—				
6 S.A.	M 67	Chronic cystitis	—	—	G-6	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup>	0.39 0.2 0.025 0.025	Excellent	—
		Prostatic cancer				—	—				
7 S.M.	F 57	Chronic cystitis	+	+	G-1	##	<i>K. oxytoca</i> ( <i>Candida</i> )	10 <sup>6</sup> (>10 <sup>5</sup> )	1.56 0.78	Moderate	—
		Bladder tumor	(Urethra)			##	—				
8 H.N.	M 64	Chronic cystitis	—	—	G-4	##	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>5</sup>	0.78 0.39	Moderate	—
		Bladder tumor				+	<i>A. faecalis</i>	<10 <sup>3</sup>	100 50		
9 K.T.	M 56	Chronic cystitis	—	—	G-4	+	<i>A. xylosoxidans</i>	10 <sup>6</sup>	12.5 6.25	Moderate	—
		Neurogenic bladder				+	<i>P. aeruginosa</i>	<10 <sup>3</sup>			
10 S.H.	M 69	Chronic cystitis	+	+		+	( <i>Candida</i> )	(>10 <sup>5</sup> )			—
		BPH	(Urethra)			—	( <i>Candida</i> )	(>10 <sup>5</sup> )			
11 Y.T.	M 66	Chronic cystitis	+	+	G-1	+	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>6</sup>	50 50	Moderate	—
		Prostatic cancer	(Urethra)			+	—				
12 H.A.	M 72	Chronic cystitis	+	+	G-5	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	1.56 1.56	Moderate	—
		BPH	(Urethra)			±	—				
13 S.T.	M 84	Chronic cystitis	+	+	G-5	+	<i>S. faecalis</i> <i>P. rettgeri</i>	10 <sup>5</sup>	50 25	Excellent	—
		BPH preope. Vesical stone	(Urethra)			—	—				
14 S.K.	M 70	Chronic cystitis	—	—	G-4	+	<i>P. aeruginosa</i>	≥10 <sup>7</sup>	25 25	Moderate	—
		BPH				+	—				
15 U.U.	M 72	Chronic cystitis	—	—	G-4	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	3.13 0.78	Moderate	—
		BPH				+	( <i>Candida</i> )	(10 <sup>4</sup> )			
16 K.S.	M 76	Chronic cystitis	—	—	G-6	+	NFGNR** <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>		Moderate	—
		Bladder tumor				—	<i>S. faecalis</i> ( <i>Candida</i> )	10 <sup>4</sup> (10 <sup>4</sup> )			
17 T.Y.	F 69	Chronic cystitis	—	—		##	( <i>Candida</i> )	(10 <sup>3</sup> )			—
		Neurogenic bladder				+	( <i>Candida</i> )	(10 <sup>3</sup> )			
18 T.T.	F 43	Chronic cystitis	—	—		+	<i>S. epidermidis</i> ( <i>Candida</i> )	<10 <sup>3</sup>			—
		Neurogenic bladder				—	—				
19 T.T.	M 68	Chronic cystitis	—	—	G-4	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	0.39 0.39	Excellent	—
		BPH				—	—				
20 T.O.	M 62	Chronic cystitis	—	—	G-6	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	10 <sup>6</sup>	3.13 3.13	Excellent	—
		Neurogenic bladder				—	—				

\* Before treatment  
After treatment

\*\* Glucose-nonfermentative gram negative rod

Table 3 Overall clinical efficacy of DL-8280 in complicated UTI (200 mg×3/day after meals for 5 days)

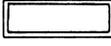
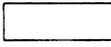
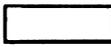
Pyuria / Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8	2	6	16 (94.1%)
Decreased				
Replaced	1			1 ( 5.9%)
Unchanged				
Effect on pyuria	9 (52.9%)	2 (11.8%)	6 (35.3%)	Patients total 17
 Excellent	8 (47.1%)		Overall effectiveness rate  17/17 (100%)	
 Good	9 (52.9%)			
 Poor	0			

Table 4 Overall clinical efficacy of DL-8280 classified by the type of infection

Group		No. of (Percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (11.8%)		2		100%
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper UTI)					
	4 th group (Lower UTI)	7 (41.2%)	2	5		100%
	Sub total	9 (53.0%)	2	7		100%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	3 (17.6%)	2	1		100%
	6 th group (Catheter not indwelt)	5 (29.4%)	4	1		100%
	Sub total	8 (47.0%)	6	2		100%
Total		17 (100%)	8	9		100%

Table 5 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>P. aeruginosa</i>	6	6 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	4	4 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>Alcaligenes</i>	1	1 (100%)	
<i>Corynebacterium</i>	1	1 (100%)	
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	
NFGNR**	1	1 (100%)	
Total	25	25 (100%)	

\* Regardless of bacterial count

\*\* Glucose-nonfermentative gram negative rod

あった。排尿痛は全例消失し、膿尿も全例正常化し、細菌尿は陰性化13例、菌交代3例であった。投薬開始前の尿中分離菌は *Escherichia coli* 14株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、*Proteus mirabilis* 1株の計15株で、投薬後全株消失した。投薬後出現菌として *Alcaligenes faecalis* 1株、*Flavobacterium meningosepticum* 2株が認められた。

慢性複雑性 UTI 17例の総合臨床効果は著効8例(47.1%)、有効9例(52.9%)で、総合有効率は100%であった(Table 3)。細菌尿は陰性化16例(94.1%)、菌交代1例(5.9%)、膿尿は正常化9例(52.9%)、改善2例(11.8%)、不変6例(35.3%)であった。疾患病態群別に検討すると Table 4 に示すとおりで、単数菌感染9例および複数菌感染8例の著効率はそれぞれ22.2%および75.0%、留置カテーテル症例においては著効2例(40.0%)、有効3例(60.0%)であった。

これを細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿中より分離された *Pseudomonas aeruginosa* 6株、*Streptococcus faecalis* 4株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、*Serratia marcescens* 3株、*Proteus rettgeri* 2株、*E. coli*、*Proteus vulgaris*、*Klebsiella oxytoca*、*Alcaligenes*、

Table 6 Strains\* appearing after DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33.3%)
<i>S. faecalis</i>	1 (33.3%)
<i>A. faecalis</i>	1 (33.3%)
( <i>Candida</i> )	(4)
Total	3 (100%)

\* Regardless of bacterial count

*Corynebacterium*、*A. faecalis*、*Achromobacter xylosoxidans*、*Pseudomonas cepacia*、glucose-nonfermentative gram negative rod の各1株は全株消失した(Table 5)。投薬後出現菌は *P. aeruginosa*、*S. faecalis*、*A. faecalis* の各1株、計3株であった。なお、*Candida* 4株も分離された(Table 6)。

単純性 UTI および慢性複雑性 UTI の投薬前尿中分離

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response to DL-8280 treatment

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size: $10^6$ cells/ml	Not done	Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	15/15												15/15
<i>P. aeruginosa</i>			1/1				1/1	1/1				3/3	6/6
<i>S. epidermidis</i>	1/1	1/1		1/1									3/3
<i>S. faecalis</i>		1/1					1/1					2/2	4/4
<i>S. marcescens</i>	1/1		1/1									1/1	3/3

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation									
		Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total			
RBC	28						1	1	2	25	1
Hb	28									28	
WBC	28			4	4			1	1	21	2
BUN	28							1	1	27	
Creatinine	28									27	1
GOT	27			2	2	1			1	24	
GPT	27			2	2	1			1	24	
Al-p	26					1	1	2		24	
No. of patients with aggravated laboratory test results		5				5					

菌に対する本剤の MIC (接種菌量  $10^6$  cells/ml) について 2 株以上測定された菌株について検討すると, *E. coli* 15 株ではすべて  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下, *S. epidermidis* 3 株では,  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以下, *S. marcescens* 2 株では,  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下と良好な成績が得られた。一方, *P. aeruginosa* では,  $1.56 \mu\text{g/ml}$  が 1 株, 残り 2 株は  $25 \mu\text{g/ml}$  以上, *S. faecalis* では  $0.78 \mu\text{g/ml}$  が 1 株,  $25 \mu\text{g/ml}$  が 1 株であった (Table 7)。

## 2. 副作用

臨床効果判定不能例を含めた 36 例について副作用と

しての自他覚症状および臨床検査値異常を検討したところ, 自他覚症状は 1 例も認められず, 臨床検査値異常は 5 症例において 8 件認められたが, いずれも軽度で主治医より本剤と明らかに関係ありと判定されたものは認められなかった (Table 8)。

## III. 考 案

DL-8280 は Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA) などの pyridone-carboxylic acid 系に属する合成抗菌剤であり, 6 位にフッ素, 7 位に piperazine を有して抗菌力を拡大したといわれ

る Norfloxacin (NFLX)<sup>4)</sup> にさらに oxazine が加えられた化学構造式を有している (Fig. 1)。本剤の腸管内吸収は良好で、腎への組織移行も良好であり、ほとんど未変化体のまま尿中へ排泄され、かつ 24 時間の尿中累積回収率は約 90% におよび<sup>1)</sup>、尿路感染症の治療に高い有用性を示すものと期待されている。

今回、われわれは急性単純性膀胱炎に対しては 1 回 100 mg, 1 日 2 回計 200 mg, 慢性複雑性 UTI に対しては 1 回 200 mg, 1 日 3 回計 600 mg を、前者に対しては 3 日間、後者に対しては 5 日間経口投薬し、UTI 薬効評価基準に準じて臨床効果を検討した。急性単純性膀胱炎 16 例および慢性複雑性 UTI 17 例に対する本剤の総合有効率はともに 100% と極めて高く、当科で行われた NFLX の臨床評価<sup>5)</sup> と比較検討すると、急性単純性膀胱炎では NFLX に比べて投与回数を 2 回、1 日投薬量を 200 mg と減少させても同じ総合有効率が得られ、慢性複雑性 UTI では総合有効率が NFLX の 72.5% を大きく上回る結果が得られた。また慢性複雑性 UTI における本剤の優れた臨床効果は第三世代の注射用セファロスポリン系薬剤の臨床効果に比べても遜色のないものであり、本剤が経口剤であることも注射用抗生剤に比べて大きな利点といえよう。

細菌学的検討において、*E. coli*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* などの UTI 患者尿中より高

い頻度で分離される細菌の消失率が極めて高かったことは、本剤の UTI に対する薬効を裏付けた結果といえよう。一方、投薬後に尿中より *Candida* が 4 株分離されており、*Candida* 尿症の意義がいまだ十分に解明されていないとはいえ、その強い抗菌力から考え本剤投薬中には *Candida* 性 UTI に留意すべきであろう。

副作用としての自覚症状は認められず、本剤の投薬との関係が疑われた臨床検査値異常も極く軽度にとどまっており、本剤の安全性を支持するものといえる。しかし、本剤の広い抗菌スペクトラムからみて宿主側の正常細菌叢を乱す可能性も考えられ、下痢などを含めた副作用に対して注意深い観察が必要とされよう。

最後に、本治験における尿中分離菌の培養同定に御協力頂いた本学医学部付属病院細菌検査室諸兄に感謝します。

#### 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
- 2) UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 3) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 4) 第 28 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715, 1980
- 5) 大川光央, 庄田良中, 沢木 勝, 島村正喜, 中下英之助, 三崎俊光, 黒田恭一, 南後 千秋, 岡所 明: 尿路感染症に対する AM-715 の臨床的検討. *Chemotherapy* 29 (S-4): 517~530, 1981

## CLINICAL EVALUATION OF DL-8280 IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHOJI HIRANO, SHUJI TOKUNAGA, RHOCHU SHODA, AKIYOSHI IKEDA,  
MASAYOSHI SHIMAMURA, AKIRA OKASHO, MITSUO OHKAWA and HARUO HISAZUMI  
Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University  
(Director : Prof. HARUO HISAZUMI)

KATSURO TAKEMAE  
Urological Division, Fukui Saiseikai Hospital

YASUAKI OSADA  
Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.

DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent, was orally administered at a dose of 200 mg divided twice a day for 3 days to 16 patients with acute uncomplicated cystitis, and at a dose of 600 mg divided 3 times a day for 5 days to 20 patients with chronic complicated urinary tract infection. Three cases were dropped out from the study because the urinary bacterial count was less than  $10^4$ /ml.

According to the criteria defined by the UTI committee, the overall clinical efficacy in 16 evaluable patients with acute uncomplicated cystitis was excellent in 13 and moderate in 3, and the effectiveness rate was 100%. The overall clinical efficacy in 17 evaluable patients with chronic complicated urinary tract infection was excellent in 8 and moderate in 9, and the effectiveness rate was 100%.

No adverse reaction was observed. The abnormal changes in the laboratory tests were leukocytopenia in 4 patients, and elevation of both GOT and GPT in 2 patients, which were possibly related to the administration of DL-8280.