

泌尿器科領域における DL-8280 の基礎と臨床

原田益善・荒川創一・田寺成範・梅津敬一

片岡陳正・守殿貞夫・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(主任：石神襄次教授)

新規口抗菌剤 DL-8280 の泌尿器科領域における基礎的および臨床的検討を行った。

吸収・排泄については、成人男子に空腹時 DL-8280 を 200 mg 単回経口投与した場合、血清中濃度は投与後 1 時間および 3 時間で 1.17 $\mu\text{g/ml}$ および 1.19 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、尿中濃度のピークは投与後 2~4 時間尿にあり、その値は 181.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与後 24 時間までの尿中回収率は 55.1% であった。抗菌力については、尿路感染症患者尿中より分離した *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus indole* (-) および *indole* (+), *S. marcescens*, *S. liquefaciens* および *P. aeruginosa* の 9 菌種につき DL-8280 の MIC を測定し、norfloxacin, pipemidic acid および nalidixic acid と比較したところ、全菌種につき norfloxacin とほぼ同等で、pipemidic acid nalidixic acid, より 1~2 管ないし数管低い MIC を示した。

臨床的検討については、急性単純性膀胱炎 11 例に使用し著効 7 例、有効 4 例で有効率は 100% を示し、複雑性尿路感染症 13 例については著効 8 例、有効 3 例で 85% の有効率を示した。副作用については 2 例に胸やけを認めたが極く軽度であった。また臨床検査値の異常は認めなかった。

DL-8280 [化学名：(±)-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] は第一製薬研究所において開発合成された新しいオキサジン誘導体の経口抗菌剤で、Fig. 1 のような構造を有する。

本剤は幅広い抗菌スペクトルを有し、グラム陰性、陽性の好気性菌のみならず嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有する。グラム陽性菌には既存の同系薬剤より抗菌力が優れている。

本剤をヒトに経口投与した場合、従来の同系薬剤にくらべ投与量に相関した高い血中濃度が得られ、また各種組織への移行も良好である。血中半減期は 4~6 時間で、尿中には約 80% 以上が 24 時間以内に未変化体のまま排泄される。連続投与でも蓄積性は認められず、安全性の高い薬剤とされている。

今回、われわれは本剤について若干の基礎的検討を加えるとともに、各種の尿路感染症に使用し臨床的検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 血清中濃度、尿中濃度および尿中回収率

[方法] 3名の健康成人男子に DL-8280 を 200 mg 空腹時単回経口投与し、血清中濃度 (投与後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 10, 24 時間の値)、尿中濃度 (投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間の値) および投与後 24 時間までの尿中回収率を測定した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6051 を検定菌とした薄層カップ法

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



にて行った。

[結果] Table 1 および Fig. 2 は DL-8280 200 mg 経口投与後の血清中濃度の成績を示したもので、Table 2, Fig. 3 は尿中濃度および尿中回収率を示している。血清中濃度のピークは投与後 1 時間および 3 時間で認め、その平均値は 1 時間で 1.17 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 1.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、その時の尿中濃度のピークは投与後 2~4 時間尿にあり、その値は 181.3 $\mu\text{g/ml}$ で投与後 24 時間までの尿中回収率は 55.1% であった。

2. 抗菌力

[方法] 当科尿路感染症患者尿中より分離した *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus indole* (-), *Proteus indole* (+), *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens* および *Pseudomonas aeruginosa* の 9 菌種それぞれ 54 株に対する本剤の MIC を、日本化学療法学会標準法に従

Table 1 Serum levels of DL-8280 after a single oral administration of 200 mg in 3 healthy volunteers (fasting)

Volunteer	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
	Time after administration (hrs)								
	0.5	1	1.5	2	3	4	6	10	24
A	0.09	1.10	1.46	1.26	1.40	1.00	0.64	0.54	0.08
B	0.86	1.60	1.03	1.28	0.94	0.94	0.70	0.40	0.10
C	0.09	0.81	0.84	0.86	1.23	0.94	0.80	0.60	0.11
Mean	0.35	1.17	1.11	1.13	1.19	0.96	0.71	0.51	0.10

Table 2 Urinary excretion of DL-8280 after a single oral administration of 200 mg in 3 healthy volunteers (fasting)

Volunteer	Item	Time after administration (hrs)						
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~24
A	ml	240	225	145	100	595	1,055	104.3 (52.2%)
	$\mu\text{g/ml}$	50	89	125	116	48	13.3	
	mg	12.0	20.0	18.1	11.6	28.6	14.0	
B	ml	110	115	125	65	160	660	116.3 (58.2%)
	$\mu\text{g/ml}$	240	155	140	200	155	25.5	
	mg	26.4	17.8	17.5	13.0	24.8	16.8	
C	ml	95	90	100	130	180	485	109.8 (54.9%)
	$\mu\text{g/ml}$	125	300	175	133	143	21.5	
	mg	11.9	27.0	17.5	17.3	25.7	10.4	
Mean	$\mu\text{g/ml}$	138.3	181.3	146.7	149.7	115.3	20.1	110.2 (55.1%)
	mg	16.8	21.6	17.7	14.0	26.4	13.7	

Fig. 2 Serum levels of DL-8280 after a single oral administration of 200 mg in 3 healthy volunteers (fasting)

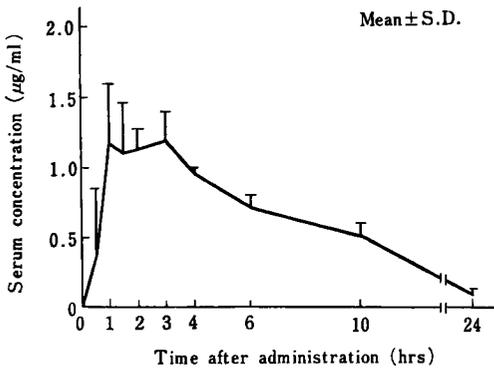
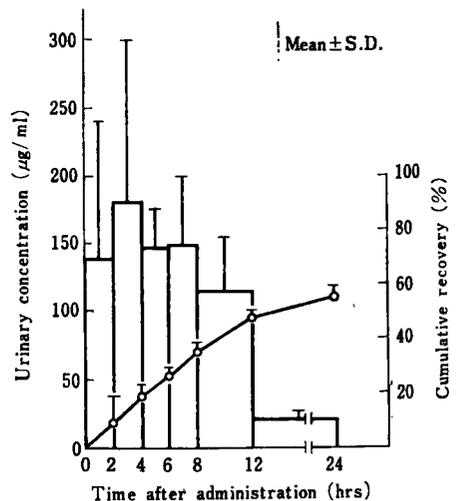


Fig. 3 Urinary excretion of DL-8280 after a single oral administration of 200 mg in 3 healthy volunteers (fasting)



い、接種菌量 10^6 bacteria/mlにて測定した。また同菌株に対する norfloxacin (以下 NFLX), pipemidic acid (以下 PPA) および nalidixic acid (以下 NA) の MIC を同時に測定、比較検討した。

〔結果〕 *E. coli* に対する MIC は本剤では $6.25 \mu\text{g}$ /

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *E. coli* (54 strains)

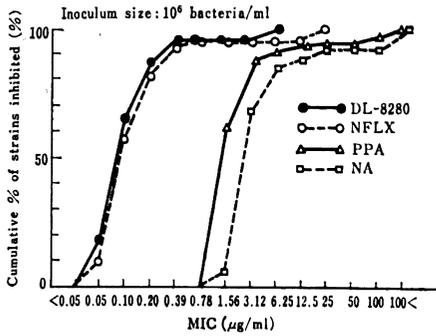


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *S. marcescens* (54 strains)

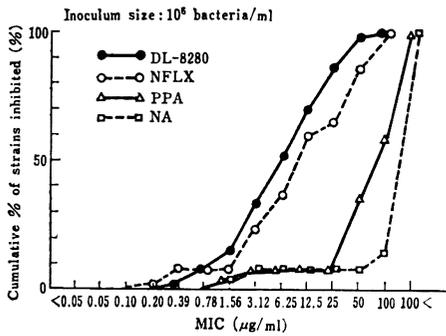
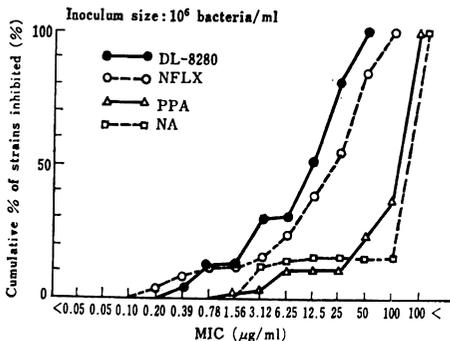


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *S. liquefaciens* (54 strains)



ml以下に分布し、NFLXとほぼ同等でPPAおよびNAより5~6管まさった (Fig. 4)。 *S. marcescens* および *S. liquefaciens* では本剤のMICはPPA、NAより数管まさり、NFLXにも1管程度まさる傾向にあった (Fig. 5, Fig. 6)。 *P. aeruginosa* に対するMICはNFLXより1

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *P. aeruginosa* (54 strains)

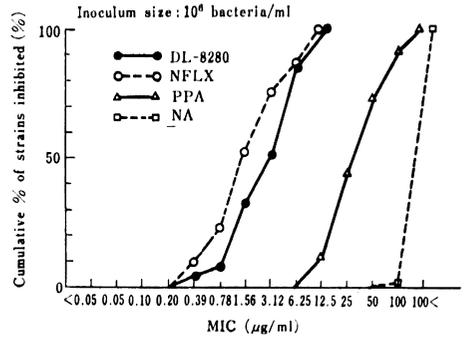


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *E. cloacae* (54 strains)

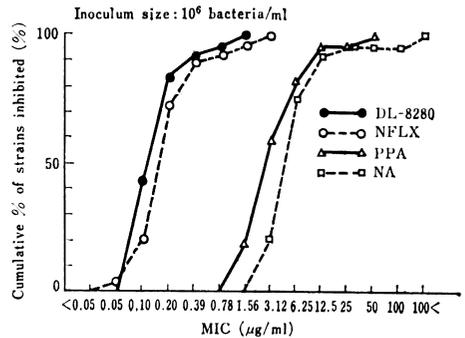
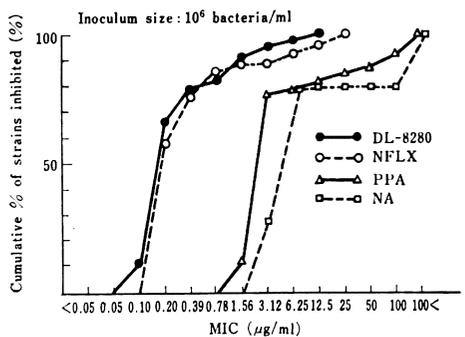


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *K. pneumoniae* (54 strains)



管程度劣るが、全株12.5 μg/ml以下に分布しており良好な成績を示した。またPPAに4管、NAには6~7管まさっていた (Fig. 7)。 *E. cloacae* に対しては全株1.56 μg/ml以下に分布し強い抗菌力を示し、NFLXと同程度でPPA、NAより4~5管まさっていた (Fig. 8)。 *K.*

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *Proteus indole*(-) (54 strains)

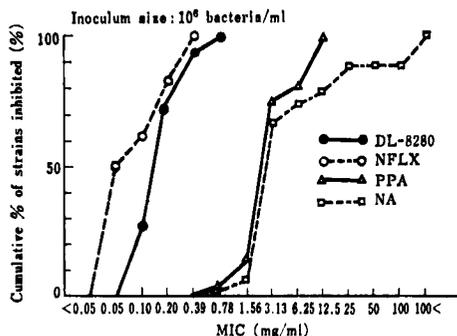
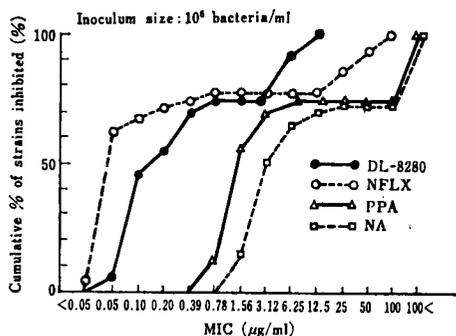


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *Proteus indole*(+) (54 strains)



pneumoniae では本剤の MIC は NFLX と同程度で、PPA, NA より 4~5 管まさっていた (Fig. 9)。 *Proteus* 属に対する MIC は NFLX より 1 管程度劣っていたが、PPA, NA より 3~4 管まさっていた (Fig. 10, Fig. 11)。 *C. freundii* には高い MIC を持つものもみられたが、NFLX と同程度で、PPA, NA より数管まさっていた (Fig. 12)。

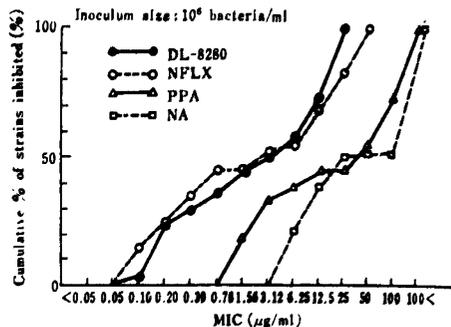
II. 臨床的検討

〔方法〕 神戸大学医学部付属病院泌尿器科を受診した外来患者中、急性単純性膀胱炎 11 例および複雑性尿路感染症 13 例に本剤を使用し、その臨床効果ならびに副作用について検討した。

1. 急性単純性膀胱炎

対象は UTI 薬効評価基準第二版²⁾ の同疾患患者条件を満たすものとし、同基準により薬効を判定した。薬剤投与は本剤 1 日 200 mg を朝夕食後 2 分服で 3 日間連続投与とした。

Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA *C. freundii* (54 strains)



2. 複雑性尿路感染症

対象は UTI 薬効評価基準第二版の同疾患患者条件を満たすものとし、同基準により薬効を判定した。薬剤投与は本剤 1 日 300 mg を毎食後 3 分服で 5 日間連続投与とした。

〔結果〕

1. 急性単純性膀胱炎

Table 3 に全症例の要約を示す。11 例中著効 7 例、有効 4 例で総合有効率 (著効+有効) は 100% であった (Table 4)。起炎菌に対する細菌学的効果を見ると、*E. coli* 9 株、*P. mirabilis* 2 株、*Staphylococcus epidermidis* 1 株、*Streptococcus faecalis* 1 株の計 13 株すべてが除菌されている (Table 5)。本剤のこれら起炎菌に対する MIC (10⁶ bacteria/ml 接種) は測定した 11 株中 *E. coli* 1 株が 3.12 μg/ml であったが、他の 10 株はすべて 0.39 μg/ml 以下であった (Table 6)。投与後出現菌は *S. epidermidis* 1 株であった (Table 7)。

2. 複雑性尿路感染症

全症例の要約を Table 8 に示した。13 例中著効 8 例、有効 3 例で総合有効率は 85% とすぐれた成績を示した (Table 9)。疾患病態群別の有効率をみると複数菌感染症が 1 例もなく、単独菌による下部尿路感染症 (第 4 群) が 11 例と大多数を占め、この第 4 群の有効率は 91% と良好であった (Table 10)。細菌学的効果を見ると、Table 11 に示すごとく 7 菌種 13 株のうち *K. pneumoniae* 1 株のみが存続し、他はすべて消失し除菌率は 92% と良好な成績であった。これらの起炎菌の本剤に対する MIC をみると MIC (10⁶ bacteria/ml 接種) を測定し得た 11 株のうち、前述の存続した *K. pneumoniae* は 6.25 μg/ml で、*S. liquefaciens* 2 株がともに 6.25 μg/ml であったが、他の菌株はすべて 0.39 μg/ml 以下の

Table 3 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				Dose (g X/day)	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC	UTI		
1	54	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	-	
2	28	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	-	
3	65	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	-	
4	19	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Fair	-	
5	69	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	+	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ 10 ⁵	0.39 0.20	Excellent	Excellent	-	
6	68	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	-	
7	28	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	##	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	3.12 3.12	Moderate	Good	-	
8	20	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-	
9	41	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	-	
10	16	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	##	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁵		Moderate	Good	-	
11	44	♀	AUC	0.1 X 2	p.o.	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	<0.10	Moderate	Good	-	

AUC : Acute uncomplicated cystitis • Before treatment • After treatment

** UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr : Dr's evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of DL-8280 in acute uncomplicated cystitis (0.1 g×2/day, 3-day treatment)

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	7	2	1							10 (91%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (9%)
	Unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		11 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			Patient total 11
Effect on pyuria		8 (73%)			2 (18%)			1 (9%)			
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		7 (64%)			Overall effectiveness rate 11/11 (100%)						
<input type="checkbox"/> Moderate		4									
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)		0									

Table 5 Bacteriological response to DL-8280 in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	9	9 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
Total	13	13 (100%)	

*Regardless of bacterial count

Table 7 Strains* appearing after DL-8280 treatment in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1 (100%)
Total	1 (100%)

* Regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response to DL-8280 treatment in uncomplicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Inoculum size: 10^6 bacteria/ml							Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	8/8			1/1									9/9
<i>P. mirabilis</i>	2/2												2/2
<i>S. epidermidis</i>												1/1	1/1
<i>S. faecalis</i>												1/1	1/1
Total	10/10 (100%)			1/1 (100%)								2/2 (100%)	13/13 (100%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 8 Clinical summary of complicated UTI patients treated with DL-8280

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks	
						Dose (g×/day)	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI
1	80	♀	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	Excellent	Excellent	-	
2	83	♂	CCP Lt-renal stone BPH	+ (Urethra)	G-1	0.1×3	p.o.	5	##	<i>S. liquefaciens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	6.25 >100	Moderate	Good	-
3	37	♀	CCC Urethral polyp	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	-
4	75	♂	CCC BPH	+ (Urethra)	G-1	0.1×3	p.o.	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	6.25 12.5	Poor	Poor	-
5	76	♂	CCC PC	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	##	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	-
6	70	♀	CCC Urethral stenosis Neurogenic bladder	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	-
7	67	♀	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.10	Moderate	Excellent	-
8	82	♂	CCC Urethral stenosis Prostatic stone	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	#	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	6.25	Poor	Fair	-
9	70	♂	CCC BPH	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	+	Yeast <i>E. coli</i>	10 ⁵ 10 ⁶	0.10	Excellent	Excellent	-
10	69	♀	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.10	Moderate	Good	Pyrosis
11	38	♂	CCC BT	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
12	61	♀	CCC Lt-ureterovaginal fistel	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
13	85	♀	CCC Urethral stenosis	-	G-4	0.1×3	p.o.	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	-	Excellent	Excellent	Pyrosis

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

BT : Bladder tumor

PC : Prostatic cancer

* Before treatment
* After treatment

UTI : Criteria by the UTI committee

** Dr : Dr's evaluation

MICを示した (Table 12)。投与後出現菌は *P. aeruginosa* 2株および YLO 1株, 計3株であった (Table 13)。

3. 副作用

副作用は本剤を投与した全24症例で検討した。2例に軽度の胸やけを認めたが (Table 8), 投薬完了後, 速やかに軽快した。

III. 考 案

近年, いわゆるピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤の

開発が進み, 現在までに NA³⁾, piromidic acid (以下 PA)⁴⁾, PPA⁵⁾ および cinoxacin (以下 CINX)⁶⁾ が市販され, 既に尿路感染症に対し広く用いられている。さらに NFLX⁷⁾ が開発途上にある。

NFLXを除いてはグラム陽性菌に対する抗菌力が弱く, また近年問題となっている *P. aeruginosa* および *S. marcescens* 等による弱毒菌感染症に対しても比較的無力であった。今回第一製薬研究所において新しく開発さ

Table 9 Overall clinical efficacy of DL-8280 in complicated UTI (0.1g×3/day, 5-day treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	8		2
Decreased				0 (0%)
Replaced	1		1	2 (15%)
Unchanged			1	1 (8%)
Effect on pyuria	9 (69%)	0 (0%)	4 (31%)	Patient total 13
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent	8 (62%)		Overall effectiveness rate 11/13 (85%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	3			
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)	2			

Table 10 Overall clinical efficacy of DL-8280 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (15%)		1	1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper UTI)	0 (0%)				
	4th group (Lower UTI)	11 (85%)	8	2	1	91%
	Sub total	13 (100%)	8	3	2	85%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	0 (0%)				
	6th group (Catheter not indwelt)	0 (0%)				
	Sub total	0 (0%)				
Total		13 (100%)	8	3	2	85%

Table 11 Bacteriological response to DL-8280 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. liquefaciens</i>	2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
Total	13	12 (92%)	1

* Regardless of bacterial count

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response to DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Inoculum size : 10^6 bacteria/ml	Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100				
<i>E. coli</i>	5/5													5/5
<i>K. pneumoniae</i>	1/1				0/1									1/2
<i>S. epidermidis</i>	1/1													1/1
<i>S. faecalis</i>												1/1		1/1
<i>S. liquefaciens</i>					2/2									2/2
<i>S. vulgaris</i>	1/1													1/1
<i>P. aeruginosa</i>												1/1		1/1
Total	8/8 (100%)				2/3 (67%)							2/2 (100%)		12/13 (92%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 13 Strains* appearing after DL-8280 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>P. aeruginosa</i>	2 (67%)
Yeast	1 (33%)
Total	3 (100%)

* Regardless of bacterial count

れたオキサジン誘導体の合成抗菌剤である DL-8280 は NA, PA および PPA に比してグラム陰性桿菌はもちろん, グラム陽性菌に対してもより強い抗菌力を示し, また前述したグラム陰性の弱毒菌群に対しても強い抗菌力

を有する。

本剤は経口投与により吸収され尿中や胆汁中に排泄されるが, 本剤の血中および尿中濃度はともに NFLX のそれらより高値であることが cross over 法で明らかにされている。また生体内ではほとんど代謝を受けずに大部分が未変化体のまま排泄される。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での報告¹⁾によると, 本剤の血清中濃度は空腹時 100 mg 単回経口投与後1時間でピーク値 1.90 $\mu\text{g/ml}$ を認め, 200 mg, 300 mg および 400 mg 投与でもやはり1時間後にそれぞれピーク値 2.04 $\mu\text{g/ml}$, 2.63 $\mu\text{g/ml}$ および 5.67 $\mu\text{g/ml}$ を認め, その後漸減し24時間後にほぼ 0 $\mu\text{g/ml}$ に近づくことされている。これに比し, 著者らの成績では 200 mg 投与で全体にやや低い値となったが, 1時間後で

1.17 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後でピーク値 1.19 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また尿中濃度, 尿中回収率をみると, 尿中濃度のピーク値は単回 100 mg 経口投与で投与後 0~2 時間で 193 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与でも投与後 0~2 時間で 360 $\mu\text{g/ml}$, 300 mg 投与では 2~4 時間で 648 $\mu\text{g/ml}$, 400 mg 投与で 0~2 時間で 390 $\mu\text{g/ml}$ という新薬シンポジウムでの報告に対し, 著者らの 200 mg 単回投与での成績ではピークは 2~4 時間で 181.3 $\mu\text{g/ml}$ と前述の成績に比べやや低かった。尿中回収率は 100 mg, 200 mg, 300 mg および 400 mg 投与で 24 時間までで, それぞれ 91.9%, 77.2%, 101.0% および 77.1% であり, 著者らの 200 mg 投与成績では 55.1% とやや低い値となった。

つぎに新薬シンポジウムで報告された臨床分離菌に対する抗菌力の成績では, グラム陽性菌に対しすぐれた抗菌力を示し, NFLX より約 1 管, PPA および NA より数管まさっている。グラム陰性桿菌に対しては, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* で MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ を越えるものがあるものの, *Proteus* 属を含め NFLX とほぼ同等で PPA および NA より数管まさった MIC を示したと報告されている。著者らの成績でもほぼ同様の傾向を認めたが, 全体的に MIC の分布範囲が狭く, 強い抗菌力を示し, *P. aeruginosa* では全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。

臨床成績については, 新薬シンポジウム(全国集計)では急性単純性膀胱炎 264 例中, UTI 薬効評価基準による著効 209 例 (79.1%), 有効 54 例 (20.5%), 無効 1 例 (0.4%) と総合有効率 99.6% と報告され, 著者らにおいても総合有効率 100% と同様の成績である。また細菌学的効果では, グラム陽性菌群で 75% と比較的高い除菌率を示し, グラム陰性菌群で 98.5% と高い除菌率が報告されている。著者らも *S. epidermidis* と *S. faecalis* 各 1 株を含め, 13 株全てが除菌されるという成績を得た。

一方, 複雑性尿路感染症に対する報告によると, 330 例中著効 124 例 (37.6%), 有効 142 例 (43.0%), 無効 64 例 (19.4%) で総合有効率 80.6% であり, 著者らの成績も有効率 85% と類似する良好な成績といえる。病態群別有効率でみるとカテーテル留置群である第 1 群で 69.0%, 第 5 群でも 56.7% と比較的高い有効率を示したと新薬シンポジウムで報告されている。著者らの成績

ではカテーテル留置例が第 1 群 2 例で, その有効率は 50% であった。細菌学的効果についてみると, 著者らの成績ではグラム陽性菌および陰性菌を含め 13 株中 *K. pneumoniae* 1 株が存続しただけで除菌率 92% を示し, 全国集計の除菌率 82.5% よりも良い成績を示した。

全国集計における副作用に関しては, 2,856 例中 99 例 (3.5%) に発現をみているが, 最も多いのは消化器症状で 80 例 (2.8%), ついでアレルギー症状 21 例 (0.7%), 神経症状 16 例 (0.6%) であった。著者らの症例では 24 例中 2 例 (8.3%) に軽度の消化器症状を認めたが, 投薬完了後消失した。

臨床検査値悪化は新薬シンポジウムでは 78 件が報告されているが, 著者らの投与前後に検査を実施し得た 5 症例には悪化例はなかった。

著者らの副作用や臨床検査値悪化に関する成績は, 投薬期間が最長でも 5 日間と短いため, この成績のみで本剤の安全性を断言することはできない。しかし全国集計では最長 30 日間以上の投薬においても特に発現頻度が高くなるという傾向は認められないように思われ, 安全性に関しても特別な問題はなさそうである。

以上の薬効判定成績から DL-8280 は経口合成抗菌剤として急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に対して極めて有効と考えられる。

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, 1978
- 3) 清水喜八郎, 原田敏雄, 畠山正己, 国井乙彦, 陣立恒雄, 山田栄八郎, 島田 馨: Nalidixic acid の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 12: 384~389, 1964
- 4) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦, 守殿貞夫: 泌尿器科領域における piromidic acid の応用. *Chemotherapy* 19: 625~630, 1971
- 5) 三田俊彦, 片岡頌雄, 石神襄次: 泌尿器科領域における pipemidic acid の基礎と臨床. *Chemotherapy* 23: 3082~3102, 1975
- 6) 黒田泰二, 山中 望, 荒川創一, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における cinoxacin の基礎と臨床. *Chemotherapy* 28 (S-4): 272~289, 1980
- 7) 富岡 収, 山中 望, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における AM-715 の基礎と臨床. *Chemotherapy* 29 (S-4): 546~565, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DL-8280
IN THE FIELD OF UROLOGY

MASUYOSHI HARADA, SOICHI ARAKAWA, SHIGENORI TADERA, KEIICHI UMEZU,
NOBUMASA KATAOKA, SADA0 KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director : Prof. JOJI ISHIGAMI)

Fundamental and clinical studies on DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent for oral use, were performed in the field of urology.

Serum concentrations of DL-8280 at 1 and 3 hours after a single oral administration at a dose of 200 mg were 1.17 $\mu\text{g/ml}$ and 1.19 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and the highest urinary concentration of 181.3 $\mu\text{g/ml}$ was observed in the urine collected during 2 to 4 hours after administration and the urinary recovery was 55.1% at 24 hours after administration.

MICs were determined against clinically isolated bacteria consisting of *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, indole negative *Proteus*, indole positive *Proteus*, *S. marcescens*, *S. liquefaciens* and *P. aeruginosa* and were compared with those of norfloxacin, pipemidic acid and nalidixic acid. MICs of DL-8280 against all bacteria were almost the same as those of norfloxacin, and were lower than those of pipemidic acid and nalidixic acid.

Overall clinical efficacy on 11 patients with acute uncomplicated cystitis was "excellent" in 7, "moderate" in 4 and the effectiveness rate was 100%. Overall clinical efficacy on 13 patients with complicated urinary tract infections were "excellent" in 8, "moderate" in 3 and the effectiveness rate was 85%.

As for side effects, 2 cases of very slight pyrosis were observed. No abnormal change in laboratory examinations was noted.