

AT-2266 の基礎的・臨床的研究

斎藤 玲・加藤康道・石川清文・小田柿栄之輔

篠原正英・森田香代子・福原育夫

北海道大学医学部第二内科学教室

富沢鷹須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

AT-2266 は新しいピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。臨床分離菌に対する MIC のピークは、*E. coli* 54株で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 54株で 0.4、*P. mirabilis* 54株で 1.6、*P. morganii* 54株で 0.2、*S. marcescens* 53株で 0.8 および 25の2相性、*P. aeruginosa* 104株で 1.6 であった。比較した PA, PPA より数段優れていたが、NFLX より1段階程度劣っていた。6名の健康成人男子に空腹時 300 mg 経口投与後の血中濃度の推移は、1時間にピークがあつて 2.29 $\mu\text{g/ml}$ 、その後漸減し、4時間で1.15、8時間で0.45、12時間で0.25で、24時間では測定限界値以下であった。血中半減時間は4.31時間、AUC は 12.0 hr $\cdot\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は24時間で55%であった。HPLC による測定で、血中に微量の oxo 体が認められ、尿中でその割合が増加していた。呼吸器感染症20例、尿路感染症12例の32例に、本剤1日600 mg または300 mg を3分服し、4~14日間使用し、臨床効果をみた。著効17例、有効13例、やや有効1例、不明1例で、有効率は96.8%であった。細菌学的効果も、*S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* などが、菌消失をし、著明な効果をみた。副作用として特記すべきものもなく、臨床検査値異常も認められなかった。

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であるAT-2266は、大日本製薬株式会社によって開発された製剤である。本剤の化学名は1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate で、ナフチリジン系であるが、側鎖にピペラジンを有し、キノリン系の Norfloxacin に類似している。

本剤の抗菌力は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広域性のスペクトラムをもち、かつ殺菌作用を示すといわれる。製剤は経口剤のみで、使用後の吸収は良好で、血中濃度は持続傾向を示し、血中半減時間は4~6時間である。24時間で尿中へ約65%排泄され、生体内における代謝は少ないといわれる¹⁾。われわれはこのAT-2266について、抗菌力、体内動態、臨床成績について検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北大病院検査部において、臨床材料より分離した *Escherichia coli* 54株、*Klebsiella pneumoniae* 54株、*Proteus mirabilis* 54株、*Proteus morganii* 54株、

Table 1 Vital Statistics for 6 male volunteers

No.	Volunteers	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
1	M. U.	31	78	177
2	K. K.	22	61	164
3	M. M.	24	62	168
4	K. K.	20	71	178
5	K. H.	19	58	164
6	K. M.	19	72	171

Serratia marcescens 53株、*Pseudomonas aeruginosa* 104株の合計373株について、日本化学療法学会標準法により、接種菌量 $10^6/\text{ml}$ で MIC を測定した。比較薬剤として Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Gentamicin (GM) などについても同様の測定を行った。

2. 体内動態

6名の健康成人男子 Volunteer (Table 1に年齢、体

重, 身長を示す) に, AT-2266 を空腹時 300 mg 経口投与し, 血中濃度および尿中排泄をみた。採血は, 前, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間に行い, 採尿は, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間にそれまでの総量を回収した。薬剤濃度測定は, 生物学的定量法と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とで行ったが, 生物学的定量法は, 検定菌として *E. coli* Kp 株を用いる薄層平板ディスク法で行った。培地はミューラーヒントン培地(栄研)を用いた。標準曲線はブール血漿および pH 7.0 リン酸緩衝液で作成し, それぞれ血漿および尿を測定した。HPLC は, Waters 社製 ALC/GPC 型液体クロマトグラフ (6000A 型ポンプ, 710B 型自動注入装置, 440 型紫外検出器, 730型データ処理装置付) を用い, 検出波長は 340 nm に設定, カラムは Waters 社製 μ -Bondapak C18 充填カラム (30 cm $\times$ 4 mm I.D.) を用い, 移動相はメタノール-M/10 クエン酸-アセトニトリル (血漿の場合 9:5:1, 尿の場合 5:5:1) を流速 1.5 ml/min で使用した。

(本測定は大日本製薬株式会社総合研究所で実施した。なお, 得られた成績から²⁾, two compartment open model で pharmacokinetic parameter を算出した)。

3. 臨床成績

1982年5月より1982年12月までに受診した感染症患者 32例について, AT-2266 の臨床効果を検討した。症例は急性気管支炎 7 例, 慢性気管支炎 7 例, 咽頭炎 3 例, 扁桃炎 3 例, 急性膀胱炎 10 例, 慢性膀胱炎 2 例である。年齢は22~79歳で平均56.6歳と高齢者が多かった。男13例, 女19例であるが, 男は呼吸器感染症, 女は尿路感染症に片寄りが認められた。

本剤は1日100 mg $\times$ 3回, 200 mg $\times$ 3回の2通りの投与を行った。100 mg $\times$ 3回は全例急性膀胱炎の例である。投与は7日間を主体に4~14日間行った。

効果判定は, 細菌学的効果と総合臨床効果でみた。細菌学的効果は感染症等よりの検体から検出した菌の消長をみて, 菌消失, 菌減少, 菌不変, 菌交代に分けて判定した。総合臨床効果は, 細菌学的効果と臨床症状の推移を併せて判定し, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とした。

本剤使用中の副作用については, 薬剤によると思われる症状を嚴重に観察した。なお投与前後における血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-p), 腎機能検査 (BUN, Cr.) を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

各臨床分離の MIC の成績をまとめて Table 2 に示した。また AT-2266 と PPA, NFLX, GM などとの相関

Table 2 Susceptibility of clinical isolates to AT-2266 and other drugs
E. coli 54 strains

Drugs	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AT-2266		27	18	7			2					
PA								18	30	3	3	
PPA					21	27	4	1	1			
NFLX	29	23	2									

K. pneumoniae 54 strains

Drugs	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AT-2266	1	8	25	20								
PA							3		20	22	9	
PPA					6	13	24	9	2			
NFLX	13	13	28									

P. mirabilis 54 strains

Drugs	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AT-2266				5	26	16	7					
PA					2	29	23					
PPA					15	29	10					
NFLX	40	14										

P. morganii 54 strains

Drugs	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AT-2266		29	25									
PA						23	27	4				
PPA					24	20	10					
NFLX	41	13										

S. marcescens 53 strains

Drugs	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AT-2266			3	13	5	2	5	9	14	2		
PA									6	17	1	29
PPA						1	12	11			13	16
NFLX		1	6	11	4	3	12	16				

P. aeruginosa 60 strains

Drugs	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AT-2266					18	23	17	2				
PA									4	3	12	41
PPA						2	5	6	18	23	4	2
NFLX			7	8	25	8	4	8				

P. aeruginosa (GM resistant strains) 44 strains

Drugs	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
AT-2266					22	11		6	3	2		
PA								11	2	4		27
PPA								6	16	15	5	2
NFLX			7	5	12	10	2	5	1	2		
GM								12	4	7	17	4

Fig. 1 Correlogram between AT-2266 and PPA or NFLX
E. coli

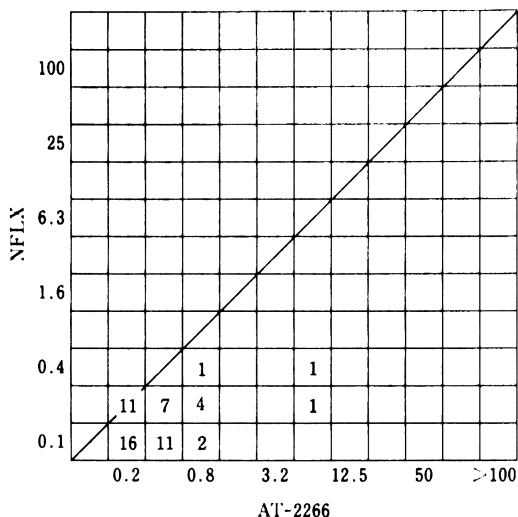
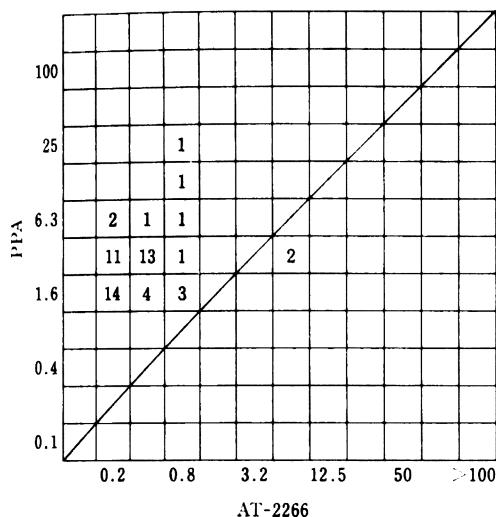
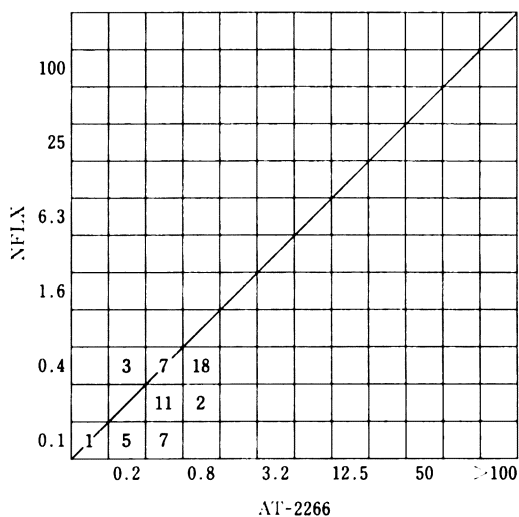
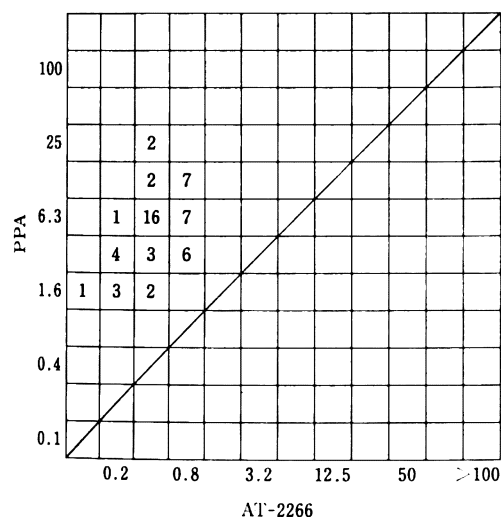


Fig. 2 Correlogram between AT-2266 and PPA or NFLX
K. pneumoniae



図を Fig. 1~7 に示した。 *E. coli* 54 株では AT-2266 のピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、大部分が $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。この成績は PA, PPA より 3 段階以上優れたものであるが、NFLX より 1 段階低い値であった。 *K. pneumoniae* 54 株では、AT-2266 のピークは $0.4 \mu\text{g/ml}$ にあり、全株 $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。他剤との関係は *E. coli* と同様であった。 *P. mirabilis* 54 株では AT-2266 は $1.6 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、全株が $0.8 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ にあった。 PA, PPA と近似しており、NFLX より数段

階劣るものであった。 *P. morganii* 54 株では、全株 $0.2 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$ で PA, PPA より遥かに優れ、NFLX より 1 段階劣った。 *S. marcescens* 53 株では $0.8 \mu\text{g/ml}$ と $25 \mu\text{g/ml}$ にピークがある 2 相性のパターンを示し、 $0.4 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に広く分布していた。 PA, PPA よりは良好で、NFLX と同等であった。 *P. aeruginosa* 104 株では、44 株が GM 耐性菌で、2 群に分けて示した。 GM 感性菌の 60 株では、AT-2266 は $3.2 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、 $1.6 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に全株が分布した。 PA, PPA より優

Fig. 3 Correlogram between AT-2266 and PPA or NFLX
P. mirabilis

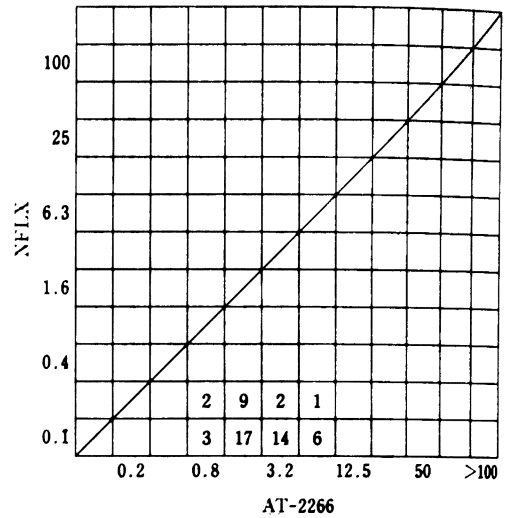
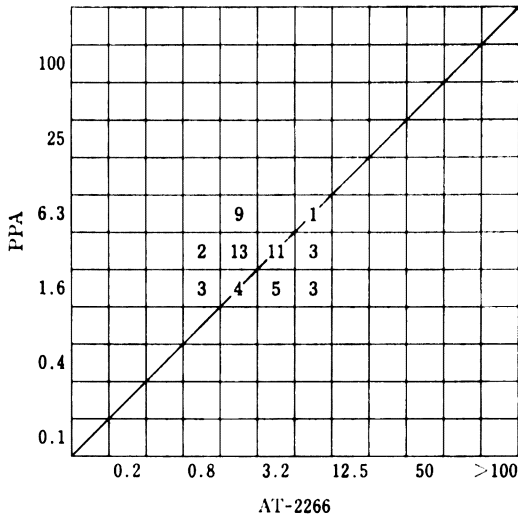
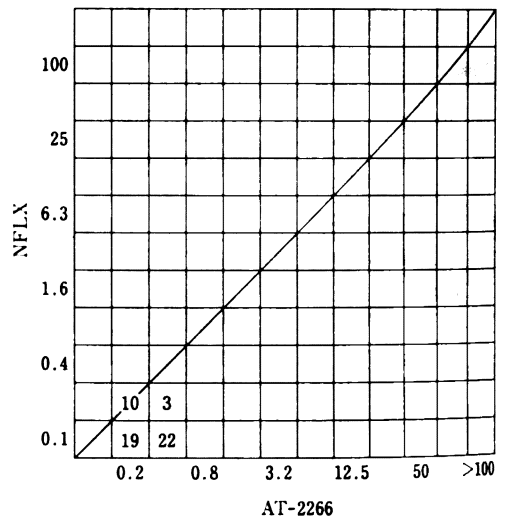
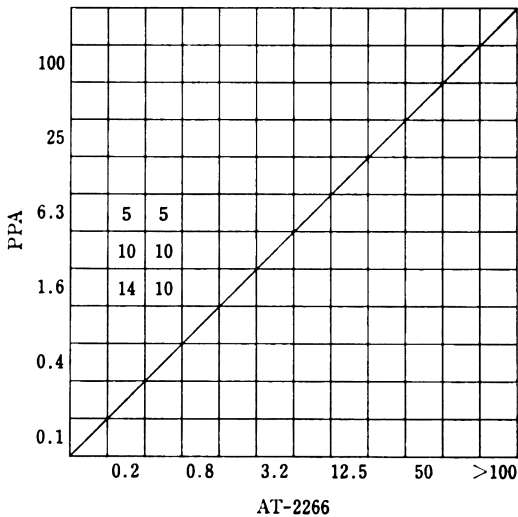


Fig. 4 Correlogram between AT-2266 and PPA or NFLX
P. morganii



れ、NFLX より1段階劣っていた。GM 耐性菌の44株では、1.6 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、50 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。GM 耐性菌は、MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものであり、75%のものが感受性を示した。PA、PPA では1株もなく NFLX と同等であった。Fig. 1~7に示した相関図も、以上の結果とほぼ一致するものであった。

2. 体内動態

AT-2266 300 mg を空腹時投与後の血中濃度の推移と生物学的定量法の成績を Table 3に、HPLC を Table 4

に、これらを図示したものを Fig. 8 に示した。生物学的定量法では1時間にピークがあり1.00~3.80 $\mu\text{g/ml}$ で各平均で2.29 $\mu\text{g/ml}$ であった。個人差が若干あって、ピーク値は0.5時間にあるものや、2時間にあるものがあつた。いずれも以後漸減し、平均値で2時間1.72, 4時間1.15, 6時間0.74, 8時間0.45, 12時間0.25となり、24時間では測定限界値以下であった。HPLC による成績では、血中に oxo 体の代謝物 AT-2370 が微量認められ、その代謝物も含めた合計でみると、6名平均で1時間に

Fig. 5 Correlogram between AT-2266 and PPA or NFLX
S. marcescens

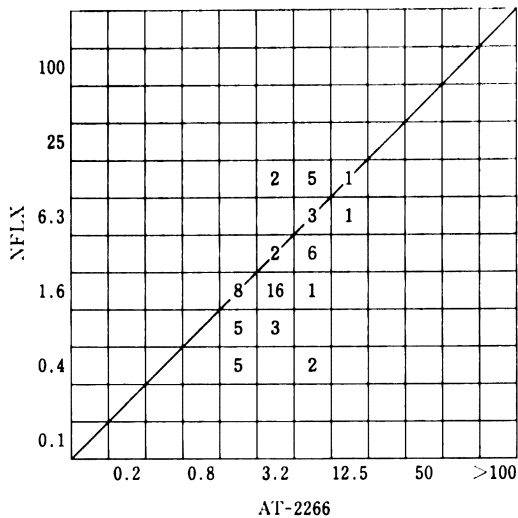
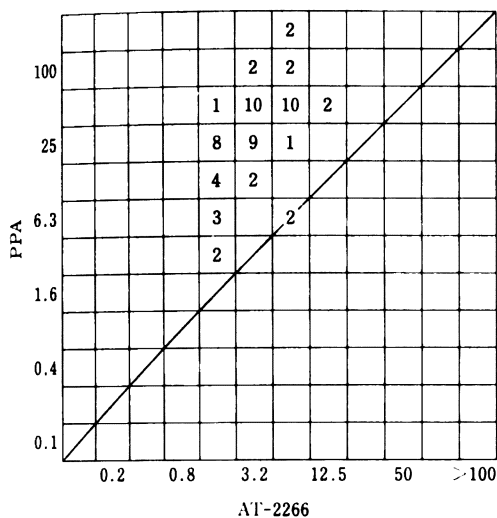
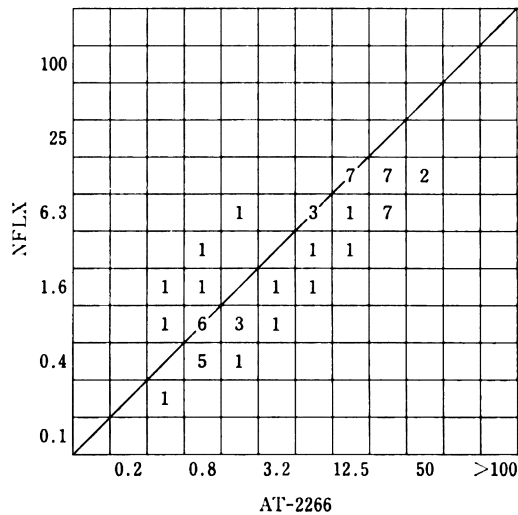
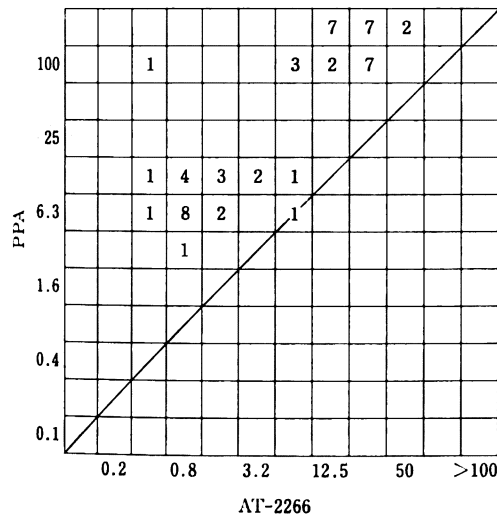


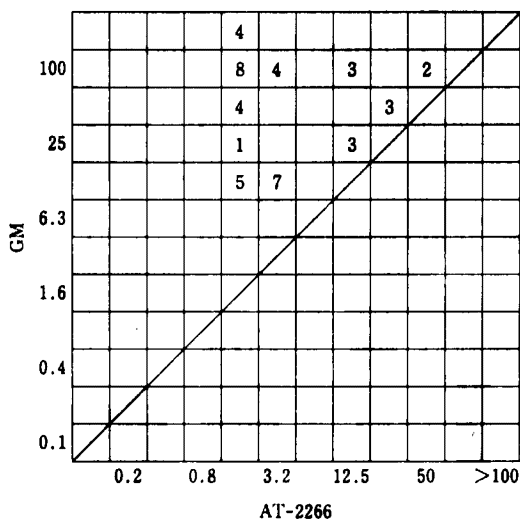
Fig. 6 Correlogram between AT-2266 and PPA or NFLX
P. aeruginosa



ピークがあり、 $2.01 \mu\text{g/ml}$ であった。以後漸減し、2時間1.83, 4時間1.20, 6時間0.79, 8時間0.53, 12時間0.27, 24時間0.06であり、生物学的定量とほぼ近似の値であった。この成績より得られた pharmacokinetic parameter を Table 5 に示した。血中半減時間は生物学的定量法で4.31時間、HPLC で AT-2266 が4.92時間、AT-2370 が6.05時間、合計で4.97時間であった。AUC はそれぞれ12.0, 11.52, 1.47, 12.99 $\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ であった。AT-2370 のしめる割合は約11%であった。

尿中排泄について、生物学的定量法の成績を Table 6 に示した。2時間までに尿中濃度は50~170 $\mu\text{g/ml}$ を示し、平均110.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。そして、6時間までが平均で100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示していた。尿中排泄率は24時間で48.5~62.7%で、平均55.0%であった。HPLC による尿中排泄率の成績を Table 7 に示した。尿中では、oxo 体の AT-2370 の他と、ethylenediamino 体の AT-2598 が認められた。合計の排泄率は、生物学的定量値とほぼ近似の値であった。AT-2370 は排泄量

Fig. 7 Correlogram between AT-2266 and GM
P. aeruginosa (GM resistant strains)



の15.8%, AT-2598 は約3%であった。これらを図示したものを Fig. 9 に示した。

3. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 8 に示した。症例は高齢者が多く、何らかの基礎疾患をもつものが多かった。経口剤の対象例でもあり、重症度は軽症から中等症のものであった。診断別に臨床効果をまとめたものを Table 9 に示した。急性気管支炎7例は、1例は効果判定をし得なかったが、著効2例、有効4例であった。慢性気管支炎7例は、すべて有効であった。咽頭炎3例では、著効、有効およびやや有効が各々1例であった。やや有効の例は臨床症状の改善が遅くやや有効とした。本例は初等よりの有意菌の検出がなく、非細菌性の可能性もある例であった。扁桃炎3例はすべて著効であった。急性膀胱炎10例は全例著効であった。慢性膀胱炎の2例は著効、有効各1例であった。全32例で著効17例、有効13例、やや有効1例、不明1例で、有効率は96.8%と極めてよい成績であった。著効が多く認められたが、呼吸器感染症20例では、著効6例、有効12例であり、尿路感染症12例では著効11例、有効1例と、尿路感染症に著効が極めて多かった。検出菌別に臨床効果と細菌学的効果をみたものを Table 10 に示した。*S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* など、すべて菌消失し、臨床的にもよい効果を示した。菌減少をみた1例は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染例で *H. influenzae* は菌消失したが *S. pneumoniae* が持続し菌減少をみた。慢性気管支炎の例で、臨床的には有効であ

Table 3 Plasma levels of AT-2266 in healthy volunteers after a single oral dose of 300 mg (in fasting state)

Volunteers No.	Time after administration (h)							
	0.5	1	2	4	6	8	12	24
1	0.24*	2.25	1.35	0.94	0.58	0.23	0.17	—
2	0.06	1.00	2.10	1.35	0.92	0.64	0.23	—
3	1.60	1.90	1.45	0.88	0.56	0.29	—	—
4	2.75	2.18	1.60	1.22	0.82	0.36	0.26	—
5	1.32	2.60	2.10	1.30	0.92	0.66	0.27	—
6	1.45	3.80	1.70	1.20	0.64	0.51	0.31	—
Average	1.24	2.29	1.72	1.15	0.74	0.45	0.25	—
S. D.	0.985	0.917	0.320	0.193	0.167	0.182	0.052	—
S. E.	0.402	0.374	0.131	0.079	0.068	0.074	0.023	—

* Concentration in plasma ($\mu\text{g/ml}$)

S. D.; Standard deviation, S. E.; Standard error

った。

副作用として異常を認めたものは全くなかった。本剤投与前後に検討した臨床検査値を Table 11 に示したが、異常値は全く認められなかった。

III. 考察

AT-2266 の抗菌力について、臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, 計373株について MIC を測定し、他剤と比較した。現在市販されている PA, PPA に比べると、*P. mirabilis* が近似している以外は、すべて極めてよい抗菌力を示した。新しい合成抗菌剤の一つである NFLX とはいずれも、若干劣る成績であった。*P. aeruginosa* では GM 耐性菌についても測定したが、75%の株で感受性を示したことは注目される。

健康成人男子で 300 mg 経口投与後の体内動態では、血中濃度は1時間にピークを示し、2.29 $\mu\text{g/ml}$ であった。この値は、400 mg 経口投与の NFLX の値1.38 $\mu\text{g/ml}$ より²⁾ 高い値であった。血中半減時間は4.31時間で、持続傾向を示していた。尿中へは、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が6時間まで認められ、24時間の排泄率が55%であった。代謝物が少ないといわれているが HPLC の測定により、血中に oxo 体の AT-2370 が微量に認められ、尿中では AT-2370 が約16%、さらに ethylenediamino 体の AT-2598 が約3%認められた。これらの代謝物の抗菌力は親物質より低いが、なお、抗菌活性は有している³⁾。生物学的定量と HPLC 測定の合計の値が近似しており、代謝物の影響は少ないものと考えられた。

Table 4 Plasma Levels of AT-2266 and its Metabolite, AT-2370*¹, in healthy volunteers after single oral dose of 300 mg of AT-2266 (in fasting state)

Volunteers No.	Metabolite	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
		Time after administration (hour)							
		0.5	1	2	4	6	8	12	24
1	AT-2266	0.83	1.68	1.41	0.84	0.57	0.42	0.23	0.03
	AT-2370	t* ²	0.08	0.08	0.04	0.03	0.02	0.01	t
	Total	0.83	1.76	1.49	0.88	0.60	0.44	0.24	0.03
2	AT-2266	0.36	1.11	1.81	1.30	0.90	0.56	0.26	0.05
	AT-2370	t	0.27	0.34	0.22	0.14	0.09	0.05	0.01
	Total	0.36	1.38	2.15	1.52	1.04	0.65	0.31	0.06
3	AT-2266	1.64	1.84	1.47	0.91	0.52	0.39	0.19	0.05
	AT-2370	0.12	0.24	0.20	0.10	0.07	0.05	0.03	0.01
	Total	1.76	2.08	1.67	1.01	0.59	0.44	0.22	0.06
4	AT-2266	2.49	1.75	1.46	1.01	0.56	0.51	0.28	0.05
	AT-2370	0.26	0.34	0.28	0.13	0.09	0.06	0.04	0.02
	Total	2.75	2.09	1.74	1.14	0.85	0.57	0.32	0.07
5	AT-2266	1.05	1.73	1.86	1.28	0.78	0.56	0.22	0.04
	AT-2370	0.14	0.30	0.27	0.14	0.10	0.05	0.03	0.01
	Total	1.19	2.03	2.13	1.42	0.88	0.61	0.25	0.05
6	AT-2266	1.61	2.44	1.56	1.10	0.66	0.41	0.23	0.07
	AT-2370	0.14	0.25	0.23	0.15	0.09	0.05	0.02	t
	Total	1.75	2.69	1.79	1.25	0.75	0.46	0.25	0.07
Mean $\pm$ S.E.	AT-2266	1.33 ± 0.30	1.76 ± 0.17	1.60 ± 0.08	1.07 ± 0.08	0.70 ± 0.06	0.48 ± 0.03	0.24 ± 0.01	0.05 ± 0.01
	AT-2370	0.11 ± 0.04	0.25 ± 0.04	0.23 ± 0.04	0.13 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00
	Total	1.44 ± 0.34	2.01 ± 0.18	1.83 ± 0.11	1.20 ± 0.10	0.79 ± 0.07	0.53 ± 0.04	0.27 ± 0.02	0.06 ± 0.01

*¹; oxo AT-2266, *²; trace (below 0.01 $\mu\text{g/ml}$)

Values were determined by HPLC

Fig. 8 Mean plasma level of AT-2266 and its metabolite AT-2370, in 6 healthy volunteers after single oral dose of 300 mg of AT-2266 (in fasting state)

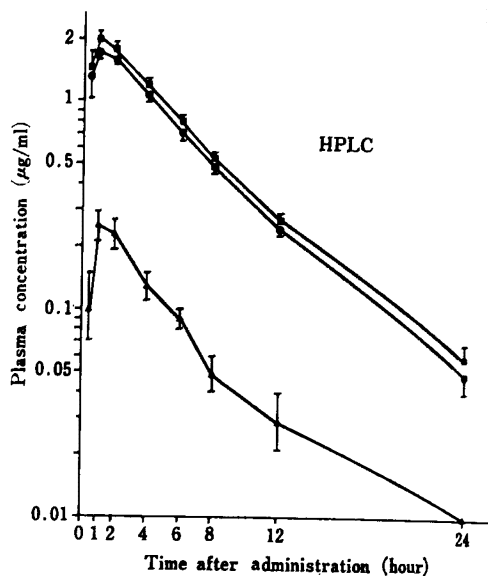
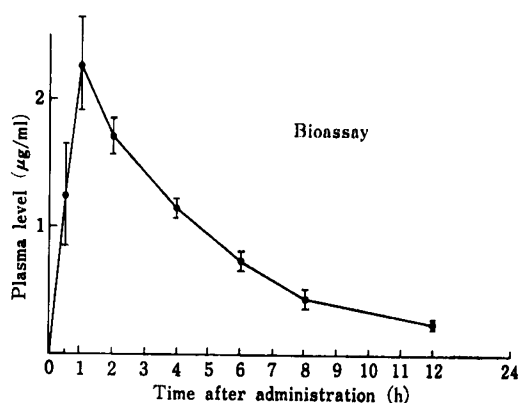


Table 5 Pharmacokinetic parameters of AT-2266 and its metabolite

Mean values of 6 healthy volunteers

	C_{max}^{*1}	t_{max}^{*2}	Half- *3 life	AUC *4 0~24
Bioassay	2.57	1.08	4.31	12.0
HPLC				
AT-2266	2.02	1.25	4.92	11.52
AT-2370	0.26	1.25	6.05	1.47
Total	2.26	1.25	4.97	12.99

* 1 ; peak plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$), * 2 ; time of peak plasma concentration (h), * 3 ; apparent terminal plasma elimination half life (h), * 4 ; area under the plasma concentration-time curve ($\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$)

Fig. 9 Mean urinary excretion of AT-2266 and its metabolites, AT-2370 and AT-2598, in volunteers after single oral dose of 300 mg of AT-2266 (in fasting state)

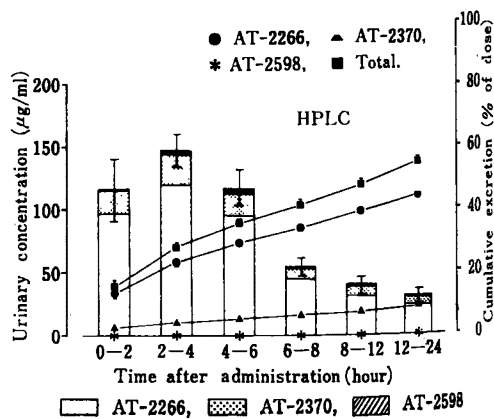
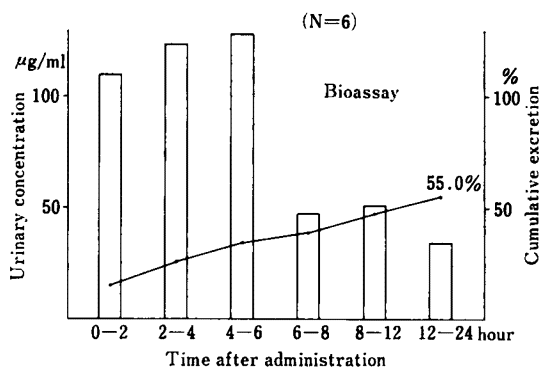


Table 6 Urinary excretions of AT-2266 in healthy volunteers after a single oral dose of 300 mg(in fasting state)

Volunteers No.	Item	Time after administration (h)					
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24
1	c	50	135	160	39	33	24
	v	800	170	195	395	665	960
	a	40.0	22.95	31.2	15.405	21.945	23.2
	r	13.3	7.65	10.4	5.14	7.32	7.73
	cr	13.3	20.95	31.35	36.49	43.81	51.5
2	c	78	88	135	94	96	41
	v	580	475	200	225	320	550
	a	45.25	41.8	27.0	21.15	30.72	22.3
	r	15.08	13.93	9.0	7.05	10.24	7.44
	cr	15.08	29.01	38.01	45.06	55.3	62.7
3	c	98	110	40	32	36	32
	v	500	260	375	375	630	575
	a	49.0	28.6	15.0	12.0	22.68	18.2
	r	16.3	9.53	5.0	4.0	7.56	6.06
	cr	16.3	25.83	30.83	34.83	42.39	48.5
4	c	160	140	160	52	59	43
	v	300	200	165	300	435	530
	a	48.0	28.0	26.4	15.6	25.665	22.9
	r	16.0	9.33	8.8	5.2	8.56	7.65
	cr	16.0	25.33	34.13	39.33	47.89	55.6
5	c	170	120	130	16	58	34
	v	335	260	205	495	360	880
	a	56.95	31.2	26.65	7.92	20.88	29.7
	r	18.98	10.4	8.88	2.64	6.96	9.91
	cr	18.98	29.38	38.26	40.9	47.86	57.8
6	c	105	150	145	54	26	40
	v	355	265	160	280	900	550
	a	37.275	39.75	23.2	15.12	23.4	21.8
	r	12.43	13.25	7.73	5.04	7.8	7.26
	cr	12.43	25.68	33.41	38.45	46.25	53.6
Average	c	110.2	123.8	128.3	47.8	51.3	34.6
	v	478.3	271.7	250.8	345.0	551.7	674.2
	a	46.08	32.05	24.91	14.53	24.22	23.1
	r	15.4	10.7	8.3	4.8	8.1	7.70
	cr	15.4	26.1	34.4	39.2	47.3	55.0

c: concentration (μg/ml), v: volume(ml), a: amount excreted(mg), r: recovery(%), cr: cumulative recovery(%)

Table 7 Urinary excretion of AT-2266 and its Metabolites, AT-2370*¹ and AT-2598*², in volunteers following single oral dose of 300 mg (in fasting state)

Volunteers No.	Metabolite	Urinary excretion (% of dose)						
		Time after administration (hour)						Total
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	
1	AT-2266	12.45	8.85	5.67	5.99	5.33	5.61	43.90
	AT-2370	1.15	1.01	0.56	0.66	0.75	0.76	4.88
	AT-2598	t* ³	0.20	0.12	0.06	0.05	0.07	0.50
	Total	13.60	10.06	6.34	6.71	6.13	6.44	49.28
2	AT-2266	9.64	10.68	7.04	4.87	4.88	4.84	41.95
	AT-2370	2.40	3.14	1.77	1.25	1.38	1.59	11.53
	AT-2598	0.09	0.32	0.33	0.23	0.30	0.44	1.71
	Total	12.13	14.15	9.14	6.35	6.55	6.87	55.19
3	AT-2266	15.47	9.06	5.22	3.88	4.44	4.35	42.42
	AT-2370	2.10	1.55	0.82	0.62	0.87	1.26	7.20
	AT-2598	0.57	0.49	0.22	0.20	0.25	0.41	2.13
	Total	18.13	11.10	6.25	4.69	5.56	6.02	51.75
4	AT-2266	15.78	8.65	6.09	4.60	5.82	5.53	46.47
	AT-2370	3.51	2.28	1.28	0.99	1.32	1.61	10.98
	AT-2598	0.35	0.43	0.29	0.17	0.32	0.44	2.01
	Total	19.65	11.36	7.66	5.76	7.46	7.57	59.46
5	AT-2266	17.58	10.82	6.94	4.92	4.73	5.32	50.31
	AT-2370	2.99	2.14	1.10	0.86	0.87	1.41	9.37
	AT-2598	0.28	0.30	0.22	0.14	0.17	0.44	1.55
	Total	20.85	13.27	8.26	5.92	5.76	7.17	61.23
6	AT-2266	9.30	11.73	6.68	4.39	5.97	4.95	43.02
	AT-2370	1.33	2.60	1.21	0.81	1.23	1.06	8.24
	AT-2598	0.09	0.41	0.44	0.21	0.32	0.40	1.87
	Total	10.73	14.74	8.33	5.40	7.52	6.41	53.13
Mean ±S.E.	AT-2266	13.37 ±1.41	9.97 ±0.52	6.27 ±0.30	4.78 ±0.29	5.20 ±0.25	5.10 ±0.20	44.68 ±1.30
	AT-2370	2.25 ±0.38	2.12 ±0.31	1.12 ±0.17	0.87 ±0.09	1.07 ±0.11	1.28 ±0.13	8.70 ±1.01
	AT-2598	0.23 ±0.09	0.36 ±0.04	0.27 ±0.04	0.17 ±0.03	0.24 ±0.04	0.37 ±0.06	1.63 ±0.24
	Total	15.85 ±1.73	12.45 ±0.76	7.66 ±0.47	5.81 ±0.29	6.50 ±0.34	6.75 ±0.23	55.01 ±1.88

*¹; oxo AT-2266, *²; ethylenediamino AT-2266, *³; trace (below 0.01%). Values were determined by HPLC.

Table 8 Summary of 32 cases treated with A.T-2266

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease (Complication)	Daily dose and duration (Total)	Organism isolated		Effect		Side effect
								Before	After	Bacteriological	Clinical	
1	H. S.	38	F	53	Acute bronchitis	(—)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	N. F.	(—)	Unevaluated	Excellent	(—)
2	S. Y.	59	F	60	Acute bronchitis	(—)	200mg × 3 × 5days (3, 000mg)	N. F.	(—)	Unevaluated	Unevaluated	(—)
3	N. Y.	74	M	48	Acute bronchitis	Old pulmonary tuberculosis (DM, Coronary insufficiency)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	N. F.	N. F.	Unevaluated	Excellent	(—)
4	K. S.	64	F	49	Acute bronchitis	Asthma bronchiale (Hypertension, DM)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>S. pneumoniae</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
5	K. K.	69	M	58	Acute bronchitis	(—)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	N. F.	N. F.	Unevaluated	Good	(—)
6	M. M.	77	M	53	Acute bronchitis	(DM)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>P. aeruginosa</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
7	S. K.	65	M	61	Acute bronchitis	(Hypertension)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	N. F.	N. F.	Unevaluated	Good	(—)
8	K. T.	71	M	53	Chr. bronchitis	Cancer of the lung	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
9	F. R.	47	M	82	Chr. bronchitis	Chr. paranasal sinusitis (Hypertension)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>H. influenzae</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
10	J. T.	76	M	69	Chr. bronchitis	Old pulmonary tuberculosis (Hypertension, DM)	200mg × 3 × 14days (8, 400mg)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Decreased	Good	(—)
11	W. T.	71	M	71	Chr. bronchitis	(Hypertension, DM)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>H. influenzae</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
12	O. K.	54	M	62	Chr. bronchitis	(DM)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>H. influenzae</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
13	K. T.	61	F	68	Chr. bronchitis	(Hypertension)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>S. aureus</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
14	K. M.	59	M	53	Chr. bronchitis	Asthma bronchiale	200mg × 3 × 5days (3, 000mg)	<i>C. freundii</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)
15	M. T.	37	M	56	Pharyngitis	(—)	200mg × 3 × 4days (2, 400mg)	N. F.	N. F.	Unevaluated	Fair	(—)
16	M. H.	22	M	54	Pharyngitis	(—)	200mg × 3 × 12days (7, 200mg)	<i>S. aureus</i>	(—)	Disappeared	Good	(—)

Table 8 (Continued)

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease (Complication)	Daily dose and duration (Total)	Organism isolated		Effect		Side effect
								Before	After	Bacterio-logical	Clinical	
17	S. S.	55	F	55	Pharyngitis	(—)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>S. aureus</i>	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
18	F. T.	56	M	66	Tonsillitis	(DM, Hypertension)	200mg × 3 × 5days (3, 000mg)	N. F.	N. F.	Unevaluated	Excellent	(—)
19	T. M.	51	F	48	Tonsillitis	(—)	200mg × 3 × 5days (3, 000mg)	<i>S. aureus</i>	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
20	U. H.	51	F	61	Tonsillitis	(—)	200mg × 3 × 6days (3, 600mg)	<i>S. aureus</i>	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
21	I. A.	72	F	48	Acute cystitis	DM	100mg × 3 × 7days (2, 100mg)	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
22	M. M.	44	F	55	Acute cystitis	(—)	100mg × 3 × 5days (1, 500mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
23	K. K.	40	F	51	Acute cystitis	(—)	100mg × 3 × 4days (1, 200mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
24	K. K.	77	F	49	Acute cystitis	(Hypertension)	100mg × 3 × 4days (1, 200mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
25	N. K.	71	F	54	Acute cystitis	DM	100mg × 3 × 7days (2, 100mg)	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
26	K. A.	55	F	57	Acute cystitis	(—)	100mg × 3 × 4days (1, 200mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
27	K. T.	51	F	56	Acute cystitis	(Hypertension)	100mg × 3 × 5days (1, 500mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
28	T. R.	40	F	48	Acute cystitis	(—)	100mg × 3 × 4days (1, 200mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
29	S. M.	79	F	50	Acute cystitis	(—)	100mg × 3 × 5days (1, 500mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
30	W. N.	48	F	52	Acute cystitis	(—)	100mg × 3 × 4days (1, 200mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
31	S. I.	47	F		Chr. cystitis	(DM, Hypertension)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Excellent	(—)
32	O. N.	58	F	51	Chr. cystitis	(DM, Hypertension)	200mg × 3 × 7days (4, 200mg)	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	(—)	Disappeared	Good	(—)

Table 9 Summary of clinical effects by diseases

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Unevaluated	Effectiveness rate*
Acute bronchitis	7	2	4		1	100.0%
Chr. bronchitis	7		7			100.0%
Pharyngitis	3	1	1	1		66.7%
Tonsillitis	3	3				100.0%
Acute cystitis	10	10				100.0%
Chr. cystitis	2	1	1			100.0%
Total	32	17	13	1	1	96.8%

*, Effectiveness rate was calculated except unevaluated case.

Table 10 Clinical effects and bacteriological effects to AT-2266
treatment by isolated organisms

Organisms	No. of cases	Clinical effects				Bacteriological effects		
		Excellent	Good	Fair	Unevaluated	Disappeared	Decreased	Unevaluated
<i>S. aureus</i>	5	3	2			5		
<i>S. pneumoniae</i>	1		1			1		
<i>E. coli</i>	10	9	1			10		
<i>P. mirabilis</i>	2	2				2		
<i>C. freundii</i>	1		1			1		
<i>H. influenzae</i>	3		3			3		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1			1		
<i>S. pneumoniae</i>	{ 1	{	1			{	1	
<i>H. influenzae</i>								
<i>E. cloacae</i>	{ 1	{	1			{	1	
<i>P. aeruginosa</i>								
Normal flora	7	3	2	1	1			7
Total	32	17	13	1	1	24	1	7

内科的感染症32例に対する AT-2266 の有効率は96.8 %と極めてよい成績であった。症例が、軽症から中等症ということもあるが、その効果はみるべきものがあつた。特に尿路感染症はよい成績であつた。また細菌学的にも *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* など、すべて菌消失し、臨床的にもよい効果を示した。特に *S. aureus*, *H. influenzae* などは呼吸器感染症に関与する菌であり、本剤の呼吸器感染症への適応拡大を示唆する成績であつた。副作用、検査値異常が1例も認められ

ず、安全に使用し得る薬剤と考えられた。
AT-2266 について、抗菌力、体内動態、臨床成績を検討し、本剤の臨床使用における有効性、安全性を認め、今後期待し得る薬剤であると考ええる。

文 献

- 1) 大日本製薬株式会社資料
- 2) 第28回日本化学療法学会総会新薬 シンポジウム AM-715 (昭和55年6月12日) 資料
- 3) 大日本製薬株式会社資料

Table 11 Laboratory findings of 32 cases and after AT-2266 treatment

Case No.	Name	Age Sex	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino. (%)	GOT (U)	GPT (U)	Al-p	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	H. S.	38 F	393 415	12.2 13.0	36.5 38.0	10,300 5,400	3 3	28 28	21 24	5.2 6.3	21.0 16.8	1.02 0.95
2	S. Y.	59 F	426 —	12.9 —	37.8 —	8,900 —	3 —	18 —	11 —	7.5 —	17.6 —	0.68 —
3	N. Y.	74 M	484 497	10.9 11.4	33.7 34.5	9,700 6,100	1 0	11 15	7 10	7.5 7.0	14.1 19.8	0.89 1.00
4	K. S.	64 F	406 418	12.5 12.8	37.0 37.5	8,800 5,400	1 1	17 21	10 14	8.0 9.2	27.2 22.8	1.17 1.02
5	K. K.	69 M	487 463	15.5 14.8	45.3 43.4	9,700 7,000	1 2	— 20	— 11	— 7.8	— 18.5	— 1.01
6	M. M.	77 M	410 443	13.5 14.2	39.0 41.9	9,200 7,500	0 2	13 18	11 12	5.5 4.7	29.1 24.1	1.39 1.23
7	S. K.	65 M	478 491	15.9 16.2	46.8 48.7	8,700 5,700	4 2	13 15	16 8	6.6 6.4	20.3 19.6	1.14 1.12
8	K. T.	71 M	423 418	12.6 12.4	38.1 37.4	12,100 7,800	0 0	31 24	18 18	8.3 8.8	24.0 22.1	1.36 1.27
9	F. R.	47 M	474 475	15.5 15.6	45.7 45.3	8,800 7,600	0 0	39 38	47 31	5.7 6.0	24.0 24.2	1.08 1.06
10	J. T.	76 M	454 449	14.2 14.2	42.6 41.7	8,600 6,900	1 1	18 13	13 12	7.2 7.4	29.7 18.8	1.16 1.13
11	W. T.	71 M	398 414	12.4 12.8	37.4 38.6	9,100 6,100	0 4	23 18	21 16	7.3 7.0	34.2 30.4	2.69 2.32
12	O. K.	54 M	550 532	14.8 14.3	44.1 41.6	10,000 6,000	0 1	21 14	11 5	8.2 8.4	23.0 20.3	0.84 0.95
13	K. T.	61 F	418 452	13.2 14.1	38.4 40.9	8,500 5,300	1 2	23 27	13 18	10.9 7.0	16.0 17.2	0.62 0.58
14	K. M.	59 M	487 453	8.4 8.3	27.7 26.8	11,000 8,500	4 1	14 12	12 9	7.3 8.6	16.2 11.8	0.95 0.84
15	M. T.	37 M	556 578	15.9 10.6	46.5 47.8	10,300 6,200	— —	— 18	— 12	— 5.6	— 20.4	— 0.86
16	M. H.	22 M	491 487	15.3 15.0	43.9 42.6	9,100 5,000	0 3	— —	— —	— —	— —	— —
17	S. S.	55 F	436 435	13.0 13.4	38.6 39.7	9,300 5,300	0 0	14 10	16 6	7.6 7.0	20.4 17.5	0.78 1.02
18	F. T.	56 M	483 489	15.1 15.1	45.0 44.9	14,000 6,500	0 2	16 20	14 12	6.3 5.3	16.1 15.2	0.96 0.87
19	T. M.	51 F	463 470	14.5 14.6	40.7 40.5	9,500 7,300	2 3	12 14	11 13	118 125	— —	— —
20	U. H.	51 F	471 465	14.7 14.6	41.5 41.6	9,800 7,700	1 2	14 17	14 18	152 141	— —	— —
21	I. A.	72 F	476 490	14.9 15.0	41.7 42.1	8,000 7,200	1 3	21 22	23 21	152 160	13.5 12.0	1.0 0.9
22	M. M.	44 F	450 468	14.3 14.5	40.2 40.6	7,500 7,200	1 2	14 16	15 17	178 159	11.0 11.0	0.6 0.6
23	K. K.	40 F	476 483	14.8 15.0	40.9 41.3	8,000 6,800	3 2	12 18	14 20	140 135	12.0 10.8	0.7 0.7
24	K. K.	77 F	435 446	14.3 14.3	40.5 40.3	7,800 7,300	2 3	12 17	14 19	153 162	13.0 12.0	0.8 0.8
25	N. K.	71 F	466 472	14.5 14.7	40.7 41.0	8,200 7,300	2 1	21 18	20 23	166 144	15.0 14.0	1.0 1.0
26	K. A.	55 F	469 475	14.5 14.6	41.9 41.8	7,800 7,200	1 2	12 17	15 18	126 131	11.0 10.5	0.7 0.7
27	K. T.	51 F	480 475	14.7 14.5	41.1 40.8	7,800 7,000	2 3	16 12	12 10	130 122	12.0 11.5	0.8 0.8
28	T. R.	40 F	492 485	15.6 15.5	42.1 42.0	7,700 7,200	1 2	15 13	17 15	162 147	10.0 10.5	0.7 0.7
29	S. M.	79 F	423 431	14.1 14.2	39.8 40.1	7,600 7,100	2 2	15 16	11 13	150 142	14.0 12.5	1.0 0.9
30	W. N.	48 F	483 491	14.8 15.0	41.5 41.6	8,000 7,500	2 2	14 16	11 15	132 128	12.0 11.5	0.8 0.8
31	S. I.	47 F	480 462	14.7 14.0	42.8 41.3	7,500 4,700	0 3	32 27	36 28	6.6 6.0	17.6 16.0	1.01 0.94
32	O. N.	58 F	503 —	16.7 —	48.1 —	9,400 —	0 —	25 —	32 —	9.8 —	17.2 17.1	0.65 0.61

STUDIES ON AT-2266

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI,
MASAHIDE SHINOHARA, KAYOKO MORITA and IKUO FUKUHARA

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

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Railway Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratory, Hokkaido University Hospital

AT-2266 is a new synthetic pyridonecarboxylic acid antimicrobial agent. The peak MICs of this drug against clinical isolates were 0.2 $\mu\text{g/ml}$ against 54 strains of *E. coli*, 0.4 $\mu\text{g/ml}$ against 54 strains of *K. pneumoniae*, 1.6 $\mu\text{g/ml}$ against 54 strains of *P. mirabilis*, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ against 54 strains of *P. morganii*, 0.8 and 25 $\mu\text{g/ml}$, i.e. biphasic, against 53 strains of *S. marcescens*, and 1.6 $\mu\text{g/ml}$ against 104 strains of *P. aeruginosa*. AT-2266 was superior by a few dilution factors to PA and PPA but inferior by one dilution factor to NFLX. When 300 mg of AT-2266 was administered orally to 6 healthy adult males in fasting state, the blood concentration of the drug reached a peak of 2.29 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour and declined gradually to 1.15 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours, 0.45 $\mu\text{g/ml}$ at 8 hours, 0.25 $\mu\text{g/ml}$ at 12 hours and below the detection limit at 24 hours. The blood half-life was 4.31 hours. The area under the curve (AUC) was 12.0 $\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$. The urinary excretion of the drug was 55% in 24 hours. HPLC revealed a trace of oxo form in the blood; the percentage of the oxo form increased in the urine. The drug was administered in a daily dose of 600 mg or 300 mg in 3 divided doses to a total of 32 patients, i.e. 20 patients with respiratory tract infections and 12 patients with urinary tract infections for 4 to 14 days to evaluate its clinical efficacy. The clinical results were: excellent in 17 cases, good in 13, fair in 1, and unknown in 1. The success rate was 96.8%. Bacteriologically, marked effect was found, i.e. *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, and *H. influenzae* were eradicated. No noticeable side effects were encountered, nor was found any abnormal laboratory value.