

## AT-2266 に関する臨床的研究

柴 孝也・斉藤 篤・嶋田基五郎・山路武久  
井原裕宜・加地正伸・三枝幹文・宮原 正  
東京慈恵会医科大学第二内科学教室  
上田 泰  
東京慈恵会医科大学

新しい Pyridonecarboxylic acid 系抗菌剤 AT-2266 について、その抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

## 1) 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、*E. coli* に対して NFLX, PPA, NA より優れていた。*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対して NFLX とほぼ同等であったが、MLX, PPA, NA より優れていた。

## 2) 吸収・排泄

AT-2266 200mg 1 回内服使用すると 1 時間後にはピークに達し、平均 1.34  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後 6.40 時間の血中半減期をもって減少し、24 時間後には平均 0.04  $\mu\text{g/ml}$  となった。24 時間までの尿中回収率は平均 69.1% であった。また、Probenecid による影響はほとんど認められなかった。

## 3) 臨床成績

内科領域における諸感染症 16 例に使用し著効 1 例、有効 9 例、やや有効 2 例の結果が得られた。副作用として頭重感 1 例、めまい 1 例、悪心 2 例がみられた。

AT-2266 は大日本製薬(株)総合研究所において新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 系の合成抗菌剤である。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して抗菌作用を示し、その抗菌力は同系統の Nalidixic acid (NA) ならびに Pipemidic acid (PPA) に比べて強い抗菌力を発揮するとされている。また、動物を用いた感染防禦試験においても優れた防禦作用を示すといわれ、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

今回、われわれは AT-2266 の抗菌力、吸収、排泄などについて基礎的検討を行うとともに、内科領域における諸感染症に対する本剤の臨床評価を検討したので、以下にそれらの成績を報告する。

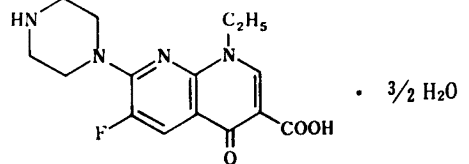
## I. 研究方法ならびに成績

## 1. 抗菌力

## 1) 測定方法

新鮮臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 各々 50 株に対する AT-2266 の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を、日本化学療法学会標準法に従って平板希釈法で測定した。AT-2266 の希釈系列は、100  $\mu\text{g/ml}$  から 0.025  $\mu\text{g/ml}$  までの 2 倍希釈とし、培地は pH 7.2 の Heart infusion 寒天培地を用いた。MIC は、菌液接種後 37°C、24 時間培養後に発

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate

育が完全に阻止された最低濃度とした。なお、同時に Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA), Norfloxacin (NFLX), Miloxacin (MLX) の MIC を測定し、本剤のそれと比較した。また、これら 3 菌種については原液接種時の MIC を測定し、100 倍希釈時と比較し、希釈菌量による影響も併せ検討した。

## 2) 成績

各菌種に対する AT-2266 の抗菌力および他の同系統剤との correlogram は Fig. 2~4 に示すとおりである。*E. coli* 50 株に対する AT-2266 の MIC 分布は 100 倍希釈液接種で全株、0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止された。本剤と他剤の抗菌力の比較を累積曲線ならびに

Fig. 2 Correlogram between AT-2266 and NFLX or PPA  
— *E. coli* 50 strains —

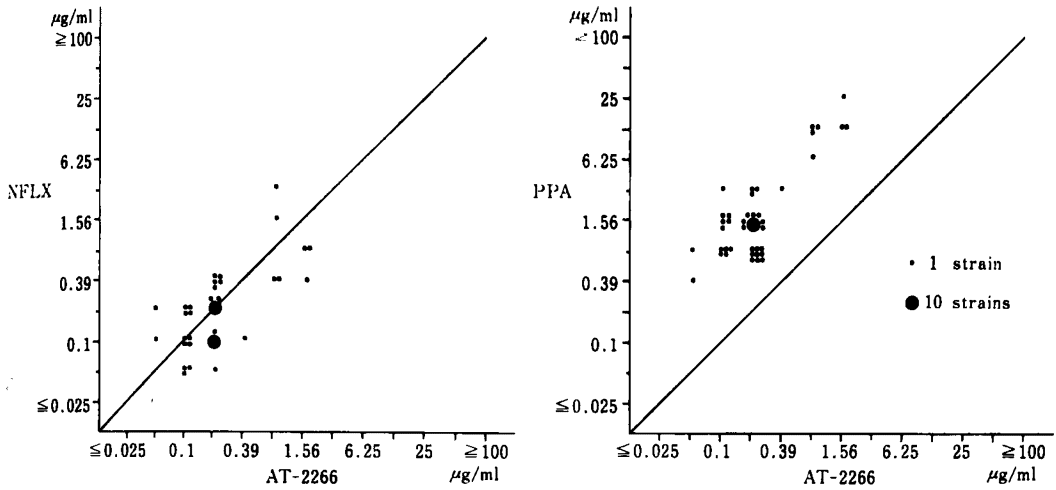
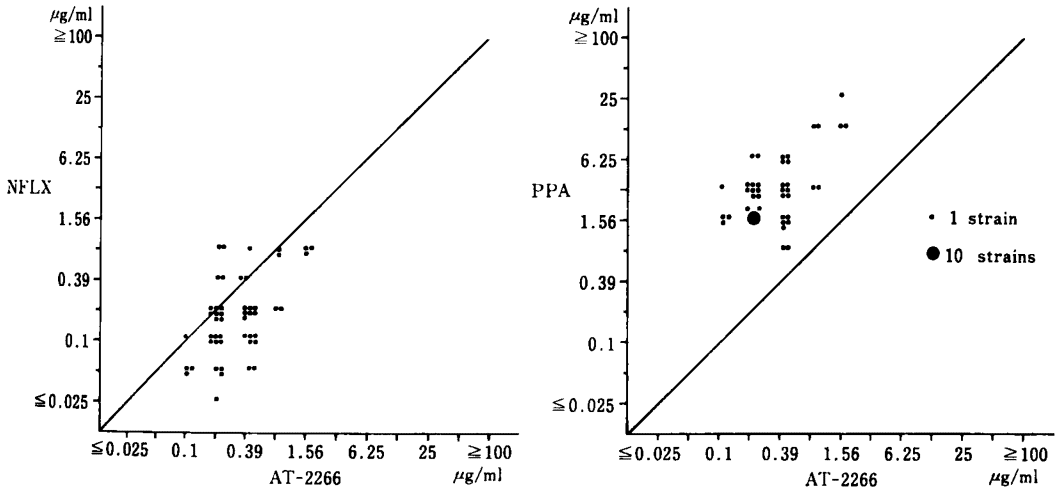


Fig. 3 Correlogram between AT-2266 and NFLX or PPA  
— *K. pneumoniae* 50 strains —



correlogram でみると、本剤は NFLX, MLX, PPA, NA より優れた抗菌力を示した (Fig. 2, 5)。

*K. pneumoniae* 50株に対する MIC は100倍希釈で、50株中43株 (86.0%) が0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止され、全株とも1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止された。他剤との比較では、NFLX より1段階右により、MLX とほぼ同程度、PPA, NA より小さな MIC を示した (Fig. 3, 6)。

*P. aeruginosa* 50株に対する抗菌力は100倍希釈液では0.39  $\mu\text{g/ml}$  にそのピークがあり、すべては0.2~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布していた。他剤との比較では、NFLX

とほぼ同等であるが、MLX, PPA, NA よりは優れた抗菌力を示した (Fig. 4, 7)。

片対数表を用いた感受性累積分布曲線から50% (MIC<sub>50</sub>) および80% (MIC<sub>80</sub>) のMIC値を求め、その比較をTable 1に示した。*E. coli* に対してAT-2266のMIC<sub>50</sub>値およびMIC<sub>80</sub>値は0.05  $\mu\text{g/ml}$ , 0.09  $\mu\text{g/ml}$ で、NFLX, MLX, PPA, NA より低値であった。また、*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対してはNFLX とほぼ同等で、MLX, PPA, NA よりは低値であった。

接種菌量による影響 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対して原液接種と100倍希釈液接種の

Fig. 4 Correlagram between AT-2266 and NFLX or PPA  
—*P. aeruginosa* 50 strains—

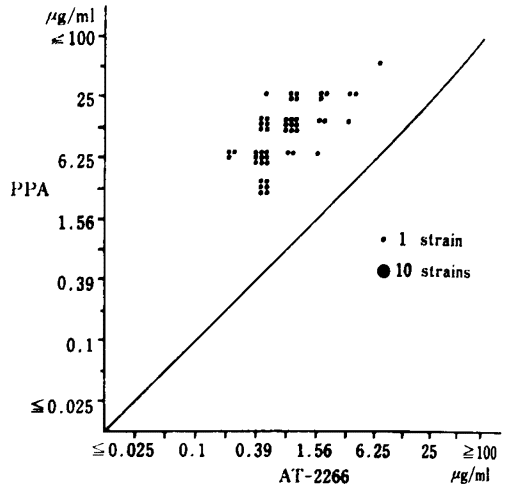
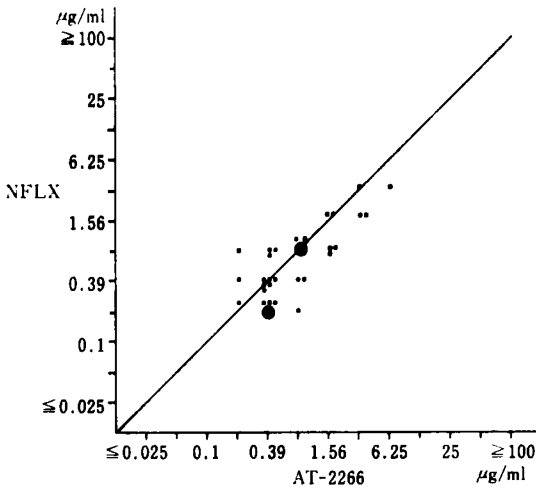
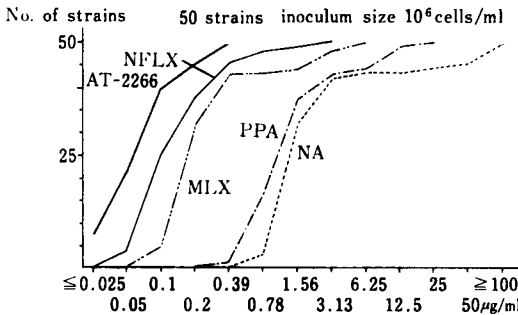
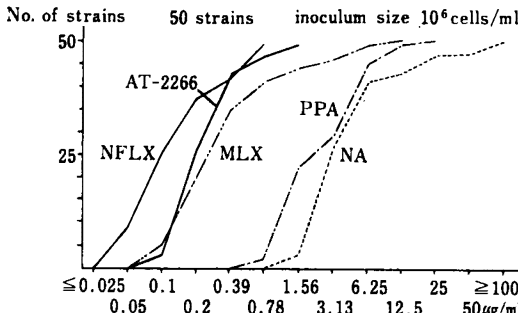


Fig. 5 Susceptibility of *E. coli* to AT-2266



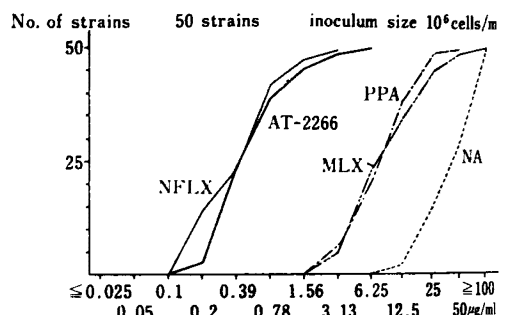
	50 strains inoculum size 10 <sup>6</sup> cells/ml																																
No. of strains	7	15	20	3	5	4	17	17	8	2	1	1	5	27	11	1	3	3	1	15	22	5	1	5	1	1	2	29	10	1	1	1	5
AT-2266	7	15	20	3	5	4	17	17	8	2	1	1	5	27	11	1	3	3	1	15	22	5	1	5	1	1	2	29	10	1	1	1	5
NFLX	4	17	17	8	2	1	1	5	27	11	1	3	3	1	15	22	5	1	5	1	1	2	29	10	1	1	1	5					
MLX	5	27	11	1	3	3	1	15	22	5	1	5	1	1	2	29	10	1	1	5	1	2	29	10	1	1	1	5					
PPA	1	15	22	5	1	5	1	1	2	29	10	1	1	5	1	2	29	10	1	1	5	1	2	29	10	1	1	1	5				
NA	1	2	29	10	1	1	1	5	1	2	29	10	1	1	5	1	2	29	10	1	1	5	1	2	29	10	1	1	1	5			

Fig. 6 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AT-2266



	50 strains inoculum size 10 <sup>6</sup> cells/ml																														
No. of strains	4	22	17	4	3	1	8	12	17	4	8	5	16	9	11	3	2	3	1	2	20	17	6	4	1	3	24	14	2	4	3
AT-2266	4	22	17	4	3	1	8	12	17	4	8	5	16	9	11	3	2	3	1	2	20	17	6	4	1	3	24	14	2	4	3
NFLX	1	8	12	17	4	8	5	16	9	11	3	2	3	1	2	20	17	6	4	1	3	24	14	2	4	3					
MLX	5	16	9	11	3	2	3	1	2	20	17	6	4	1	3	24	14	2	4	3	3	24	14	2	4	3					
PPA	2	20	17	6	4	1	3	24	14	2	4	3	3	24	14	2	4	3	3	24	14	2	4	3							
NA	3	24	14	2	4	3	3	24	14	2	4	3	3	24	14	2	4	3	3	24	14	2	4	3							

Fig. 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AT-2266



	50 strains inoculum size 10 <sup>6</sup> cells/ml																									
No. of strains	3	22	15	6	3	1	15	9	19	5	2	5	18	12	10	4	1	6	15	18	10	1	2	13	15	20
AT-2266	3	22	15	6	3	1	15	9	19	5	2	5	18	12	10	4	1	6	15	18	10	1	2	13	15	20
NFLX	15	9	19	5	2	5	18	12	10	4	1	6	15	18	10	1	2	13	15	20						
MLX	5	18	12	10	4	1	6	15	18	10	1	2	13	15	20											
PPA	6	15	18	10	1	2	13	15	20																	
NA	2	13	15	20																						

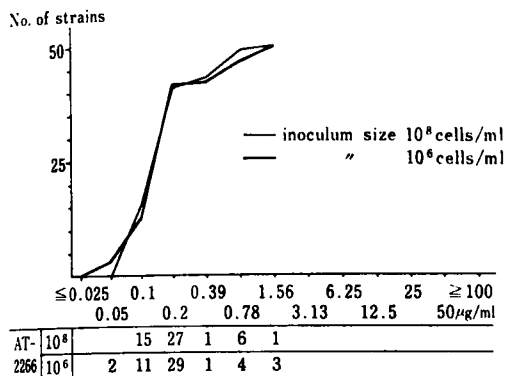
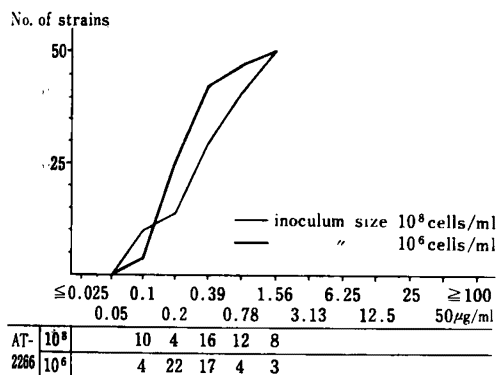
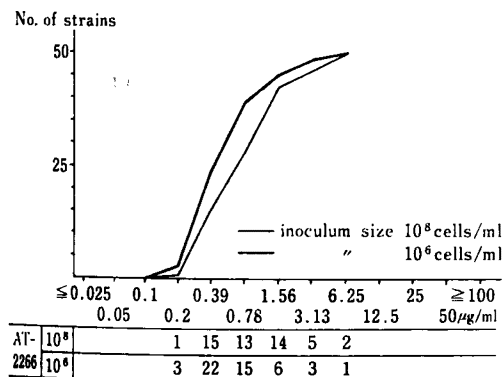
それとの MIC を比較検討した。両者間にほとんど差はみられず、AT-2266 は接種菌量による影響を受けにくいと思われた (Fig. 8, 9, 10)。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

1) 対象ならびに測定方法

a) AT-2266 と Norfloxacin の cross over 試験

健康成人男子志願者 5 例に AT-2266 および NFLX, 各々 200 mg を 1 回絶食時に内服し、内服後 15, 30分, 1, 2, 4, 6, 12, 24 時間に採血し血清中濃度を測定した。志願者は体重 59~66 kg (平均 61.8 ± 3.0 kg) で、年齢は 21 歳 2 例, 23 歳 3 例であった。腎機能は creatinine clearance (Ccr) 値でいずれも 86.0 ml/min 以上であった (Table 2)。

Fig. 8 Susceptibility of *E. coli* to AT-2266Fig. 9 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AT-2266Fig. 10 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AT-2266

血清中濃度測定は bioassay 法により、AT-2266 は *E. coli* Kp 株を、NFLX は *E. coli* NIHJ JC 2 を検定菌とした薄層カップ法を用い、標準曲線はヒト血清希釈によって作製した。尿中濃度については、内服後 0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24 時間の蓄尿により測定し、尿中回収率を求めた。尿中濃度測定は血清中濃度測

Table 1 MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of AT-2266

Organisms (No. of strains)	Drug	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>E. coli</i> (50)	AT-2266	0.05 µg/ml	0.09 µg/ml
	NFLX	0.12	0.24
	MLX	0.17	0.32
	PPA	1.13	2.60
	NA	1.32	2.75
<i>K. pneumoniae</i> (50)	AT-2266	0.19	0.35
	NFLX	0.13	0.34
	MLX	0.27	0.73
	PPA	1.76	3.23
	NA	3.00	6.02
<i>P. aeruginosa</i> (50)	AT-2266	0.39	0.78
	NFLX	0.40	0.70
	MLX	7.60	25.00
	PPA	7.30	13.40
	NA	40.00	—

Table 2 Summary of Healthy Volunteers —AT-2266—

Case	Sex	Age (yrs)	BL (cm)	BW (kg)	Ccr (ml/min)
M. K.	male	23	169	60	121.8
M. K.	male	23	168	59	102.4
M. I.	male	21	170	64	86.0
Y. A.	male	23	176	66	101.5
Y. H.	male	21	168	66	134.4
Mean		22.2	170.2	61.8	109.2
± SD		±1.1	±3.3	±3.0	±19.0

定と同様に AT-2266 は *E. coli* Kp 株を、NFLX は *E. coli* NIHJ JC 2 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。

## b) AT-2266 と Probenecid の併用

Probenecid の AT-2266 の血中濃度および尿中排泄に及ぼす影響を検討する目的で同一被験者 5 例に AT-2266 200 mg 単独使用時と Probenecid 1,000 mg を内服 30 分後に AT-2266 200 mg 使用した時の血清中濃度および尿中回収率を検討した。なお、血清中濃度および尿中回収率の測定は前述した方法によった。

## 2) 成績

## a) AT-2266 と Norfloxacin の cross over 試験

健康成人男子 5 例に AT-2266 ならびに NFLX を各々 200 mg 1 回内服使用した際の血清中濃度の経時的変化を Fig. 11, Table 3 に示した。全経過を通じ AT-

**Table 3 Serum levels of AT-2266**  
Healthy volunteers, cross over (N=5) 200mg, p.o. fasting

	Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		1/4	1/2	1	2	4	6	12	24hr
AT-2266 alone	M. K.	0.03	1.12	0.96	0.79	0.43	0.32	0.13	0.03
	M. K.	0.04	0.76	1.27	1.53	0.69	0.41	0.20	0.04
	M. I.	0.10	0.26	0.96	0.93	0.52	0.38	0.13	0.03
	Y. A.	0.24	1.26	1.53	0.84	0.44	0.29	0.11	0.04
	Y. H.	0.05	0.82	1.95	0.16	0.60	0.22	0.09	0.04
	Mean $\pm$ SD	0.09 $\pm$ 0.09	0.84 $\pm$ 0.39	1.34 $\pm$ 0.42	1.05 $\pm$ 0.30	0.54 $\pm$ 0.11	0.32 $\pm$ 0.08	0.13 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.01
AT-2266 with Probenecid	M. K.	0.68	1.68	2.16	1.26	0.56	0.34	0.11	0.03
	M. K.	0.05	0.32	0.45	0.96	0.98	0.58	0.26	0.10
	M. I.	0.05	0.84	1.23	1.05	0.52	0.31	0.12	0.04
	Y. A.	0.20	0.80	0.89	1.00	0.84	0.46	0.20	0.05
	Y. H.	0.71	1.44	1.35	0.99	0.64	0.34	0.14	0.04
	Mean $\pm$ SD	0.34 $\pm$ 0.33	1.02 $\pm$ 0.54	1.22 $\pm$ 0.63	1.05 $\pm$ 0.12	0.71 $\pm$ 0.20	0.41 $\pm$ 0.11	0.17 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.03
NFLX	M. K.	ND	0.13	0.98	0.88	0.31	0.20	0.04	ND
	M. K.	0.16	0.31	1.10	0.82	0.43	0.19	0.06	ND
	M. I.	0.03	0.32	0.45	0.27	0.14	0.07	0.03	ND
	Y. A.	ND	0.19	0.52	0.66	0.31	0.16	0.04	ND
	Y. H.	0.29	0.68	0.88	0.78	0.34	0.21	0.08	ND
	Mean $\pm$ SD	0.10 $\pm$ 0.21	0.33 $\pm$ 0.21	0.79 $\pm$ 0.29	0.68 $\pm$ 0.24	0.31 $\pm$ 0.11	0.17 $\pm$ 0.06	0.05 $\pm$ 0.02	—

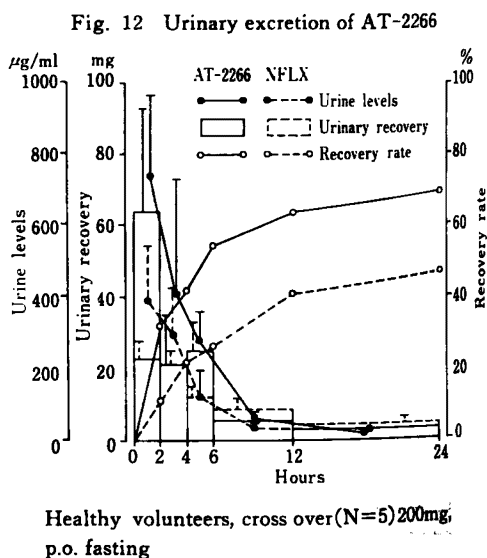
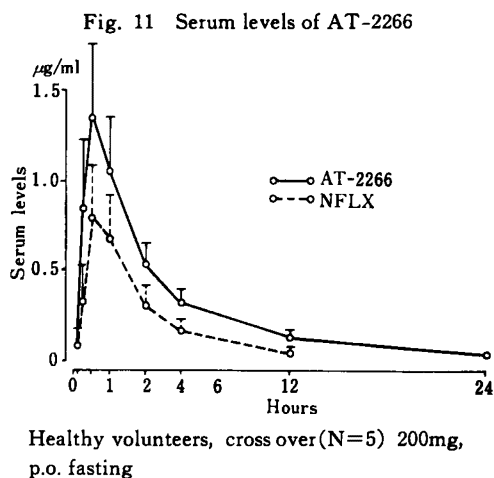
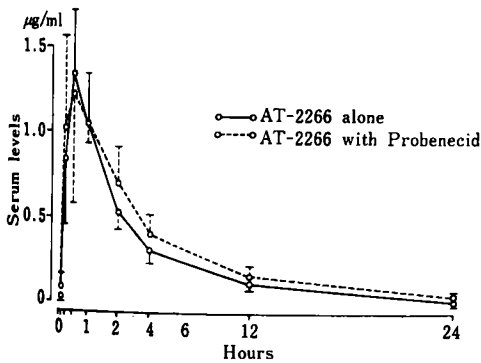


Table 4 Urinary excretion of AT-2266  
Healthy volunteers, cross over (N=5) 200mg, p.o. fasting

	Case	0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~12 h		12~24 h		0~24 h	
		UL ( $\mu\text{g/ml}$ )	UR (mg)	UL ( $\mu\text{g/ml}$ )	UR (mg)	UL ( $\mu\text{g/ml}$ )	UR (mg)	UL ( $\mu\text{g/ml}$ )	UR (mg)	UL ( $\mu\text{g/ml}$ )	UR (mg)	UR (mg)	RR (%)
AT-2266 alone	M. K.	370	62.2	14	4.0	183	23.8	43	19.8	15	9.3	119.1	59.5
	M. K.	515	28.8	184	18.0	219	32.0	90	26.1	38	9.7	114.7	57.3
	M. I.	1,000	48.0	832	38.3	387	20.1	48	14.2	36	14.1	134.7	67.4
	Y. A.	1,025	107.6	440	9.7	258	15.7	62	9.9	32	6.9	156.7	78.4
	Y. H.	700	72.8	576	34.0	348	34.1	40	15.8	13	9.3	165.9	83.0
	Mean $\pm$ SD	739 $\pm$ 232	63.9 $\pm$ 29.5	409 $\pm$ 322	20.8 $\pm$ 14.9	279 $\pm$ 86	25.1 $\pm$ 7.8	57 $\pm$ 21	17.2 $\pm$ 6.1	27 $\pm$ 12	11.2 $\pm$ 2.5	138.2 $\pm$ 22.6	69.1 $\pm$ 11.3
AT-2266 with Probenecid	M. K.	700	54.6	240	31.7	162	23.0	88	37.3	23	17.3	163.9	82.0
	M. K.	101	8.1	124	32.2	102	25.5	104	25.0	79	45.0	135.8	67.9
	M. I.	180	29.5	252	30.7	180	19.4	74	26.8	33	11.6	118.0	59.0
	Y. A.	265	26.5	232	30.6	66	9.9	68	23.8	76	30.4	121.2	60.6
	Y. H.	275	38.0	56	13.7	132	20.6	110	37.6	32	18.7	128.5	64.3
	Mean $\pm$ SD	304 $\pm$ 232	31.3 $\pm$ 17.0	181 $\pm$ 87	27.8 $\pm$ 7.9	128 $\pm$ 46	19.7 $\pm$ 5.9	89 $\pm$ 18	30.1 $\pm$ 6.8	49 $\pm$ 27	24.6 $\pm$ 13.3	133.5 $\pm$ 18.3	66.8 $\pm$ 9.2
NFLX	M. K.	448	29.1	352	21.1	100	11.5	45	28.6	8	6.0	96.4	48.2
	M. K.	502	27.6	410	19.7	239	13.9	87	36.8	36	23.8	121.7	60.8
	M. I.	242	19.4	130	19.5	59	12.4	27	19.3	6	6.1	76.6	38.3
	Y. A.	540	18.9	406	28.4	81	10.2	40	33.3	20	14.7	105.4	52.7
	Y. H.	220	17.6	162	17.0	150	16.8	22	5.8	8	6.0	80.9	40.4
	Mean $\pm$ SD	390 $\pm$ 149	22.5 $\pm$ 5.4	292 $\pm$ 136	21.1 $\pm$ 4.3	126 $\pm$ 72	13.0 $\pm$ 2.5	44 $\pm$ 26	24.8 $\pm$ 12.5	16 $\pm$ 13	11.3 $\pm$ 7.9	96.2 $\pm$ 18.4	48.1 $\pm$ 9.2

UL; Urine Levels  
UR; Urinary Recovery  
RR; Recovery Rate

Fig. 13 Serum levels of AT-2266



Healthy volunteers, cross over (N=5) 100mg,  
p.o. fasting

2266 の血清中濃度は NFLX に比べ高く, AT-2266, NFLX とともに内服 1 時間後にピークに達し, AT-2266 で  $1.34 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ , NFLX で  $0.79 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$  であった。

AT-2266 および NFLX の尿中排泄では内服後 12 時間までに, それぞれ 63.5%, 40.7% が, 24 時間までに 69.1%, 48.1% が回収された (Fig. 12, Table 4)。

#### b) AT-2266 と Probenecid の併用

健康成人男子 5 例に AT-2266 単独ならびに, Probenecid 1,000 mg 併用使用時の血清中濃度の経時的推移は Fig. 13, Table 3 に, また薬動学的パラメーターは Table 5 に示すとおりである。すなわち, AT-2266 単独使用での  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ  $1.34 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.07 \pm 0.55 \text{ hr}$ ,  $6.40 \pm 1.20 \text{ hr}$ ,

Table 5 Pharmacokinetic parameters of AT-2266  
Healthy volunteers, cross over (N=5) 200 mg, p.o. fasting

	Case	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	T <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	T/2 (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (hr· $\mu\text{g/ml}$ )
AT-2266 alone	M. K.	1.18	0.30	7.50	5.99
	M. K.	1.47	1.36	5.33	8.39
	M. I.	0.92	1.74	5.02	5.91
	Y. A.	1.52	0.79	6.52	6.36
	Y. H.	1.63	1.18	7.63	6.67
	Mean ±SD	1.34 ±0.29	1.07 ±0.55	6.40 ±1.20	6.66 ±1.01
AT-2266 with Probenecid	M. K.	2.08	0.86	5.29	7.79
	M. K.	0.94	2.95	8.64	9.68
	M. I.	1.27	1.09	6.27	6.43
	Y. A.	1.06	1.62	6.00	8.15
	Y. H.	1.46	0.57	5.93	7.21
	Mean ±SD	1.37 ±0.45	1.40 ±0.90	6.39 ±1.21	7.85 ±1.21

6.66±1.01 hr· $\mu\text{g/ml}$  で, Probenecid 併用使用時のそれらは, 1.37±0.45  $\mu\text{g/ml}$ , 1.40±0.90 hr, 6.39±1.21 hr, 7.85±1.21 hr· $\mu\text{g/ml}$  であり, AUC<sub>0-∞</sub>で両群間に統計学的有意差が認められた(t検定)。尿中回収率は内服後12時間までで, 単独で63.5%, Probenecid 併用で54.5%, 24時間までで, それぞれ69.1%, 66.8%であり, 統計学的有意差はみられなかった(Fig. 14)。

### 3. 臨床成績

内科領域における一般細菌感染症16例を対象に AT-2266 の臨床効果を検討した。疾患の内訳は呼吸器感染症13例, 尿路感染症3例の計16例である(Table 6)。

年齢分布は19~88歳, 平均54.3歳で男性12例, 女性4例であった。診断名別では, Acute bronchitis 7例, Diffuse panbronchiolitis 2例, Infected bronchiectasis 1例, Infected emphysema 1例, Chronic bronchitis 1例, Pneumonia 1例および Acute cystitis 3例であった。AT-2266 の使用量は1日量 300 mg 2例, 600 mg 14例で使用期間は1~21日間であった。

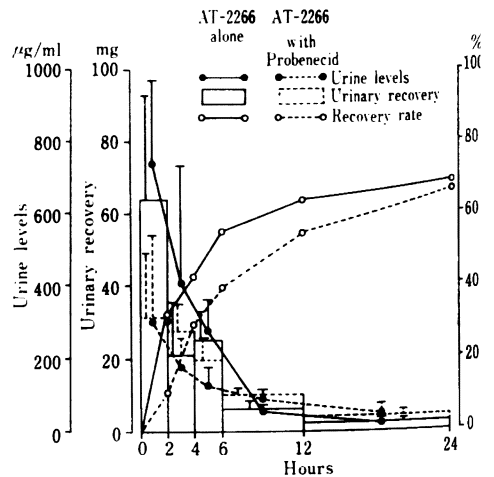
臨床効果を Table 7 に示したが, 評価が行われた Acute bronchitis 5例, Chronic bronchitis, Infected bronchiectasis, Diffuse panbronchiolitis 各1例は有効, Infected emphysema および Pneumonia 各1例はやや有効, Acute cystitis 2例は, 著効1例, 有効1例であり, 全体の有効率は83.3%であった。

細菌学的効果は Table 8 に示すとおりであり, 原因

菌が確認され, しかも本剤使用前後の経過が明らか8例8株の細菌学的効果を見ると, 消失4株, 存続2判定保留2株であり, 消失率は66.7%であった。

臨床的な副作用は4例にみられた。その内容は, 悪感1例, めまい1例, 悪心2例であった。軽度の頭重を訴えた症例3は本剤200mg内服毎に症状を訴えたもので, 症状の軽減もみられたが3日間の使用で中止した軽度の悪心を訴えた2例のうち, 症例13は200mgの

Fig. 14 Urinary excretion of AT-2266



Healthy volunteers, cross over  
(N=5) 100mg, p.o. fasting

Table 6 Clinical studies of AT-2266

No.	Case		Clinical diagnosis	Isolated organisms	Administration			Result		Side effect	Remarks	
	Name	Age			Sex	Daily dose	Duration	Total dose	Clinical			Bacteriological
1	H. S.	38	M	Infected bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	200mg x 3	7 days	4,200 mg	Good	Persisted	Bronchiectasis	
2	M. M.	19	M	Acute bronchitis	ND	200mg x 3				Inevaluable		
3	F. U.	51	F	Acute bronchitis	ND	200mg x 3	3 days	1,600 mg	Good	Inevaluable	Dull head	
4	M. A.	68	M	Diffuse panbronchiolitis	<i>H. parainfluenzae</i>	200mg x 3	14 days	8,400 mg	Good	Eradicated	Chronic otitis media	
5	H. K.	60	M	Acute bronchitis	ND	200mg x 3	7 days	4,200 mg	Good	Inevaluable		
6	H. U.	41	M	Acute bronchitis	Normal flora	200mg x 3	7 days	4,200 mg	Good	Inevaluable		
7	T. K.	88	M	Chronic bronchitis	Normal flora	100mg x 3	7 days	2,100 mg	Good	Inevaluable		
8	M. Y.	35	M	Acute bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i>	200mg x 3	7 days	4,200 mg	Good	Decreased	Hypertension Liver damage	
9	H. Y.	59	M	Infected emphysema	Normal flora	200mg x 3	7 days	4,200 mg	Fair	Inevaluable		
10	M. A.	68	M	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	200mg x 3	4 days	2,400 mg		Inevaluable	Vertigo	
11	M. I.	53	M	Acute bronchitis	Normal flora	200mg x 3				Inevaluable		
12	T. S.	68	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100mg x 3	7 days	2,100 mg	Good	Eradicated	Cerebral infarction	
13	T. Y.	62	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	200mg x 3	11 days	6,600 mg	Excellent	Eradicated	Nausea	
14	S. Y.	32	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	200mg x 3	1 days	600 mg		Inevaluable	Nausea	
15	S. W.	65	M	Acute bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i>	200mg x 3	14 days	8,400 mg	Good	Eradicated	Hypertension	
16	M. N.	62	M	Pneumoniae	ND	200mg x 3	21 days	12,600 mg	Fair	Inevaluable		



Table 7 Clinical effect of AT-2266

Clinical diagnosis	Clinical effect					Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	Inevaluable	
Acute bronchitis		5			2	7
Chronic bronchitis		1				1
Infected bronchiectasis		1				1
Diffuse panbronchiolitis		1			1	2
Infected emphysema			1			1
Pneumonia			1			1
Acute cystitis	1	1			1	3
Total	1	9	2		4	16

Table 8 Bacteriological effect of AT-2266

Isolated organisms	Bacteriological effect			Total
	Eradicated	Persisted	Inevaluable	
<i>H. influenzae</i>		1		1
<i>H. parainfluenzae</i>	2	1		3
<i>P. aeruginosa</i>			1	1
<i>E. coli</i>	2		1	3
Total	4	2	2	8

服毎に症状がみられたが、軽度であったため使用を継続した。症例14の悪心は1日内服後に出現し使用を中止した。症例10は高度のめまいが1日使用量 600 mg で5日目に出現し、使用を中止したところ経口的に症状の軽快が確認された。

本剤使用前後の臨床検査成績は Table 9 に示すとおりである。確認しえた範囲では、本剤の使用による臨床検査値の異常な変動はみられなかった。

## II. 考 察

新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 系の合成抗菌剤である AT-2266 について、その抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床成績を検討した。

AT-2266 はかつて、合成抗菌剤の抗菌力のおよばなかった *P. aeruginosa* やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌にまで抗菌スペクトラムを広げ、多くのグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を発揮するのが特徴とされている。

今回のわれわれの検討でも、AT-2266 の抗菌力は *E. coli* および *K. pneumoniae* に対しては 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下でそれぞれ全株が発育を阻止され、*P. aeruginosa* は 0.2~6.25  $\mu\text{g/ml}$  と幅広い MIC 分布を示し、同時に検討した Norfloxacin とほぼ同等か、それよりすぐれた抗

菌力を示した。50%、80%の発育阻止 MIC 濃度は *E. coli* 0.05, 0.09  $\mu\text{g/ml}$ , *K. pneumoniae* 0.19, 0.35  $\mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* 0.39, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。

以上より本剤は多くの opportunistic pathogens による難治性感染症にも十分な臨床効果を発揮し得るものと期待される。

健康成人に AT-2266 を1回内服使用すると30分後に平均0.84  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後にはピークに達し、平均1.34  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後6.40時間の血中半減期をもって減少し、24時間後には平均0.04  $\mu\text{g/ml}$  となった。この血中濃度は Miloxacin のそれを各ポイントで上まわる値であった。24時間までの尿中回収率は平均69.1%で、Miloxacin のそれは48.1%であった。Probenecid による影響はほとんど認められず、ヒトにおける AT-2266 の腎排泄機序としては、糸球体濾過が主体をなすものと考えられた。

われわれは現在までに内科領域における諸感染症16例に AT-2266 を使用したにすぎないが、著効~有効10例、やや有効2例、無効症例はなく、判定保留4例の臨床成果を得ている。著効、有効症例のなかには、基礎疾患を有する高齢者もみられ、本剤の臨床成果が期待される

Table 9 Laboratory findings before and after AT-2266 administration

No.	Case		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Plat. ( $\times 10^4$ )	S-GOT (mU/ml)	S-GPT (mU/ml)	Al-p (BLu/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	H. S.	B	512	14.6	20.7	18	9	1.9	17.5	1.0
		A	475	13.4	20.4	16	11	2.0	11.7	0.8
2	M.M.	B	511	15.6	17.1					
		A								
3	F.U.	B	448	12.8		20	16	1.9		
		A	427	12.7	45.4	18	15	1.9	11.7	0.7
4	M.A.	B	494	14.3	28.2	14	5	2.2	9.8	0.9
		A	498	14.5	16.2	18	9	2.1	11.6	0.8
5	H.A.	B	482	14.4		18	20	2.4	7.4	1.0
		A	473	14.2		18	15	2.6	11.2	1.0
6	H.U.	B	586	16.9	24.5					
		A	602	17.7	29.4	13	15	2.0	13.5	0.9
7	T.K.	B	383	12.8	11.7	18	9	0.9	14.5	1.3
		A	364	12.4	12.1	17	10	1.5	14.0	1.3
8	M.Y.	B	526	15.8	20.3	48	75	2.3	18.0	0.7
		A	501	15.4	15.4	40	59	1.9	17.0	1.0
9	H.Y.	B	501	15.4	24.9	39	34	2.2	15.0	1.0
		A	459	14.3	18.7	38	35	1.6	14.0	1.0
10	M.A.	B	487	14.3	24.5	20	13	3.0	21.0	0.6
		A								
11	M.I.	B	498	15.4	32.3					
		A								
12	T.S.	B	504	14.8	30.8	17	9		21.9	1.1
		A	480	13.5	34.4	14	13	2.0	18.7	1.0
13	T.Y.	B	417	11.6	30.9	17	9	2.7	15.0	0.8
		A	452	11.9	25.8	15	8	2.3	9.1	0.6
14	S.Y.	B	436	12.4	23.9	13	8	1.1	9.0	0.6
		A								
15	S.W.	B	482	14.6	29.6	17	14	1.5	18.0	1.0
		A	483	14.6	28.2	18	10	1.4	23.0	1.0
16	M.N.	B	419	13.4	39.8	16	10	2.9	11.0	0.7
		A	404	12.8	61.6	12	5	2.6	10.0	0.8

B; before administration

A; after administration

績であった。

副作用としては、自覚的症狀として4症例にみられた。その内容は頭重感1例、めまい1例、悪心2例であったが、本剤継続使用しえた症例もあり、特に重篤なものはいみられなかった。本剤使用前後の臨床検査値の異常な変動も認められなかった。われわれは他に重大な副作用を経験していないが、本剤が合成抗菌剤であることから、同系他剤にみられる副作用については今後とも注意深い観察が必要であろう。

#### 文 献

1) NAKAMURA, S; A. MINAMI, H. KATAE, S. INOUE, J.

YAMAGISHI, Y. TAKASE & M. SHIMIZU. In vitro antibacterial properties of AT-2266, a new pyridone-carboxylic acid. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 23(5): 641~648, 198

- 2) KOUNO, K; M. INOUE & S. MITSUHASHI: In vitro and in vivo antibacterial activity of AT-2266. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 24(1): 78~84, 1983
- 3) NAKAMURA, S; N. KUROBE, S. KASHIMOTO, T. OHUE, Y. TAKASE & M. SHIMIZU: Pharmacokinetics of AT-2266 administered orally to mice, rats, dogs and monkeys. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 24(1): 54~60, 1983
- 4) 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅡ。AT-2266, 大阪, 1983

## A CLINICAL STUDY OF AT-2266

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, TAKEHISA YAMAJI,  
HIRONOBU IHARA, MASANOBU KAJI, MIKIFUMI SAIGUSA and TADASHI MIYAHARA  
The second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine  
YASUSHI UEDA  
The Jikei University School of Medicine

We investigated the antibacterial activity, absorption and excretion, and clinical efficacy of AT-2266, a new pyridone carboxylic acid antimicrobial agent.

The results obtained were as follows.

#### 1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of the drug against clinical isolates, i. e. *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa*, was investigated. AT-2266 was more active against *E. coli* than NFLX, MLX, PPA and NA; it was comparable to NFLX but more active than MLX, PPA and NA against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*.

#### 2) Absorption and excretion

After oral administration of a single dose of 200 mg of AT-2266, the blood level reached a peak concentration having an average of 1.34  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour and decreased gradually with half-life of 6.40 hours to 0.04  $\mu\text{g/ml}$  on the average at 24 hours. The urinary recovery rate within 24 hours was 69.1% on the average. No appreciable effect of probenecid was found.

#### 3) Clinical response

The drug was administered to 16 patients with infections in the field of internal medicine. The clinical response was rated excellent in 1 patient, good in 9 and fair in 2.

Subjective side effects were found in 4 patients.