

AT-2266 の基礎的・臨床的研究

二木芳人・日野二郎・渡辺正俊・中浜 力

川西正泰・松島敏春・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科

Pyridonecarboxylic acid 誘導体の、新合成経口抗菌剤である AT-2266 について基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. 臨床分離の各種保存菌株に対する AT-2266 の抗菌力を NFLX, PPA と比較した結果、すべての検討菌株において本剤の MIC は PPA に勝り、*E. coli*, *Klebsiella* sp. *S. marcescens*, *Proteus* sp. では NFLX とほぼ同等かやや劣る成績であったが、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* および *Acinetobacter* sp. では NFLX より 1~数段階勝る抗菌力を示した。

2. 呼吸器感染症 22 例、尿路感染症 5 例の計 27 例に、本剤 1 回 100~200mg を 1 日 3~4 回食後内服で、5~15 日間使用した結果、効果判定可能な 25 例に対する有効率は、有効 22、やや有効 2、無効 1 で 88.0%であった。

副作用は、1 例に軽度の消化器症状を認めたのみで発現率は 3.7%にすぎなかった。

以上の成績から本剤は、内科領域における各種感染症、特に慢性気道感染症には有用かつ安全な薬剤と考えられた。

AT-2266 は大日本製薬株式会社で開発された、新しい Pyridonecarboxylic acid 誘導体の合成抗菌剤であり、グラム陽性、陰性菌に対し、幅広く勝れた抗菌力を示すとされている¹⁾。また本剤は経口投与後の吸収が良好で、dose dependent に高い血中濃度が得られ、同量の Norfloxacin²⁾ (NFLX) 内服時に比し、約 2 倍近い血中濃度のピーク値が示されている¹⁾。今回われわれは、AT-2266 について基礎的・臨床的検討を行い若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は *S. aureus* 209P JC-1 株, Terajima 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株, および臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* である。MIC は日本化学療法学会標準法に従い、pH 7.2 の Mueller-Hinton agar を用いた平板希釈法により測定し、同時に Pipemidic acid (PPA), NFLX の MIC を測定し比較検討した。

2. 臨床的検討

AT-2266 使用症例は 27 例で、その内訳はびまん性汎細気管支炎 7 例、慢性気管支炎 2 例、肺気腫 1 例、感染性喘息 3 例、気管支拡張症 3 例、その他の呼吸器感染症 6 例、および尿路感染症 5 例である。本剤の使用量は 1

回 100~200 mg の 1 日 3~4 回とし、原則として毎食後内服で 5~15 日間使用した。

効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音等の臨床症状および胸部 X 線所見、赤沈値、白血球数等の検査所見の改善の程度、時期ならびに起炎菌消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。さらに AT-2266 の使用前後の末梢血液、肝・腎機能の変化についても検索した。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 の脚注に標準菌種 4 株の MIC 値を示したが、*S. aureus* の 2 株はいずれも 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株では 0.18 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *E. coli* NIHJ JC-2 株では 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で各々発育阻止が認められた。

臨床分離の *S. aureus* 48 株, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *S. marcescens* 各 50 株, *P. mirabilis* 47 株, Indole positive *Proteus* 25 株, *P. aeruginosa* 48 株, *P. cepacia* 31 株, *Acinetobacter* 45 株の AT-2266, NFLX および PPA に対する感受性分布を Table 1 に示した。いずれも接種菌量は 10^8 cells/ml である。なお、*S. aureus*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* の各菌種は全株喀痰由来のものを用いた。

S. aureus に対する本剤の MIC は 0.39~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、ピークは 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、NFLX とほぼ

同等の優れた抗菌力を示した。

E. coli では全株 1.56 μ g/ml 以下で発育を阻止され、PPA には4段階程度勝るものの、NFLX には1段階劣る成績であった。

Klebsiella, *S. marcescens* に対してはいずれもピークは0.18 μ g/ml と良好な抗菌活性を示し、PPA には3~4段階勝り、NFLX とはほぼ同等の成績であった。

Proteus 属に対しては、AT-2266 の MIC は、*P. mirabilis* では0.18~1.56 μ g/ml、Indole positive *Proteus* では0.1~6.25 μ g/ml に分布を認め、いずれも NFLX

には2段階程度劣る結果であった。

P. aeruginosa 48 株では、1.56 μ g/ml で41株、85.4%、3.13 μ g/ml では全株の発育が阻止され、NFLX と同等の強い抗菌力を示した。

P. cepacia, *Acinetobacter* に対する MIC は各々 1.56~12.5 μ g/ml、0.78~3.13 μ g/ml であり、3剤中最も勝れた抗菌活性を示し、PPA には3~4段階、NFLX にも2段階勝る結果であった。

2. 臨床的検討

AT-2266 使用症例の臨床成績を Table 2 に示した。

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to AT-2266 and related antibacterial agent

Organisms	Drugs	No. of strains	≤ 0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200<
<i>S. aureus</i>	AT-2266	48				3	17	26	2						
	NFLX						9	31	6	2					
	PPA										1	1	30	13	3
<i>E. coli</i>	AT-2266	50		29	12	2	1	6							
	NFLX		9	31	3	4	3								
	PPA						1	39	3		7				
<i>Klebsiella</i>	AT-2266	50	1	4	29	11	3		2						
	NFLX		2	24	18	3	2	1							
	PPA								10	35	2		3		
<i>S. marcescens</i>	AT-2266	50		5	31	6	3	3		1	1				
	NFLX		2	21	11	5	5	2	1	1	2				
	PPA						3	34	5	3	1	2	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	AT-2266	47			5	34	7	1							
	NFLX		22	11	8	5	1								
	PPA									41	3	3			
<i>Proteus</i> Indole positive	AT-2266	25		8	15				1	1					
	NFLX		19	4				1	1						
	PPA							22	1			1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	AT-2266	48	1		5	3	12	20	7						
	NFLX			1	1	8	11	24	3						
	PPA						1		1	6	15	18	7		
<i>P. cepacia</i>	AT-2266	31						2		5	24				
	NFLX								1		4	22	4		
	PPA												3	28	
<i>Acinetobacter</i>	AT-2266	45					15	26	4						
	NFLX							9	18	15	3				
	PPA										2	19	20	4	

S. aureus 209 P JC-1; 0.39 μ g/ml
S. aureus Terajima ; 0.39 μ g/ml

K. pneumoniae ATCC 27736; 0.18 μ g/ml
E. coli NIHJ JC-2; 0.1 μ g/ml

Table 2 Clinical efficacy of AT-2266

Case	Age Sex	Diagnosis	Underline dis. or complication	Isolated Organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effects
						Bacteriological	Clinical	
1 S. S.	64 F	Diffuse panbronchiolitis	Chr. respiratory failure	<i>Klebsiella</i> <i>A. calcoaceticus</i>	100mg × 3 × 14	→ <i>A. calcoaceticus</i>	Fair	—
2 S. S.	65 F	Diffuse panbronchiolitis	Chr. respiratory failure	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	100mg × 3 × 14	→ <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	Good	—
3 T. K.	66 M	Diffuse panbronchiolitis	none	<i>Klebsiella</i>	200mg × 3 × 7	Decreased	Good	—
4 T. K.	66 M	Diffuse panbronchiolitis	none	<i>Klebsiella</i>	100mg × 3 × 7	Persisted	Good	—
5 T. K.	67 M	Diffuse panbronchiolitis	none	<i>Klebsiella</i> <i>E. cloacae</i>	200mg × 3 × 14	→ <i>Klebsiella</i>	Good	—
6 M. F.	50 M	Diffuse panbronchiolitis	Chr. respiratory failure	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 3 × 15	Persisted	Fair	—
7 M. F.	50 M	Diffuse panbronchiolitis	Chr. respiratory failure	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 3 × 7	Eradicated	Good	—
8 T. Y.	57 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	100mg × 3 × 10	→ <i>Klebsiella</i>	Good	—
9 T. Y.	58 M	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	Unknown	200mg × 3 × 7	Unevaluable	Good	—
10 T. H.	23 F	Bronchial asthma with infection	none	Unknown	100mg × 3 × 4 200mg × 3 × 3	Unevaluable	Good	—
11 S. K.	60 M	Bronchial asthma with infection	none	<i>H. parainfluenzae</i> <i>S. marcescens</i>	100mg × 3 × 7	Eradicated	Good	—
12 E. K.	43 M	Bronchial asthma with infection	none	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 3 × 8	Eradicated	Good	—

13	Y. A.	65	M	Pulmonary emphysema	Chr. respiratory failure	<i>H. parainfluenzae</i>	200mg × 3 × 7	Unevaluable	Poor	—
14	T. M.	33	F	Bronchiectasis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	100mg × 3 × 10	Eradicated	Good	—
15	K. H.	58	M	Bronchiectasis	none	<i>H. influenzae</i>	100mg × 4 × 7	Eradicated	Good	—
16	Y. I.	52	M	Bronchiectasis	Old pulmonary tuberculosis	Unknown	100mg × 3 × 5	Unevaluable	Good	anorexia abd. fullness
17	O. F.	52	M	Cystic lung disease with infection	Chr. respiratory failure	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 3 × 11	Persisted	Good	—
18	K. O.	61	F	Mixed infection of meta. lung cancer	Metastatic lung cancer	<i>H. influenzae</i>	100mg × 3 × 7	Eradicated	Good	—
19	Y. K.	64	M	Mixed infection of pul. fibrosis	Pul. fibrosis	Unknown	100mg × 3 × 7	Unevaluable	Good	—
20	J. Y.	64	M	Mixed infection of Pul. aspergillosis	Pul. aspergillosis	<i>H. parahaemolyticus</i>	100mg × 3 × 14	Eradicated	Good	—
21	C. S.	23	M	Acute pharyngitis	Bronchial asthma	Unknown	100mg × 3 × 7	Unevaluable	Good	—
22	M. K.	37	M	Acute pharyngitis	none	Unknown	100mg × 3 × 7	Unevaluable	—	—
23	S. T.	58	F	Acute cystitis	Malignant thymoma	<i>Klebsiella</i>	100mg × 3 × 5	Eradicated	Good	—
24	F. O.	70	F	Acute cystitis	Bronchiectasis	<i>E. coli</i>	100mg × 3 × 7	Eradicated	Good	—
25	M. S.	45	F	Acute cystitis	none	Unknown	100mg × 3 × 5	Unevaluable	—	—
26	U. T.	62	F	Chronic cystitis	Bronchial asthma	<i>E. coli</i>	100mg × 3 × 6	Eradicated	Good	—
27	I. K.	69	M	Chronic cystitis	Viral meningitis	<i>P. aeruginosa</i>	200mg × 3 × 10	Eradicated	Good	—

Table 3 Laboratory findings of

Case	Ht %		Hb g/dl		RBC 10/mm		WBC /mm		EOS %	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 S. S.	26	26.5	8.4	8.5	316	338	3,600	5,300	11	5
2 S. S.	—	—	10.2	10.6	362	377	12,100	9,600	6	6
3 T. K.	39.2	33.9	12.3	10.8	471	402	13,100	7,000	3	5
4 T. K.	34.8	34.9	11.0	11.0	447	446	10,200	7,300	5	1
5 T. K.	43.3	32.4	10.0	9.6	471	451	11,300	6,000	5	4
6 M. F.	—	40.5	—	13.9	—	449	—	6,400	—	1
7 M. F.	42.0	45.9	14.1	15.2	459	500	6,300	6,700	4	3
8 T. Y.	43.0	42.5	14.8	14.6	455	455	10,000	8,900	1	1
9 T. Y.	—	43.0	—	14.5	—	456	—	10,700	—	0
10 T. H.	44.5	35.3	15.3	11.8	471	377	11,300	9,000	0	0
11 S. K.	38.2	36.5	13.0	12.6	371	362	7,900	6,000	2	2
12 E. K.	32.2	32.1	10.4	10.5	357	356	6,900	7,900	1	4
13 Y. A.	38.8	—	13.2	—	467	—	6,600	—	1	—
14 T. M.	36.0	35.6	12.3	12.3	376	382	10,900	9,500	0	1
15 K. H.	43.0	40.2	14.0	13.0	484	449	14,400	8,000	3	2
16 Y. I.	41.0	39.3	14.0	13.3	470	445	5,000	5,300	—	2
17 O. F.	39.1	36.5	12.4	11.4	454	422	10,800	6,900	2	5
18 K. O.	34.7	37.1	11.8	12.0	396	420	6,700	5,100	0	2
19 Y. K.	38.6	38.6	12.7	12.4	398	386	7,000	6,300	6	8
20 J. Y.	39.4	37.6	12.8	12.2	392	371	7,400	5,100	1	1
21 C. S.	44.0	46.4	14.7	15.6	436	461	7,800	5,900	5	—
22 M. K.	39.1	40.8	13.0	13.5	431	442	4,500	4,100	0	3
23 S. T.	27.2	29.2	8.2	9.1	358	369	4,300	4,100	5	11
24 F. O.	45.9	35.2	15.2	12.0	486	380	7,700	5,500	0	0
25 M. S.	33.2	—	11.3	—	378	—	4,800	—	0	—
26 U. T.	38.5	—	12.8	—	405	—	5,000	—	2	—
27 I. K.	29.4	30.0	9.8	9.9	321	316	4,400	5,100	4	4

びまん性汎細気管支炎の7例は、3症例の延7回の感染増悪エピソードに対して使用したものであるが、いずれも6年以上の病歴を有し、T.K.例、M.F.例は各々

Klebsiella, *P. aeruginosa* が常時喀痰中に見られ、S.S.例は近年 *H. influenzae* から *P. aeruginosa* への菌交代期にあると考えられる症例であった。T.K.例は外

patients treated with AT-2266

S-GPT		S-GOT		Al-p		BUN		Creatinine	
i.u.		i.u.		i.u.		mg/dl		mg/dl	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
8	6	13	10	39	40	15	14	0.6	0.6
17	16	25	22	102	109	7	8	0.4	0.5
17	11	16	10	87	72	15	19	0.9	0.7
8	8	9	8	81	72	12	15	0.8	0.7
8	9	10	8	72	63	10	11	0.7	0.8
—	9	—	17	—	24	—	23	—	0.8
16	9	16	7	28	29	12	10	0.7	0.9
9	11	11	10	54	65	12	13	1.0	0.8
11	7	10	12	65	57	13	12	0.8	1.0
11	11	16	11	53	30	11	9	0.8	0.7
22	11	16	12	38	52	16	10	0.9	1.0
19	12	16	19	56	48	17	19	0.9	0.9
10	—	15	—	65	—	17	—	0.8	—
12	7	9	10	47	39	14	14	0.7	0.6
10	11	9	10	44	46	16	18	0.8	0.9
9	5	10	11	53	58	11	9	0.9	0.9
9	12	14	16	41	39	11	12	0.7	0.7
13	14	17	17	43	45	17	21	0.4	0.5
18	17	27	20	70	59	19	17	1.2	1.0
9	10	18	19	52	55	12	13	0.7	0.8
15	18	13	11	59	59	17	15	0.9	0.9
30	29	17	15	67	72	18	14	1.1	1.0
10	14	14	18	91	107	13	14	0.7	1.0
22	—	22	—	59	—	18	—	0.6	—
8	—	10	—	34	—	14	—	0.7	—
11	14	15	13	84	67	16	14	0.6	0.7
17	13	14	12	37	41	15	16	0.6	0.7

来、他の2例は入院中の症例であるが、これらに対して本剤1日300~600mg, 7~15日間使用した。細菌学的にはM.F.例の2度目の投与で *P. aeruginosa* の陰性

化を認めた以外いずれも菌存続を示したが、臨床的には呼吸困難、膿性痰等の自覚症状の軽減、検査成績の改善等を認め、有効5、やや有効2で71.4%の有効率であっ

た。

慢性気管支炎、肺気腫の二次感染増悪および感染性気管支喘息の計6例では、5例で有効、1例で無効の成績であり、細菌学的にも *Klebsiella* の1株が存続したが、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* はいずれも消失した。

気管支拡張症の3例は、2例が *H. influenzae*, 他は起炎菌不明であったが、いずれも本剤1日300~400mg, 5~10日間の投与で菌陰性化、ならびに臨床症状の改善を得て有効であった。症例16の52歳の男子の症例は、内服2日目より軽度の食思不振、腹部膨満感を自覚し本剤の副作用と考えられたが、5日間の内服は継続可能であり、投与終了後症状はすみやかに消失した。

その他、慢性呼吸器疾患の混合感染4例についても、いずれも基礎疾患の重症度は高いと考えられたにもかかわらず、全例有効の優れた臨床効果を得た。さらに急性咽喉炎の1例についても本剤は有効であった。

急性咽喉炎と考え本剤を投与した症例22は、感染症状不明確でありウィルス感染症が強く示唆されたため効果判定からは除外した。

尿路感染症は急性膀胱炎3例、慢性膀胱炎2例の計5例を対象とし、1回100~200mg 1日3回投与で5~10日間使用した。前医で抗生剤投与を受けており、症状の軽減しつつあった症例25を除いて、4例すべてで有効であり、*Klebsiella*, *E. coli*, *P. aeruginosa* の各起炎菌はいずれも投与後陰性化した。

副作用は27例中1例(症例16)で軽度の消化器症状を認めたのみであり、本剤使用前後の臨床検査成績では、症例19, 23で軽度の好酸球増多をみた以外、検査し得た

範囲では、末梢血液ならびに肝・腎機能に異常をみたものはなかった (Table 3)。

なお、症例3, 5でみられる貧血の増強は、脱水の改善もしくは基礎疾患の増悪によるものであり、本剤による副作用とは考えていない。

III. 考 察

AT-2266 は新しく開発された Pyridonecarboxylic acid 誘導体の合成経口抗菌剤であり、既存の同系薬剤に比し、優れた抗菌活性ならびに組織移行性を有すると報告されている¹⁾。

われわれも本剤の抗菌力をPPA, NFLXと比較した結果、PPAには検討した菌株のすべてにおいて勝る抗菌活性を示し、またNFLXに対しては、*E. coli*, *Klebsiella* sp., *S. marcescens*, *Proteus* sp. ではほぼ同等もしくはやや劣る成績を示したが、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* sp. では本剤が1~数段階勝る成績であった。しかしながら、全国集計成績をみた場合、一部のグラム陽性菌に対するMICはやや劣るようであり、*S. pneumoniae* 等では、そのピークは12.5 µg/mlにみられている。

われわれは検討し得なかつたが、本剤100~200mg空腹時内服後の血清中濃度は、NFLXのそれに比し約2倍程度高く、かつ喀痰中あるいは胆汁中移行も良好であると報告されている。これら本剤の体内動態と本剤のMICと考え合わせた場合、従来の同系薬剤の適応外とされていた気道感染症にも本剤は十分な臨床効果が期待し得るものと考えられ、呼吸器感染症例を中心に臨床的検討を行った (Table 4)。

呼吸器感染症例22例中効果判定可能な21例に対するAT-2266の臨床成績は、有効18, やや有効2, 無効1であり有効以上の有効率は85.7%と優れた結果であった。

Table 4 Overall clinical effect of AT-2266

Clinical diagnosis	Number of cases	Clinical effect			efficacy rate(%)
		Good	Fair	Poor	
Diffuse panbronchiolitis	(7)	5	2		71.4
Chronic bronchitis	(2)	2			100
Bronchial asthma with infection	(3)	3			100
Pulmonary emphysema	(1)			1	0
Bronchiectasis	(3)	3			100
Other respiratory tract infections	(5)	5			100
Acute cystitis	(2)	2			100
Chronic cystitis	(2)	2			100
Total	(25)	22	2	1	88.0

Table 5 Clinical efficacy of AT-2266 on RTI classified by causative organisms

Organisms	Number of strains	Clinical efficacy		
		Good	Fair	Poor
<i>Klebsiella</i> sp.	2	2		
<i>H. influenzae</i>	3	3		
<i>Haemophilus</i> sp.	2	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	4	3	1	
Polymicrobial infections	5	4	1	
Unknown	5	5		
Total	21	18	2	1

特に、注射用各種抗生剤を用いても臨床的に難治例の多いびまん性汎細気管支炎あるいは気管支拡張症の感染増悪例に対しても良好な臨床効果を示した。起炎菌別有効率をみても (Table 5), 肺炎桿菌や *H. influenzae* に対しては100%の有効率を示し、さらに *P. aeruginosa* や複数菌感染にも高い有効率を示していた。

尿路感染症についても本剤は効果判定可能の4例すべてに対して有効であり、この結果、全体の有効率は88.0%と高率であった。

副作用は27例中1例で軽度の消化器症状を認めたのみであり、使用前後の臨床検査値でも2例で好酸球増多を認めた以外に肝・腎機能に特に異常はみられず、安全性

も高いものであると考えられた。

以上の成績から、AT-2266は *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌による呼吸器感染症、特に慢性気道感染症あるいは内科領域の尿路感染症に対しては、経口剤として極めて有用性の高い薬剤であると考えられる。

(本試験は57年5月から58年1月にかけて実施した)

文 献

- 1) 第31回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムⅢ。AT-2266, 大阪, 1983
- 2) 副島林造, 二木芳人, 川西正泰, 松島敏春, 田野吉彦, 加藤 収, 矢木 晋, 原 宏紀, 荘田恭聖: AM-715 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-4): 335~342, 1981

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON AT-2266

YOSHIHITO NIKI, JIRO HINO, MASATOSHI WATANABE, CHIKARA NAKAHAMA,
MASAYOSHI KAWANISHI, TOSHIHARU MATSUSHIMA and RINZO SOEJIMA
Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine,
Kawasaki Medical School

Bacteriological and clinical studies of AT-2266, a new pyridonecarboxylic acid derivative, were carried out and the result obtained were as follows.

1. AT-2266 showed far more superior antibacterial activity to that of PPA against all the bacterial strains clinically isolated.

The activity of AT-2266 against *E. coli*, *Klebsiella* sp., *S. marcescens* and *Proteus* sp. were almost equal to that of NFLX, but AT-2266 was more active than NFLX against *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *Acinetobacter* sp..

2. Twenty-two cases with respiratory tract infections and 5 patients with urinary tract infections were given 100-200mg of AT-2266 three or four times a day at a duration of 5-15 days. The efficacy of the drugs was evaluated in 25 cases. It was good in 22 cases, fairly good in 2 cases and poor in 1 case. Side effects were observed in 1 case and it was very slight.

The result obtained suggested that AT-2266 was extremely useful and safe oral antibacterial agent.