

## T-2588 の喀痰内移行および呼吸器感染症に対する使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

経口用エステル型 cephem 系抗生剤 T-2588 のカプセル, 錠剤両剤型を呼吸器感染症患者に投与し, それぞれの剤型につき気道系における体内動態を検討した。また呼吸器感染症を治療し, その薬効・安全性・有用性・忍容性等を両剤において比較検討した。

慢性気道感染症の炎症鎮静期 5 症例に, 両剤を別々の時期に 200 mg 1 回経口投与し, 経時的に plasma, 喀痰内濃度を測定した。カプセルが 4 時間後, 錠剤が 3 時間後に血中濃度が最高となり, その値はカプセルで 2.02  $\mu\text{g/ml}$ , 錠剤で 2.92  $\mu\text{g/ml}$  であり, また, 6 時間後にそれぞれ 1.18  $\mu\text{g/ml}$ , 0.89  $\mu\text{g/ml}$  となり, 錠剤の方がわずかに吸収が良い傾向が示唆された。

喀痰へは血中よりやや遅れて移行するが, 血中の約 1~2% の濃度に移行するものと思われる。しかし測定限界値に達しない程度のサンプルがあり, 明確なことは言えない。

カプセル使用 19 症例から原因菌 7 株が分離され, うち 6 株が消失 (85.7%), 錠剤使用 14 症例から 10 株が分離され, うち 9 株 (90.0%) が消失した。両者間に差はなかった。

臨床効果はカプセル使用群で著効 4, 有効 14, やや有効 1 であり, 有効率 94.7% を得た。また, 錠剤使用群では著効 2, 有効 11, 無効 1 で, 有効率 92.9% を得, 両者に差がなく良い成績であった。

副作用は両剤にみられず, 臨床検査値異常の出現は両群に 2 例ずつみられた。いずれも transaminase の軽微な一過性上昇であり, 特に処置を施すことなく経過した。

T-2588 は富山化学工業 (株) で開発された経口用エステル型 cephem 系抗生剤である。経口投与後腸管から吸収されるが, 吸収と同時に腸管壁のエステラーゼによって T-2525 に加水分解され抗菌力を示すという prodrug である。その構造式を Fig. 1 に示す。

T-2525 はグラム陽性菌, 陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有する。特に呼吸器感染症 (RTI) に関係の深い *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, 等に強く, 更に *E. coli*, *P. mirabilis*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *N. gonorrhoeae*, Indole positive *Proteus* 等にも優れた抗菌力を示し, 各種  $\beta$ -lactamase に対し安定である。T-2588 は腸管より吸収され, 尿中排泄型である。

以上の特徴をふまえて我々は本剤を RTI に投与し, 血中濃度, 喀痰内移行, 臨床効果, 安全性, 有用性, 忍容性等について検討したので報告する。

本剤は開発当初カプセル剤であり, 開発途中から錠剤の検討もなされたため我々はカプセルと錠剤それぞれの体内動態, 薬効等を検討したので, 両者を比較しながら総合的な評価を行なった。

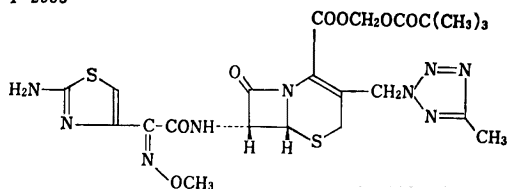
## I. 体内動態

## 1. 目的

T-2588 を投与したときの血中濃度, 喀痰内濃度を経

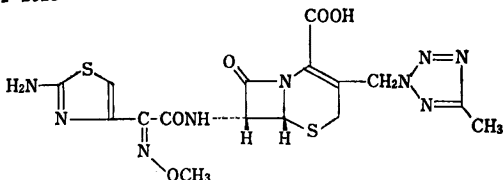
Fig. 1 Structure of T-2588 and T-2525

T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

T-2525



(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

Table 1 Concentration of T-2525 in plasma after administration of 200mg of T-2588

Capsule		0	2	3	4	6	8	10
case	hours							
1		<0.1	0.51	0.28	0.12	<0.1	<0.1	<0.1
2		<0.1	2.0	1.7	1.3	0.40	<0.1*	—
3		<0.1	2.24	3.4	2.2	0.54	0.21*	—
4		<0.1	0.34	0.84	1.67	2.24	0.79	0.28
5		<0.1	0.39	2.98	4.8	2.72	1.21	0.65
Mean		<0.1	1.10	1.84	2.02	1.18	0.44	0.31

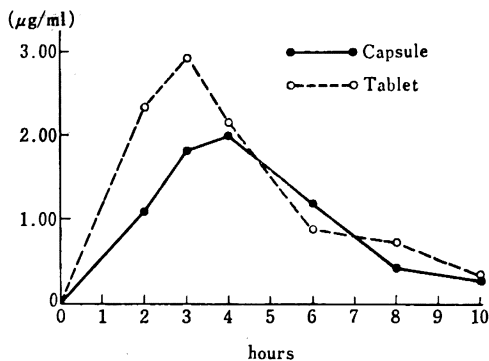
(μg/ml)

\* 7.5hr.

Tablet		0	2	3	4	6	8	10
case	hours							
1		<0.08	0.79	0.45	0.23	<0.08	<0.08	<0.08
2		<0.08	1.9	2.35	1.2	0.22	—	—
3		<0.08	3.1	2.1	1.2	0.19	—	—
4		<0.08	0.72	3.4	3.2	1.3	0.63	0.25
5		<0.08	5.3	6.3	5.0	2.75	1.65	0.83
Mean		<0.08	2.36	2.92	2.17	0.89	0.76	0.36

(μg/ml)

Fig. 2 Concentration of T-2525 in plasma after administration of 200 mg of T-2588



時的に測定し、体内動態を見る。

## 2. 方法および対象

慢性気道感染症の炎症鎮静期5症例(肺線維症 60 歳男性, びまん性汎細気管支炎 26 歳女性, 気管支喘息+気管支拡張症 42 歳男性, びまん性汎細気管支炎 69 歳男性, 肺気腫 69 歳男性)の同一患者にカプセル, 錠剤を別々の時期に 200 mg ずつ 1 回経口投与し, 経時的に plasma, 喀痰を採取し, その T-2525 濃度を測定した。本剤は空腹時よりも食後の血中濃度が高い<sup>1)</sup>ことから, 我々の検討は食後約 60 分に投与することにより行なった。

## 3. 結果 (Table 1, Fig. 2)

カプセル, 錠剤両剤とも 3~4 時間後に血中濃度がピークとなり, カプセルで 2.02 μg/ml, 錠剤で 2.92 μg/ml であった。T 1/2 はカプセル 0.90 hr, 錠剤 0.98 hr と算出されているが<sup>1)</sup>, 6 時間後にそれぞれ 1.18 μg/ml, 0.89 μg/ml を示した。

喀痰へは 0.02 μg/ml の測定限界値以下のものから 0.08 μg/ml まで種々測定されたが, 測定限界値以下のサンプルがやや多く, 明確な移行率などは算定できなかった。

## II. 臨床効果 (Table 2, 3, 4, 5, 6, 7)

### 1. 目的

T-2588 を RTI に投与し, その薬効・安全性・有用性・忍容性等につきカプセル剤と錠剤それぞれを検討し比較する。

### 2. 対象

カプセル: 25 歳から 76 歳までの男性 5 例, 女性 14 例計 19 例で, 急性気管支炎 3 例, 慢性気道感染症の急性増悪 12 例, びまん性汎細気管支炎 2 例, 肺炎 2 例である。慢性気道感染症 12 例のうち基礎疾患を有するものは, 慢性肺気腫 4 例, 気管支喘息 2 例, 肺結核・中葉症候群・気管支拡張症各 1 例である。

錠剤: 16 歳から 68 歳までの男性 7 例, 女性 7 例計 14 例で, 急性気管支炎 4 例, 慢性気道感染症の急性増悪 7 例, びまん性汎細気管支炎 2 例, 肺炎 1 例である。慢

Table 2 Clinical effect of T-2588 (Capsule) on RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	H.K. 25 F	Acute bronchitis	(-)	mg days 100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
2	J.S. 29 F	Acute bronchitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
3	K.K. 53 F	Chronic bronchitis	Asthma bronch.	100×3×7	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
4	M.T. 64 F	Chronic bronchitis	C.P.E.	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
5	F.K. 75 M	Chronic bronchitis	C.P.E.	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
6	M.K. 58 F	Chronic bronchitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
7	T.S. 54 M	Chronic bronchitis	Lung tbc	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
8	E.S. 29 F	Pneumonia	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
9	M.E. 53 F	Chronic bronchitis	Middle lobe syndrome	100×3×14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
10	K.K. 76 M	Chronic bronchitis	C.P.E.	100×3×14	N.F.	N.F.	Good	GOT ↑ GPT ↑
11	F.S. 45 F	Pneumonia	(-)	100×3×7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)
12	S.Y. 25 M	Acute bronchitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
13	C.T. 68 F	Chronic bronchitis	Asthma bronch.	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
14	F.O. 71 F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	100×3×14	<i>H. influenzae</i>	<i>E. aerogenes</i>	Good	GOT ↑ GPT ↑
15	Y.S. 62 M	Chronic bronchitis	C.P.E.	100×3×7	N.F.	<i>Citrobacter</i> <i>P. maltophilia</i>	Good	(-)
16	Y.S. 38 F	Chronic bronchitis	(-)	100×3×7	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> (#)	(-) <i>S. pneumoniae</i> (+)	Good	(-)
17	S.M. 38 F	Chronic bronchitis	(-)	100×3×14	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)
18	K.K. 58 F	Pan bronchiolitis	(-)	100×3×14	N.F.	N.F.	Fair	(-)
19	K.H. 26 F	Pan bronchiolitis	(-)	100×3×7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)

Table 3 Clinical effect of T-2588 (Tablet) on RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	T.A. 31 F	Pneumonia	(-)	mg days 100×3×7	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Excellent	(-)
2	H.A. 39 M	Acute bronchitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Poor	(-)
3	Y.O. 16 M	Acute bronchitis	(-)	100×3×10	N.F.	N.F.	Good	(-)
4	Y.S. 43 F	Acute bronchitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
5	R.S. 31 F	Acute bronchitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
6	Y.Y. 46 F	Chronic bronchitis	Asthma bronch.	100×3×10	N.F.	N.F.	Good	(-)
7	E.A. 45 M	Chronic bronchitis	Asthma bronch. Renal diabetes	100×3×14	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	(-) (-) (-)	Good	GOT↑
8	E.S. 46 F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	100×3×7	<i>E. coli</i>	(-)	Good	(-)
9	H.Y. 42 M	Chronic bronchitis	Asthma bronch.	100×3×14	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> (+)	(-) <i>S. aureus</i> (+)	Good	(-)
10	C.A. 40 M	Chronic bronchitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Excellent	(-)
11	M.S. 36 M	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	100×3×7	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)
12	M.K. 68 M	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	100×3×7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	GOT↑
13	H.H. 56 F	Pan bronchiolitis	(-)	100×3×7	N.F.	N.F.	Good	(-)
14	K.H. 26 F	Pan bronchiolitis	(-)	100×3×7	<i>H. influenzae</i>	(-)	Good	(-)

性気道感染症7例のうち基礎疾患を有するものは、気管支喘息3例、気管支拡張症3例である。

### 3. 投与方法・量・期間

カプセル、錠剤とも1回100mgを1日3回食後60分経口投与した。カプセルでは7日間投与が14例、14日間投与が5例であり、錠剤では7日間10例、10日間2例、14日間2例であった。

### 4. 細菌学的効果

カプセル使用19症例から分離された起炎菌は、*H. influenzae* 5株、*S. aureus* 1株、*S. pneumoniae* 1株、計7株であったが、6株が消失(除菌率85.7%)し、*S. pneumoniae* は減少したにとどまった。

錠剤使用14症例から分離された起炎菌は、*H. influenzae* 3株、*S. pneumoniae* 2株、*S. aureus* 3株、*E.*

*coli* 1株、*S. pyogenes* 1株、計10株であったが、9株が消失(除菌率90.0%)し、*S. aureus* の1株は存続した。

### 5. 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を本剤投与前、3日後、7日後、14日後に観察し、以下の基準にもとづき判定した。

著効：起炎菌が3日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が3日以内に著明改善し、CRP、WBC、ESRなどの臨床検査値が3日以内に著明に改善したもの。

有効：起炎菌が7日以内に消失するか、著明に減少し、臨床症状および臨床検査値が7日以内に改善するか、14日以内に正常に戻ったもの。

やや有効：起炎菌の減少が認められても、14日たっ

Table 4 Bacteriological effect of T-2588 on RTI

Capsule	Eradicated	No change	Changed
<i>H. influenzae</i>	4		1 ( <i>E. aerogenes</i> )
<i>S. aureus</i>	1		
<i>S. pneumoniae</i>		1	
N.F.			2 ( <i>Citrobacter</i> <i>P. maltophilia</i> )
Total	5	1	3
Eradication ratio = $\frac{6}{7} = 85.7\%$			

Tablet	Eradicated	No change	Changed
<i>H. influenzae</i>	3		
<i>S. pneumoniae</i>	2		
<i>S. aureus</i>	2	1	
<i>E. coli</i>	1		
<i>S. pyogenes</i>	1		
Total	9	1	0
Eradication ratio = $\frac{9}{10} = 90.0\%$			

Table 5 Clinical effect of T-2588 on RTI

Capsule	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	1	1		
Acute bronchitis	1	2		
Chronic bronchitis	1	11		
Pan bronchiolitis	1		1	
Total	4	14	1	
Efficiency = $\frac{18}{19} = 94.7\%$				

Tablet	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	1			
Acute bronchitis		3		1
Chronic bronchitis	1	6		
Pan bronchiolitis		2		
Total	2	11		1
Efficiency = $\frac{13}{14} = 92.9\%$				

Table 6-1 Laboratory findings before and after administration of T-2588 (capsule)

No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	EO (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR (mm/60min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	420	5,600	13.4	0	31.2	9	-	11	12	5.1	11	0.5
	454	7,000	14.0	0	23.4	6	-	7	13	4.6	12	0.5
2	450	9,200	13.6	0	25.9	12	+3	17	8	5.2	9.5	0.4
	466	5,700	13.7	0	19.7	10	-	16	11	4.9	10.1	0.4
3	438	7,800	13.9	1	28.4	10	+1	22	24	8.3	15.1	0.6
	477	5,000	14.6	0	21.5	35	-	20	21	6.8	13.6	0.6
4	384	6,800	12.8	5	29.9	23	-	29	17	4.2	13.3	0.6
	399	4,600	13.3	0	21.6	6	-	24	16	5.1	14.1	0.6
5	534	10,900	16.8	1	26.8	21	+6	14	19	6.3	18.5	0.9
	490	5,200	15.8	1	18.9	7	-	17	23	4.8	18.4	0.9
6	428	4,100	12.9	3	18.8	12	-	21	11	5.4	16.8	0.8
	430	3,800	12.5	0	24.1	18	-	20	16	5.6	20.5	0.8
7	465	5,900	15.0	0	17.1	2	-	26	19	5.4	14.5	0.9
	482	6,300	15.3	1	24.7	3	-	15	17	5.9	13.3	0.9
8	460	6,600	13.0	0	26.5	6	+2	18	15	7.0	9.4	0.4
	468	4,600	13.6	1	23.4	4	-	16	14	7.0	9.5	0.4
9	405	6,200	12.0	2	23.1	6	+2	22	13	5.7	22.2	0.9
	405	7,300	11.8	2	22.8	6	-	23	16	6.0	20.5	0.9
10	420	13,100	12.8	0	37.8	78	+3	18	13	9.7	23.6	0.9
	455	6,400	14.0	0	23.1	42	-	42	40	7.2	22.8	0.9

Table 6-2 Laboratory findings before and after administration of T-2588 (capsule)

No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	EO (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR (mm/60min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
11	438	6,600	13.8	0	25.2	12	+2	18	17	5.6	12.8	0.9
	452	10,100	13.7	1	37.9	8	-	17	16	5.5	13.7	0.9
12	497	3,200	14.8	0	13.4	1	+1	23	14	3.9	17.2	0.8
	471	3,500	13.3	0	20.9	2	-	19	19	4.2	16.1	0.8
13	475	6,700	13.7	5	47.6	17	-	33	37	16.1	14.1	0.8
	464	6,900	13.2	1	47.3	2	-	16	18	12.0	13.9	0.8
14	408	5,200	12.9	0	23.6	17	+1	29	15	7.2	22.6	0.9
	400	4,300	12.8	0	20.1	2	-	59	32	7.0	20.3	0.7
15	523	6,700	16.0	0	43.2	8	+1	16	14	5.1	23.0	1.0
	485	5,600	14.8	1	33.5	10	-	23	13	6.0	25.0	1.0
16	408	5,400	12.6	0	34.4	16	+2	48	11	7.4	17.9	0.7
	414	4,900	12.5	1	35.3	5	-	15	13	5.7	18.3	0.7
17	434	6,700	12.5	1	26.5	12	+1	19	12	5.0	15.0	1.1
	441	5,400	12.5	1	30.6	4	-	18	13	4.0	16.7	0.7
18	475	5,100	14.0	4	25.2	21	-	18	18	8.3	18.3	0.9
	452	6,200	13.2	0	33.3	2	-	21	18	8.1	20.2	0.8
19	488	10,900	14.2	0	37.9	13	+2	30	13	7.4	13.7	0.9
	460	6,700	13.6	0	34.4	4	-	26	12	6.1	12.1	0.7

Table 7-1 Laboratory findings before and after administration of T-2588 (tablet)

No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ho (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR (mm/60min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	457	9,400	13.6	3	28.2	40	+2	15	8	6.5	6	0.6
	460	5,600	13.8	2	27.1	8	-	16	10	6.6	7	0.6
2	502	7,300	16.2	1	29.4	3	+2	19	16	6.8	13.1	0.9
	495	8,000	16.1	1	26.1	4	-	20	28	7.1	15.2	0.9
3	578	10,200	16.9	4	19.5	8	+2	21	21	11.6	11.6	0.9
	565	7,600	16.6	0	30.8	12	-	18	20	11.9	12.4	0.9
4	451	9,700	13.1	1	32.7	41	+3	21	18	4.6	13.6	0.5
	450	6,000	13.6	0	31.8	5	-	20	19	4.8	12.8	0.5
5	418	6,800	12.3	2	17.4	5	+2	27	52	4.4	12.3	0.8
	441	5,800	13.1	0	16.3	3	-	29	43	5.8	13.1	0.8
6	454	8,600	8.8	0	38.2	15	+3	24	29	4.3	16.5	0.8
	453	6,000	8.8	0	39.2	7	-	20	20	4.6	16.3	0.8
7	530	8,900	15.9	3	49.0	10	+1	21	31	5.2	13.0	1.2
	570	9,200	17.0	2	40.1	10	-	42	47	5.5	16.7	1.0
8	450	8,100	14.0	3	25.2	6	+1	29	17	5.8	16.4	0.8
	430	6,400	14.0	2	26.0	7	-	29	27	6.7	13.7	0.8
9	468	10,800	13.4	0	24.5	61	+3	26	37	6.5	12.8	0.6
	542	8,500	15.7	0	27.2	40	-	25	25	6.6	13.5	0.6
10	550	5,000	17.1	0	16.0	1	+1	24	21	29.3	12.0	0.8
	539	6,200	16.2	0	18.7	1	-	18	15	38.8	11.3	0.9



Table 7-2. Laboratory findings before and after administration of T-2588 (tablet)

No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Eo (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	ESR (mm/60min)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
11	462	2,800	14.5	0	20.7	3	-	21	13	4.6	13.6	0.9
	449	3,500	14.3	0	19.5	7	-	17	12	3.9	12.8	0.9
12	478	4,300	14.6	2	24.7	7	+2	28	17	6.4	23.1	1.2
	463	6,400	14.1	0	24.9	7	+2	50	23	4.8	22.1	1.2
13	448	6,100	13.9	1	35.8	7	+1	23	17	16.3	13.1	0.9
	454	7,300	14.4	0	35.6			19	26	16.6	14.3	0.9
14	514	10,900	15.4	0	31.9	31	+2	28	10	5.8	13.1	0.7
	469	6,600	13.9	0	32.2	34	-	29	11	5.6	12.9	0.7

ても消失せず、14日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効：14日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたもの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

#### 6. 臨床効果

カプセル使用群で著効4例、有効14例、やや有効1例であった（有効率94.7%）。

錠剤使用群で著効2例、有効11例、無効1例であった（有効率92.9%）。

#### III. 副作用

カプセル、錠剤両群共に副作用はみられなかった。臨床検査異常の出現は両群に2例ずつみられ、いずれもtransaminaseの軽微な一過性上昇であった。

#### IV. 考察

T-2588の吸収は、腸管から効率良くなされるが、食後の方が空腹時に比べやや遅く、血中ピークは3~4時間後にあるが、ピーク値は空腹時に比べやや高い。これはカプセル、錠剤共に類似した値を示すが、錠剤がわずかに吸収が良いと思われる。

経ロセフェム剤の喀痰内移行は注射用セフェム剤と同じで、血中ピーク値の1~2%程度とされる。喀痰内濃度ピーク値を血中濃度ピーク値で除した気道内移行率は我々の検討ではlatamoxef (LMOX) で1.65%<sup>2)</sup>、cefoperazone (CPZ) で1.10%<sup>3)</sup>、aztreonam (AZT) で1.68%<sup>4)</sup>、flomoxef sodium (FMOX) で2.5%<sup>5)</sup>であり、経ロセフェム剤のcefixime (CFIX)<sup>6)</sup>では3.6%であった。T-2588もほぼCFIXに近似したものと考えられるが、今回の検討ではカプセル、錠剤とも測定限界の0.02  $\mu\text{g}/\text{ml}$  前後のものが多く、喀痰内濃度の明確な推移を示すことができなかった。しかしピーク値であろうと推定される投与後3~6時間に出現した0.04~0.08  $\mu\text{g}/\text{ml}$  等の値から推定し、血中ピーク値の2%前後に達するものと思われる。したがって気道内における動態は他の経ロ・注射両セフェム剤とほぼ同様の動きを示すものと推定される。

細菌学的効果は幅広く、RTIにかかわる多くの菌種を凌駕するが、我々の成績でも除菌率はカプセルで85.7%、錠剤で90.0%であった。合計すると15/17=88.2%と高率を示した。新薬シンポジウムの成績で細菌学的効果は、*S. pneumoniae* 93.5%、*H. influenzae* 86.0%、*K. pneumoniae* 66.7%と高かったが、*S. aureus* 50.0%、*B. catarrhalis* 40.0%、*P. aeruginosa* 33.3%とやや低値であった。従って*S. aureus*、*B. catarrhalis*、*P. aeruginosa*の感染症については更に検討を要するものの、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*K. pneumoniae*の

感染症については十分期待してよい。

臨床効果はカプセル 94.7%, 錠剤 92.9%, 両者合わせて 31/33=93.9% と高値を示した。体内動態から類推し予想したよりはるかに高い有効率が得られたことの理由は不明であるが、気道内に長時間存在すること、抗菌力が強いことなどが考えられる。

新薬シンボジウムの成績でみると、1日 300 mg 投与群での有効率は、上気道感染症 88.5%, 肺炎・肺化膿症 83.3%, 下気道感染症 75.8% と良好であった。特に慢性気道感染症の急性増悪時に対する効果はかなり良い成績であることは注目に値する。

我々の行なった T-2588 のカプセルと錠剤では吸・排、細菌学的効果、臨床効果共に差はなく、いずれの剤型でも良いが、投与量は RTI には 1回 100 mg, 1日 3回が良いと考える。重症例には 1回 200 mg, 1日 600 mg が適当と考える。投与時期は食後 60 分が良い。

副作用発症件数は少なく、我々のカプセル、錠剤合わせた 33 例に 1 例も見られなかった。1,650 例の検討では下痢、食欲不振などの消化器症状が合わせて 38 件とわずかであり、アレルギー症状の発疹、皮疹は合わせて 4 例と少ないものであり、全体として 3.1% の副作用発現率は本剤の安全性が高いことを示すものである<sup>1)</sup>。

我々はカプセル、錠剤それぞれ 2 例の臨床検査値異常

の出現を経験したが、新薬シンボジウムの成績で GOT 上昇 0.6%, GPT 上昇 1.1%, GOT・GPT 上昇 2.0%, 好酸球増多 0.9% と異常出現もわずかであり、安全性は更に確かめられた。

したがって本剤の有用性は高く、RTI に対しても十分用いられるべき薬剤であると考ええる。

忍容性に関しても、カプセル、錠剤共に内服することに抵抗を示したものはなく、使用しやすい薬剤との印象が強かった。

以上から T-2588 は有効性・安全性・有用性の高い経口セフェム剤であり、忍容性もあると考えられる。

#### 文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンボジウム, T-2588, 東京, 1985
- 2) 林 泉: 未発表データ
- 3) 林 泉: 気道感染症における Cefoperazone の体内動態と臨床。Today's Therapy 29: 1~5, 1983
- 4) 林 泉, 阿部達也: Azthreonam の気道内動態および呼吸器感染症に対する使用経験。Chemotherapy 33 (S-1): 289~299, 1985
- 5) 林 泉: 未発表データ
- 6) 林 泉: Cefixime (CFIX) の血中・喀痰内移行および呼吸器感染症に対する臨床効果。Chemotherapy 33 (S-6): 253~267, 1985

## PLASMA AND SPUTUM CONCENTRATION AND CLINICAL RESULTS OF T-2588 ON RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Pharmacokinetic studies of T-2588, a new oral cephem, were carried out and its therapeutic efficacy on respiratory tract infections (RTIs) was evaluated.

A cross-over estimation of plasma- and sputum concentrations was made by administration 60 minutes after breakfast of capsule or tablet, containing two hundreds mg each of T-2588, to five patients with chronic pulmonary diseases. Plasma concentrations reached 2.02 or 2.92  $\mu\text{g/ml}$  maximally three to four hours after taking capsule or tablet and remained at 1.18 or 0.89  $\mu\text{g/ml}$  until six hours after the administration.

Estimated concentrations of the drug in the sputa ranged from 0.02 or below to 0.08  $\mu\text{g/ml}$ , although time-related process of transfer into the sputum could not be succeeded to demonstrate clearly.

A capsule containing one hundred mg of T-2588 was administered orally two or three times a day to 19 patients with RTI and a tablet containing the same amount of the drug to 14 patients.

Six out of seven potential pathogens, which had been isolated from the patients before the treatment with the capsule, were eradicated with a eradication rate of 85.7%, while nine out of ten were eradicated by the treatment with tablet with a rate of 90.0%. Thus, there was no difference in eradicated rates between the patients treated with capsule and those with tablet and a total eradication rate of 88.2% was obtained.

The clinical responses to the treatment with the capsule in a total of 19 patients were excellent in four, good in 14 patients and fair in one patient (efficacy rate: 94.7%), while those with tablet in a total 14 patients were excellent in two, good in 11 patients and poor in one patient (efficacy rate: 92.9%).

Thus, there was no difference in efficacy rate between the treatment groups with capsule and with tablet, and a total efficacy rate was 93.9%. No side effect was observed. A very slight degree of elevation of serum transaminases occurred in two patients.

From the results mentioned above, it is concluded that T-2588 is an effective and useful oral cephem antibiotic in treatment of RTI.