

T-2588 にかんする基礎的・臨床的研究

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田基五郎・山路武久・北条敏夫

加地正伸・奥田新一郎・南雲久美子・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

松本文夫・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校附属病院感染科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

T-2588 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*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* spp., *E. cloacae* に対する抗菌力は、cefaclor (CCL), cephalixin (CEX) よりすぐれており、*S. aureus* においては、CCL, CEX とほぼ同等であった。また、CEZ の MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株に対する T-2525 の抗菌力は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* のいずれにおいても CCL, CEX よりすぐれたものであった。

2. 吸収・排泄

健康成人志願者 5 名に対して食後 30 分に T-2588 1 回 100 mg カプセル内服使用した際の血中濃度は 2 時間後に最高値 1.0 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、200 mg カプセルでは 3 時間後に 1.43 $\mu\text{g/ml}$ 、また、200 mg 錠剤では 4 時間後に 1.68 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。尿中には、内服 2~4 時間後にそれぞれ 55.4 $\mu\text{g/ml}$, 138.0 $\mu\text{g/ml}$, 144.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、8 時間累積尿中回収率はそれぞれ 25.1%, 26.1%, 27.3% であった。

3. 臨床成績

呼吸器感染症および尿路感染症の計 10 例に T-2588 を使用した結果、著効 3 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 1 例の成績が得られた。

全例に自・他覚的な副作用は認められなかったが、GPT の軽度上昇が 1 例にみられた。

T-2588 は富山化学工業(株)で開発された新しい経口用エステル型 cephem 系抗生剤である。本剤は内服されたのち上部腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する T-2525 に速やかに加水分解される、いわゆる prodrug である。T-2525 は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *H. influenzae* をはじめ、従来の経口剤に感受性の低い *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus* spp., および *Serratia* に対しても強い抗菌力を示すことを特徴としている。

今回われわれは T-2588 にかんする抗菌力、吸収・排泄などについて基礎的検討を行なうとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、それらの成績を以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象ならびに測定方法

臨床分離菌株に対する T-2525 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法による平板希釈法にて測定した。検討した菌株は以下のとおりである。

1) 慈恵医大株：慈恵医大病院において検出された *E. coli*, *Klebsiella* spp. 各 50 株, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus* spp. 各 25 株。

2) 神奈川県衛生看護専門学校附属病院において検出された *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* 各 25 株、さらに cefazolin (CEZ) の MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の *E. coli* 23 株, *K. pneumoniae* 14 株, *P. mirabilis* 16 株である。

なお、接種菌量はブイヨンに 1 夜培養した菌液の 100 倍希釈液 1 白金耳であり、37°C、24 時間培養後に発育が完全に阻止された最低濃度を MIC とした。その際、慈

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to T-2525 (Jikei strain)

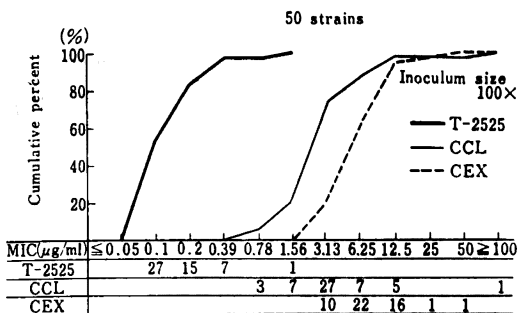


Fig. 3 Susceptibility of *Klebsiella* spp. to T-2525 (Jikei strain)

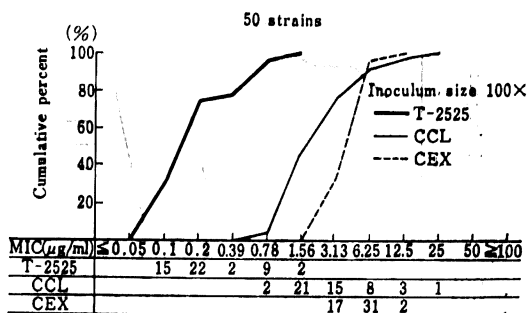


Fig. 2 Correlogram between T-2525 and CCL or CEX (Jikei strain)

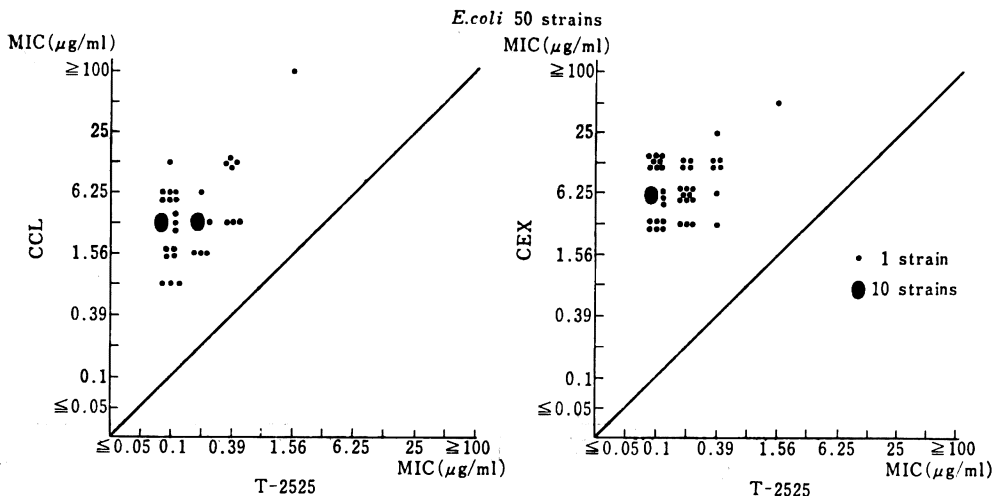


Fig. 4 Correlogram between T-2525 and CCL or CEX (Jikei strain)

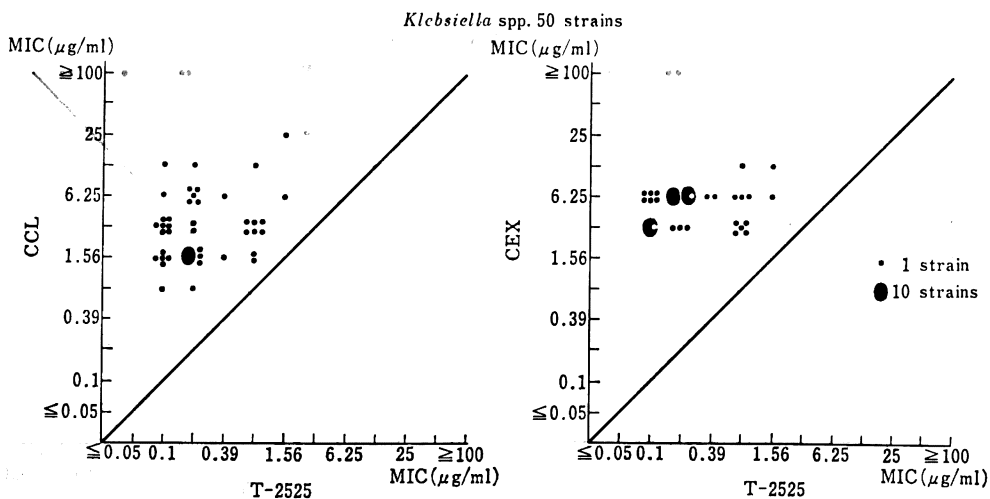


Fig. 5 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to T-2525 (Jikei strain)

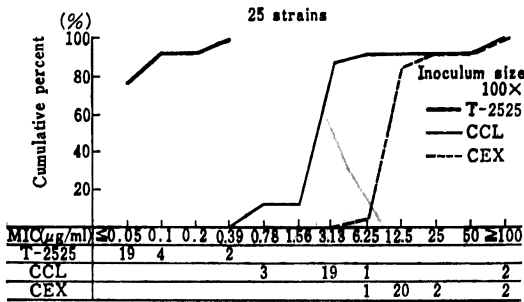


Fig. 7 Susceptibility of Indole (+) *Proteus* spp. to T-2525 (Jikei strain)

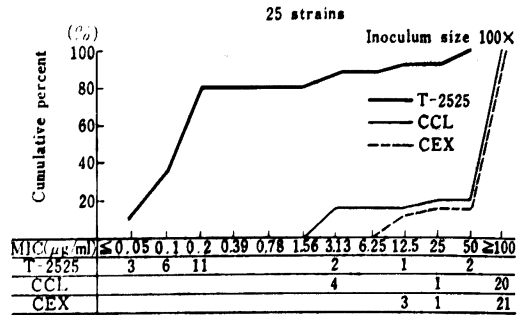


Fig. 6 Correlogram between T-2525 and CCL or CEX (Jikei strain)

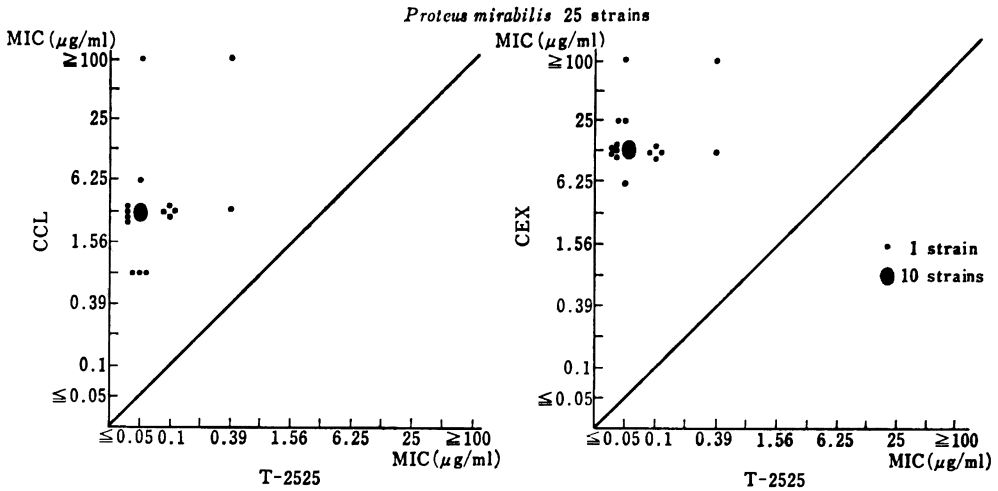


Fig. 8 Correlogram between T-2525 and CCL or CEX (Jikei strain)

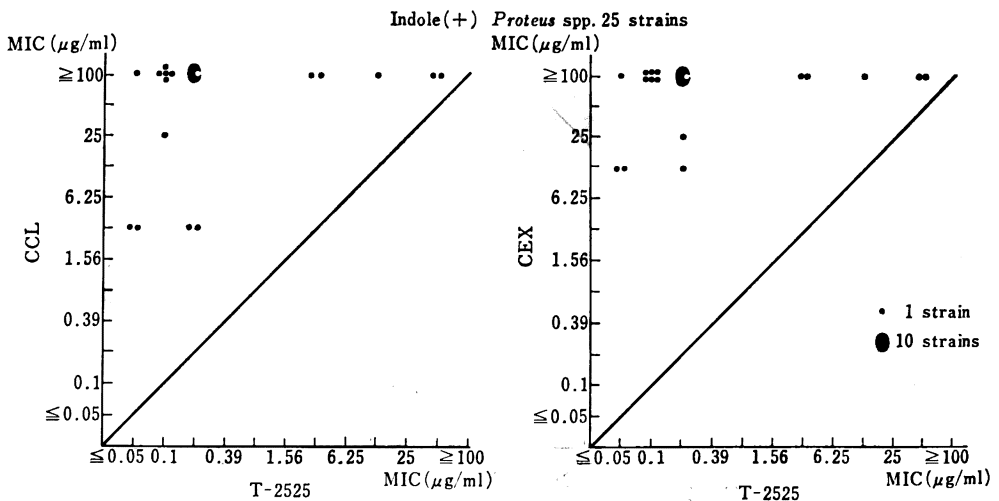


Fig. 9 Susceptibility of *S. aureus* to T-2525 (Kanagawa strain)

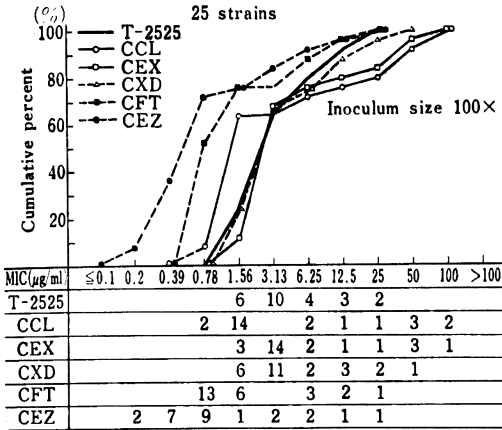


Fig. 12 Susceptibility of *P. mirabilis* to T-2525 (Kanagawa strain)

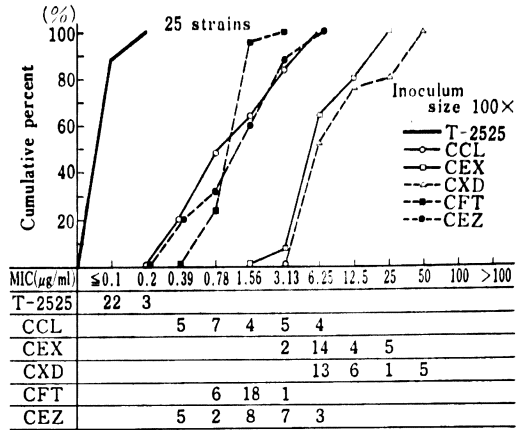


Fig. 10 Susceptibility of *E. coli* to T-2525 (Kanagawa strain)

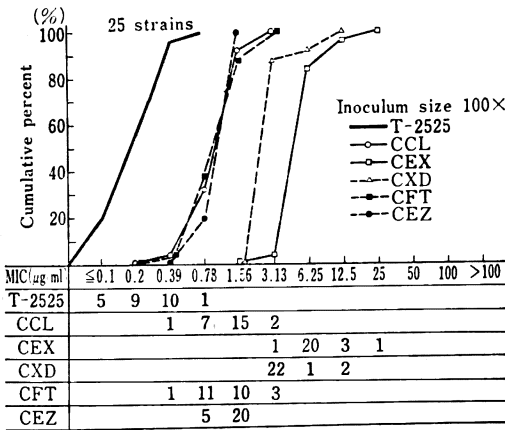


Fig. 13 Susceptibility of *E. cloacae* to T-2525 (Kanagawa strain)

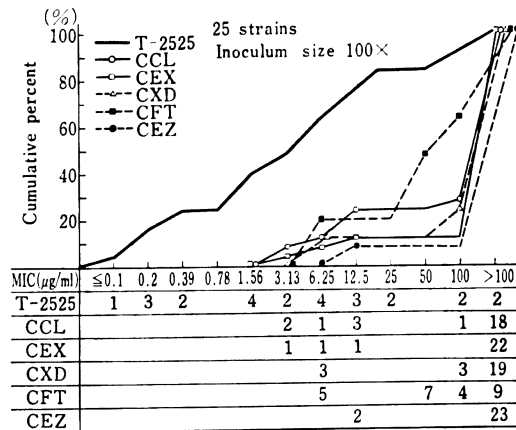


Fig. 11 Susceptibility of *K. pneumoniae* to T-2525 (Kanagawa strain)

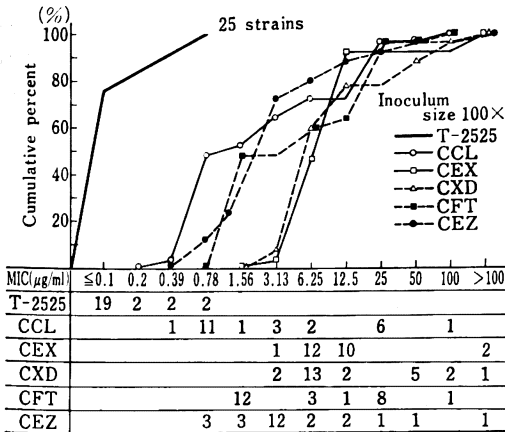


Fig. 14 Susceptibility of cefazolin-resistant *E. coli* to T-2525 (Kanagawa strain)

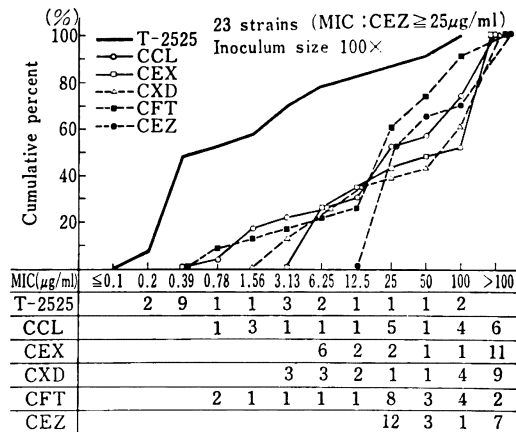


Fig. 15 Susceptibility of cefazolin-resistant *K. pneumoniae* to T-2525 (Kanagawa strain)

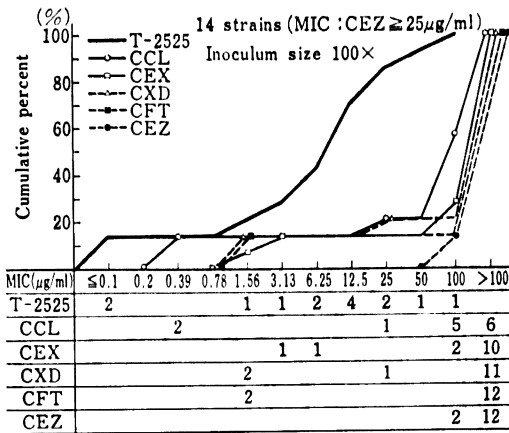
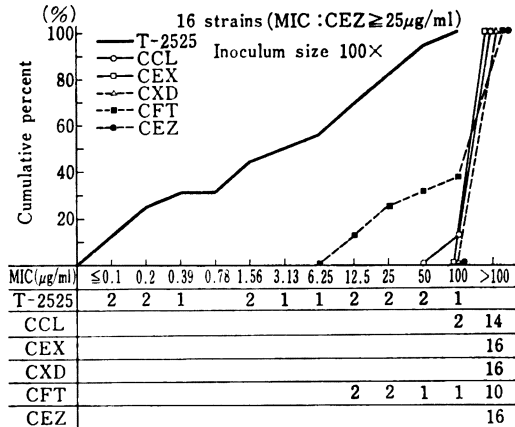


Fig. 16 Susceptibility of cefazolin-resistant *P. mirabilis* to T-2525 (Kanagawa strain)



患医大株では cefaclor (CCL), cephalixin (CEX), 神奈川衛看株では前記の薬剤の他に cefroxadine (CXD), cefatrizine (CFT), CEZ の MIC を同時に測定し, 本剤のそれと比較検討した。

2. 成績

各臨床分離菌に対する T-2525 の抗菌力および他の同系薬剤との相関は Fig. 1~16 に示すとおりである。

1) 慈恵医大株

E. coli 50 株に対する T-2525 の MIC 分布は 0.1~1.56 µg/ml にあり, ピークの 0.1 µg/ml 以下で 27 株 (54%) の発育が阻止された (Fig. 1)。他剤との相関は Fig. 2 に示すとおりであり, 本剤の抗菌力は CCL, CEX より 5~6 段階すぐれたものであった。*Klebsiella* spp. 50 株に対する本剤の MIC は 0.1~1.56 µg/ml に

分布し, ピークの 0.2 µg/ml 以下で 37 株 (74%) の発育が阻止された (Fig. 3)。また本剤は CCL より 3 段階, CEX より 5 段階すぐれた抗菌力であった (Fig. 4)。*P. mirabilis* 25 株は本剤の 0.1 µg/ml 以下で 23 株 (92%) が発育阻止され (Fig. 5), CCL, CEX より 6~8 段階すぐれた抗菌力を示した (Fig. 6)。Indole (+) *Proteus* spp. 25 株に対する本剤の MIC は ≤0.05~50 µg/ml に幅広く分布したが, ピークは 0.2 µg/ml にあり, それ以下で 20 株 (80%) の発育が阻止された (Fig. 7)。なお CCL, CEX の MIC のピークは, ともに 100 µg/ml 以上にあった (Fig. 8)。

2) 神奈川衛看株

S. aureus 25 株に対する T-2525 の MIC は 1.56~25 µg/ml に分布し, そのピークは 3.13 µg/ml であった (Fig. 9)。この成績は CCL, CEX, CXD とほぼ同等であり, CFT, CEZ より 2~3 段階劣っていた。*E. coli* 25 株に対する本剤の MIC は ≤0.1~0.78 µg/ml に分布した。この成績は検討薬剤中最もすぐれたものであり, CCL, CFT, CEZ より 1~2 段階, CXD より 3 段階, CEX より 4 段階すぐれた MIC 分布であった (Fig. 10)。*K. pneumoniae* 25 株に対する本剤の MIC 分布は Fig. 11 に示すとおりであり, 慈恵医大株における *Klebsiella* spp. (Fig. 3) とほぼ同等の成績であった。*P. mirabilis* においても本剤は 0.2 µg/ml 以下で全株の発育が阻止され, 検討薬剤中最も小さな MIC を示した (Fig. 12)。*E. cloacae* 25 株に対する本剤の MIC は ≤0.1~100 µg/ml 以上に幅広く分布したが, 0.39 µg/ml 以下では 6 株 (24%), 25 µg/ml 以下では 21 株 (84%) の発育が阻止された (Fig. 13)。

神奈川衛看株において, CEZ の MIC が 25 µg/ml 以上の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する本剤の抗菌力は Fig. 14, 15, 16 に示すとおりである。すなわち CEZ に大きな MIC を示す株に対しても T-2525 は比較薬剤中最もすぐれた MIC 分布を示し, *E. coli* 23 株中 19 株 (83%), *K. pneumoniae* 14 株中 10 株 (71%), *P. mirabilis* 16 株中 11 株 (69%) が 12.5 µg/ml 以下で発育阻止された。これに対して, 他の比較薬剤は CEZ と類似の感受性パターンを示した。

II. 吸収・排泄

1. 対象ならびに測定方法

1) 血中濃度

健康成人志願者 5 名 (Table 1) に T-2588 100 mg, 200 mg カプセルおよび CCL 250 mg カプセルを, さらにそのうちの 4 名 (Table 2) に対して T-2588 200 mg 錠剤と CCL 250 mg カプセルを食後 30 分に内服させた際の血中濃度を cross over 法により測定した。ついで

Table 1 Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age (yrs.)	Weight (kg)	Ccr. (ml/min.)
H.M.	Male	21	77.0	108.0
K.M.	Male	20	68.0	113.0
Y.Y.	Male	20	67.0	98.0
H.T.	Male	20	65.0	96.0
A.H.	Male	22	81.0	126.0
Mean±S.E.		20.6±0.4	71.6±3.1	108.2±5.4

Table 2 Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age (yrs.)	Weight (kg)	Ccr. (ml/min.)
H.M.	Male	21	77.0	108.0
K.M.	Male	20	68.0	113.0
H.T.	Male	20	65.0	96.0
A.H.	Male	22	81.0	126.0
Mean±S.E.		20.8±0.5	72.8±3.8	110.7±6.2

T-2588 200 mg 錠剤内服時の血中濃度値をもとに, one compartment model にしたがって, 薬動学的定数を算出した。

血中濃度測定は, *K. pneumoniae* ATCC 10031 株を検定菌とした paper disc 法で行ない, 標準曲線の作成にはヒトプール血清を用いた。

2) 尿中排泄

内服後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間尿について, それぞれの尿中濃度を測定し, これに各時間帯の尿量を乗じて尿中排泄量を算出し, 使用量との比から尿中回収率を求めた。尿中濃度測定は, *K. pneumoniae* ATCC 10031 株を検定菌とした paper disc 法で行ない, 標準曲線の作成には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

2. 成績

1) 血中濃度

T-2588 100 mg, 200 mg カプセルを投与した際の血中濃度推移は, Table 3, Fig. 17 のごとくで, 内服後前者では 2 時間後に最高値 1.00 µg/ml, 後者では 3 時間後に最高値 1.43 µg/ml に達したのち, 時間の経過とともに漸減し, 8 時間後には測定限界値以下となった。なお本剤の 100 mg, 200 mg 投与間では血中濃度に dose response がみられた。

一方, CCL 250 mg カプセルの内服では, 2 時間後に最高値 2.30 µg/ml を示し, T-2588 より早くピークに達し, その値も T-2588 よりやや高値を示した。また CCL は 6 時間後にはすでに測定限界値以下となり, 本剤より

Table 3 Serum levels of T-2588 in healthy volunteers, cross over (n=5)

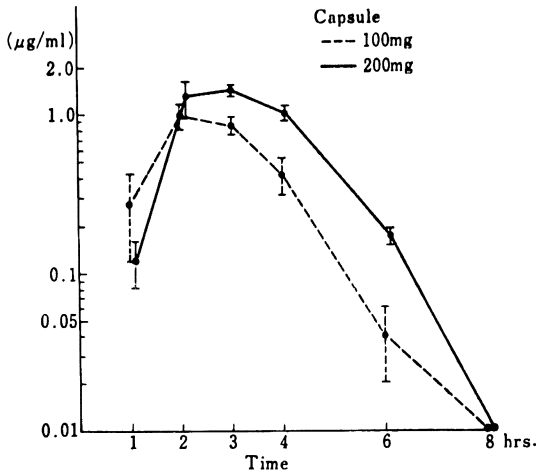
Drug	Case	Serum levels (µg/ml)					
		1	2	3	4	6	8 hrs
T-2588 capsule 100mg	H.M.	0.36	1.66	1.22	0.54	0.091	N.D.
	K.M.	0.81	0.93	0.38	0.092	N.D.	N.D.
	Y.Y.	0.19	0.92	0.81	0.49	N.D.	N.D.
	H.T.	N.D.	0.81	0.81	0.265	N.D.	N.D.
	A.H.	N.D.	0.67	1.06	0.71	0.01	N.D.
	Mean	0.27	1.00	0.86	0.42	0.04	
	± S.E.	± 0.15	± 0.17	± 0.1	± 0.11	± 0.02	N.D.
T-2588 capsule 200mg	H.M.	0.268	2.28	1.45	1.00	0.158	N.D.
	K.M.	N.D.	0.57	1.64	1.30	0.185	N.D.
	Y.Y.	0.086	1.54	1.18	0.72	0.235	N.D.
	H.T.	0.125	1.60	1.32	0.91	0.138	N.D.
	A.H.	0.114	0.56	1.54	1.22	0.145	N.D.
	Mean	0.12	1.31	1.43	1.03	0.17	
	± S.E.	± 0.04	± 0.33	± 0.08	± 0.11	± 0.02	N.D.

血中から早く消滅した (Table 4, Fig. 18)。

T-2588 200 mg 錠剤を内服した際には、4 時間後に最高値 1.69 $\mu\text{g/ml}$ を示したのに対して、CCL 250 mg カプセルでは3 時間後に最高となり、その値は 1.60 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 5, Fig. 19)。

T-2588 200 mg 錠剤を内服した際の測定値から求め

Fig. 17 Serum levels of T-2588 in healthy volunteers, cross over (n=5)



た薬動学的定数は Table 6 のとおりであり、血中半減期 ($T_{1/2}$) は 0.71 時間、血中濃度曲線下面積 (AUC) は 6.29 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

2) 尿中排泄

T-2588 100 mg, 200 mg カプセルおよび CCL 250 mg を投与したときの尿中排泄は Table 7, 8, Fig. 20, 21 に示すとおりである。尿中濃度は T-2588 100 mg, 200 mg 両投与とも 2~4 時間に最高となり前者で 55.4 $\mu\text{g/ml}$ 、後者で 138.0 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

一方、CCL の尿中濃度も 2~4 時間で最高となり、そ

Fig. 18 Serum levels of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=5)

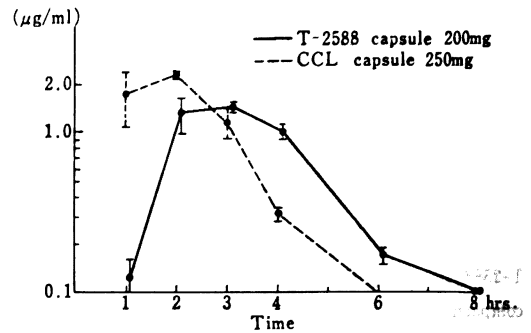


Table 4 Serum levels of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=5)

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					
		1	2	3	4	6	8 hrs
T-2588 capsule 200mg	H.M.	0.268	2.28	1.45	1.00	0.158	N.D.
	K.M.	N.D.	0.57	1.64	1.30	0.185	N.D.
	Y.Y.	0.086	1.54	1.18	0.72	0.235	N.D.
	H.T.	0.125	1.60	1.32	0.91	0.138	N.D.
	A.H.	0.114	0.56	1.54	1.22	0.145	N.D.
	Mean	0.12	1.31	1.43	1.03	0.17	
	\pm S.E.	\pm 0.04	\pm 0.33	\pm 0.08	\pm 0.11	\pm 0.02	N.D.
CCL capsule 250mg	H.M.	2.40	2.40	0.79	0.282	N.D.	N.D.
	K.M.	0.84	2.18	0.98	0.44	N.D.	N.D.
	Y.Y.	3.80	2.40	1.98	0.33	N.D.	N.D.
	H.T.	1.34	1.98	0.46	0.148	N.D.	N.D.
	A.H.	0.204	2.52	1.68	0.43	N.D.	N.D.
	Mean	1.72	2.30	1.18	0.33	N.D.	N.D.
	\pm S.E.	\pm 0.63	\pm 0.10	\pm 0.28	\pm 0.05	N.D.	N.D.

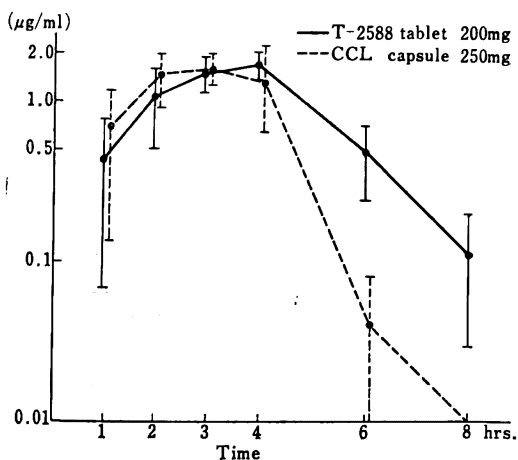
Table 5 Serum levels of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=4)

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					
		1	2	3	4	6	8 hrs
T-2588 tablet 200mg	H.M.	1.48	2.48	1.67	0.84	0.145	N.D.
	K.M.	0.23	1.41	2.20	1.48	0.238	N.D.
	H.T.	N.D.	0.375	1.75	2.60	0.51	0.103
	A.H.	N.D.	N.D.	0.435	1.83	1.06	0.345
	Mean	0.428	1.07	1.51	1.69	0.488	0.112
	\pm S.E.	\pm 0.35	\pm 0.56	\pm 0.38	\pm 0.37	\pm 0.21	\pm 0.08
CCL capsule 250mg	H.M.	2.21	2.68	1.02	0.32	N.D.	N.D.
	K.M.	N.D.	2.10	2.45	0.88	N.D.	N.D.
	H.T.	N.D.	N.D.	1.06	3.82	0.16	N.D.
	A.H.	0.45	1.14	1.87	0.71	N.D.	N.D.
	Mean	0.665	1.48	1.60	1.43	0.04	N.D.
	\pm S.E.	\pm 0.53	\pm 0.59	\pm 0.34	\pm 0.80	\pm 0.04	

Table 6 Pharmacokinetic parameters of T-2588 in healthy volunteers

Drug	Case	V/F (L)	Ka (hr^{-1})	Kel (hr^{-1})	T lag (hr)	Tl/2 (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
T-2588 tablet 200mg	H.M.	26.94	1.08	1.07	0.76	0.65	2.74	1.69	6.91
	K.M.	29.20	1.17	1.17	1.77	0.59	2.52	2.63	5.88
	H.T.	35.43	0.933	0.933	1.92	0.74	2.08	3.00	6.05
	A.H.	39.63	0.798	0.797	2.88	0.87	1.86	1.25	6.33
	Mean \pm S.E.	32.80 \pm 3.0	1.00 \pm 0.08	0.993 \pm 0.08	1.83 \pm 0.43	0.71 \pm 0.06	2.30 \pm 0.2	2.14 \pm 0.41	6.29 \pm 0.23

Fig. 19 Serum levels of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=4)



の値は $421.5 \mu\text{g/ml}$ であった。8時間までの累積尿中回収率は、T-2588 100 mg の 25.1%、200 mg の 26.1% に対して、CCL では 78.5% であった。

T-2588 200 mg 錠剤の場合も同様で、尿中濃度は内服後 2~4 時間で最高となり、その値は $144.3 \mu\text{g/ml}$ であった。CCL も前回と同様に、2~4 時間尿で $555.3 \mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。この際の 8 時間累積尿中回収率は、T-2588 では 27.3%、CCL では 56.7% であった (Table 9, Fig. 22)。

III. 臨床成績

1. 対象および方法

呼吸器感染症 3 例 (急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎 2 例), 尿路感染症 7 例 (急性膀胱炎 5 例, 慢性膀胱炎 2 例) の計 10 例 (男性 1 例, 女性 9 例) に T-2588 を臨床使用した。年齢分布は 21~65 歳 (平均 38.8 歳) で

Table 7 Urinary excretion of T-2588 in healthy volunteers, cross over (n=5)

Drug	Case	0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
T-2588 capsule 100mg	H.M.	60.3	7.5	74.5	11.5	34.0	4.4	14.4	1.3	24.7	24.7
	Y.M.	60.0	14.0	26.2	8.1	6.85	1.7	1.65	0.2	24.0	24.0
	Y.Y.	21.7	5.1	27.0	14.4	15.4	3.6	8.9	0.8	23.9	23.9
	H.T.	22.1	3.3	24.3	10.9	13.0	3.2	30.5	4.5	21.9	21.9
	A.H.	32.3	3.5	125.0	17.8	74.0	7.7	28.4	2.0	31.0	31.0
	Mean	39.3	6.7	55.4	12.5	28.7	4.1	16.8	1.8	25.1	25.1
	\pm S.E.	\pm 8.7	\pm 2.0	\pm 19.8	\pm 1.7	\pm 12.2	\pm 1.0	\pm 5.6	\pm 0.7	\pm 1.5	\pm 1.5
T-2588 capsule 200mg	H.M.	31.7	7.1	111.2	24.5	26.4	5.3	22.4	3.4	40.3	20.1
	Y.M.	26.5	2.1	216.3	41.0	51.5	17.5	31.5	4.1	64.7	32.4
	Y.Y.	12.5	3.4	108.5	29.3	33.0	9.6	19.7	1.8	44.1	22.0
	H.T.	65.0	8.1	138.8	35.4	29.4	8.7	21.8	2.4	54.6	27.3
	A.H.	12.25	3.1	115.0	27.6	94.0	22.6	34.8	4.7	58.0	28.9
	Mean	29.6	4.8	138.0	31.6	46.9	12.7	26.0	3.3	52.3	26.1
	\pm S.E.	\pm 9.6	\pm 1.2	\pm 20.3	\pm 3.0	\pm 12.6	\pm 3.2	\pm 3.0	\pm 0.5	\pm 4.5	\pm 2.3

Table 8 Urinary excretion of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=5)

Drug	Case	0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
T-2588 capsule 200mg	H.M.	31.7	7.1	111.2	24.5	26.4	5.3	22.4	3.4	40.3	20.1
	Y.M.	26.5	2.1	216.3	41.0	51.5	17.5	31.5	4.1	64.7	32.4
	Y.Y.	12.5	3.4	108.5	29.3	33.0	9.6	19.7	1.8	44.1	22.0
	H.T.	65.0	8.1	138.8	35.4	29.4	8.7	21.8	2.4	54.6	27.3
	A.H.	12.25	3.1	115.0	27.6	94.0	22.6	34.8	4.7	58.0	28.9
	Mean	29.6	4.8	138.0	31.6	46.9	12.7	26.0	3.3	52.3	26.1
	\pm S.E.	\pm 9.6	\pm 1.2	\pm 20.3	\pm 3.0	\pm 12.6	\pm 3.2	\pm 3.0	\pm 0.5	\pm 4.5	\pm 2.3
CCL capsule 250mg	H.M.	81.7	83.3	185.0	80.5	55.0	9.1	14.2	1.4	174.3	69.7
	Y.M.	220.0	77.0	580.0	136.3	79.0	15.4	11.3	2.1	230.8	92.3
	Y.Y.	95.5	46.8	197.5	99.7	68.3	5.8	3.95	0.4	152.7	61.1
	H.T.	708.3	102.7	472.5	82.7	85.7	9.9	12.0	1.6	196.9	78.8
	A.H.	271.0	54.2	672.5	161.4	108.5	8.7	15.1	2.0	226.3	90.5
	Mean	275.3	72.8	421.5	112.1	79.3	9.8	11.3	1.5	196.2	78.5
\pm S.E.	\pm 114.1	\pm 10.1	\pm 99.2	\pm 15.9	\pm 9.0	\pm 1.6	\pm 2.0	\pm 0.3	\pm 15.0	\pm 6.0	

ある。本剤の1日使用量は50~600mgで、1~3回/日食後投与した。使用期間は4~10日、総量は400~4,200mgであった。

2. 成績

本剤を臨床使用した成績はTable 10に示すとおりである。臨床効果は著効3例、有効4例、やや有効2例、無効1例で、有効率は70.0%であった。細菌学的効果を判定した8例では菌消失6例、存続2例であり、菌

消失率は75.0%であった。

臨床的な副作用は全例に認められなかったが、本剤使用前後の臨床検査値はTable 11のごとく、症例9においてGPTの軽度上昇(16→47mU/ml)がみられた。

Fig. 20 Urinary excretion of T-2588 in healthy volunteers, cross over (n=5)

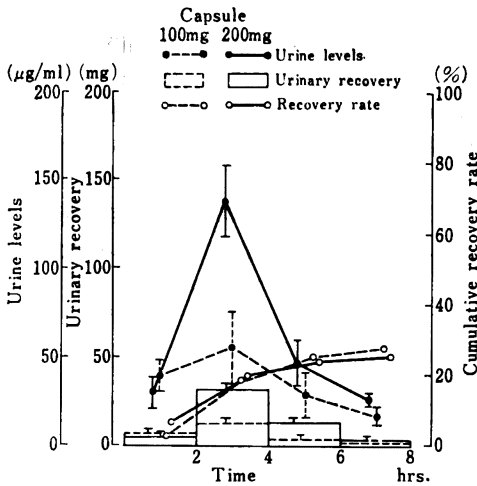


Fig. 21 Urinary excretion of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=5)

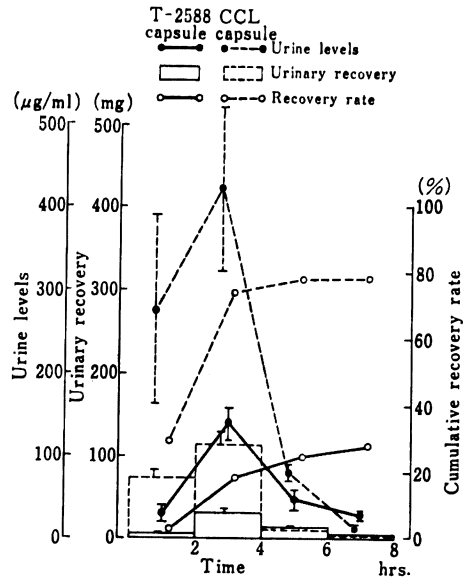


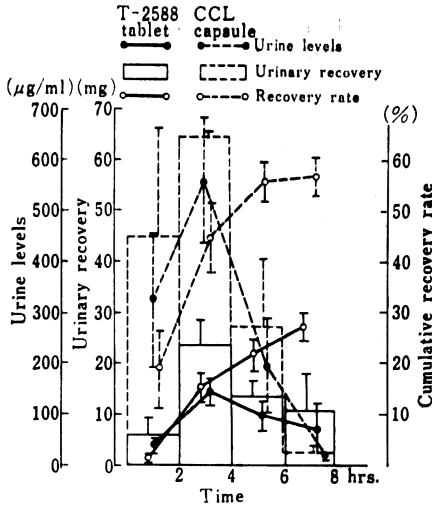
Table 9 Urinary excretion of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=4)

Drug	Case	0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
T-2588 tablet 200mg	H.T.	16.4	1.64	211	28.0	146	19.7	42.2	6.33	55.7	28.7
	A.H.	5.1	0.46	155	14.7	138	15.9	218	32.7	63.8	31.9
	K.M.	53.0	7.7	135	35.1	50.8	12.7	7.6	2.3	57.8	28.9
	H.M.	82.3	14.8	76.2	16.4	36.0	5.9	17.7	1.8	38.9	19.5
	Mean	39.2	6.15	144.3	23.6	92.7	13.6	71.4	10.8	54.1	27.3
	S.E.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
CCL capsule 250mg	H.T.	58.0	5.5	729.8	62.0	465.6	67.5	32.6	5.4	140.4	56.2
	A.H.	367.4	51.4	784.6	78.5	131.7	19.8	7.9	1.4	151.1	60.5
	K.M.	212.8	36.2	463.3	66.3	85.1	11.7	9.3	1.7	115.9	46.4
	H.M.	662.7	96.1	243.3	51.1	76.9	10.0	14.5	2.0	159.2	63.6
	Mean	325.2	47.3	555.3	64.5	189.8	27.3	16.1	2.63	141.7	56.7
	S.E.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		129.0	18.9	125.4	5.7	92.7	13.6	5.7	0.93	9.41	3.75

IV. 考 察

T-2588 は富山化学工業(株)で開発された、新しい経口用のエステル型 cephem 系抗生剤である。

Fig. 22 Urinary excretion of T-2588 and CCL in healthy volunteers, cross over (n=4)



今回、われわれは T-2588 の抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果について諸検討を加えたので、以下それらの成績をもとに若干の考察を試みる。

1. 抗菌力

T-2588 は経口使用されたのち上部腸管から吸収される際に、腸管壁の非特異的エステラーゼによって抗菌活性を有する T-2525 に速やかに加水分解される。T-2525 は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *H. influenzae* をはじめとして、従来の経口剤では抗菌力が不十分であった *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus* spp. および *Serratia* などにも強い抗菌力を有することを特徴としている¹⁾。

われわれの検討(慈恵医大株, 神奈川衛研株)でも、臨床分離菌に対する T-2525 の抗菌力は、比較した同系薬剤のいずれよりもすぐれていた。すなわち、*E. coli* は 0.1 µg/ml, *K. pneumoniae*, Indole (+) *Proteus* spp. はともに 0.2 µg/ml に MIC のピークがあり、その値以下でそれぞれ 54%, 74%, 80% の株が発育を阻止された。これらの成績は 3 菌種のすべてにおいて比較対照薬とした CCL, CEX よりすぐれたものであった。*S. au-*

Table 10 Clinical results with T-2588

No.	Case	Age/Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	T-2588		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical	Bacterial		
1	M.A.	34/F	Acute bronchitis	Normal flora	200	7	Good		-	
2	Y.S.	38/F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	200	7	Good	Eradicated	-	
3	Y.I.	62/F	Chronic bronchitis	Normal flora	100	4	Fair		-	
4	F.N.	21/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	600	7	Excellent	Eradicated	-	
5	R.I.	24/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	300	7	Excellent	Eradicated	-	
6	K.T.	26/F	Acute cystitis	<i>S. aureus</i>	300	4	Excellent	Eradicated	-	
7	C.T.	32/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100 50	4 3	Good	Eradicated	-	
8	Y.T.	32/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100	4	Good	Eradicated	-	
9	K.M.	65/M	Chronic cystitis	<i>E. cloacae</i>	300	10	Poor	Persisted	-	Post TUR
10	T.H.	54/F	Chronic cystitis	<i>S. marcescens</i>	300	10	Fair	Persisted	-	Multiple myeloma Indwelling catheter

Table 11 Laboratory data before and after T-2588 administration

No.	Case		WBC	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	PLT ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	AI-P (BLU/L) • (K.K.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
	B	A									
1	M.A.	B	9,300	414	12.9	21.4	17	9	*3.3	15	1.0
		A	6,000	408	12.8	22.4	16	8	3.3	11	1.0
2	Y.S.	B	7,300	399	12.5	30.7	13	14	*4.0	17	1.0
		A	6,500	403	12.7	29.1	12	15	4.4	17	1.0
3	Y.I.	B	8,900	394	12.8	31.1	29	20	*7.1	20	1.1
		A	7,100	401	13.1	30.3	28	21	6.9	19	1.0
4	F.N.	B	8,700	420	13.1		15	10	1.3	14	0.8
		A	7,400	412	13.0		16	10	1.2	15	0.9
5	R.I.	B	5,400	417	13.7		15	2	1.3	17	0.5
		A	5,800	428	13.0		16	8	1.2	18	0.6
6	K.T.	B	9,300	442	13.3	24.3	10	6	1.4	14	0.7
		A	5,700	417	12.3	24.7	12	6	1.3	12	0.6
7	C.T.	B	9,900	421	13.6	29.4	30	28	*7.9	21	1.0
		A	6,600	426	13.8	30.1	24	20	7.3	18	1.0
8	Y.T.	B	9,600	414	13.2	26.4	19	20	*5.1	14	0.8
		A	6,200	407	13.3	24.1	18	17	4.4	12	0.8
9	K.M.	B	8,100	379	12.1	33.7	24	16	1.5	23	1.0
		A	7,900	382	12.4	27.0	25	47	1.7	18	0.8
10	T.H.	B	3,100	369	13.0	16.4	12	11	4.3	11	0.6
		A	1,900	340	12.2	14.1	13	7	3.5	11	0.4

B : before A : after

reus は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあり、それ以下で 64% の株の発育が阻止された。この成績は CCL, CEX, CXD とはほぼ同等であったが、CEZ, CFT より 2~3 段階程度劣っていた。

神奈川衛署株の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* において、CEZ の MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株を選び、本剤および同系他剤の MIC を比較した。その結果いずれの菌種においても本剤が最も小さな MIC を示した。

以上のように、T-2525 は各種グラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌活性を有し、とくに従来の同系内服剤では臨床効果が期待されにくかった Indole (+) *Proteus* spp. をはじめ、CEZ 耐性菌に対してもすぐれた抗菌力を発揮しうるので、臨床使用に際しては一層期待のもてる内服剤と思われる。

2. 吸収・排泄

健康成人志願者 5 名に T-2588 100 mg カプセルを食後 30 分に内服させた際の血中濃度は、内服 2 時間後に最高値 1.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後時間の経過とともに漸減して 8 時間後には測定限界以下となった。また 200 mg カプセルの内服では 3 時間後に最高値 1.43 $\mu\text{g/ml}$ に達し、明らかな dose response が認められた。一方、CCL 250 mg カプセルは、T-2588 に比べて最高値に達するまでの時間が早く、その値も 2.30 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

吸収効率では CEX よりやや劣るといわれる CCL より本剤の最高値は低値をとったが、CDX, CCL などと異なり^{2,3)}、本剤は食後に内服したほうが高い血中濃度を示すという特性を有している¹⁾。このことは空腹時に内服した際、ときにみられる悪心、嘔吐を危惧することなく、食後に投薬できる点で、本剤の長所の一つといえよう。本剤 100 mg, 200 mg カプセル内服時の尿中濃度と尿中排泄量は、ともに 2~4 時間後に最高となり、それぞれ 55.4 $\mu\text{g/ml}$ と 12.5 mg, 138.0 $\mu\text{g/ml}$ と 31.6 mg の値を示し、8 時間累積尿中回収率は 25.1%, 26.1% であった。この値は CCL 250 mg カプセル内服時の 78.5% と比べかなり低値を示した。T-2588 は胆汁への

移行も少ないことから残りは消化管下部で分解され排泄されたものと思われる。

3. 臨床成績

内科系諸感染症 10 例に T-2588 を 1 日 50~600 mg, 4~10 日間使用した結果、著効 3 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 1 例、有効率 70.0% の成績を得た。細菌学的効果を判定しえた 8 例では、菌消失 6 例、存続 2 例で、菌消失率は 75.0% であった。症例 No. 1 において喀痰より検出されたのは常在菌のみであり、細菌感染と断定しえず、ここでは細菌学的判定を保留とした。検出菌の存続した 2 例は TUR による前立腺術後例およびカテーテル留置例で、それぞれ *E. cloacae*, *S. marcescens* が検出された症例であった。一方、菌消失したのは *H. influenzae*, *S. aureus* 各 1 株、*E. coli* 4 株であり、*H. influenzae* 以外は尿路感染症例からの検出菌であった。T-2588 の尿中回収率は従来の cephem 剤に比して低率ではあるが、尿路感染症の際の多くの原因菌を発育阻止しうるだけの尿中濃度は十分に得られるので、本剤は尿路感染症に対しても有用性が高いものと推察される。今回の検討では、副作用および臨床検査値異常として、1 例に GPT の軽度上昇をみたに過ぎず、しかも内服中止後すみやかに正常化した。しかし本剤が内服用 cephem 剤であることから、消化器障害をはじめ、同系他剤でみられる副作用、臨床検査値異常には今後とも十分な注意が必要であろう。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、T-2588、東京、1985
- 2) PFEFFER, M.; A. JACKSON, J. XIMENES & J. P. DE MENEZES: Comparative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin and cephadrine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11: 331~338, 1977
- 3) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊隆嘉: Cefaclor の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 27 (S-7): 158~174, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-2588

KHOYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, TAKEHISA YAMAJI,
TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI, SHINICHIRO OKUDA
KUMIKO NAGUMO and TADASHI MIYAHARA

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

FUMIO MATSUMOTO and IWAO SAKURAI

Department of Infections Laboratory,
Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

The antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy on T-2588 were investigated and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activities of T-2525 against the following clinically isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp., *E. cloacae* was superior to that of cefaclor and cephalexin. The activity against clinically isolates of *S. aureus* was same as that of cefaclor and cephalexin. The activity of T-2525 was superior against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, those resistant to cefazolin, to that of cefaclor and cephalexin.

2) Absorption and excretion

The peak serum levels of T-2588 in healthy adults volunteers was 1.00 $\mu\text{g/ml}$ and 1.43 $\mu\text{g/ml}$ 2 and 3 hour after oral dose of 100 mg and 200 mg with capsules at 30 minutes after meal. The peak serum levels of T-2588 tablets was 1.69 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hour after oral dose of 200 mg at non-fasting. The mean urinary concentration after 2-4 hours were 55.4 $\mu\text{g/ml}$, 138.0 $\mu\text{g/ml}$, 144.3 $\mu\text{g/ml}$ and the mean urinary recovery rate were 25.1%, 26.1%, 27.3% by 8 hours after administrations.

3) Clinical results

T-2588 was administered to 10 patients including 3 cases of respiratory tract infection and 7 cases of urinary tract infection. T-2588 was found to be excellent in 3 cases, good in 4 cases, fair in 2 cases and poor in 1 case.

No side effect was observed clinically, but a slight elevation of S-GPT was noted in 1 case.