

新しいセフェム系抗生物質 T-2588 の吸収と排泄ならびに 尿路感染症に対する有用性の検討

鈴木 恵三・高梨 勝男

平塚市民病院泌尿器科

名出 頼男・小川 忠・玉井 秀亀・柳岡 正範

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室

置塩 則彦・花井 俊典

静岡赤十字病院泌尿器科

新しいセフェム系経口抗生物質 T-2588 について以下の知見を得た。

1) 吸収と排泄：本剤の錠剤とカプセル剤 200 mg を健康成人に投与した時の血中濃度のピークは2時間後で 1.60~2.00 $\mu\text{g/ml}$ ($n=5$) であった。8時間までの尿中回収率はおよそ 22% であった。錠剤とカプセル剤に吸収と排泄に差はみられなかった。

2) 臨床成績：T-2588 を 55 例の尿路感染症 (UTI) の治療に供した。UTI 基準の評価では単純性膀胱炎に対して、23 例中 22 例、96%、慢性複雑性 UTI は 23 例中 15 例、65% のそれぞれの有効率を得た。主な治療方法は、前者に対して1日 50 mg を2回、3日間、後者に対しては1日 100 mg を2回、5日間である。後者のうち8例に対して、14日以上投与を行ない5例が長期投与の有用性を認めた。

3) 安全性：自覚的副作用として軽度の消化器障害を2例(発現頻度、3.6%)に認めた。いずれも中止後数日内に正常に復した。臨検値では1例白血球減少と1例の腎機能値の異常をみたが、軽度のもので特に問題とならなかった。

4) 結語：T-2588 は新しい経口セフェム剤としての特長をもち、複雑性 UTI を含む UTI の治療に有用性の高い薬剤であると考えられた。

T-2588 は近年富山化学工業(株)において新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質である。本剤は内服後、腸管から吸収され、エステラーゼによって加水分解され、抗菌活性を示す T-2525 となる (Fig. 1)。本剤の特長は cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) をはじめとする既存の同系内服剤と比較して、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* をはじめとするグラム陰性桿菌 (GNB) に対して著しく *in vitro* 抗菌力が強化されたこと他に、抗菌スペクトラムが拡大されて、*Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole positive *Proteus* や *Serratia* 等にも抗菌活性を示すといわれている¹⁾。 β -ラクタマーゼにも強い抵抗性を示し、これに基づく耐性菌にも有効である¹⁾。

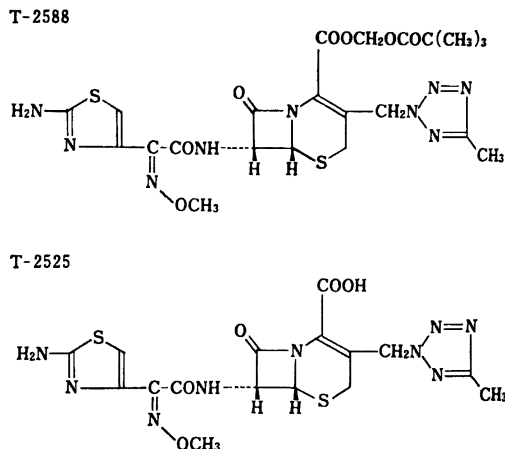
こうした特長をもった T-2588 について、基礎的事項として健康成人で吸収と排泄を検討した。臨床的には、55 例の尿路感染症 (UTI) の治療に供し、本剤の有効性と安全性を検討した。

I. 材料と方法

1. 吸収と排泄

T-2588 のカプセル剤と錠剤の2つの剤型をそれぞれ

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



200 mg, 食後 30 分に健康成人男子 5 名にクロスオーバーで投与し, 血中, 尿中濃度と 8 時間までの尿中回収率を測定した。測定方法は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とするペーパーディスク法である。

2. 臨床成績

総症例数は 55 例である。対象疾患は尿路系に基礎疾患をもたない単純性 UTI (simple UTI, S-UTI) が 25 例, 基礎疾患をもつ複雑性 UTI (complicated UTI, C-UTI) が 30 例である。性別では男性 10 例に対して, 女性 45 例で, 男女比はほぼ 1 対 5 であった。年齢構成は若年, 青壮年, 高齢層とはほぼ均等に分布していた (Table 1)。1 日投与量, 投与期間は Table 2 に示した。もっとも多く用いた治療内容は, S-UTI では 25 例中 18 例, 72% が 1 日 50 mg を 2 回投与であった。C-UTI では 30 例中 18 例, 60% が 100 mg を 1 日 2 回投与しており, 次に, 200 mg を 2 回投与した症例が 7 例,

23% であった。14 日以上長期に投与を行なった症例は 8 例で, C-UTI の 27% であった。

臨床効果判定は主治医判定を行ない, このうち UTI 薬効評価基準 (UTI 基準)²⁾ に合致する例はこれに基づく判定を行なった。

安全性の評価は自覚的副作用と臨床検査値との検討から行なった。臨検値は末梢血, 肝・腎機能検査について, 慢性症の症例を主体にして 22 例で検査を行なった。

Table 1 Background of patients treated with T-2588

Age	No. of cases (%)	Sex	
		Male	Female
16~24	4 (7.3)		4
25~34	12 (21.8)	1	11
35~44	10 (18.2)		10
45~54	6 (10.9)		6
55~64	12 (21.8)	2	10
65~74	8 (14.5)	5	3
75~	3 (5.5)	2	1
Total	55 (100)	10	45

Table 2 Daily dose and duration of T-2588

	Daily dose (mg×time/day)	Duration (days)				Total
		3~	5~	7~	14~	
Simple UTI	50×2	12*	1	5		25
	50×3	1		1	2	
	100×2	2		1	3	
	100×3	1			1	
	200×2			1	1	
Complicated UTI	50×2				1	30
	50×3				1	
	100×2	1	10	4	3	
	100×3		1			
	200×2		6		1	
	200×2→100×1				1	
	200×2→100×2				1	
Total		17	18	12	8	55

* No. of cases

Fig. 2 Serum concentrations of T-2525 in 5 healthy volunteers

— T-2588 200mg, Capsule v.s. Tablet —

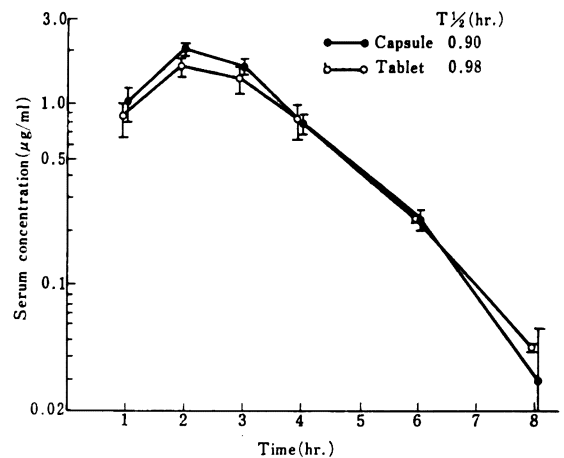


Table 3 Serum concentrations of T-2525 in 5 healthy volunteers
— T-2588 200mg Capsule —

Time (hr.)	Serum concentrations ($\mu\text{g/ml}$)					
	A*	B	C	D	E	Mean \pm S.E.
1	0.95	0.95	1.65	1.15	0.35	1.01 \pm 0.21
2	1.90	2.05	2.10	2.45	1.50	2.00 \pm 0.15
3	1.55	1.40	1.15	2.05	1.80	1.59 \pm 0.16
4	0.78	0.59	0.90	0.53	1.05	0.77 \pm 0.10
6	0.24	0.19	0.15	0.245	0.45	0.26 \pm 0.05
8	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	0.145	0.03 \pm 0.03

* Volunteer

— T-2588 200mg Tablet —

Time (hr.)	Serum concentrations ($\mu\text{g/ml}$)					
	A*	B	C	D	E	Mean \pm S.E.
1	0.65	1.30	1.25	1.10	0.125	0.89 \pm 0.22
2	1.80	1.35	1.65	2.05	1.15	1.60 \pm 0.16
3	2.35	0.80	0.99	1.35	1.45	1.39 \pm 0.27
4	1.50	0.45	0.49	0.80	0.80	0.81 \pm 0.19
6	0.40	0.14	0.125	0.25	0.275	0.24 \pm 0.05
8	0.115	<0.10	<0.10	<0.10	0.105	0.04 \pm 0.03

* Volunteer

Fig. 3 Urinary concentrations and recoveries of T-2525 in 5 healthy volunteers

— T-2588 200mg, Capsule v.s. Tablet —

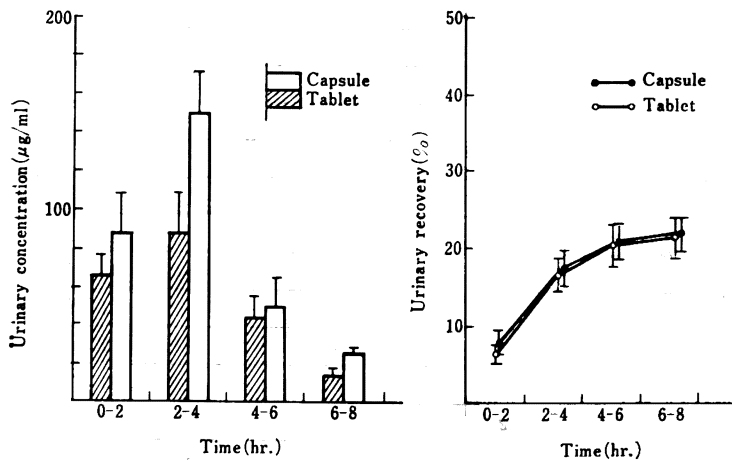


Table 4 Urinary concentrations and recoveries of T-2525 in 5 healthy volunteers
 — T-2588 200mg Capsule —

Time(hr.)	Urinary concentrations ($\mu\text{g/ml}$)/Urinary recoveries (%)					
	A*	B	C	D	E	Mean \pm S.E.
0~2	68.0	103.7	153.3	88.3	27.5	88.2 \pm 20.7
	9.7	5.7	13.5	8.3	2.6	8.0 \pm 1.8
2~4	93.3	169.0	137.0	226.7	115.2	148.2 \pm 23.3
	13.3	8.1	8.2	11.6	6.8	9.6 \pm 1.2
4~6	25.5	49.7	18.0	38.0	112.3	48.7 \pm 16.8
	4.2	3.5	1.6	4.2	3.9	3.5 \pm 0.5
6~8	19.5	16.2	18.5	27.7	30.5	22.5 \pm 2.8
	1.3	1.0	1.0	1.0	1.7	1.2 \pm 0.1
Total	—	—	—	—	—	—
	28.5	18.3	24.3	25.1	15.0	22.2 \pm 2.4

* Volunteer

— T-2588 200mg Tablet —

Time(hr.)	Urinary concentrations ($\mu\text{g/ml}$)/Urinary recoveries (%)					
	A*	B	C	D	E	Mean \pm S.E.
0~2	64.3	44.2	98.0	74.3	45.2	65.2 \pm 10.0
	5.4	8.7	9.2	8.0	1.9	6.6 \pm 1.4
2~4	95.0	38.2	140.5	123.2	46.2	88.6 \pm 20.3
	17.2	9.5	9.6	8.6	6.5	10.3 \pm 1.8
4~6	57.5	17.7	67.2	50.8	17.3	42.1 \pm 10.4
	6.6	2.0	2.9	3.6	2.6	3.5 \pm 0.8
6~8	11.3	4.1	19.7	7.9	26.5	13.9 \pm 4.1
	1.5	0.7	0.7	1.1	1.0	1.0 \pm 0.1
Total	—	—	—	—	—	—
	30.7	20.9	22.4	21.3	12.0	21.5 \pm 3.0

* Volunteer

II. 成 績

1. 吸収と排泄

200 mg のカプセル剤を内服した時の血中濃度のピークは2時間後で $2.00 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ ($n=5$) で、以後8時間まで漸減し、ほぼ血中から消失した (Table 3, Fig. 2)。錠剤でのピークは同じく2時間後で、 $1.60 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ ($n=5$) とカプセル剤と同様であった。尿中濃度はカプセル剤も錠剤も2~4時間にピークがあり、カプセル剤で $148.2 \pm 23.3 \mu\text{g/ml}$ ($n=5$)、錠剤では $88.6 \pm 20.3 \mu\text{g/ml}$ ($n=5$) であった。8時間までの尿中回収率は差がみられず、カプセル剤で $22.2 \pm 2.4\%$ 、錠剤で $21.5 \pm 3.0\%$ であった (Table 4, Fig. 3)。

カプセル剤と錠剤間の差をみるため C_{max} と AUC に

ついて比較した (Table 5)。

カプセル剤の C_{max} の平均値は $2.06 \mu\text{g/ml}$ 、錠剤では $1.77 \mu\text{g/ml}$ で、カプセルを対照とした相対的差は 14% でカプセルが高かった。AUC の比較ではカプセル剤が $6.35 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ に対して、錠剤では $5.75 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、カプセルを対照とした相対的差は 9.4% でカプセルが高値を示した。しかし paired-t-test の結果、両者間に有意差は認められなかった。なお $T_{1/2}$ はカプセル剤で 1.01 ± 0.08 時間、錠剤で 1.07 ± 0.10 時間と有意差は認められなかった。

2. 臨床成績

1) S-UTI

25 症例の臨床成績の総括は Table 6 に示した。1例

Table 5 Comparative study of C_{max} and AUC in 5 healthy volunteers
- T-2588 200mg, Capsule v.s. Tablet -

Volunteers	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	
	Capsule	Tablet	Capsule	Tablet
A	1.90	2.35	6.19	8.14
B	2.05	1.35	5.28	4.51
C	2.10	1.65	6.63	4.93
D	2.45	2.05	7.05	6.40
E	1.80	1.45	6.58	4.78
Mean	2.06	1.77	6.35	5.75
Paired-t-test	t=1.491 d.f.=4 N.S.		t=0.877 d.f.=4 N.S.	

が慢性単純性腎盂腎炎 (chronic simple pyelonephritis, CSP) で、他の 24 例は急性単純性膀胱炎 (acute simple cystitis, ASC) であった。従って起炎菌の多くは *E. coli* である。今回の検討では *E. coli* による感染で、2 種以上の異なった集落を形成し β -ラクタマーゼ産生能に差があった場合、複数菌として取り扱った。このような症例を含めて感染のタイプをみると、単独菌感染 18 例で、このうち *E. coli* によるものが 16 例、89% であった。複数菌感染例は 7 例であった。 β -ラクタマーゼ産生株は 13 例から 13 株分離された。

UTI 基準により評価可能であった症例は 23 例で、その総合成績は Table 7 に示した。23 例中 22 例有効 (著効 14 例、有効 8 例) で、総合有効率は 96% であった。個々の指標についてみると、症状に対しては 100%、膿尿に対しては 83%、細菌尿に対しては 91% の有効率であった。

Table 8 は ASC の症例から分離した細菌に対する効果を示したものである。全 32 株のうち 29 株、91% が除菌された。除菌されなかった 3 株はいずれも *E. coli* で T-2588 に対する MIC が 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 9 は投与後出現菌をみたものである。グラム陽性球菌 (GPC) が 5 株、GNB 1 株の計 6 株が認められた。

ii) C-UTI

C-UTI 30 例は全て慢性なので、慢性複雑性 UTI (chronic complicated UTI, CC-UTI) である。このうち UTI 基準により評価が可能であった症例は 23 例であった (Table 10)。総合成績は 23 例中 15 例が有効 (著効 6 例、有効 9 例) で、総合有効率は 65% であった。個々の指標でみると、膿尿には 57%、細菌尿には 70%

(菌交代を含む) の有効率であった (Table 11)。

Table 12 は病態群別の有効率をみたものである。単独菌感染群では 55% の有効率に対して、複数菌感染群では 75% の有効率を示した。各群でみると、4 群、5 群の成績が 25%、0% と効果が劣ったが、3 群と 6 群では 100%、90% と優れた成績であった。

Table 13 は細菌学的効果をみたものである。GPC 4 種 10 株、GNB 10 種 26 株、真菌 2 株の計 38 株が分離された。このうち 29 株、76% が除菌された。主な菌種についてみると、GNB では *E. coli* 10 株、*K. pneumoniae* 6 株、*P. mirabilis* 2 株、Indole positive *Proteus* 2 株、*A. calcoaceticus* 2 株等がいずれも全て除菌された。GNB の総体でみると 26 株中 23 株、88% が消失した。これに対して GPC では相対的に効果が劣り、10 株中 4 株、40% が消失したにとどまった。このうち *E. faecalis* には効果が劣り、7 株中 2 株、29% の除菌率にとどまった。Table 14 は投与後出現菌をみたものである。総数 14 株のうち *E. faecalis* をはじめとする GPC が 9 株、64% と多くを占めた。投与後出現菌症例数 (10 例) の頻度は、評価症例数 (23 例) に対して 43% であった。

Table 15 は CC-UTI から分離した細菌に対する MIC と除菌効果をみたものである。MIC が $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ の分離菌は 20 株中 19 株、95% の除菌をみたのに対し、 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の菌種では 11 株中 4 株、36% の除菌率で明らかに効果に差が認められた。主な菌種の MIC をみると、*E. coli* には 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* では 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis* には $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、Indole positive *Proteus* には ≤ 0.05 ~0.1 $\mu\text{g/ml}$ といずれにも強い抗菌力を示し、これらの株は全て除菌された。これに対して *E. faecalis* には 5 株が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示し、効果も総体で 7 株中 2 株の除菌にとどまった。

CC-UTI のうち T-2588 を 14 日以上投与した症例 8 例の成績を総括したものを Table 16 に示した。このうち最長投与した例は 20 日で、総投与量は 6.0 g であった。これらの症例で有効性について、5~7 日目と治療終了時を比較すると、1 例の除外例を除いて有効性の評価が高まったもの 3 例 (有効→著効 2 例、やや有効→有効 1 例)、効果判定では同じでも、評点が 5 点以上上回ったものが 2 例であった。この結果、評価可能な 7 例中 5 例、71% が 5~7 日目より 14 日以上治療成績が優れたことが示された。

UTI 判定が出来なかった症例に対する主治医による効果判定を示したものが Table 17 である。総合的には、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例、不明 2 例で、不明を除く有効以上の成績は 5 例中 3 例となり、有効率は 60%

Table 6-1 Clinical summary of acute simple cystitis cases

Case No.	Age	Sex	Capsule or Tablet	Treatment			Symptom**	Pyuria**	Bacteriuria**				Evaluation		Side effects	
				Dose (mg × times)	A*1	B*2			C*3	Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	β-Lactamase	UTI		Dr
1	46	F	Cap.	50 × 2	3	8	11	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	-	Excellent	Excellent	-
2	61	F	Cap.	50 × 2	3	0	3	#	#	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1 0.1 0.2 0.2	+	Poor	Poor	-
3	22	F	Cap.	50 × 2	3	0	3	#	#	<i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus sp.</i>	10 ⁵	N.T.*5 3-13	-	Excellent	Excellent	-
4	27	F	Cap.	50 × 2	3	0	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	+	Excellent	Excellent	-
5	26	F	Cap.	50 × 2	3	3	6	#	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁶	100 0.1	-	Excellent	Excellent	-
6	53	F	Cap.	50 × 2	3	0	3	#	#	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	0.2 0.2 >400 200	+	Excellent	Excellent	-
7	36	F	Cap.	50 × 2	3	0	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.1	-	Excellent	Excellent	-
8	32	F	Cap.	50 × 2	3	0	3	#	#	<i>S. epidermidis</i> <i>Staphylococcus sp.</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	6.25 3-13 0.1 50	+	Moderate	Moderate	-
9	27	F	Cap.	50 × 2	3	4	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	+	Excellent	Excellent	-
10	32	F	Cap.	50 × 2	3	4	7	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	N.T.	N.T.	Moderate	Moderate	-

*1 A : The day of evaluation *2 B : Days of administration after evaluation *3 C : Overall days of treatment

** Before treatment/After treatment *5 N.T. : Not tested

Table 6-2 Clinical summary of acute simple cystitis cases

Case No.	Age	Sex	Capsule or Tablet	Treatment			Symptom**	Pyuria**	Bacteriuria**				Evaluation		Side effects	
				Dose (mg X times)	A*1	B*2			C*3	Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	β -Lactamase	UTI		Dr
11	19	F	Cap.	50 X 2	3	0	3	#	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.78	+	Moderate	Moderate	-
12	46	F	Cap.	50 X 2	4	6	10	#	#	<i>E. coli</i> GPC	10 ⁷ <10 ²	0.2 N.T.*5	+	Excellent	Excellent	WBC 6200-8300
13	32	F	Tab.	50 X 2	3	0	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	+	Excellent	Excellent	-
14	33	F	Tab.	50 X 2	3	0	3	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	-	Excellent	Excellent	-
15	31	F	Tab.	50 X 2	3	0	3	#	#	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.2 0.2	+	Moderate	Moderate	-
16	46	F	Tab.	50 X 2	3	0	3	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	+	Excellent	Excellent	-
17	37	F	Tab.	100 X 2	4	0	4	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	-	Excellent	Excellent	-
18	38	F	Tab.	50 X 2	3	4	7	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	+	Moderate	Moderate	-
19	36	F	Tab.	100 X 2	3	0	3	#	+	<i>X. maltophilia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁵	400 6.25 >400 N.T.	+ - - N.T.	Moderate	Moderate	-

*1 A : The day of evaluation.

*2 B : Days of administration after evaluation

*3 C : Overall days of treatment

** Before treatment / After treatment

*4 N.T. : Not tested

Table 6-3 Clinical summary of acute simple cystitis cases

Case No.	Age	Sex	Capsule or Tablet	Treatment			Symptom*1	Pyuria*4	Bacteriuria*4				Evaluation		Side effects		
				Dose (mg X times)	A*1	B*2			C*3	Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	β-Lactamase	UTI		Dr	
20	58	F	Tab.	100 × 2	3	8	11	#	—	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	N.T.*5	N.T.	Moderate	Excellent	—
21	43	F	Tab.	50 × 3	2	5	7	#	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.2	—	Excellent	Excellent	—
22	65	F	Tab.	100 × 3	3	1	4	#	—	—	<i>E. coli</i> or <i>Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.1 N.T.	N.T.	Moderate	Excellent	—
23	36	F	Tab.	50 × 3	3	1	4	#	—	—	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	—	Excellent	Excellent	—
24	58	F	Tab.	50 × 2	3	0	3	#	—	—	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>Lactobacillus</i> sp.	10 ⁶	0.1 N.T. N.T.	+	/	Excellent	—
25*6	41	F	Cap.	200 × 2	3	4	7	+	—	—	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	10 ³	N.T. N.T.	N.T.	/	Unknown	—

*1 A : The day of evaluation *2 B : Days of administration after evaluation *3 C : Overall days of treatment
 *4 Before treatment/After treatment *5 N.T. : Not tested *6 Chronic simple pyelonephritis

Table 7 Overall clinical efficacy of T-2588 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	14	2	3							19 (83%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (9%)
	Unchanged		1	1							2 (9%)
Effect on pain on micturition		23 (100%)									Patient total 23
Effect on pyuria		16 (70%)			3 (13%)			4 (17%)			
<input checked="" type="checkbox"/>	Excellent	14 (61%)			Overall effectiveness rate 22/23 (96%)						
<input type="checkbox"/>	Moderate	8									
<input type="checkbox"/>	Poor (including Failure)	1									

Table 8 Bacteriological response to T-2588 in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)	
<i>Staphylococcus</i> sp.	2	2 (100)	
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100)	
<i>α-Streptococcus</i>	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	20	17 (85)	3
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100)	
<i>X. maltophilia</i>	1	1 (100)	
<i>C. albicans</i>	1	1 (100)	
Total	32	29 (91)	3

* Regardless of bacterial count

Table 9 Strains appearing after T-2588 treatment in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>E. faecalis</i>	2
GPC	2
<i>K. pneumoniae</i>	1
Total	6

%であった。

今回の臨床検討ではカプセル剤と錠剤の双方のうちいずれかを投与したので、その剤型別の成績 (UTI 薬効評価可能症例のみ) を Table 18 に示した。S-UTI, C-UTI いずれの UTI に対しても、両剤型間の有効率に差を認めなかった。

iii) 安全性

本剤投与により生じたと思われる自覚的副作用は消化器系異常の 2 例であった (Table 19)。1 例は 67 歳女性

Table 10-1 Clinical summary of complicated UTI cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Capsule or Tablet	Treatment			Pyuria ⁴¹	Bacteriuria ⁴¹				Evaluation		Side effects		
							Dose (mg X times)	A ¹	B ²		C ³	Total dose (g)	Species	Count	MIC (10 ⁹ /ml)	β -Lactamase		UTI	Dr
26	83	M	C.C.C. ⁴⁶ B.P.H. ⁴⁸	+	1	Cap.	200 X 2	5	0	5	2.0	+	<i>M. morganii</i>	$\geq 10^7$	0.1	+	Moderate	Moderate	-
27	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	1	Cap.	100 X 2	5	0	5	1.0	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	25	+	Poor	Poor	-
28	55	F	C.C.P. ⁴⁷ Ureteral stricture	-	3	Cap.	200 X 2	5	9	14	5.6	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	+	Excellent	Excellent	-
29	76	M	C.C.P. Ureteral fistula	+	5	Cap.	200 X 2	5	0	5	2.0	+	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ³	0.05 >400	-	Poor	Poor	-
30	62	F	C.C.P. Ureteral fistula	+	5	Cap.	200 X 2	5	0	5	2.0	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	25 >400	-	Poor	Poor	-
31	32	M	C.C.C. Bladder tumor	-	4	Cap.	200 X 2	5	0	5	2.0	+	<i>X. maltophilia</i>	10 ⁷	6.25	-	Poor	Poor	-
32	67	F	C.C.C. Urethral stricture	-	6	Cap.	100 X 2	5	11	16	3.2	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	0.39 0.05	+	Moderate	Moderate	Stomatitis
33	61	F	C.C.C. Bladder tumor	-	4	Cap.	100 X 2	5	0	5	1.0	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	200	-	Poor	Poor	-
34	62	F	C.C.P. Contracted kidney	-	6	Cap.	100 X 2	5	10	15	3.0	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus sp.</i>	10 ⁴	0.2 3.13	+	Moderate	Moderate	-

⁴¹ A: The day of evaluation ⁴² B: Days of administration after evaluation ⁴³ C: Overall days of treatment
⁴⁴ Before treatment/After treatment ⁴⁵ N.T.: Not tested ⁴⁶ C.C.C.: Chronic complicated cystitis ⁴⁷ C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis
⁴⁸ B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

Table 10-2 Clinical summary of complicated UTI cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Capsule or Tablet	Treatment				Pyuria ⁴¹	Bacteriuria ⁴¹			Evaluation		Side effects	
							Dose (mg x times)	A ⁴¹	B ⁴²	C ⁴³		Total dose(g)	Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	β-Lactamase		UTI
35	30	F	C.C.P. ⁴⁷ Contracted kidney	—	6	Cap.	100 x 2	5	5	10	2.0	—	—	—	—	—	—	—
36	74	M	C.C.C. ⁴⁸ B.P.H. ⁴⁹	—	2	Cap.	100 x 2	6	4	10	2.0	—	—	—	—	—	—	BUN 29→35 S-Cr. 1.5→1.9
37	78	F	C.C.C. Bladder tumor	—	6	Cap.	100 x 2	5	0	4	0.8	—	—	—	—	—	—	Gastric discomfort
38	55	F	C.C.P. Renal anomaly	—	6	Cap.	200 x 2 ↓ 100 x 2	5	15	20	6.0	—	—	—	—	—	—	—
39	22	F	C.C.C. Urethral stricture	—	6	Cap.	100 x 2	5	0	5	1.0	±	—	—	—	—	—	—
40	48	F	C.C.C. Urethral stricture	—	6	Cap.	100 x 2	5	9	14	2.8	±	—	—	—	—	—	—
41	22	F	C.C.P. Contracted kidney	—	3	Cap.	100 x 2	5	0	5	1.0	±	—	—	—	—	—	—
42	28	F	C.C.P. Ureteral stone	—	3	Tab.	100 x 2	5	0	5	1.0	+	—	—	—	—	—	—
43	63	F	C.C.C. Urethral stricture	—	4	Tab.	100 x 2	5	7	12	2.4	±	—	—	—	—	—	—

⁴¹ A : The day of evaluation ⁴² B : Days of administration after evaluation ⁴³ C : Overall days of treatment
⁴⁴ Before treatment/After treatment ⁴⁵ N.T. : Not tested ⁴⁶ C.C.C. : Chronic complicated cystitis ⁴⁷ C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
⁴⁸ B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 10-3 Clinical summary of complicated UTI cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Capsule or Tablet	Treatment				Pyuria ^{*4}	Bacteriuria ^{*4}				Evaluation		Side effects		
							Dose (mg X times)	A ^{*1}	B ^{*2}	C ^{*3}		Total dose(g)	Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)	β-Lactamase	UTI		Dr	
44	66	F	C.C.P. ^{*7} Hydronephrosis	—	6	Tab.	100 X 2	5	0	5	1.0	#	<i>E. agglomerans</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ — — <10 ³	0.2 0.2 0.2 N.T. ^{*5}	— — — —	Moderate	Moderate	—	
45	50	F	C.C.C. ^{*6} Neurogenic bladder	—	6	Tab.	100 X 2	5	6	11	2.2	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷ —	0.2 25	+ +	— —	Excellent	Excellent	—
46	57	F	C.C.P. Renal stones	—	6	Tab.	100 X 2	5	0	5	1.0	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> GPC	10 ⁴ — — <10 ³	N.T. N.T. N.T. N.T.	N.T. N.T. N.T. N.T.	— — — —	Excellent	Moderate	—
47	35	F	C.C.P. V.U.R. ^{*9}	—	3	Tab.	200 X 2	5	0	5	2.0	±	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. hominis</i>	10 ⁴ — 10 ³	0.2 N.T. N.T.	— — —	— — —	Moderate	Moderate	—
48	67	M	C.C.C. B.P.H. ^{*8}	—	4	Tab.	50 X 2	6	8	14	1.4	#	<i>C. diversus</i> <i>C. diversus</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	>10 ⁶ — 10 ⁶ —	0.1 N.T. N.T. N.T.	— — — —	— — — —	Poor	Moderate	—

^{*1} A : The day of evaluation ^{*2} B : Days of administration after evaluation ^{*3} C : Overall days of treatment
^{*4} Before treatment/After treatment ^{*5} N.T. : Not tested ^{*6} C.C.C. : Chronic complicated cystitis ^{*7} C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
^{*8} B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy ^{*9} V.U.R. : Vesico-ureteral reflux

Table 11 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		6	1	2	9 (39%)
Decreased		1		1	2 (9%)
Replaced		4		1	5 (22%)
Unchanged			1	6	7 (30%)
Effect on pyuria		11 (48%)	2 (9%)	10 (43%)	Patient total 23
	Excellent	6 (26%)		Overall effectiveness rate 15/23 (65%)	
	Moderate	9			
	Poor(including Failure)	8			

Table 12 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by the type of infection

Group		No. of (Shared patients (rate))	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	2 (9%)		1	1	50%
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 (4%)			1	0%
	3 rd group (Upper UTI)	4 (17%)	1	3		100%
	4 th group (Lower UTI)	4 (17%)	1		3	25%
	Sub total	11 (48%)	2	4	5	55%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt)	2 (9%)			2	0%
	6 th group (Catheter not indwelt)	10 (43%)	4	5	1	90%
	Sub total	12 (52%)	4	5	3	75%
Total		23 (100%)	6	9	8	65%

Table 13 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	0 (0)	1
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>E. faecalis</i>	7	2 (29)	5
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	10	10 (100)	
<i>C. diversus</i>	1	0 (0)	1
<i>K. pneumoniae</i>	6	6 (100)	
<i>E. cloacae</i>	1	0 (0)	1
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	
<i>M. Morganii</i>	1	1 (100)	
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2 (100)	
<i>X. maltophilia</i>	1	0 (0)	1
Fungi	2	2 (100)	
Total	38	29 (76)	9

* Regardless of bacterial count

(症例 32) で 1 日 200 mg 内服後 11 日頃より口腔内粘膜が荒れる症状を認めたが、そのまま無処置で合計 16 日投与を継続した。中止後数日で無処置で正常に復した。他の 1 例は 78 歳女性 (症例 37) で 2 日目より胃部不快感を訴え、更に 2 日内服を続けたが、症状が持続したので、4 日目に中止した。この例では 2 日目から胃薬の投与を行なった。中止後翌日には正常に復した。投与症例に対する発現頻度は 55 例中 2 例、3.6% あった。

臨床検査値異常は、末梢血で 46 歳女性の 1 例に白血球減少 (6,200→3,300; 症例 12) と 1 例に腎機能値の軽度上昇 (BUN 29→35, S-Cr. 1.5→1.9) が認められた (症例 36)。この例では投与前から軽度の腎機能障害が

認められたものである。いずれも軽度で、臨床的には特に問題となる程度のものではない。臨検値を実施した 22 症例に対する発現頻度は 9% であった (Table 20)。

III. 考 察

吸収と排泄についての検討は、T-2588 の錠剤とカプセル剤の 2 剤型についてクロスオーバー法で行なった。その結果血中濃度のピーク (C_{max}) はいずれの剤型でも 2 時間であり、その値はカプセル剤で $2.00 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ 、錠剤で $1.60 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ であった。 C_{max} はカプセル剤に比べて錠剤が 14% 低い値であるが、paired-t-test の結果、両者間に有意差は認められなかった。また AUC でも 9.4% カプセル剤の値が高かったが、有意差はなかった。いずれも少量の経口剤であるため、bio-availability のばらつきは大きかった。厳密には更に被検者の数を増して実験精度を良くする必要があると思われるが、概括的には 2 剤型ともに同じ吸収・排泄であったと考えてよい。尿中回収率は 8 時間までいずれも 20% 強であるから、既存の CEX, CCL 等といったセフェム剤と比べると低い。尿中濃度は 200 mg 投与の 2~4 時間後でおおよそ $100 \mu\text{g/ml}$ 前後であるから、一部の菌種を除く GNB の MIC を数十倍上回っている。

最近 T-2588 と類縁の抗菌剤として Cefixime (CFIX) が開発されたが、吸収と排泄の面での比較では、T-2588 の $T_{1/2}$ が約 1 時間であるのに対して、CFIX は 2.5~3 時間⁹⁾ と血中滞留時間が長い。従って T-2588 は、経口剤としては他の多くの同系剤と同様に平均的な吸排の態

Table 14 Strains appearing after T-2588 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>E. faecalis</i>	5
GPC	3
<i>Enterobacter</i> sp.	3
<i>P. aeruginosa</i>	1
GNB	1
Total	14
No. of cases with strains appearing after treatment / No. of cases evaluated	10/23 (43%)

Table 15 Relation between MIC and bacteriological response in T-2588 treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size 10^6 cells/ml	Not done	Total	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
<i>S. aureus</i>										0/1*							0/1
<i>E. faecalis</i>												0/1	1/4	1/2			2/7
GPC							1/1	1/1									2/2
<i>E. coli</i>		3/3	5/5														2/2
<i>C. diversus</i>		0/1															0/1
<i>K. pneumoniae</i>			4/4	1/1												1/1	6/6
<i>Enterobacter</i> sp.			1/1										0/1				1/2
<i>P. mirabilis</i>	2/2																2/2
Indole positive <i>Proteus</i>	1/1	1/1															2/2
<i>A. calcoaceticus</i>										1/1	1/1						2/2
<i>X. maltophilia</i>								0/1									0/1
Total (%)	3/3 (100)	4/5 (80)	10/10 (100)	1/1 (100)			1/1 (100)	1/2 (50)		1/2 (50)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/5 (20)	4/5 (80)	4/5 (80)	27/36 (75)	

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 16 Clinical summary of complicated UTI cases for a long term treatment with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Treatment			Clinical symptom				Doctor's evaluation	Evaluation of usefulness	Side effects		
			Dose (mg × times)	Duration (day)	Total dose (g)	Day	Pain on urination	Pollakiuria	Pyuria				Bacteriuria	
28	55 F	C.C.P. Ureteral stricture	200 × 2	14	5.6	0	-	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶				
						5	-	-	-			Excellent	85	
						14	-	-	-			Excellent	92	
32	67 F	C.C.C. Urethral stricture	100 × 2	16	3.2	0	+	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> 10 ⁴		Stomatitis (11 day)		
						5	+	-	±			Moderate	79	
						16	-	-	-			Excellent	85	
34	62 F	C.C.P. Contracted kidney	100 × 2	15	3.0	0	-	-	±	<i>K. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus</i> sp. 10 ⁴				
						5	-	-	-			Moderate	80	
						15	-	-	-			Moderate	82	
38	55 F	C.C.P. Renal anomaly	200 × 2 ↓ 100 × 2	10 10	6.0	0	-	-	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> 10 ⁵				
						5	-	-	-			Moderate	82	
						20	-	-	-			Excellent	90	
40	48 F	C.C.C. Urethral stricture	100 × 2	14	2.8	0	+	+	±	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> 10 ⁴				
						5	+	+	±			Fair	65	
						14	-	-	-			Moderate	82	
48	67 M	C.C.C. B.P.H.	50 × 2	14	1.4	0	+	+	+	<i>C. diversus</i> >10 ⁶				
						6	-	-	±			Moderate	72	
						14	-	-	-			Moderate	84	
52	38 F	C.C.P. V.U.R.	200 × 2 ↓ 100 × 1	8 11	4.3	0	-	-	-	<i>C. diversus</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ³				
						7	-	-	-			Moderate	81	
						19	-	-	-			Moderate	81	
54	74 M	C.C.C. B.P.H.	50 × 3	14	2.1	0	-	-	+	<i>Staphylococcus</i> sp. <10 ³ GPR				
						6	-	-	+			Unknown		
						14	-	-	+			Unknown		

Table 17 Clinical summary of complicated UTI cases

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Capsule or Tablet	Treatment				Pyuria ^{*4}	Bacteriuria ^{*4}				Dr's evaluation	Side effects	
							Dose (mg × times)	A ^{*1}	B ^{*2}	C ^{*3}		Total dose (g)	Species	Count	MIC (10 ⁶ /ml)			β-Lactamase
49	39	F	C.C.C. Bladder tumor	-	6	Cap.	100 × 2	6	0	5	1.0	-	<i>X. maltophilia</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ <10 ³	12.5 >400	- -	Moderate	-
50	64	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	1	Cap.	100 × 2	5	0	5	1.0	##	<i>C. tropicalis</i>	10 ⁴	N.T. ^{*5}	N.T.	Moderate	-
51	29	F	C.C.P. V.U.R.	-	6	Cap.	200 × 2	5	0	5	2.0	-	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ⁴	12.5 400 N.T.	- -	Poor	-
52	38	F	C.C.P. V.U.R.	-	3	Cap.	200 × 2 ↓ 100 × 1	7	12	19	4.3	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	3.13	+	Moderate	-
53	57	M	C.C.C. B.P.H.	-	/	Tab.	100 × 3	5	1	6	1.8	#	-	-	-	-	Fair	-
54	74	M	C.C.C. B.P.H.	-	6	Tab.	50 × 3	6	8	14	2.1	+	<i>Staphylococcus</i> sp. GPR	<10 ³	N.T. N.T.	N.T. N.T.	Unknown	-
55	70	M	C.C.C. B.P.H.	-	2	Cap.	100 × 2	5	0	5	1.0	##	<i>Candida</i> <i>Candida</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁴ 10 ⁶	N.T. N.T.	N.T. N.T.	Unknown	-

*¹ A : The day of evaluation *² B : Days of administration after evaluation *³ C : Overall days of treatment*⁴ Before treatment/After treatment *⁵ N.T. : Not tested

Table 18 Comparative study of clinical efficacy between capsule and tablet of T-2588

		Evaluation				χ^2 -test		U-test
		Excellent(++)	Moderate(+)	Poor(-)	Total(Efficacy rate)	#	≥+	
Simple UTI	Capsule	8	3	1	12 (91.7)	N.S. ($\chi^2=0.028$)	N.S. ($\chi^2=0.001$)	N.S. ($r=0.359$)
	Tablet	6	5	0	11 (100)			
	Total	14	8	1	23 (95.6)			
Complicated UTI	Capsule	3	6	7	16 (56.3)	N.S. ($\chi^2=0.483$)	N.S. ($\chi^2=0.791$)	N.S. ($r=1.458$)
	Tablet	3	3	1	7 (85.7)			
	Total	6	9	8	23 (65.2)			

Table 19 Incidence of side effects

Type of side effects		No. of side effects			Relation to the drug					
		Severity of symptoms			Total* (%)	Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
		##	+	+						
Stomatitis				1	1 (1.8%)		1			
Gastric discomfort				1	1 (1.8%)		1			
Total No. of cases evaluated 55	Total No. of side effects			2	2		2			0
	Total No. of cases with side effects	2 (3.6%)**				2 (3.6%)**				0

* $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$

** $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

: Discontinued due to side effect.

+ : Treatment for side effect was necessary, but continued.

+ : Treatment for side effect was not necessary, and continued.

度をとるものと考えてよい。

臨床成績については 55 例の UTI について検討を行なった。ASC では 1 日 50 mg×2 の投与を中心に治療を行なったが、UTI 基準で、23 例中 22 例、96% の有効率を得た。一般にこの対象は、*E. coli* を主とした単純性感染症なので、MIC、吸収と排泄からみてこの高い有効率は妥当である。このうち β -ラクタマーゼ産生菌が 12 株含まれておりこのうち 10 株が除菌された。これは本剤が *in vitro* で示した効果を裏付けている。なお *E. coli* 20 株中 3 株が除菌されなかったが、これらの MIC は 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示していた。理論的には

除菌されてよいはずである。除菌されなかった理由は不明であるが、宿主側に基礎疾患等難治な要因があったのかも知れない。

CC-UTI の成績では、UTI 基準で総合有効率が 23 例中 15 例、65% であった。この種の対象に対する成績としては優れたものである。特に対象菌種として *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus* 等には優れた感受性を示し、全てが除菌された。一方、無効の 8 例のうち 5 例は *E. faecalis* をはじめとする GPC の単独菌もしくは複数菌感染であった。これらには本剤の抗菌活性が劣るので、成績としては当然なものといえ

Table 20 Laboratory findings

Case No.	Age	Sex	RBC (10 ⁶ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet (10 ⁴ /mm ³)		GOT (U)		GPT (U)		ALP (KAU * 10)		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)			
			♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Normal values																								
			♂ 420~540	♀ 360~480	♂ 14~18	♀ 12~16	♂ 38~52	♀ 34~44	4,000~9,000	10~25	5~40	0~35	2.5~10.0	* 50~250	7~20	0.6~1.7								
1	46	F	434	457	13.1	12.5	39.3	37.2	3,200	13.0	11.6	15	N.D.	7	N.D.	6.7	N.D.	15	N.D.	0.8	N.D.			
3	22	F	438	420	10.3	10.5	31.5	32.4	4,100	15.3	17.3	12	14	4	5	4.7	4.6	10	9	0.9	0.7			
12	46	F	402	405	12.2	12.0	36.3	36.2	6,200	12.5	16.9	19	17	9	7	5.0	4.6	12	10	1.0	0.9			
17	37	F	407	414	12.1	12.1	36.1	35.7	6,400	17.3	N.D.	12	13	6	7	N.D.	N.D.	12	13	0.6	0.5			
25	41	F	397	433	13.1	11.9	38.9	34.9	3,100	27.1	26.9	13	16	10	8	6.1	5.4	9	11	0.8	0.9			
26	83	M	441	466	13.9	14.6	41.1	43.5	8,500	23.4	22.2	15	20	4	9	7.9	8.4	17	15	1.1	1.1			
27	73	M	356	346	9.4	8.9	28.4	27.3	4,500	13.2	11.2	28	25	12	11	9.8	9.7	43	41	4.1	3.9			
28	55	F	453	424	13.0	12.9	38.5	36.5	4,000	25.2	16.1	16	16	6	8	6.1	7.3	9	16	0.7	0.6			
29	76	M	462	443	13.5	12.8	40.4	37.8	6,700	21.0	24.9	22	17	13	13	10	9.6	17	17	1.4	1.5			
30	62	F	457	436	13.8	13.2	41.1	39.2	5,700	18.3	19.5	14	15	4	7	7.7	8.3	11	14	0.9	0.8			
31	32	M	566	568	16.9	17.1	49.2	49.3	4,100	12.7	13.0	27	N.D.	26	N.D.	8.9	N.D.	14	N.D.	1.0	N.D.			
32	67	F	425	417	12.5	12.7	39.3	37.9	6,700	21.6	20.0	12	10	6	7	12.4	12.5	13	14	0.5	0.5			
33	61	F	410	383	11.9	11.1	35.5	33.6	5,700	28.9	23.6	23	22	11	17	6.3	5.9	22	16	1.1	0.9			
36	74	M	329	329	10.3	10.3	31.5	31.3	7,700	26.7	19.6	16	17	3	5	4.3	3.6	29	35	1.5	1.9			
37	78	F	508	498	15.8	15.8	46.7	46.1	5,500	20.5	16.3	20	19	9	5	6.7	9.5	15	15	0.7	0.5			
41	22	F	413	382	13.1	12.0	40.2	38.1	3,700	19.2	17.2	16	12	5	5	7.9*	6.6*	11	12	0.8	0.9			
44	66	F	421	403	13.0	12.4	38.5	37.0	7,000	20.4	25.6	17	16	8	8	9.3	9.1	16	13	0.7	0.9			
50	64	M	332	347	11.8	12.6	36.3	38.3	4,300	3,200	8.9	10.3	27	24	28	19	14.0	10.1	11	8	0.8	0.7		
51	29	F	N.D.	418	N.D.	12.7	N.D.	37.8	N.D.	4,300	N.D.	21.3	N.D.	10	N.D.	6	N.D.	4.8	N.D.	11	N.D.	0.6	0.6	
52	38	F	402	390	9.5	8.9	30.0	28.2	3,500	3,200	18.5	19.0	20	19	13	15	5.9	5.3	8	10	0.6	0.4		
53	57	M	466	455	13.5	13.4	43.8	42.5	4,200	4,600	29.0	27.7	21	23	16	20	N.D.	N.D.	20.1	N.D.	1.1	N.D.		
55	70	M	431	413	13.3	12.8	39.5	38.0	6,500	20.3	19.7	20	18	18	18	5.0	4.8	16	21	1.0	1.0			

N.D.: Not done, B: Before, A: After

る。

CC-UTI のうち 8 例に対して本剤による 14 日以上の治療を行ない、有用性を検討した。その結果投与終了時の効果が、5~7 日の効果を上回った症例が、評価し得た 7 例中 5 例、71% に認められた。UTI 基準での判定は、薬効評価が主体であるが、こうした長期投与では治療評価が主体である。対象が CC-UTI の場合は、7 日以上の治療を目的とした投与が多くなると予想されるので、ここに示した成績は一つの治療根拠として意義があるものと思われる。

今回の臨床的検討はほとんどの症例が 1 日 2 回の投与で行なったが、先の吸収・排泄の点からわかるように、本剤は 1 日 3 回投与とした方がより薬動学的に合理的であり、治療効果が期待できるものと思われる。

剤型の差による効果の比較では S-UTI, CC-UTI とともに、統計学的に有意差をみなかった。従っていずれの剤型でも同等の効果とみてよい。これは吸収、排泄で差をみなかったことから必然的な結論である。

T-2588 は既存の同系剤に比べると、*E. coli* をはじめとする GNB に著しく抗菌活性が増した点、更に抗菌

スペクトラムが *Pseudomonas* を除くほぼ全部の菌種に拡大されており、その有効性は 55 例の UTI を対象とした臨床成績から確認された。

安全性の面でも既存のものに比べて遙かに少量投与で治療が行なえるので、相応に副作用が少ない可能性があり、この面での評価も高いことが考えられた。今回の検討では消化器系障害 2 例をみたのみで、その発現頻度は 3.6% と少なく、かつ軽度であった。臨検値も 2 例に軽度の異常をみたのみで、既存の同系剤と比較して特に問題とはならないものと考えられた。

以上の成績から T-2588 は、UTI の治療において新しい特長を持った経口抗生物質として有効かつ有用な薬剤であると考えられた。

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) 大越正秋、河村信夫 (UTI 研究会代表) : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 3) 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム FK-027、神奈川、1984

ABSORPTION, EXCRETION AND CLINICAL EFFICACY OF
T-2588, A NEW CEPHEM ANTIBIOTICS, IN TREATMENT
OF URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and KATSUO TAKANASHI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, TADASHI OGAWA, HIDEKI TAMAI and MASANORI YANAGIOKA

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

NORIIHIKO OKISHIO and TOSHINORI HANAI

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

The following results on T-2588, a new oral cephem antibiotic, were obtained:

1) Absorption and excretion: The maximum serum concentrations of T-2525 were 1.60 and 2.00 $\mu\text{g/ml}$ each at 2 hrs after administration of T-2588 200 mg tablet and capsule to 5 healthy volunteers. The urinary recovery (0-8 hr) was approximately 22%. No significant difference was observed between tablet and capsule in absorption and excretion.

2) Clinical results: T-2588 was administrated to 55 cases with urinary tract infections (UTI). In acute simple cystitis and chronic complicated UTI, 22 out of 23 cases (96%) and 15 out of 23 cases (65%) were evaluated to be effective by the UTI committee's criteria, respectively. The main dosage of the former was 50 mg \times 2 daily for 3 days, and those of the later was 100 mg \times 2 daily for 5 days. Eight cases in the later were administrated for \geq 14 days, and the usefulness in the long term administration was observed in 5 cases.

3) Safety: As for the subjective side effects, 2 cases (frequency: 3.6%) of the slight digestive impairment were observed, however, they disappeared in a few days after discontinuance of T-2588. Leukopenia in 1 case and abnormal kidney functions in 1 case were observed in laboratory findings, but those were no significant values.

4) Conclusion: We convinced that T-2588 was a new characteristic and useful oral cephem antibiotic for the therapy on UTI including complicated UTI.