

T-2588 の泌尿器科領域における基礎的、臨床的研究

野々村光生・吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

新しく開発された cephem 系経口抗生剤である T-2588 の健康成人 (volunteer) での吸収・排泄と尿路感染症に対する有効性と安全性とを検討した。

吸収・排泄試験：健康成人 12 名に T-2588 錠および T-2588 capsule 100 mg をそれぞれ単回投与し、血中および尿中濃度を経時的に測定した。血中濃度は錠、capsule とともに投与後約 2～3 時間で peak に達し、 C_{max} 、AUC (area under curve) は錠で 1.34 $\mu\text{g/ml}$ 、4.24 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、capsule で 1.27 $\mu\text{g/ml}$ 、3.91 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。尿中濃度は 2～4 時間後に peak に達し、その値は錠で 164.4 \pm 24.9 $\mu\text{g/ml}$ 、capsule で 149.0 \pm 23.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後 8 時間までの尿中回収率は、錠で 29.9%、capsule で 29.1% であった。 C_{max} 、AUC、尿中回収率は両剤型間で差は認められなかった。

臨床試験：急性単純性膀胱炎 3 例に T-2588 50 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 3 回食後、3 日間、複雑性尿路感染症 13 例には 100 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回あるいは 3 回食後、5 日間投与した。急性単純性膀胱炎に対する本剤の有効性の判定結果は UTI 薬効評価基準判定可能な 1 例については著効であり、他の 2 例についても主治医判定において著効 1 例、有効 1 例であった。また複雑性尿路感染症に対しては著効 3 例、有効 4 例で有効率 53.8% であった。自覚症状、他覚的所見、臨床検査値には全例異常を認めなかった。

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 (Fig. 1) は富山化学工業株式会社総合研究所で新しく開発された ester 型 cephem 系抗生剤である。本剤は経口投与後、小腸より吸収され小腸壁中で esterase により加水分解され、抗菌活性を示す T-2525 (Fig. 1) となり、門脈血に入り体循環後尿中に排泄される。T-2525 は従来の cephem 系経口抗生剤に比べて広い抗菌 spectrum を有し、強い抗菌力を示すとともに、各種細菌産生の β -lactamase に対して強い抵抗性をしめす¹⁾。

我々は、この T-2588 について消化管からの吸収および尿中への排泄を調べるとともに、各種の尿路感染症に対する有効性と安全性とを検討したので、その成績を報告する。

I. 吸収・排泄試験

T-2588 には錠と capsule の 2 種の剤型が開発されている。今回我々は、両剤の経口投与後の血中濃度および尿中回収率を測定し、両剤型の体内動態を比較検討した。

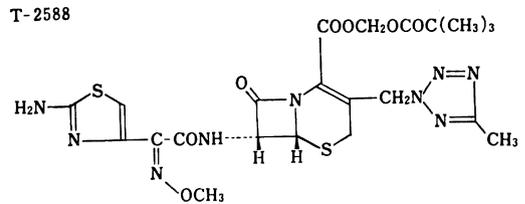
A. 方法

(1) 対象

健康成人男子 (volunteer) 12 名 (体重 58～76 kg、年

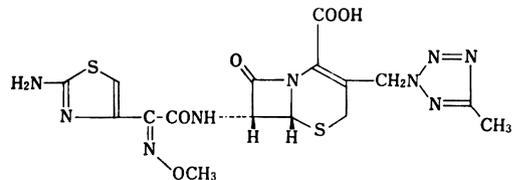
齢 23～36 歳) を対象とし、T-2588 100 mg 錠、T-2588 100 mg capsule をそれぞれ同一人物に十分な期間を置いて投与し、それぞれの場合において内服前後で T-

Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525



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

2588 の吸収活性型である T-2525 の血中濃度と尿中排泄量の推移を cross over 法により比較検討した。割付は Latin 方格法で行なった。

(2) 投与方法

食事摂取の影響を一定にするため、検査前日の午後 8 時以後の摂食を禁止し、検査日午前 8 時 15 分に一定の朝食 (toast 1 枚, butter 20 g, orange juice 200 ml, ゆで卵 1 個) を摂らせ、食後 30 分に T-2588 100 mg 錠、あるいは capsule を水 50 ml とともに服用させた。午後 1 時の昼食までは、午前 11 時に水 100 ml を摂る以外は絶飲絶食とした。

(3) 採血, 採尿, 血中・尿中濃度測定法

採血は投与前, 投与後 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 7 時間に行ない、ただちに血清分離後凍結保存した。

採尿は投与前, 投与後 2, 4, 6, 8 時間に行ない、ただちに凍結保存した。

血中および尿中の T-2525 濃度は *K. pneumoniae* ATCC 10031 を検定菌とした paper disc 法で測定した。なお血中濃度測定はヒト pool 血清での希釈により、尿中濃度測定は pH 7.0 に調整した 1/15 M 磷酸緩衝液での希釈により作成した検量線を用いた。

B. 結果および考察

(1) 血中濃度

被験者 12 名における、T-2588 錠と T-2588 capsule

Table 1 Serum levels of T-2525 after oral administration of T-2588 Tablet and T-2588 Capsule equivalent to 100mg of T-2525: after meal

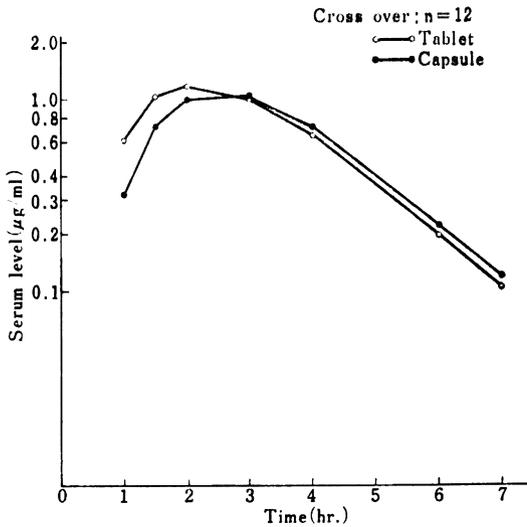
Drug	Group	Time periods	Case	Age	Body weight (kg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							
						0 h	1 h	1.5h	2h	3h	4h	6h	7h
T-2588 Tablet	I	I	S.S.	23	67	<0.078	<0.078	<0.078	0.265	0.79	0.81	0.47	0.235
			F.S.	32	57	<0.078	<0.078	0.55	1.35	1.60	0.92	0.235	0.12
			C.M.	24	61	<0.078	0.66	1.04	0.98	0.88	0.66	0.14	<0.078
			Y.M.	23	61	<0.078	1.23	1.64	1.64	0.87	0.47	0.103	<0.078
			O.K.	24	64	<0.078	0.90	1.04	0.74	0.33	0.175	<0.078	<0.078
			M.N.	32	60	<0.078	0.85	1.55	1.50	0.90	0.56	0.155	<0.078
	II	II	N.S.	24	66	<0.078	<0.078	0.157	0.45	0.84	0.92	0.233	0.12
			S.Y.	32	70	<0.078	0.74	1.40	1.75	1.06	0.51	0.172	0.098
			Y.Y.	24	66	<0.078	1.06	1.75	1.45	1.00	0.45	0.13	<0.078
			N.M.	24	70	<0.078	0.25	1.20	1.60	1.28	0.83	0.21	0.103
			S.N.	36	76	<0.078	0.67	1.06	1.20	1.13	0.46	0.14	<0.078
			H.N.	31	58	<0.078	0.68	0.76	0.84	1.15	0.87	0.27	0.13
Mean							<0.606	<1.02	1.15	0.99	0.64	<0.195	<0.106
T-2588 Capsule	I	II	S.S.			<0.078	0.242	0.51	0.87	1.08	0.74	0.195	0.09
			F.S.			<0.078	<0.078	0.39	0.69	1.05	0.93	0.40	0.205
			C.M.			<0.078	0.85	1.26	1.33	1.02	0.46	0.105	<0.078
			Y.M.			<0.078	0.215	1.02	1.50	1.13	0.57	0.146	0.072
			O.K.			<0.078	0.53	0.66	0.42	0.182	0.09	<0.078	<0.078
			M.N.			<0.078	0.74	1.33	1.15	0.79	0.43	0.12	<0.078
	II	I	N.S.			<0.078	0.255	0.67	1.00	1.00	0.55	0.146	<0.078
			S.Y.			<0.078	0.33	1.05	1.57	1.25	0.69	0.205	0.115
			Y.Y.			<0.078	<0.078	0.098	0.60	1.33	1.37	0.33	0.161
			N.M.			<0.078	<0.078	0.157	0.67	1.75	1.18	0.275	0.161
			S.N.			<0.078	0.35	1.28	1.85	1.00	0.55	0.135	<0.078
			H.N.			<0.078	<0.078	<0.078	<0.078	0.63	0.80	0.50	0.25
Mean							<0.319	<0.71	0.98	1.02	0.70	<0.22	<0.12

Table 2 Pharmacokinetic parameters of T-2588 Tablet and T-2588 Capsule

Drug	Group	Time periods	Case	Vd/F(L)	Ka(hr)	Kel(hr)	T 1/2(hr)	T lag(hr)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (hr)	AUC(µg·hr/ml)	
T-2588 Tablet	I	I	S.S.	43.8	0.624	0.624	1.11	1.79	0.84	3.39	3.66	
			F.S.	22.7	0.899	0.899	0.771	1.35	1.62	2.46	4.91	
			C.M.	34.9	0.723	0.722	0.959	0.56	1.06	1.94	3.97	
			Y.M.	23.9	1.19	0.969	0.715	0.64	1.70	1.57	4.31	
			O.K.	64.0	5.65	0.763	0.908	0.83	1.14	1.24	2.05	
			M.N.	38.9	2.16	0.590	1.18	0.80	1.58	1.63	4.36	
	II	II	II	N.S.	39.3	0.775	0.774	0.895	1.73	0.94	3.02	3.28
				S.Y.	22.6	0.997	0.995	0.697	0.80	1.63	1.81	4.44
				Y.Y.	37.9	2.69	0.595	1.16	0.79	1.72	1.51	4.44
				N.M.	23.6	0.849	0.848	0.817	0.93	1.56	2.11	4.99
				S.N.	30.1	0.826	0.825	0.840	0.70	1.22	1.92	4.03
				H.N.	36.5	0.561	0.560	1.24	0.50	1.01	2.29	4.89
T-2588 Capsule	I	II	Mean	34.9	1.50	0.764	0.941	0.95	1.34	2.07	4.11	
			S.S.	34.3	0.793	0.792	0.875	1.25	1.07	2.51	3.68	
			F.S.	36.2	0.623	0.622	1.11	1.27	1.02	2.88	4.44	
			C.M.	27.2	0.911	0.909	0.762	0.66	1.35	1.76	4.04	
			Y.M.	28.9	1.30	0.906	0.765	1.18	1.51	2.09	3.82	
			O.K.	101.0	9.03	0.856	0.810	0.91	0.77	1.20	1.16	
	II	I	I	M.N.	51.2	2.77	0.539	1.29	0.81	1.32	1.55	3.64
				N.S.	33.9	0.901	0.901	0.770	1.12	1.08	2.28	3.27
				S.Y.	33.7	1.62	0.672	1.03	1.19	1.59	2.12	4.41
				Y.Y.	25.4	0.814	0.813	0.852	1.79	1.45	3.01	4.85
				N.M.	23.8	1.19	0.882	0.786	1.84	1.78	2.891	4.76
				S.N.	39.7	7.13	0.630	1.10	1.39	1.99	1.77	4.00
Mean	ANOVA	Mean	H.N.	45.0	0.686	0.686	1.01	2.36	0.82	3.82	3.24	
			Mean	40.0	2.31	0.767	0.930	1.31	1.31	2.32	3.78	

NS : not significant

Fig. 2 Serum levels of T-2525 after oral administration of T-2588 100 mg, Tablet v. s. Capsule



100 mg 内服後の T-2525 の血中濃度の実測値, 平均値を Table 1, 平均血中濃度の推移を Fig. 2 に示した。

これらの血中濃度の実測値から, time lag の入った 1 compartment open model により算出した薬動学的

parameter を Table 2 に示した。T-2525 の血中濃度は錠では 2.07 時間後に最高血中濃度 (C_{max}) 1.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した後漸減し, 半減期 ($T_{1/2}$) は 0.94 時間であり, capsule では血中濃度は 2.32 時間後に最高血中濃度 (C_{max}) 1.31 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した後漸減し, 半減期 ($T_{1/2}$) は 0.93 時間であった。また AUC (area under curve) は錠では 4.11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, capsule では 3.78 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。分散分析法より各薬動学的 parameter は両剤型間に有意の差が認められなかった。一方, 経口剤の場合, 1 compartment open model による解析は静注時の場合に比べて変動性が大きくなるため, 両剤型間の生物学的同等性を考察するにはこの解析のみでは不十分であると考えられており²⁾, 両剤型間の生物学的同等性の有無をより詳しく適切に検討するためにさらに次のような解析を行なった。すなわち, C_{max} は血中濃度実測値の最高値とし, AUC は実測値を用いた台形法および WAGNER の方法により算出した (Table 3)。これらの値を用いて Latin 方格法による分散分析を行なうとともに, この時の実験精度を調べるために有意水準 $\alpha=0.05$ における検出力 ($1-\beta$) および最小検出差 (d) も求めた (Table 4, 5, 6)。

C_{max} , AUC は錠で 1.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4.24 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, capsule で 1.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3.91 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。 C_{max} ,

Table 3 C_{max} and AUC of T-2588 Tablet and T-2588 Capsule calculated by measured values

Group	Case	Time Periods I		Time Periods II	
		C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
I		Tablet		Capsule	
	S.S.	0.81	3.37	1.08	3.75
	F.S.	1.60	4.86	1.05	4.31
	C.M.	1.04	4.10	1.33	4.22
	Y.M.	1.64	4.80	1.50	4.14
	O.K.	1.04	2.40	0.66	1.38
	M.N.	1.55	4.70	1.33	3.83
II		Capsule		Tablet	
	N.S.	1.00	3.48	0.92	3.22
	S.Y.	1.57	4.80	1.75	4.88
	Y.Y.	1.37	4.69	1.75	4.75
	N.M.	1.75	4.82	1.60	5.03
	S.N.	1.85	4.45	1.20	4.09
	H.N.	0.80	3.07	1.15	4.66

C_{max} : $\mu\text{g}/\text{ml}$

AUC: $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$

Table 4 ANOVA table of C_{max}

Source of Variance	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F
Between Subjects	11	2.0883	0.1898	2.847*
Group or Sequence	1	0.1803	0.1803	0.945
Subjects/Group	10	1.9080	0.1908	2.861*
Time Periods	1	0.0204	0.0204	0.306
Drugs	1	0.0241	0.0241	0.361
Residual	10	0.6668	0.0667	
Total	23	2.7996		

*: $p < 0.1$

Table 5 ANOVA table of AUC

Source of Variance	Degree of Freedom	Sum of Squares	Mean Squares	F
Between Subjects	11	15.661	1.424	7.019**
Group or Sequence	1	1.540	1.540	1.091
Subjects/Group	10	14.121	1.4121	6.962**
Time Periods	1	0.068	0.068	0.337
Drugs	1	0.640	0.640	3.157
Residual	10	2.028	0.203	
Total	23	18.398		

**: $p < 0.01$ Table 6 Power and 95% confidence interval of C_{max} and AUC

	Tablet	Capsule	δ (%)	$1-\beta$ (%)	Δ (%)	δ 95% Confidence interval
C_{max}	1.34	1.27	5.0	58.8	25.7	-13.5~23.4
AUC	4.24	3.91	8.4	96.3	14.6	-2.1~18.8

 δ : Difference $1-\beta$: Power ($\alpha=0.05$, $\Delta=20\%$) Δ : Minimum detectable difference ($\alpha=0.05$, $1-\beta=0.80$)

AUC の平均値と 95% 信頼区間は Fig. 3 のごとくであり、 C_{max} , AUC の剤型間での差 (δ) は capsule を対照薬としてそれぞれ 5.0%, 8.4% と小さく、 C_{max} , AUC における δ の 95% 信頼区間はそれぞれ -13.5~23.4%, -2.1~18.8% で、ほぼ 20% の範囲内であった。分散分析の結果、 C_{max} , AUC とともに、被験者間に有意差が認められたものの、剤型間には有意差は認められなかった。 C_{max} , AUC について、検出力 ($1-\beta$) はそれぞれ 58.8%, 96.3%, 最小検出差 (Δ) はそれぞれ

25.7%, 14.6% であった。同等性の証明のための実験精度は $1-\beta \geq 80\%$, $\Delta \leq 20\%$ であることが望ましいとされている。今回の実験精度は C_{max} では若干低かったが、AUC では良好であり、両剤型は生物学的に同等であると言える。

(2) 尿中濃度および尿中回収率

被験者 12 名における、T-2588 錠と capsule 内服後の尿中濃度および累積回収率の実測値、平均値を Table 7 に示した。平均尿中濃度の推移を Fig. 4 に示した。尿

Table 7 Urinary concentrations and recovery rates of T-2525 after oral administration of T-2588 Tablet and T-2588 Capsule equivalent to 100mg of T-2525 : after meal

Drug	Group	Time periods	Case	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		6 ~ 8 h	
				C	R	C	R	C	R	C	R
T-2588 Tablet	I	I	S.S.	3.2	0.03	143.0	10.7	178.0	24.9	45.4	29.4
			F.S.	53.8	3.1	350.0	18.9	124.0	27.8	19.3	30.0
			C.M.	155.0	8.3	243.0	26.5	33.2	32.5	5.7	33.2
			Y.M.	124.0	12.0	100.0	29.3	33.5	33.7	10.9	35.6
			O.K.	132.0	11.9	66.3	19.9	14.5	21.7	3.6	22.2
			M.N.	125.0	10.0	183.0	20.1	41.7	23.4	13.2	24.5
			N.S.	20.0	1.3	250.0	17.6	165.0	26.7	32.5	29.1
	II	II	S.Y.	65.3	9.1	39.2	15.8	29.2	21.7	11.3	23.4
			Y.Y.	208.0	13.5	175.0	26.6	56.3	30.8	13.8	32.1
			N.M.	66.5	6.9	130.8	23.5	101.7	30.6	23.8	32.7
			S.N.	72.8	11.6	118.0	29.9	49.2	35.5	9.6	36.9
			H.N.	77.3	5.6	175.0	19.6	91.0	27.6	31.3	29.9
			Mean±S.E.	91.9±16.9	7.8±1.3	164.4±24.9	21.5±1.7	76.4±15.9	28.1±1.3	18.4±3.6	29.9±1.3
			S.S.	74.8	5.2	145.0	23.3	89.7	31.1	16.2	32.9
T-2588 Capsule	I	II	F.S.	69.5	2.1	143.0	17.1	78.3	28.3	48.0	32.1
			C.M.	169.0	7.6	181.0	26.1	80.0	32.5	5.8	33.4
			Y.M.	36.5	6.4	63.7	24.2	37.0	29.0	11.4	30.3
			O.K.	108.0	7.0	61.0	13.2	12.7	14.2	2.4	14.5
			M.N.	195.0	10.7	130.0	23.7	8.9	24.2	3.9	24.8
			N.S.	94.0	5.2	138.0	23.1	54.3	28.0	9.9	29.2
			S.Y.	80.8	5.3	315.0	24.2	53.1	30.3	24.0	32.3
	II	I	Y.Y.	31.8	2.1	222.0	15.9	140.0	27.4	29.5	30.4
			N.M.	23.3	1.3	228.0	20.7	158.0	32.9	19.8	35.6
			S.N.	50.8	7.9	128.5	22.7	75.5	33.3	14.4	34.9
			H.N.	0.18	0.1	32.5	4.5	71.2	16.2	28.5	19.3
			Mean±S.E.	77.8±16.7	5.0±0.9	149.0±23.0	19.9±1.8	71.6±12.9	27.3±1.8	17.8±3.8	29.1±1.9
			S.S.	74.8	5.2	145.0	23.3	89.7	31.1	16.2	32.9
			F.S.	69.5	2.1	143.0	17.1	78.3	28.3	48.0	32.1

C : Urinary concentration (μg/ml)

R : Cumulative recovery (%)

Fig. 3 Mean and 95% confidence interval of C_{max} and AUC after oral administration of T-2588 Tablet and T-2588 Capsule

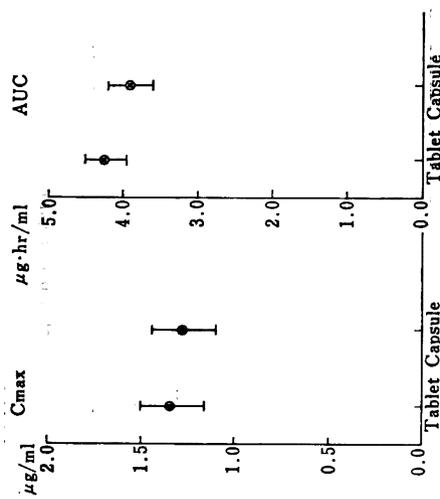


Fig. 4 Urinary excretion of T-2525 after oral administration of T-2588 100 mg, Tablet v. s. Capsule Cross over : n=12

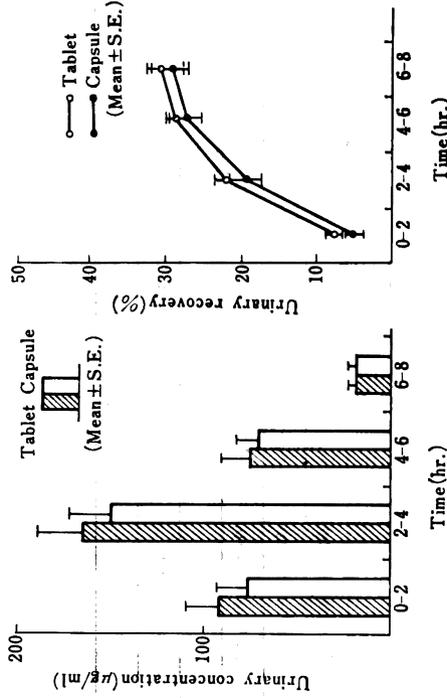


Table 8 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (mg X /day)	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) (µg/ml)	UTI	Dr	
1	62	F	A.C.	50 X 3	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	Excellent	-
2	20	F	A.C.	50 X 3	3	-	#	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁴	0.1 6.25	Excellent	Excellent	-
3	74	F	A.C.	50 X 3	3	-	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	-	Moderate	Moderate	-

A.C.: Acute cystitis

* : Before treatment

** : After treatment

•• : UTI; Criteria by the committee of UTI

Dr : Dr's evaluation

Table 9-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
				Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) (μg/ml)	UTI	Dr		
4	77 M	C.C.C. Prostatic cancer	G-5	100×2	5	# —	<i>A. lwoffii</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	— —	— —	Excellent Excellent	—	
5	52 M	C.C.P. Bladder tumor	G-6	100×2	5	## +	<i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Acinetobacter</i> sp. <i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁴	0.78 50 50 400	— — — —	Poor Excellent	—	
6	57 M	C.C.P. Bladder tumor	G-3	100×2	5	+ +	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	— 100	— —	Poor Moderate	—	
7	61 M	C.C.P. Bladder tumor	G-6	100×2	5	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ⁵	— — 0.2 400	— — — —	Poor Fair	—	
8	82 M	C.C.C. Prostatic cancer	G-1	100×2	5	+ +	<i>Enterococcus</i> sp. <i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁵	1.56 400	— —	Poor —	—	
9	81 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100×2	5	+ ±	<i>E. coli</i>	10 ⁴	—	—	Moderate Fair	—	
10	55 F	C.C.P. Right renal stone	G-3	100×2	5	# #	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁴ 10 ⁴	400 >400	— —	Poor —	—	
11	29 F	C.C.P. Nephrostasis	G-3	100×2	5	+ +	<i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁴	400	—	Moderate	Excellent	—
12	72 F	C.C.P. Left renal stone	G-3	100×2	5	## —	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	— —	0.05 0.05	Poor Moderate	Moderate	—

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

* : Before treatment

** : After treatment

•• : UTI; Criteria by the committee of UTI

Dr ; Dr's evaluation

Table 9-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with T-2588

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (mgX/day)	Duration (day)		Species	Count	MIC (10 ⁶ cells/ml) (µg/ml)	UTI	Dr	
13	25 M	C.C.P. Right ureteral stone	G-3	100X2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴			Excellent	Fair
14	69 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100X3	5	##	<i>E. coli</i> <i>Staphylococcus sp.</i>	10 ⁷ 10 ³	0.2 50		Moderate	Excellent
15	72 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100X3	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1		Moderate	Excellent
16	80 F	C.C.C. Neurogenic bladder	G-4	100X3	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	0.1		Excellent	Excellent

C.C.C.: Chronic complicated cystitis
 C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis
 * : Before treatment
 : After treatment
 ** : UTI; Criteria by the committee of UTI
 Dr ; Dr's evaluation

Table 10 Clinical effect by type of disease

Type of disease	Clinical effect (Dr's evaluation)			Effective rating(%) ≥moderate
	Excellent	Moderate	Poor	
Acute simple cystitis	2	1		3/3(100)
C.C.C.	4		1	4/6(66.7)
C.C.P.	2	2	1	4/7(57.1)
Total	8	3	2	11/16(68.8)

中濃度は錠, capsule とともに投与後 2~4 時間尿において, それぞれ最高濃度 164.4±24.9 µg/ml, 149.0±23.0 µg/ml に達した後減少し, 投与後 6~8 時間尿では, それぞれ 18.4±3.6 µg/ml, 17.8±3.8 µg/ml を示した。また投与後 8 時間までの累積回収率には両剤型間に有意の差は認められなかった。

II. 臨 床

吸収・排泄試験より T-2588 錠と T-2588 capsule は生物学的に同等であることが証明されたので, 臨床試験は T-2588 錠を用いて行なった。

A. 研究方法

(1) 対象症例

昭和 59 年 10 月より同年 12 月までの 3 カ月間に当科を受診した外来または入院患者で, 急性単純性膀胱炎または, 複雑性尿路感染症と診断された 20 歳以上の患者 16 名である。試験薬剤投与前尿細菌培養で生菌数が 10⁴/ml 以上, 検尿で沈査に白血球数 5 個/1 視野以上のものを対象とした。なお妊婦, 重症な肝および腎機能障害のある患者を除外した。

Table 8 に急性単純性膀胱炎, Table 9-1, 9-2 に複雑性尿路感染症の全例の総括を示した。急性単純性膀胱炎は 3 例で 20 歳から 74 歳 (平均 52.0 歳) の女性であった。複雑性尿路感染症は男性 7 例, 女性 6 例の計 13 例で, 25 歳から 82 歳 (平均 62.5 歳) であった。病態群の内訳は G-1 群 1 例, G-3 群 5 例, G-4 群 4 例, G-5 群 1 例, G-6 群 2 例であった。

(2) 投与方法

急性単純性膀胱炎には 50 mg 1 日 3 回食後, 3 日間投与を, 複雑性尿路感染症には 100 mg 1 日 2 回あるいは 3 回食後, 5 日間投与を原則とした。

(3) 観察事項および検査項目

一定の調査表を作成し, 主治医が各項目について記載した。体温, 自覚症状については投与前と投与後判定日まで毎日の状態を記載することを原則とした。尿検査および尿の細菌学的検査は投与前および投与終了後 48 時間以内に施行することとした。尿の細菌学的検査は定量培養同定を行ない, 一部は T-2525 の MIC を測定した。

一般臨床検査は血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査, その他の項目について投与前および投与終了後に行なった。投与期間中, 自覚的ならびに他覚的副作用の発生にも十分注意をはらった。

(4) 効果判定

効果の判定は, 主治医および UTI 薬効評価基準 (第二版)¹⁾ に準じて行なった。

B. 成績

得られた臨床成績は Table 8, 9-1, 9-2 に示した。

Table 10 に主治医による判定結果をまとめた。急性単純性膀胱炎 3 例の判定結果は著効 2 例, 有効 1 例 (有効率 100%) であった。複雑性膀胱炎 6 例の判定結果は著効 4 例, やや有効 1 例, 無効 1 例 (有効率 66.7%) であり, 複雑性腎盂腎炎 7 例の判定結果は著効 2 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 1 例 (有効率 57.1%) であった。

UTI 薬効評価基準判定可能な急性単純性膀胱炎 1 例は著効であった。

UTI 薬効評価基準による群別の効果判定結果を Table 11 に, 総合効果判定結果を Table 12 に示した。群別では, G-4 群は全例 (4 例), G-3 群は 5 例中 2 例に効果を認めたが, G-1 群 1 例は無効であった。混合感染群では G-5 群 1 例は著効であったが, G-6 群 2 例は無

Table 11 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (7.7%)			1	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper U.T.I)	5 (38.5%)	1	1	3	40 %
	4th group (Lower U.T.I.)	4 (30.8%)	1	3		100 %
	Sub total	10 (76.9%)	2	4	4	60 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (7.7%)	1			100 %
	6th group (No catheter indwelt)	2 (15.4%)			2	0 %
	Sub total	3 (23.1%)	1		2	33.3%
Total		13	3	4	6	53.8%

効であった。総合有効率は 53.8% であった。

複雑性尿路感染症に対する分離菌別細菌学的効果は Table 13 に示した。10 菌種 16 株の細菌が分離され、最も多く分離された *E. coli* 5 株は全て T-2588 投与により除菌された。しかし、T-2525 に対して十分感受性をもつ *P. mirabilis* 2 株のうち 1 株 (MIC=0.1 $\mu\text{g/ml}$) は除菌されたが、1 株 (MIC=0.05 $\mu\text{g/ml}$) は菌数が 10^8 から 10^4 に減少したにとどまった。

C. 副作用

急性単純性膀胱炎 3 例、複雑性尿路感染症 13 例に T-2588 50 mg 錠あるいは 100 mg 錠を投与したが、投与期間中自他覚的副作用は発現しなかった。

薬剤によると思われる検査値の異常は認められなかった (Table 14)。

III. 考 察

T-2588 は新しい ester 型 cephem 系経口抗生剤である。T-2588 は小腸より吸収され小腸壁中で esterase により抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。

Table 12 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated U.T.I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3		3	6 (46.2%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1		1	2 (15.4%)
Unchanged	1	1	3	5 (38.5%)
Efficacy on pyuria	5 (38.5%)	1 (7.7%)	7 (53.8%)	Case total 13
Excellent		3 (23.1%)		Overall effectiveness rate 7/13 (53.8%)
Moderate		4 (30.8%)		
Poor		6 (46.2%)		

Table 13 Bacteriological response to T-2588 in complicated U.T.I.

	Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
G(+)	<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	—
	<i>Enterococcus</i> sp.	2	1 (50)	1
G(-)	<i>E. coli</i>	5	5 (100)	—
	<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	—
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	—
	<i>P. mirabilis</i>	2	1 (50)	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0)	1
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0 (0)	1
	<i>A. lwoffii</i>	1	1 (100)	—
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1	0 (0)	1
	Total	16	11 (68.8)	5

* Regardless of bacterial count

Table 14 Clinical laboratory findings before and after administration of T-2588

Case No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Plate (10 ⁹ /mm ³)		s-GOT (IU/L)		s-GPT (IU/L)		Al-Pase (IU/L)		t-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		s-Creat (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1	443	443	13.7	13.7	40.9	40.9	40.9	4,700	4,700	26	26	31	28	27	31	32	1.0	0.6	18	21	0.8	0.8	147	146	4.0	4.0	109	109	0.4	0.1
2	392	384	12.5	11.9	36.6	35.3	41.0	3,500	32.4	33.0	13	7	8	26	26	0.6	0.5	8	10	0.7	0.7	141	144	4.2	4.0	110	107	0.7	0.2	
3	411	409	13.1	12.6	38.5	38.1	3,700	3,600	28.5	27.8	27	26	16	12	25	34	0.3	0.4	17	15	0.9	0.8	143	142	4.9	4.8	109	108	0.4	0.2
4	422	412	13.5	13.8	38.2	40.0	4,700	4,600	21.5	21.9	16	14	6	41	39	1.0	0.7	17	14	1.1	1.0	142	147	4.0	4.4	110	108	±	-	
5	501	499	14.2	14.4	43.2	42.4	6,200	4,900	32.0	27.5	16	17	14	6	44	44	0.5	0.3	22	22	1.9	1.6	141	143	4.5	4.7	107	113	±	-
6	432	449	13.9	13.9	41.9	43.3	7,000	7,500	31.8	26.8	25	22	33	34	29	26	0.6	0.6	13	14	1.2	1.2	141	144	2.9	4.3	102	110	±	±
7	431	450	13.7	13.7	40.3	41.0	3,900	5,100	31.0	30.2	19	7	13	50	50	0.4	0.2	21	22	1.2	1.1	143	146	4.0	3.9	112	112	±	±	
8	303	293	9.3	9.1	28.3	27.8	6,000	5,400	19.4	13.8	22	25	11	9	42	51	0.3	0.5	20	21	1.4	1.4	143	142	4.5	4.7	109	109	+	-
9	412	415	13.0	12.8	37.9	38.3	4,800	4,900	14.2	14.8	21	15	15	7	65	52	0.5	0.5	18	17	1.0	0.9	145	146	4.1	4.2	114	112	-	+
10	401	380	11.6	11.2	34.8	33.4	3,900	3,300	24.7	25.8	25	24	14	13	50	52	0.4	0.3	17	19	1.2	1.0	143	147	4.5	4.3	110	114	-	-
11	389	392	10.9	11.0	33.8	33.3	6,700	7,300	24.4	25.4	15	15	17	6	34	36	0.3	0.3	10	14	0.8	0.8	142	142	4.7	4.4	105	107	4+	+
12	333	344	10.2	10.5	29.7	30.6	4,800	5,400	20.5	23.7	23	29	16	26	29	30	0.4	0.3	15	18	0.7	0.8	146	146	4.6	4.5	114	116	-	-
13	562	467	16.7	14.5	48.9	46.7	5,200	6,300	29.7		14	11	10	15	50	47	0.5	0.6	11	10	1.0	0.8	144	140	4.1	3.6	106	103	-	-
14	401	402	12.1	12.5	37.6	34.9	9,800	9,000	31.7	30.3	69	56	123	89	60	44	0.6	0.9	13	13	0.4	0.5	139	140	3.7	4.0	104	103	0.6	0.2
15	421	418	12.8	12.9	37.8	37.6	4,800	5,400	19.7	19.7	20	20	18	18	26	25	0.4	0.3	21	18	1.1	1.1	147	144	4.5	4.0	110	110	1.9	0.2
16	421	421	12.8	12.9	38.1	38.3	5,100	4,800	29.7	30.6	50	51	28	30	40	40	0.4	0.4	22	28	1.0	1.1	133	139	4.6	4.5	101	102	0.1	0.2

B : Before treatment, A : After treatment

T-2525 の抗菌力や抗菌 spectrum は Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefadroxil (CDX) 等の従来の cephem 系経口抗生剤に比して大幅に改変されている。すなわち, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *H. influenzae* 等の臨床分離菌に対する T-2525 の MIC は 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, *E. coli*, *Salmonella* の MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ である。さらに CEX, CCL, CDX などでは感受性を示さない *Enterobacter*, Indole(+) *Proteus*, *Morganella*, *Serratia* に対しても T-2525 の MIC は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であることが多い。

また T-2525 は各種細菌産生の β -lactamase に対し, CEX, CCL, CDX 等に比して強い抵抗性を示す^{1,2)}。

一方今回我々が行なった健康人に対する吸収・排泄試験によれば, T-2588・100 mg 錠投与時の C_{max}, T_{1/2}, AUC はそれぞれ 1.34 $\mu\text{g/ml}$, 0.94 hr, 4.11 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。また T-2525 の最高尿中濃度は 164.4 \pm 24.9 $\mu\text{g/ml}$ で投与後 8 時間までの尿中回収率は 29.9 % であった。

T-2588 経口投与時の T-2525 の血中, 尿中濃度は, 各種細菌に対して T-2525 が抗菌力を十分に発揮し得る濃度であり, T-2588 は各種尿路感染症に対し十分な効果を発現することが期待される。

今回我々が実施した臨床試験の成績によれば, 急性単

純性膀胱炎 3 例は T-2588 を 150 mg 分 3 投与することにより全例効果が認められた。また複雑性尿路感染症 13 例中 T-2588 の 200 mg 分 2 投与例 10 例は有効以上 4 例であり, T-2588 の 300 mg 分 3 投与例 3 例は全例有効以上であった。症例数が少なく, しかも 200 mg 分 2 投与群と 300 mg 分 3 投与群の間で疾患群の分布に差があるため, 断定的に言及することは不可能ではあるが, 複雑性尿路感染症に対しては, 300 mg 分 3 投与方法の方が, 200 mg 分 2 投与方法よりも優れた臨床効果を与えられると思われる。

今回実施した 16 例において自他覚的副作用は全く発現しなかった。従って T-2588 は安全性の高い薬剤であると思われる。

以上の検討より T-2588 は急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に対する臨床効果が期待できるものと考えられる。

文 献

- 1) 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-2588, 東京, 1985
- 2) 緒方宏泰, 土屋勝躬: 医薬品製造承認申請のための生物学的同等性試験の実際的すすめ方。TED セミナー No. 383 テキスト, 総合教育企画株式会社, 1983
- 3) UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN THE FIELD OF UROLOGY

MITSUO NONOMURA and OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

The absorption, excretion and clinical effects of T-2588, a new oral cephem antibiotic, were investigated.

Absorption and excretion: The serum and urinary levels of T-2588 were determined in twelve healthy adults by cross over method with tablets and capsules at the dosage of 100 mg. The maximum serum level was observed two or three hours after the administration of each preparation. C_{max} and AUC (area under curve) after the administration of T-2588 tablets were $1.34 \mu\text{g/ml}$ and $4.24 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ and those after the administration of capsules were $1.27 \mu\text{g/ml}$ and $3.91 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$. The mean peak urinary level determined 2-4 hours after the administration and the cumulative urinary excretion rate within 8 hours after the administration were $164.4 \pm 24.9 \mu\text{g/ml}$, 29.9% in case of tablets and $149.0 \pm 23.0 \mu\text{g/ml}$, 29.1% in case of capsules.

C_{max} , AUC and cumulative urinary excretion rate of T-2588 were hardly influenced by the preparation type.

Clinical evaluation: T-2588 tablets were administered to 3 patients with acute simple cystitis at the daily dosage of $50 \text{ mg} \times 3$ times in postprandial condition for 3 days, and to 13 patients with chronic complicated UTI at the daily dosage of $100 \text{ mg} \times 2$ or 3 times in postprandial condition for 5 days. The effect on acute simple cystitis was excellent in one case possible to be evaluated by the Criteria for Clinical Evaluation in UTI and favorable in 2 cases evaluated by chief investigator. The effect on chronic complicated UTI was excellent in 3 cases and good in 4 cases, and the efficacy rate was 53.8%.

Neither subjective and objective side effects nor abnormal laboratory findings were observed.