

## 泌尿器科領域における T-2588 の基礎的および臨床的検討

藤井 明・前田浩志・山崎 浩

松本 修・片岡 陳正\*・守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室

(\*現在 神戸大学医療技術短期大学部衛生技術学科)

川端 岳・荒川 創一・石神 襄次

国立神戸病院泌尿器科

三田 俊彦・寺杣 一徳

三田・寺杣泌尿器科医院

新セファロsporin系経口用抗生剤 T-2588 につき、基礎的および臨床的検討を行ない、以下の知見を得た。

1) 抗菌力：臨床分離の 8 種グラム陰性桿菌各 60 株につき、本剤の MIC 分布を cefaclor (CCL), cephalexin (CEX) および cefadroxil (CDX) のそれと比較した。本剤は 8 菌種すべてにおいて CEX, CCL および CDX にまさり、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および Indole (+) *Proteus* では良好な抗菌力を示した。*C. freundii*, *E. cloacae* および *S. marcescens* においては、CEX, CCL および CDX がほとんど感受性を示さなかったのに比し、本剤では一部感受性を示した。*P. aeruginosa* に対しては本剤でも大多数が耐性を示した。

2) 体内動態：健康男子 6 名に本剤 100 mg および CDX 250 mg を cross over 法で食後単回投与を行なったところ、血中濃度のピークは投与 2 時間後で、本剤 1.13  $\mu\text{g/ml}$ , CDX 6.73  $\mu\text{g/ml}$  で、以後漸減した。8 時間までの尿中回収率は、本剤 25.4%, CDX 80.9% であった。

3) 臨床成績：急性単純性膀胱炎 (AUC) 2 例および複雑性尿路感染症 (C-UTI) 20 例に本剤を、1 日 0.2~0.3 g を分 2~3, 3~21 日間経口投与した。主治医判定による有効率は AUC 100%, C-UTI 80% であり、また UTI 基準による有効率でもそれぞれ 100%, 74% であった。C-UTI における除菌率は 85% (17/20) であった。自覚的副作用および臨床検査値の異常は 1 例も認められなかった。

T-2588 (Fig. 1) は、富山化学工業株式会社総合研究所において開発された新しい経口用エステル型セフェム系抗生物質で、その構造は従来のセファロsporin骨格の 3 位にテトラゾールメチル基、7 位にメトキシミノ-2-チアゾール酢酸を置換させた物質である。本剤は内服後腸管から吸収され腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を有する T-2525 (Fig. 1) に速やかに加水分解される prodrug である。T-2525 の *in vitro* 抗菌活性はグラム陽〜陰性菌に幅広くおよび、従来の経口セフェム剤では感受性の低い *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus* および *Serratia* に対しても良好な抗菌力を示し、また  $\beta$ -lactamase に対して安定性を有する点も新しい特長とされている<sup>1)</sup>。

今回著者らは本剤を基礎的に検討するとともに複雑性尿路感染症 (以下 C-UTI) 患者に対する有用性を検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 抗菌力

## 1) 方法

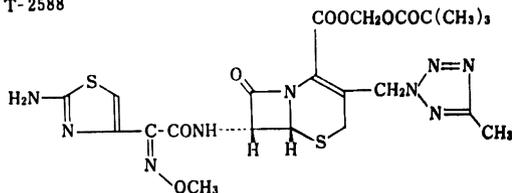
当教室保存の尿路感染分離グラム陰性桿菌 8 菌種各 60 株につき、T-2525, CCL, CEX および CDX の MIC を日本化学療法学会標準法により測定し、その分布を比較検討した。8 菌種の内訳は、*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, Indole (+) *Proteus* および *Pseudomonas aeruginosa* で、接種菌量は  $10^8$  cells/ml とした。

## 2) 結果

① *E. coli* (Fig. 2) では、T-2525 の MIC ピーク値は CCL に 1 管、CDX に 3 管、CEX に 4 管優り、全株が 25  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止されていた。② *C. freundii* (Fig. 3) では、CCL, CEX, CDX で大多数の菌株が 100

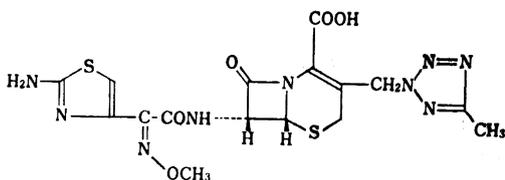
Fig. 1 Chemical structure of T-2588 and T-2525

T-2588

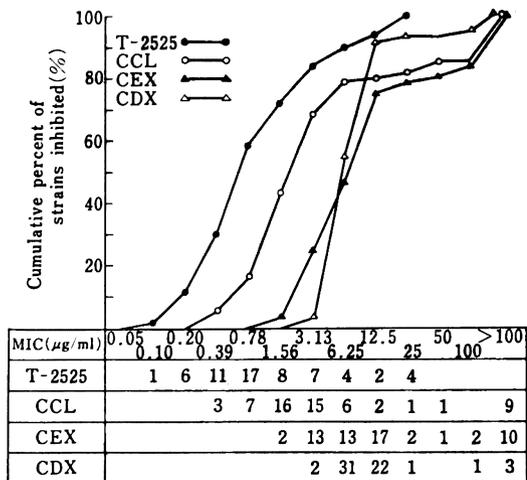


pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

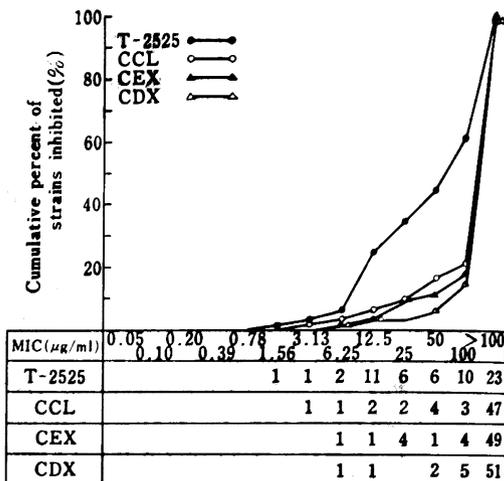
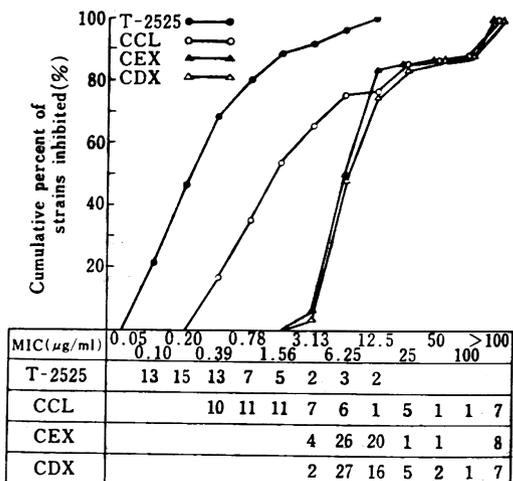
T-2525



(+)-(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

Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

$\mu\text{g/ml}$  を越える耐性を示し、T-2525 でも MIC のピークは  $100 \mu\text{g/ml}$  を越えているが、 $25 \mu\text{g/ml}$  以下の中等度感受性株が全体の  $1/3$  を占めていた。③*K. pneumoniae* (Fig. 4) では、MIC のピークは  $0.20 \mu\text{g/ml}$  にあり、CCL に 2 管、CEX および CDX に 5 管優り、全株が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示していた。④*E. cloacae* (Fig. 5) では、CCL、CEX および CDX で大多数の菌株が  $100 \mu\text{g/ml}$  を越える耐性を示した。T-2525 でも過

Fig. 3 Sensitivity distribution of *C. freundii* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/mlFig. 4 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

半数の菌株は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC であるが一部中等度感受性菌がみられた。⑤*S. marcescens* (Fig. 6) では、CCL、CEX および CDX で全株が  $100 \mu\text{g/ml}$  を越え、T-2525 でも約半数が  $100 \mu\text{g/ml}$  を越える MIC を示していたが、一部で中等度の感受性株が認められた。⑥*P. mirabilis* (Fig. 7) では、MIC のピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であり、CCL に 2 管、CEX および CDX に 5 管優っていた。⑦Indole (+) *Proteus* (Fig. 8) では、CCL、CEX では全株、CDX でも大多数の菌株が  $100 \mu\text{g/ml}$  を越える耐性を示していたが、T-2525 では  $6.25$  および  $50 \mu\text{g/ml}$  に 2 峰性のピークがみられ約半数が感受性と考えられた。⑧*P. aeruginosa* (Fig. 9) では、CCL、CEX お

Fig. 5 Sensitivity distribution of *E. cloacae* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

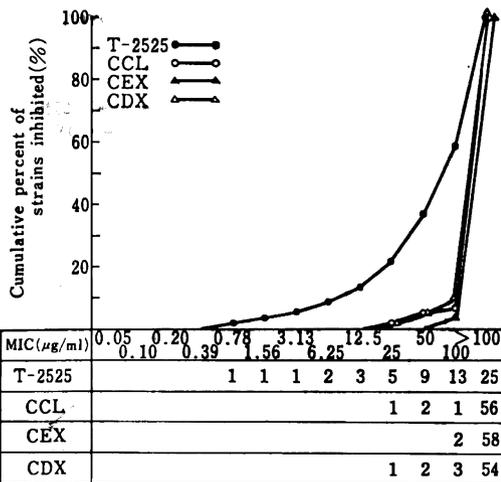
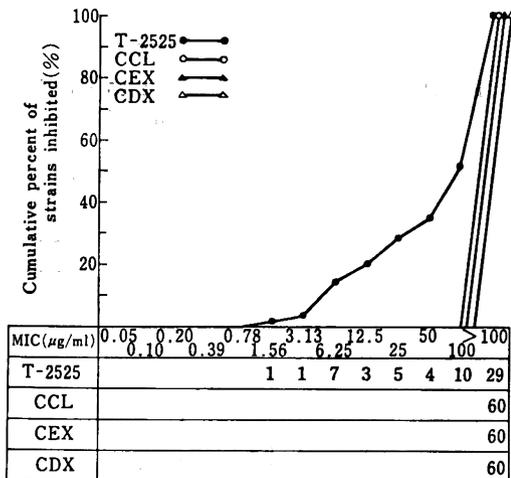


Fig. 6 Sensitivity distribution of *S. marcescens* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml



よび CDX では全株 100 μg/ml を越えており、T-2525 も大多数の菌株が 100 μg/ml 以上を示していた。

2. 体内動態

1) 方法

健康成人男子 6 名 (平均年齢 22 歳, 平均体重 59.7 kg : Table 1) を対象として, cross over 法で, 本剤 100 mg 錠剤および CDX 250 mg カプセル食後単回経口投与時の血中濃度, 尿中排泄を検討した。薬剤は水 100 ml とともに食後 30 分に服用させ, 経時的に血中および尿中濃度を測定した。測定は Bioassay 法で, T-2525 は *K. pneumoniae* ATCC 10031, CDX は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする 薄層ペーパーディスク法によりお

Fig. 7 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

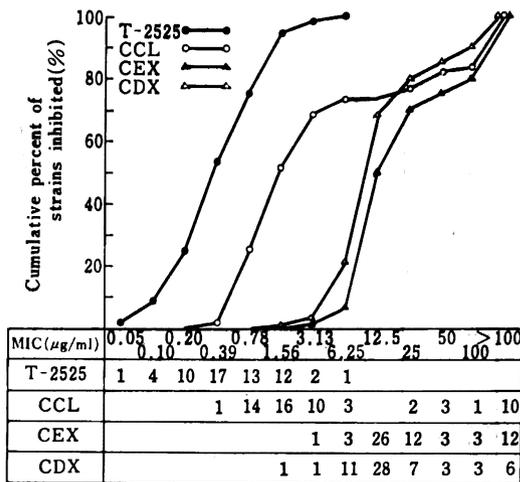
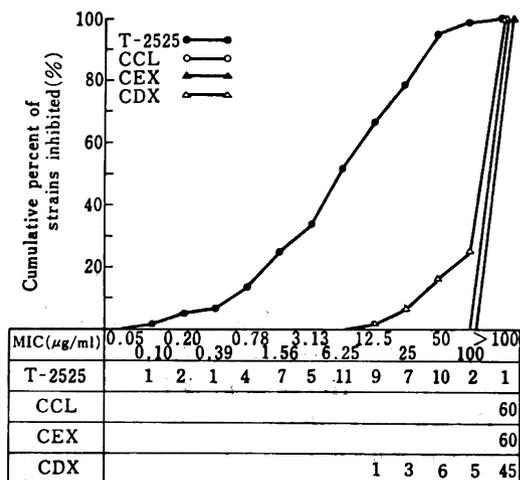


Fig. 8 Sensitivity distribution of Indole (+) *Proteus* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml



こなわれた。尿試料測定に際しての希釈液は T-2525, CDX とともに 1/15 M PBS (pH 7.0) を用いた。

2) 結果

i) 血中濃度 (Fig. 10) : T-2525 では投与 2 時間後に 1.13 μg/ml と最高値を示し, 以後漸減し, 6 時間後に 0.14 μg/ml 未満となり, β 相半減期 (T 1/2) は, 0.90 時間であった。CDX も 2 時間後に最高濃度 6.73 μg/ml を示し, 以後漸減, 6 時間後に 0.69 μg/ml となり, T 1/2 は 1.00 時間であった。

ii) 尿中排泄 (Fig. 11) : 尿中最高濃度は本剤で 2 ~ 4, CDX で 0 ~ 2 時間にあり, それぞれ 195.8, 1163

Fig. 9 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (60 strains) Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

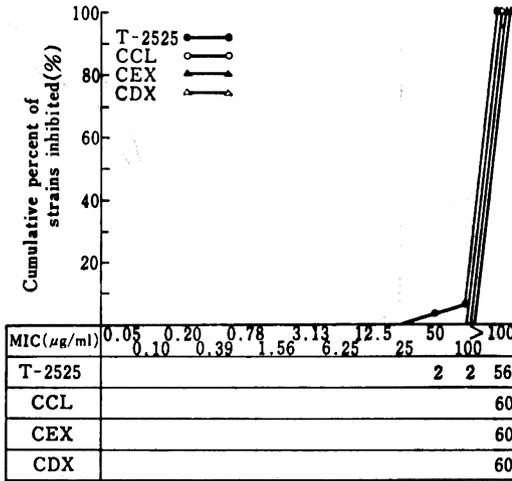


Table 1 Summary of healthy volunteers

No.	Name	Sex	Age(yrs)	Body weight(kg)
1	T.A.	M	23	74
2	M.M.	M	21	59
3	M.T.	M	22	58
4	T.M.	M	22	61
5	K.M.	M	22	52
6	Y.A.	M	22	54
Mean			22	59.7
±S.E.			±0.26	±3.17

μg/ml で、以後漸減し6~8時間の濃度は18.3および95.5 μg/mlであった。8時間尿中回収率は、本剤で25.4%、CDXで80.9%を示した。

II. 臨床的検討

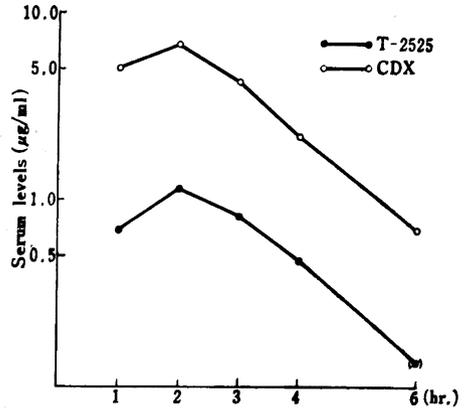
1) 対象および方法

昭和59年6月から11月までの間に、表記泌尿器科を受診したC-UTI患者20例および急性単純性膀胱炎(以下、AUC)2例を対象に本剤1日0.2~0.3gを分2~3、3~21日間経口投与し、その臨床効果、安全性および有用性を検討した。C-UTI 20例中19例、AUC 2例中1例で、UTI薬効評価基準(第2版)<sup>2)</sup>による判定が行なわれた。

2) 結果

投与症例の要約一覧がTable 2, 3に示されている。主治医による判定では、C-UTI 20例中著効8、有効8、やや有効2、無効2例で有効(著効+有効)率80%であり、AUC 2例中著効1、有効1例で、有効率100%であった。UTI薬効評価基準により判定し得たC-UTI

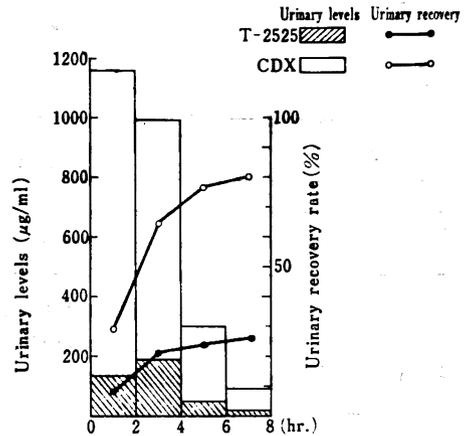
Fig. 10 Serum levels of T-2525 and CDX after the administration of T-2588 100 mg and CDX 250 mg (Healthy volunteers, cross over, n=6)



Drug	Time after administration (hr.)					T <sub>1/2</sub> (hr.)	AUC (μg-hr/ml)
	1	2	3	4	6		
T-2588 (Tab.)	0.69 ± 0.11	1.13 ± 0.12	0.81 ± 0.11	0.48 ± 0.07	<0.14	0.90	3.52
CDX 250mg (Cap.)	4.98 ± 1.30	6.73 ± 0.36	4.23 ± 0.51	2.18 ± 0.22	0.69 ± 0.11	1.00	20.53

Mean ± S.E. (μg/ml)

Fig. 11 Urinary excretion of T-2525 and CDX after the administration of T-2588 100 mg and CDX 250 mg (Healthy volunteers, cross over, n=6)



		Time after administration (hr.)				Total recovery rate(%)
		0-2	2-4	4-6	6-8	
T-2588 100mg	Urinary levels (μg/ml)	136.6 ± 21.1	195.8 ± 41.0	47.3 ± 10.4	18.3 ± 4.1	25.35 ± 0.92
	Urinary recovery rate(%)	8.08 ± 0.70	12.82 ± 0.82	3.17 ± 0.33	1.28 ± 0.46	
CDX 250mg	Urinary levels (μg/ml)	1163.0 ± 310.4	988.2 ± 157.9	302.2 ± 22.0	95.5 ± 25.3	80.93 ± 1.99
	Urinary recovery rate(%)	29.02 ± 4.40	35.58 ± 3.68	12.22 ± 1.72	4.12 ± 0.39	

Mean ± S.E.

Table 2 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (g×/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	29	F	AUC	0.1×2	P.O.	6	#	#	E. coli	10 <sup>5</sup>	0.39	Moderate	Good	-
							-	±						
2	29	F	AUC	0.1×2	P.O.	3	#	#	E. coli	10 <sup>3</sup>	0.20	/	Excellent	-
							-	-						

AUC: Acute uncomplicated cystitis

\* Before treatment

\* After 3-day treatment

\*\* UTI: Criteria by the UTI committee

Dr.: Dr.'s evaluation

19例の同基準による総合臨床効果 (Table 4) は、著効5、有効9、無効5例で、有効率74%であった。病態群別 (Table 5) にみると、3、4群が19例中18例と大部分を占め、有効率は3群80%、4群69%であった。これらの投薬前尿中分離菌に対する細菌学的効果 (Table 6) をみると、全体では20株中17株85%の除菌率であり、*S. marcescens*、*E. cloacae* および *Pseudomonas* sp. 各1株が存続したが、その他の9菌種はすべて消失した。細菌学的効果とMICとの関係 (Table 7) をみると、MIC 0.78 μg/ml 以下では全株が除菌されており、また100 μg/ml 以上でも7株中5株71%が除菌されていた。投与後出現菌 (Table 8) は *E. faecalis* 2株およびその他の4菌種各1株計6株であった。

自覚的副作用は全例で認められず、また臨床検査値の異常値発現例もみられなかった。

### III. 考 察

近年、各種抗生剤特に注射用セフェム剤の開発にはめざましいものがあり、難治性とされるグラム陰性弱毒桿菌による複雑性尿路感染症に対してもすぐれた抗菌性を有するものが市販されそれらの治療に用いられている。一方、経口用セフェム剤においては、cephalexin (CEX)<sup>8)</sup> 以後 cefatrizine (CFT)<sup>9)</sup>、cefroxadine (CXD)<sup>9)</sup>、cefaclor (CCL)<sup>9)</sup> および cefadroxil (CDX)<sup>11)</sup> などが開発され日常診療に使用されているが、これらはβ-lactamaseに不安定であり、上記のいわゆるグラム陰性弱毒菌すなわち *S. marcescens*、*Enterobacter*、*Citrobacter* および Indole (+) *Proteus* 等の菌種に対する抗菌活性は低い。新しく開発された T-2588 は7位側鎖にメトキシイミノ-2-チアゾール酢酸、3位側鎖にテトラゾールメチル基を有するエステル型セフェム剤で腸管のエステラーゼによる分解後得られる活性体 T-2525 は *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* および *H. influenzae* に対して CEX、CCL より優れた抗菌力を示し、また従来の経口用セフェム剤に比しβ-lactamaseに対する安定性が改善されたことにより、これまででは抗菌力の及ばなかった *S. marcescens*、*C. freundii*、*Enterobacter* および Indole (+) *Proteus* に対しても強い抗菌力を有することが報告されている<sup>11)</sup>。

今回の尿路感染分離各菌種に対する抗菌力の検討においても同様の成績が得られた。すなわち、MICを測定した全8菌種において本剤は CEX、CCL および CDX より優れており、特に *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* および Indole (+) *Proteus* では良好な抗菌力を示した。*C. freundii*、*E. cloacae* および *S. marcescens* においては、CEX、CCL および CDX に対してはほとんどの菌株が耐性を示したのに比し、本剤では1/5~1/3の

Table 3-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						Dose (gX/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC ( $\mu$ g/ml)	UTI		Dr.
1	42	F	C.C.P. Lt-Hydronephrosis	-	G-3	0.1X2	P.O.	14	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Excellent	Excellent	-
2	76	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	-	G-4	0.1X2	P.O.	5	+	<i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	25 >100	Moderate	Excellent	-
3	68	F	C.C.P. Lt-Renal stone	-	G-3	0.1X3 0.1X2	P.O.	5 16	#	<i>E. agglomerans</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	0.78 >100	Moderate	Excellent	-
4	74	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1X3 0.1X2	P.O.	5 9	#	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	100	Excellent	Excellent	-
5	69	M	C.C.C. Neurogenic bladder Bladder diverticulum	-	G-4	0.1X3	P.O.	5	#	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100	Poor	Good	-
6	58	F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.1X3	P.O.	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	12.5 25	Poor	Good	-
7	69	F	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.1X3	P.O.	5	#	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	100 25	Poor	Good	-
8	23	F	C.C.C. Urethral polyp	-	G-6	0.1X3	P.O.	5	+	<i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>	0.20 0.20 25	Moderate	Good	-
9	44	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1X3	P.O.	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Moderate	Good	-
10	42	M	C.C.C. Prostatic stone	-	G-4	0.1X3	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Good	-
11	64	F	C.C.P. Neurogenic bladder Lt-VUR. Lt-Renal stone	-	G-3	0.1X3	P.O.	5	#	<i>E. coli</i> YLO	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.20	Poor	Poor	-

\* UTI : Criteria by the UTI committee

\* Before treatment

After 5-day treatment

Dr. : Dr.'s evaluation

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

V.U.R. : Vesico-ureteral reflux

Table 3-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-2588

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						Dose (g X/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC (µg/ml)	UTI	Dr.	
12	69	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 X 3	P.O.	5	+	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>3</sup>	0.10 >100	Poor	Fair	-
13	50	F	C.C.P. Neurogenic bladder	-	G-3	0.1 X 3	P.O.	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
14	76	M	C.C.C. Bladder tumor	-	G-4	0.1 X 3	P.O.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	>100	Moderate	Poor	-
15	83	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1 X 3	P.O.	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Excellent	Excellent	-
16	74	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1 X 3	P.O.	14	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Moderate	Excellent	-
17	70	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1 X 3	P.O.	14	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Moderate	Good	-
18	82	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1 X 3	P.O.	14	#	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	>100	Moderate	Fair	-
19	73	F	C.C.P. Lt-Renal stone	-	G-3	0.1 X 3	P.O.	15	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	0.78 0.20	Moderate	Good	-
20	71	M	C.C.C. B.P.H. Urethral stenosis	-		0.1 X 2	P.O.	5	#					Excellent	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
 After 5-day treatment

\*\* UTI : Criteria by the UTI committee  
 Dr. : Dr.'s evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of T-2588 in complicated UTI  
100mg×2~3/day, 5-day treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	5	2	3	10 (53%)
Decreased				
Replaced	4		2	6 (32%)
Unchanged		2	1	3 (16%)
Effect on pyuria	9 (47%)	4 (21%)	6 (32%)	Patient total 19
Excellent		5 (26%)	Overall effectiveness rate  14/19 (74%)	
Moderate		9		
Poor		5		

Table 5 Overall clinical efficacy of T-2588 classified by the type of infection

Group		No. of (Percent) patients (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	5 ( 26%)	2	2	1	80%
	4th group (Lower UTI)	13 ( 68%)	3	6	4	69%
	Sub total	18 ( 95%)	5	8	5	72%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (Catheter not indwelt)	1 ( 5%)		1		100%
	Sub total	1 ( 5%)		1		100%
Total		19 (100%)	5	9	5	74%

菌株が MIC 25 µg/ml 以下に分布し感受性菌も認められた。なお、*P. aeruginosa* に対しては本剤でも大多数が耐性を示していた。

体内動態をみると、本剤 100 mg 錠剤食後経口投与時の血中濃度は 2 時間後にピーク値 1.13 µg/ml を示し、生物学的半減期 (T 1/2) は 0.90 時間と比較的速やかに減衰し、6 時間後には 0.14 µg/ml 未満となっていた。C DX 250 mg カプセルでは、最高血中濃度 6.73 µg/ml で、T 1/2 は 1.00 時間であり、本剤に比し約 6 倍の濃度で推移していた。本剤の尿中濃度はその血中濃度を反映

して比較的低値で、6~8 時間では 18.3 µg/ml となっており、また尿中回収率も 25.4% と、CDX に比し低い成績であった。これらの体内動態検討成績を臨床分離菌に対する MIC に照らすと、本剤は複雑性尿路感染症に対しては 1 日 3 回投与が適当であることが示唆された。

以上の抗菌力および体内動態に関する基礎的検討成績から、本剤は急性単純性膀胱炎 (AUC) および複雑性尿路感染症 (C-UTI) に対して臨床効果を期待しうる薬剤と考え、AUC 2 例、C-UTI 20 例に本剤を投与した。その結果、主治医判定による有効率は AUC 100%、C-UT

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response to T-2588 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Inoculum size $10^6$ bacteria/ml				Not done	Total
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$> 100$				
<i>S. epidermidis</i>												1/1			1/1	
<i>E. faecalis</i>												1/1			1/1	
<i>E. coli</i>	1/1	2/2	2/2	2/2											7/7	
<i>K. pneumoniae</i>				1/1											1/1	
<i>S. marcescens</i>							0/1			1/1					1/2	
<i>P. mirabilis</i>	1/1														1/1	
<i>P. vulgaris</i>		1/1													1/1	
<i>E. cloacae</i>										0.1					0.1	
<i>E. agglomerans</i>				1/1											1/1	
<i>P. aeruginosa</i>												2/2			2.2	
<i>P. cepacia</i>								1/1							1/1	
<i>Pseudomonas</i> sp.												0.1			0.1	
Total	2/2 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)			0/1 (0%)	1/1 (100%)		1/2 (50%)		4.5 (80%)			17/20 (85%)	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 6 Bacteriological response to T-2588 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	(0%)	1
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	(0%)	1
Total	20	17 (85%)	3

\* Regardless of bacterial count

Table 8 Strains\* appearing after T-2588 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. faecalis</i>	2 (33%)
<i>E. coli</i>	1 (17%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (17%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (17%)
YLO	1 (17%)
Total	6 (100%)

\* Regardless of bacterial count

I 80% であり、また UTI 基準による有効率でもそれぞれ 100%、74% と良好な成績が得られた。C-UTI 19 例について病態群別にみると、カテーテル留置症例は 1 例もなく、単独菌感染が 18 例と大部分を占め、そのうちの 5 例が 3 群、13 例が 4 群に属していた。このような症例の分布は、大多数の対象が外来患者であることが一因と考えている。有効率は 3 群で 80%、4 群で 69% と、ともに評価し得る成績と考えられた。細菌学的効果では、全体で 20 株中 17 株 85% が除菌されていた。MIC との関係を見ると、0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の 11 株はすべて消失し、また 100  $\mu\text{g/ml}$  以上でも 7 株中 5 株 (71%) が除菌されており、尿中濃度が反映した成績と考えられた。投与後出現菌は 6 株みられた。

安全性については特に問題となる点は認められなかつ

た。

以上得られた諸成績より T-2588 は尿路カテーテル留置例を除く複雑性尿路感染症に対して有用な薬剤であり、カテーテル非留置例に対しては 1 日 300 mg 3 分割投与が至適用法と考えられた。

## 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 薬効評価基準 (第 2 版) 補遺. *Chemotherapy* 28 (10): 1351~1358, 1980
- 3) 石神襄次, 谷風三郎, 片岡頌雄, 山口欽也, 三田俊彦: 尿路感染症に対する S-6436 の基礎的, 臨床的研究. *感染症学雑誌* 51 (6): 335~342, 1977
- 4) 三田俊彦, 杉本正行, 石神襄次: 泌尿器科領域における Cefatrizine の基礎と臨床. *Chemotherapy* 24 (9): 1904~1914, 1976
- 5) 伊藤 登, 高田健一, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における Cefroxadine (CGP-9000) の使用経験. *Chemotherapy* 28 (S-3): 414~428, 1980
- 6) 大野三太郎, 富岡 収, 黒田泰二, 三田俊彦, 石神襄次: 泌尿器科領域における Cefaclor の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-7): 592~607, 1979
- 7) 彦坂幸治, 浜見 学, 山中 望, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における Cefadroxil の基礎と臨床. *Chemotherapy* 28 (S-2): 352~363, 1980

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-2588 IN THE UROLOGICAL FIELD

AKIRA FUJII, HIROSHI MAEDA, HIROSHI YAMAZAKI, OSAMU MATSUMOTO,  
NOBUMASA KATAOKA\* and SADA0 KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

\*Kobe University School of Allied Medical Science

GAKU KAWABATA, SOICHI ARAKAWA and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe National Hospital

TOSHIHIKO MITA and KAZUNORI TERASOMA

Mita & Terasoma Urological Clinic

T-2588, a new oral active cephalosporin antibiotic, was studied fundamentally and clinically. The following results were obtained.

### 1. Antimicrobial activity

The *in vitro* antimicrobial activities of T-2525 were compared with those of CCL, CEX and CDX against 8 species, each of 60 strains, of clinically isolated gram negative rods. T-2525 was superior against all species to CCL, CEX and CDX, especially showed potent antimicrobial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and Indole (+) *Proteus. C. freundii*, *E. cloacae* and *S. marcescens* were resistant to CEX, CCL and CDX, but the antimicrobial activity of T-2525 was sensitive against these strains. Most of *P. aeruginosa* were resistant to T-2525 similarly to CCL, CEX and CDX.

### 2. Pharmacokinetics

A cross over study of a single 100 mg oral dose of T-2588 and a single 250 mg oral dose of CDX after meal was carried out in 6 healthy male. The peak serum concentration of T-2588 and CDX were 1.13  $\mu\text{g/ml}$  and 6.73  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, at two hours after the administration. Urinary excretion rate in 8 hours for T-2588 and CDX were 25.4% and 80.9%, respectively.

### 3. Clinical evaluation

T-2588 was administered orally, at the dose of 0.2~0.3 g divided 2 or 3 times per day for 3~21 days to 2 patients with acute uncomplicated cystitis(AUC) and to 20 patients with complicated urinary tract infection(C-UTI). The clinical effective rate by doctor evaluation was 100% in AUC and 80% in C-UTI. By the criteria which was proposed by the UTI committee, Japan, the clinical effective rate was 100% in AUC and 74% in C-UTI. The eradication rate of causative organisms in C-UTI was 85% (17/20).

No side effect and abnormal laboratory data were observed in any cases.