

新薬シンポジウム

T-3262

司会にあたって

島田 肇

東京大学医科学研究所

T-3262 は富士山化学工業(株)で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である。

T-3262 はグラム陽性菌をはじめ陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。特に *S. aureus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* などのグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、*Pep-tococcus*, *B. fragilis* に対して従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を示す。さらに種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示す。

T-3262 は経口投与した場合、空腹時より食後の血中濃度が高く、主として尿中へ排泄される。T-3262 の安全性については一般毒性試験、生殖試験、抗原性試験および一般薬理試験などで検討され、特に問題となる所見は認められていない。

本剤の基礎的検討、臨床試験の概略について報告する。

I. 細菌学的検討

島田 肇

東京大学医科学研究所

抗菌スペクトラムおよび臨床分離株の感受性分布：本剤は、広いスペクトラムを保有し、治療標準菌株に対する MIC 値は、グラム陽性菌では 0.012~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で対照薬の OFLX, NFLX, CPFX に比較して高い抗菌力を示した。グラム陰性菌に対する MIC 値は $\leq 0.006\sim 0.2\ \mu\text{g/ml}$ で、CPFX とほぼ同程度、OFLX, NFLX に比較して高い抗菌力を示した。嫌気性菌に対する MIC 値は $\leq 0.025\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ で OFLX, NFLX, PPA に比較して高い抗菌力を示した。

臨床分離株に対する抗菌活性を、その MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) で示すと、*S. aureus* 0.075 ; Coagulase (-) staphylococci 0.138 ; *S. pyogenes* 0.204 ; *S. pneumoniae* 0.235 ; *E. faecalis* 0.616 ; *E. coli* 0.138 ; *C. freundii* 0.205 ; *K. pneumoniae* 0.074 ; *E. cloacae* 0.079 ; *S. marcescens* 1.56 ; *P. vulgaris* 0.190 ; *P. mirabilis* 0.150 ; *M. morgani* 0.280 ; *P. rettgeri* 0.60 ; *P. aeruginosa* 0.604 ; *H. influenzae* < 0.025 ; *A. calcoaceticus* 0.094 および *B. fragilis* 0.630 でいずれに対しても優れた抗菌力を示した。

特に多剤耐性の *S. aureus* (MRSA) に対しても MIC₉₀ が 0.080 $\mu\text{g/ml}$ と感受性菌とほぼ同じ抗菌力を示したことは本剤の大きな特徴であった。

M. pneumoniae に対しては EM より劣るものの CPFX と比較して優れた抗菌力を示した。また *C. trachomatis* には MINO より劣るが既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤より優れた抗菌力を示した。

抗菌力に及ぼす諸因子の影響：培地、pH、接種菌量および血清添加による本剤の抗菌力への影響はほとんど認められなかった。

殺菌力：MIC 値と MBC 値との差および増殖曲線から既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤と同様にその作用は殺菌的であった。

In vivo マウス感染防御および治療効果：*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* を感染菌としたマウス実験感染症に対し、本剤は OFLX, NFLX, CPFX と比較して最も優れた防御効果を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に対しては、OFLX, CPFX と比較して同程度かやや優れ、NFLX よりは優れた防御効果を示した。

II. 吸収・排泄・分布・代謝

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

新ピリドンカルボン酸系抗菌剤である T-3262 の吸収、排泄、分布、代謝について 44 研究機関のまとめは次の通りである。

定量法：T-3262 の体液、組織内濃度は *E. coli* Kp 株を検定菌とする bioassay および HPLC 法で測定されたが、両者の測定値はよく相関した。

吸収・排泄および分布：健康成人に T-3262 を食後 1 回使用した際の T_{max} は 1.9~2.2 時間にあり、C_{max} は 150 mg 内服時 0.55 $\mu\text{g/ml}$ 、300 mg 内服時 1.06 $\mu\text{g/ml}$ であり、dose response が認められた。T_{1/2} は約 4.5 時間であった。12 時間までの尿中排泄率は約 40% であった。

食事の影響については健康成人に 150 mg を経口使用し cross over 法で検討した。空腹時使用の C_{max} は 1.8 時間で 0.31 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与では 1.9 時間で 0.55 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は 12 時間まででそれぞれ 25.7% と 45.9% であり、T-3262 の吸収および排泄は食後使用の方が吸収率が高かった。

喀痰中濃度は、血中濃度の約 1/4~2/3 であり、良好な移行を示した。健康成人に本剤を使用した際の唾液濃度は血中濃度の約 1/2~1 程度であった。胆汁中濃度は

1回投与時の平均ピーク値は、150 mg 使用で約 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、300 mg 投与で約 $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、血中濃度の約 2~3 倍の濃度であった。

組織内濃度においては、皮膚組織内濃度は血中濃度の $1/2$ から 2 倍程度であり、耳鼻咽喉組織内濃度は血中濃度と同程度か 2 倍程度の値を示した。また、胆嚢組織、前立腺組織、男性性器組織および女性性器組織内濃度は血中濃度と同等もしくは上回る値が得られた。

代謝：本剤は生体内でほとんど代謝されることなく、大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。主要代謝物はピロリジン環のアミノ基がアセチル化された T-3262 A 体、ピロリジン環のアミノ基が $-\text{OH}$ になった T-3262 B 体および T-3262 抱合体であり、これらは親物質の T-3262 に比べわずかな量であった。

以上のように、T-3262 は良好な組織移行性を示し、尿中、胆汁中にも良好に移行することならびにその優れた抗菌力を考慮すると、本剤は臨床上に有効な薬剤と考えられる。

Ⅲ. 臨床的検討

1. 内科領域

藤 森 一 平

大口東総合病院

全国 58 施設およびその関連施設において検討された T-3262 の内科領域各種感染症に対する成績を報告する。

臨床効果の解析対象となった症例は 721 例で、その内訳は呼吸器感染症 591 例、尿路感染症 52 例、腸管感染症 76 例、その他の感染症 2 例であった。投与量は 150 mg 1日 3回が 334 例と最も多く、次いで 150 mg 1日 2回投与が 207 例であり、これらで全体の 75% を占めていた。なお対象症例のほぼ 90% は軽症ないし中等症であった。

呼吸器感染症 591 例の有効率は 80.0% (473/591) で、その主なものは急性気管支炎 83.6% (112/134)、肺炎 85.4% (82/96)、慢性気管支炎 82.4% (131/159)、感染性の気管支拡張症 66.2% (51/77) であった。分離菌別の臨床効果は、グラム陽性菌例で 94.2%、グラム陰性菌例で 75.2%、混合感染例で 79.5%、全体で 79.8% の有効率を示し、菌種別にみると *S. pneumoniae* 94.7%、*H. influenzae* 95.7%、*B. catarrhalis* 100% であったが、*P. aeruginosa* は 45.7% と低かった。分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌で 90.5%、グラム陰性菌で 67.6%、混合感染で 64.9% であり、全体で 71.9% の消失率を示した。菌種別にみると、*S. pneumoniae* 89.2%、*H.*

influenzae 96.6%、*B. catarrhalis* 100% であったが、*P. aeruginosa* は 22.1% と低率であった。

尿路感染症 52 例の有効率は 92.3% (48/52) であった。最も多く分離された *E. coli* に対する有効率は 95.7% であり、全体の分離菌別臨床効果は 91.5% であった。

腸管感染症 76 例の総合効果は 96.1% (73/76) の有効率を示し、無効例は 3 例(病原大腸菌腸炎の 1 例、カンピロバクター腸炎の 2 例)のみであった。細菌学的効果が判定可能であった 23 例(*Campylobacter* 12, *Shigella* sp. 7, *E. coli* 2, *Salmonella* 1, *P. shigelloides* 1) 中 *E. coli* の 1 例のみ存続したが、他はすべて除菌された。

内科領域全体の臨床効果は 82.7% (596/721) の有効率を示した。分離菌別細菌学的効果は 75.9% の消失率を示し、特にグラム陽性菌に対する消失率は 89.9% と優れていた。

2. 泌尿器科領域

河 田 幸 道

岐阜大学医学部泌尿器科

全国 30 箇所の泌尿器科施設より集計された 975 例について検討を行ない、このうち除外の 32 例を除く 943 例について解析が行なわれた。

1日投与量は 150~600 mg であったが、このうち 150 mg は主に単純性尿路感染症に、300 mg は尿道炎に、450 mg は主に複雑性尿路感染症に用いられたものであり、投与期間は 90% までが 7 日以内であった。

主治医判定による疾患別臨床効果は、単純性尿路感染症 228 例中 96%、複雑性尿路感染症 571 例中 73%、淋菌性尿道炎 55 例中 96%、非淋菌性尿道炎 65 例中 82%、その他の疾患 24 例では 79% の有効率であり、全体としては 943 例中、著効 480 例 (51%)、有効 279 例 (30%) で、著効と有効とを合わせた有効率は 80% であった。

次に UTI 薬効評価基準による判定では、急性単純性膀胱炎では 139 例全例に有効以上の効果が認められ、また分離された 157 株はすべて消失し、1日 150 mg の投与量で充分と考えられた。

複雑性尿路感染症では、有効率は 446 例中 75% で、150~600 mg の範囲内では明確な dose response は認められなかった。しかし細菌消失率は 664 株中 84% であり、*Serratia*、*P. aeruginosa* の消失率が投与量の増加とともに高くなる傾向を示した。したがって複雑性尿路感染症に対する投与量は 1日 450 mg が適当と考えられるが、この 2 菌種に対しては 1日 600 mg の投与も考慮す

べきと思われた。

また男子尿道炎に対しては、淋菌性尿道炎では1日300 mg, 7日間, 非淋菌性尿道炎に対しては1日300 mg, 14日間の投与が適当と考えられた。

3. 外科系領域

由 良 二 郎

名古屋市立大学医学部第一外科

外科, 産婦人科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 歯科口腔外科の全国61研究協力機関で検討されたT-3262について臨床成績を報告する。

投与例数は外科202例, 産婦人科185例, 皮膚科223例, 耳鼻咽喉科271例, 眼科149例, 口腔外科244例で, そのうち初診以後来院せず, 副作用のため中止などの理由で39例が除外され, 判定可能な症例は1,235例であった。

性別は男性530例, 女性705例で, 年齢構成では30歳代が最も多く, 次いで20歳代で, 多くは若年層に集まっていた。重症度別では, 軽症415例, 中等症691例, 重症109例で大部分は中等症以下であった。1日投与量は450 mg分3の症例が663例, 300 mg分2が407例と全体の86.6%を占めており, 投与日数では4~14日が多く, 最長投与日数は26日間であった。

臨床効果は外科(192例)では胆のう炎, 胆管炎15例中有効率86.7%を得た。皮膚科の症例も含めた皮膚軟部組織感染症394例中有効以上の症例は338例(85.8%)であった。産婦人科領域(180例)では, 子宮付属器炎で89.8%, 子宮内感染で96.3%, バルトリン腺炎または膿瘍96.6%などで全体では94.4%であった。耳鼻咽喉科領域(262例)では全体で有効率80.5%, このうち中耳炎110例中有効以上73.6%, 副鼻腔炎76.2%, 扁桃炎91.4%などであった。また, 眼科領域(146例)では86.3%, 口腔外科領域(238例)では82.8%に有効であった。

外科系全体の分離菌別臨床効果は, 単独菌感染の症例では, *S. aureus* 86.3%, *Streptococcus* sp. 88.2%であり, グラム陽性菌全体で86.9%の有効率が得られた。グラム陰性菌では *E. coli* 91.7%, *P. aeruginosa* 86.7%, *H. influenzae* 92.3%であり, グラム陰性菌全体の有効率83.3%であった。また, 嫌気性菌分離例では90.3%の有効率であった。さらに, 混合感染の症例に対しても, 84.1%の症例に対して有効であった。分離菌別細菌学的効果は投与前分離菌の1,097株中1,023株(93.3%)が消失した。このうち, *S. aureus* では消失率93.7%, *S. epidermidis* 94.1%でグラム陽性菌では94.0%, *E.*

coli 97.1%, *P. aeruginosa* 89.7%, *H. influenzae* 100%でグラム陰性菌全体で89.9%の消失率であった。嫌気性菌では *Bacteroides* 属97.8%, 嫌気性球菌96.3%, 全体94.1%であった。投与後出現菌としては *Staphylococcus* sp. などのグラム陽性菌41株, NFGNRなどのグラム陰性菌18株, 嫌気性菌24株であり, 計83株であった。

前投与薬剤無効症例に対する臨床効果は, 120例中著効29例, 有効65例で78.3%の有効率であった。

以上, 本剤は抗菌力, 吸排をほぼ反映するような優れた成績が外科系の各科感染症で得られた。

4. 副作用

島 田 馨

東京大学医科学研究所

解析対象3,010例のうち88例(2.9%)に副作用を発現したが, 薬剤投与中止を必要としたものは33例であった。主なものは消化器症状の62例で, そのうち下痢・軟便は13例(0.4%)であった。なお, 血管浮腫が3例に認められた。いずれも重篤な副作用および後遺的なものはみられなかった。

臨床検査値の異常は主としてトランスアミナーゼの軽度上昇で29例に認められた。

T-3262と抗炎症例との相互作用についてマウスを用いて検討した結果, けいれん誘発作用はほとんど認められなかった。

副作用についての追加発言 T-3262の中枢興奮作用について

村 山 智

千葉大学医学部薬理学教室

実験経過のまとめ

現在までに, 8種のニューキノロンにつき, ネコからカエルに至る7種類の実験動物につき, 行動変化, 各種の活動電位, 脳波などの面から様々の実験を積み重ねた結果, 2つを別として, ニューキノロンは動物行動を活発化し, 痙攣を誘発する物質と結論せざるを得なかった。しかし, 今まで検討したニューキノロンの中でT-3262は中枢興奮作用を示さなかった。

実験動物の行動変化の記録

ラットを用い, 行動観察箱の中の赤外線ビームを20秒間によぎる回数をタテ軸に, 時間経過(目盛り:10分)をヨコ軸に記録できるようにプログラムを組み, タテ軸の大きさから行動の促進を判断できるようにした。

ラット側脳室への注入実験

カニューレ植込み後 4~5 日のラット側脳室内に容量 10 μ l としてニューキノロンを投与した結果、エノキサシン 200 μ g は直ちに行動を活発化し、30 分以内に痙攣死亡を起こした。これに反し T-3262 は 800 μ g 注入によっても行動は促進されず、痙攣も全くみられなかった。

フェンブフェンとの併用実験（経口投与）

ラットにフェンブフェン 200 mg/kg を経口投与し 20~30 分後にエノキサシン 400 mg/kg を経口投与すると、次第に行動は活発となり、通常は 2 時間以内に痙攣を発して死亡した。しかし、同様にフェンブフェンと T-3262 を併用しても行動の活発化も痙攣の発現もみられなかった。

この実験範囲内での結論

T-3262 は我々の検討したニューキノロンの中では特異な存在で、その中枢興奮作用を見出すことができなかった。

5. 臨床のまとめ

島田 馨

東京大学医科学研究所

集計された総症例数は 3,027 例であり、うち 128 例は対象外疾患、プロトコール違反、感染症状不明確などの理由から除外すべき症例と判断されたので、2,899 例が解析対象症例であった。男女ほぼ同数であり、年齢構成は 19 歳以下 4.5%、80 歳以上が 3.9% であったが、20 歳代から 70 歳代までの間では 13.3~17.2% に分布していた。

1 日投与量は 150 mg 3 回が 1,344 例、150 mg 2 回が 842 例で 1 回 150 mg 投与が全体の 76.1% を占めていた。次いで 75 mg 2 回が 311 例、300 mg 2 回が 222 例であった。1 日投与量は 450 mg が全体の 46.4%、300 mg が 29.8% であった。

疾患別有効率は各科の報告にまとめられたので省略するが、1 日投与量別の臨床効果では 150 mg 投与群で 88.4%、225 mg 投与群で 79.8%、300 mg 投与群で 83.2%、450 mg 投与群 82.7%、600 mg 投与群 82.4% であり、150 mg 投与群で最も高かったが、これは 150 mg 投与は、主として急性単純性膀胱炎に使用されたためである。分離菌別臨床効果ではグラム陽性菌感染症に 88.2%、グラム陰性菌感染症に 83.0%、嫌気性菌感染症に 90.8%、混合感染に 78.2% の有効率が得られ、*Serratia*, *P. aeruginosa* 以外はいずれも高い有効率が得られた。細菌学的効果も臨床効果とはほぼ平行し、グラム陽性菌は 93.5%、グラム陰性菌は 82.9%、嫌気性菌は

93.4% と高い消失率がみられ、*Serratia* 60.0%、*P. aeruginosa* 47.2% 以外はほとんどの菌で 80% 以上の消失率であった。

他剤無効例での効果を見ると、先行剤がピリドンカルボン酸系薬剤で 52.1%、ペニシリン系薬剤で 69.0%、セフェム系薬剤で 75.0% の有効率であった。

以上の成績から T-3262 は細菌感染症に対し有効かつ安全な薬剤と考えられた。

一般演題

013 千葉大附属病院におけるペニシリン耐性レンサ球菌の分離状況について

島山靖子・久保勢津子・渡辺正治

石山尚子・斉藤 知子・高橋公毅

菅野治重

千葉大学附属病院検査部

最近 ABPC 耐性 *Enterococcus* が臨床上、問題となっている。ABPC 耐性 *Enterococcus* については既に報告しており、今回は *Enterococcus* 以外のレンサ球菌について検討した。

1985 年 11 月から 1987 年 9 月までの 23 か月間に千葉大検査部で分離された *Streptococcus* 属につき以下の検討を行なった。当初、 α 溶血株を対象として、病原性および PCG に対する感受性を検討するため、喀痰以外で純培養または優勢に分離された場合に同定と MIC を測定したが、同一菌種でも α および β 溶血を示す株があるため、 β 溶血株も途中より対象に加えた。 β 溶血株では全検体で純培養または優勢に分離された株を対象とした。感受性の条件は NCCLS の基準では PCG の MIC が $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ を耐性としているが、今回は中等度の耐性も検討するため、MS (中等度感性) の MIC の株まで含めレンサ球菌では PCG の MIC が $\geq 0.5 \text{ U/ml}$ 、肺炎球菌では $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ の株を対象とした。

PCG の MIC が $\geq 0.5 \text{ U/ml}$ の株は、 α 溶血では 11 株で、*S. mitis* 6 株、*S. milleri* 2 株、*S. pneumoniae* 2 株、*S. morbillorum* 1 株であった。このうち PCG $\geq 4 \text{ U/ml}$ の株は 4 株で、*S. mitis* に限られた。PCG の MIC が $\geq 0.5 \text{ U/ml}$ の株の由来は *S. mitis* はすべて入院患者由来、*S. milleri* は外来、入院各 1 株で、*S. pneumoniae*、*S. morbillorum* は外来患者由来であった。PCG の MIC が $\geq 0.5 \text{ U/ml}$ の α 溶血株が分離された患者の 10 症例中 8 症例に抗菌剤の前投与があり、そのうちセフェム系が 8 症例中 6 症例 (75%) を占めた。PCG の MIC が