

泌尿器科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討

安野博彦・高木伸介・前田浩志
藤井 明・荒川創一・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：守殿貞夫教授)

川端 岳・梅津敬一・石神襄次**

国立神戸病院泌尿器科

(**現国立神戸病院名誉院長)

片 岡 陳 正

神戸大学医療短期大学部衛生技術科

新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である T-3262 の基礎的および臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：尿路感染症分離グラム陰性桿菌 8 種各 27 株に対する本剤および ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin の MIC 分布を比較検討した。Ofloxacin, norfloxacin に比較して、本剤の MIC は *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* を除く他菌種において、1～3 管優れていた。Ciprofloxacin には *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* でやや劣るものの、他では同等もしくは 1～2 管優る MIC を示した。

2) 体内動態：健康成人男子 5 名に対し、cross over 法にて、本剤 150 mg と ofloxacin 200 mg を経口単回投与し、血中・尿中濃度の推移を比較した。血中最高濃度は本剤の 2 時間後で 0.83 $\mu\text{g/ml}$ 、ofloxacin では 1.5 時間後で 2.36 $\mu\text{g/ml}$ を示した。12 時間までの尿中回収率は本剤で 40.8%、ofloxacin で 59.7% であった。

3) 臨床成績：急性単純性膀胱炎 9 例に対し T-3262 を 1 日 150 mg、3 日間投与し、複雑性尿路感染症に対しては 1 日 150 mg～450 mg、5 日間投与を行なった。急性単純性膀胱炎 9 例に対する UTI 薬効評価基準による臨床効果は著効 8 例、有効 1 例で総合有効率は 100% であった。複雑性尿路感染症 9 例に対する UTI 薬効評価基準による臨床効果は著効 3 例、有効 4 例で総合有効率は 78% であった。

細菌学的効果は単純性膀胱炎では起炎菌 10 株が消失し、除菌率 100%、複雑性尿路感染症では 13 株中 12 株が消失し、除菌率 92% であった。

自覚的副作用症状および臨床検査異常値発現は認められなかった。

Key words : T-3262, 体内動態, 尿路感染症

T-3262 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ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有すること、ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin などの従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤に比較し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対し、より強い抗菌力を持っていることが報告されている¹⁾。実験感染症においても *in vitro* 同様優れた治療効果が認めら

れている¹⁾。

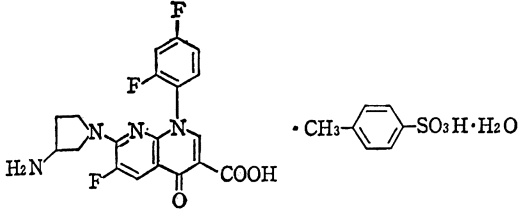
今回我々は本剤の抗菌活性や体内動態などの基礎的検討を行なうとともに、泌尿器科領域の感染症に対する有効性および安全性について検討したので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

複雑性尿路感染症患者の尿中より分離された当教室保存のグラム陰性桿菌 8 菌種 (*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enteroba-*

* 〒650 神戸市中央区楠町 7-5-1



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid p-toluenesulfonate hydrate
 $C_{19}H_{13}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$
 MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

cter cloacae, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*) 各 27 株について、本剤, ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin の MIC 分布を日本化学療法学会標準法²⁾に従い、接種菌量 10^6 cells/ml にて測定した。

2. 血中・尿中濃度および尿中回収率

5名の健康成人男子に対し、cross over 法にて本剤 150 mg と ofloxacin 200 mg を、食後に経口単回投与し、血中濃度（投与後 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間）、尿中濃度（投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12 時間）の測定および 12 時間尿中回収率を測定した。濃度測定法は検定菌に *Escherichia coli* Kp 株を用い、agar well 法による bioassay によった。

3. 臨床的検討

1) 対象

1986年7月から1987年1月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科および国立神戸病院泌尿器科を受診した外来患者中、UTI 薬効評価基準第3版³⁾の疾患患者条件を満たす急性単純性膀胱炎9例および複雑性尿路感染症9例に T-3262 を投与した。年齢は 21~83 歳、性別は男6名、女12名であった。

2) 投与方法

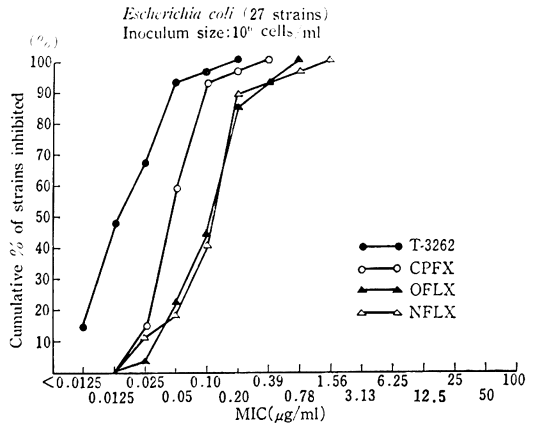
急性単純性膀胱炎に対しては本剤を1回75 mg、1日2回、原則として3日間投与とした。複雑性尿路感染症に対しては本剤を1回75 mg または 150 mg、1日2回または3回、原則として5日間投与とした。

3) 効果判定基準

UTI 薬効評価基準第3版³⁾に合致する症例では同基準により薬効を判定した。同時に自覚症状、膿尿、細菌尿の推移から、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階評価で主治医の判定も併せて行った。

4) 安全性

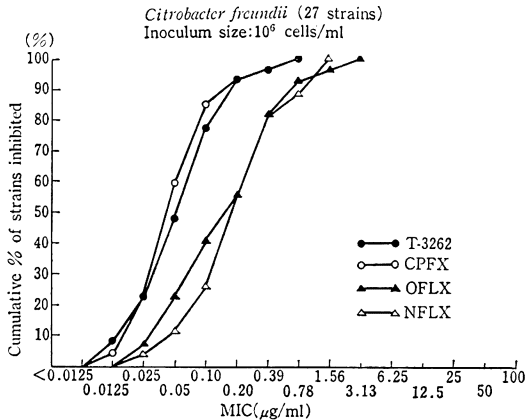
治療期間中に新たに出現した自覚症状を副作用とし、その症状・程度から本剤との関係を、明らかに関係



	No of < strains	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27	4	9	5	7	1	1								
CPFX	27			4	12	9	1	1							
OFLX	27			1	5	6	11	2	2						
NFLX	27			3	2	6	13	1	1	1					

*1:Ciprofloxacin **Ofloxacin **Norfloxacin

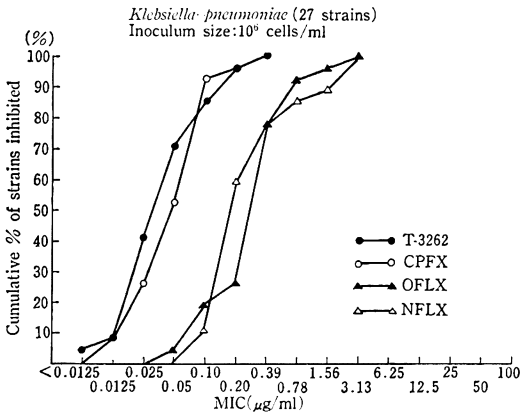
Fig. 2. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



	No of < strains	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27		2	4	7	8	4	1	1						
CPFX	27		1	5	10	7	2	1	1						
OFLX	27			2	4	5	4	7	3	1	1				
NFLX	27			1	2	4	8	7	2	3					

*1:Ciprofloxacin **Ofloxacin **Norfloxacin

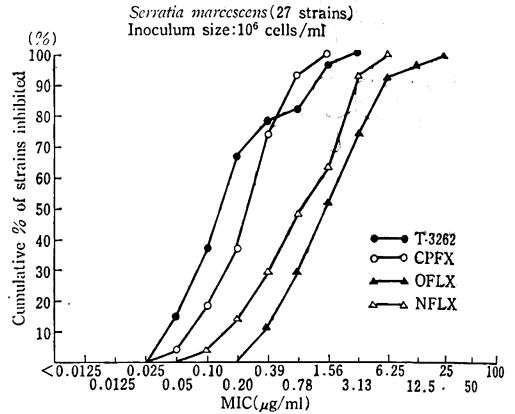
Fig. 3. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



	No of strains	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27	1	1	9	8	4	3	1								
CPFX	27		2	5	7	11	1	1								
OFLX	27				1	4	2	14	4	1	1					
NFLX	27					3	13	5	2	1	3					

*1:Ciprofloxacin **2:Ofloxacin **3:Norfloxacin

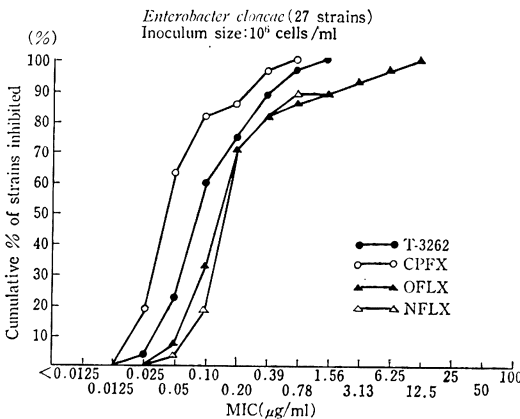
Fig. 4. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



	No of strains	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27				4	6	8	3	1	4	1					
CPFX	27				1	4	5	10	5	2						
OFLX	27							3	5	6	6	5	1	1		
NFLX	27					1	3	4	5	4	8	2				

*1:Ciprofloxacin **2:Ofloxacin **3:Norfloxacin

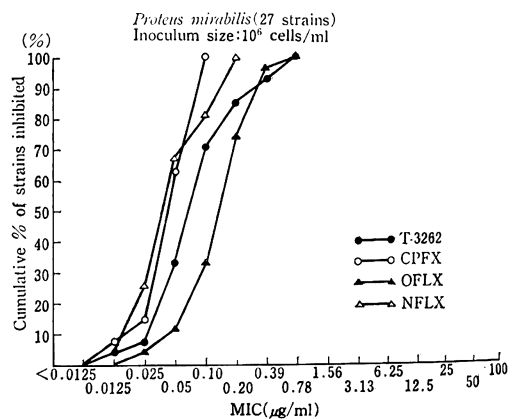
Fig. 6. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



	No of strains	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27			1	5	10	4	4	2	1						
CPFX	27			5	12	5	1	3	1							
OFLX	27				2	7	10	3	1	1	1	1	1			
NFLX	27				1	4	14	3	2		1	1	1			

*1:Ciprofloxacin **2:Ofloxacin **3:Norfloxacin

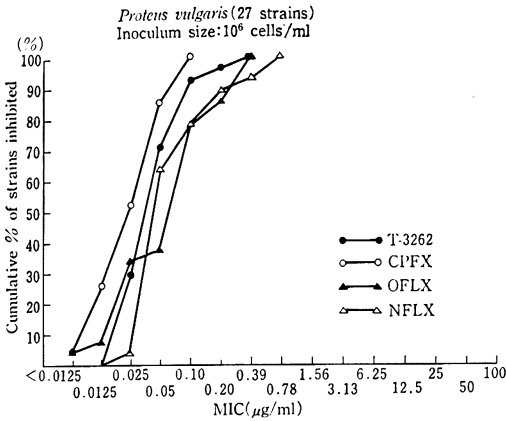
Fig. 5. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



	No of strains	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27		1	1	7	10	4	2	2							
CPFX	27		2	2	13	10										
OFLX	27			1	2	6	11	6	1							
NFLX	27		1	6	11	4	5									

*1:Ciprofloxacin **2:Ofloxacin **3:Norfloxacin

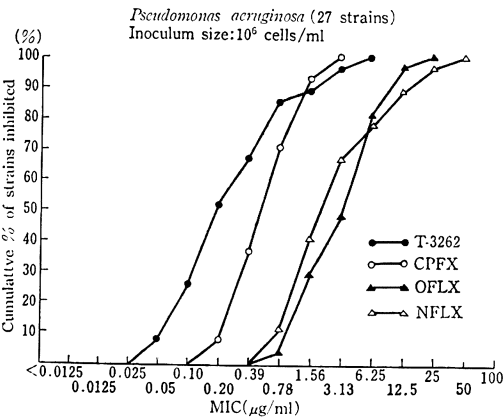
Fig. 7. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



	No of strains	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27			8	11	6	1	1								
CIPFX	27	1	6	7	9	4										
OFLX	27	1	1	7	1	11	2	4								
NFLX	27				1	16	4	3	1	2						

*1: Ciprofloxacin *2: Ofloxacin *3: Norfloxacin

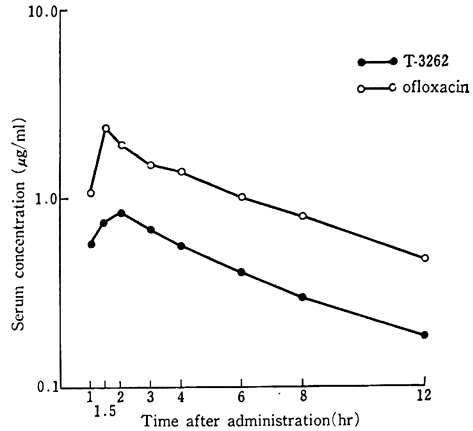
Fig. 8. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CIPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



	No of strains	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
T-3262	27				2	5	7	4	5	1	2	1				
CIPFX	27						2	8	9	6	2					
OFLX	27								1	7	5	9	4	1		
NFLX	27									3	8	7	3	3	2	1

*1: Ciprofloxacin *2: Ofloxacin *3: Norfloxacin

Fig. 9. Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by T-3262, CIPFX*1, OFLX*2 and NFLX*3.



Drug	Time after administration (hr)								T1/2 (hr.)	AUC (μg·hr/ml)
	1	1.5	2	3	4	6	8	12		
T-3262 150mg	0.58 ± 0.17	0.75 ± 0.16	0.83 ± 0.06	0.67 ± 0.05	0.56 ± 0.05	0.40 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.17 ± 0.01	3.85*	5.57*
ofloxacin 200mg	1.04 ± 0.30	2.36 ± 0.26	1.92 ± 0.11	1.49 ± 0.08	1.36 ± 0.07	0.98 ± 0.08	0.79 ± 0.08	0.47 ± 0.04	3.90	13.5

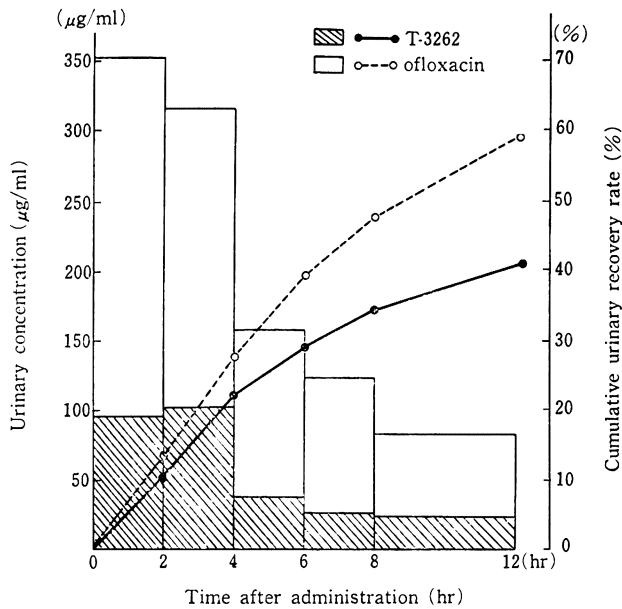
*n=4 mean ± S.E. (μg/ml)

Fig. 10. Serum concentration of T-3262 and ofloxacin after the administration of T-3262 150 mg and ofloxacin 200 mg (Healthy volunteers, cross-over, n=5).

あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なしの5段階で評価した。また治療期前後に臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿所見）を可能なかぎり実施し、異常値が認められた場合、本剤との関係を副作用の評価と同様に5段階で判定した。

II. 成績

1. 抗菌力
 - 1) *Escherichia coli*: 本剤のMICのピークは0.0125 μg/mlにあり全株が0.20 μg/ml以下に分布し、他剤に比較し2~3管程度優れていた (Fig. 2)。
 - 2) *Citrobacter freundii*: 本剤のMICは0.0125~0.78 μg/mlに分布し、0.10 μg/mlにピークを有しており、ciprofloxacinとほぼ同等で他の2剤より1~2管程度優れていた (Fig. 3)。
 - 3) *Klebsiella pneumoniae*: 本剤のMICは<0.0125~0.39 μg/mlに分布し、そのピークは0.025 μg/mlにあり、ciprofloxacinとほぼ同等で他の2剤より2~3管優れていた (Fig. 4)。
 - 4) *Enterobacter cloacae*: 本剤、ciprofloxacin、ofloxacinおよびnorfloxacinのMICピークはそれぞれ0.10 μg/ml、0.05 μg/ml、0.20 μg/mlおよび0.20 μg/mlにあり、ciprofloxacinが最も良好な抗菌力を示した (Fig. 5)。
 - 5) *Serratia marcescens*: 本剤のMIC分布は0.05~3.13 μg/mlにあり、0.20 μg/mlにピークを有し、



Drug		Time after administration(hr)				
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12
T-3262 150mg	Urinary concentration (µg/ml)	94.3±31.0	102.4 ±14.5	38.0±7.01	26.5±4.39	23.2±6.24
	Cumulative urinary recovery rate (%)	10.5± 2.15	22.2±1.67	29.1±2.26	34.5±2.65	40.8±3.54
oflo- xacin 200mg	Urinary concentration (µg/ml)	352.0± 39.2	316.2± 56.4	158.7± 57.7	123.5± 30.4	82.4±27.8
	Cumulative urinary recovery rate (%)	13.6±1.55	28.2±0.98	39.7±1.33	48.3±2.08	59.7±3.32

mean±S.E.

Fig. 11. Urinary excretion of T-3262 and ofloxacin after the administration of T-3262 150 mg and ofloxacin 200 mg (Healthy volunteers, cross-over, n=5).

ciprofloxacin とほぼ同等であり、ofloxacin より3管、norfloxacin より2管程度優れていた (Fig. 6)。

6) *Proteus mirabilis*: 本剤の MIC ピークは 0.10 µg/ml にあり、ciprofloxacin および norfloxacin に1管劣り、ofloxacin には1管優っていた (Fig. 7)。

7) *Proteus vulgaris*: 本剤の MIC 分布は 0.025~0.39 µg/ml にあり、ciprofloxacin の MIC 分布 (<0.0125~0.10 µg/ml) に1管程度劣り、norfloxacin とは同等で ofloxacin には1管優っていた (Fig. 8)。

8) *Pseudomonas aeruginosa*: 本剤の MIC ピークは 0.20 µg/ml と最も優れ、かつ全株が 6.25 µg/ml 以下で阻止されており、ciprofloxacin より2管、他の2剤より3~4管程度優れていた (Fig. 9)。

以上、本剤に対するグラム陰性桿菌8菌種の MIC は全株が 6.25 µg/ml 以下の値を示した。

2. 血中・尿中濃度および尿中回収率

1) 血中濃度 (Fig. 10)

平均最高血中濃度は本剤では投与後2時間で 0.83 µg/ml、ofloxacin では1.5時間で 2.36 µg/ml であり、以後徐々に減少し、12時間後の血中濃度は本剤で 0.17 µg/ml、ofloxacin で 0.47 µg/ml となっていた。血中半減期は本剤で 3.85 時間、ofloxacin で 3.90 時間であった。

2) 尿中濃度および尿中回収率 (Fig. 11)

平均尿中濃度のピークは本剤では投与後2~4時間で 102.4 µg/ml、ofloxacin では0~2時間で 352.0 µg/ml であり、ともに時間経過に従い減少した。12時間後の尿中累積回収率は本剤で 40.8%、ofloxacin で 59.7% であった。

3. 臨床的検討

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom (Before/After)	Pyuria (Before/After)	Bacteriuria		Count (cells/ml)	MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Evaluation		Side effects
				Dose (mg \times /day)	Duration (days)			Species	(Before/After)			UTI*	Doctor	
1	22	F	AUC*2	75 \times 2	3	+ -	# -	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	-	
2	42	F	AUC	75 \times 2	3	# -	# -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁴	<0.0125	Excellent	Excellent	-	
3	21	F	AUC	75 \times 2	3	+ -	# -	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	-	
4	69	F	AUC	75 \times 2	3	+ -	# -	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁶	<0.0125 0.0125	Excellent	Excellent	-	
5	34	F	AUC	75 \times 2	3	+ -	# -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁴	0.0125	Excellent	Excellent	-	
6	27	F	AUC	75 \times 2	3	+ +	+ -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	0.05	Moderate	Excellent	-	
7	61	F	AUC	75 \times 2	3	+ -	+ -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	<0.0125	Excellent	Excellent	-	
8	30	F	AUC	75 \times 2	3	+ -	+ -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁶	<0.0125	Excellent	Excellent	-	
9	62	F	AUC	75 \times 2	3	+ -	# -	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	-	

*1: UTI : Criteria proposed by the UTI Committee , *2: AUC : Acute uncomplicated cystitis

1) 急性単純性膀胱炎

急性単純性膀胱炎 9 例の臨床成績を Table 1 に示した。主治医判定では全例著効であった。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果 (Table 2) は 9 例中著効 8 例、有効 1 例で総合有効率は 100% であった。これらの症例における投与前の分離菌は *Escherichia coli* 7 株, *Staphylococcus epidermidis* 2 株, *Klebsiella pneumoniae* 1 株で、10 株すべてが除菌された (Table 3)。これら起炎菌の本剤に対する MIC (Table 4) は全 10 株が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

2) 複雑性尿路感染症
複雑性尿路感染症 9 例の臨床成績を Table 5 に示し

Table 2. Overall clinical efficacy of T-3262 in uncomplicated UTI
75mg \times 2/day, 3-day treatment


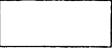

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8			1						9 (100%)
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Effect on pain on micturition		8 (89%)			1 (11%)			0			Patient total 9
Effect on pyuria		9 (100%)			0			0			
	Excellent	8 (89%)			Overall effectiveness rate 9/9 (100%)						
	Moderate	1									
	Poor (including Failure)	0									

Table 3. Bacteriological response to T-3262 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Escherichia coli</i>	7	7 (100%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
Total	10	10 (100%)	0

* Regardless of bacterial count

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to T-3262 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	≥ 12.5		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1/1	1/1									2/2
<i>Escherichia coli</i>	6/6	1/1										7/7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1											1/1
Total	7/7 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)									10/10 (100%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 5. Clinical summary of complicated UTI cases treated with T-3262

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Symptom (Before/After)	Pyuria (Before/After)	Bacteriuria (Before/After)		Evaluation		Side effects	
						Dose (mg×/day)	Duration (days)			Species	Count (cells/ml)	MIC 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	UTI*1		Doctor
10	52	M	CCC*2 BPH*3	-	G-4	150×2	5	+	-	<i>Escherichia coli</i>	10 ⁵	0.025	Excellent	Excellent	-
11	71	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-6	150×2	5	+	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁵	0.20 0.39	Excellent	Excellent	-
12	62	M	CCC BPH	-	G-4	150×2	5	+	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 ⁴	0.78	Moderate	Good	-
13	75	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	75×2	5	-	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.05 12.5	Poor	Poor	-
14	21	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-6	150×2	5	-	+	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	10 ⁷	0.025 0.20	Moderate	Good	-
15	49	F	CCC Neurogenic bladder	-	G-6	150×2	5	-	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Citrobacter freundii</i>	10 ⁵ 10 ⁷	0.39 0.20	Excellent	Excellent	-
16	49	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150×3	5	-	+	<i>Proteus mirabilis</i>	10 ⁵	-	Moderate	Good	-
17	72	M	CCC BPH	-	G-6	150×3	5	+	-	<i>Staphylococcus simulans</i> <i>Enterococcus avium</i> <i>Staphylococcus hominis</i>	10 ⁵ 10 ³	6.25 1.56 12.5	Poor	Good	-
18	83	M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150×3	5	-	-	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10 ⁵ 10 ⁵	0.78 12.5	Moderate	Excellent	-

*1 UTI: Criteria proposed by the UTI Committee, *2 CCC: Chronic complicated cystitis, *3 BPH: Benign prostatic hypertrophy

Table 6. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI
75 mg or 150 mg×2 or 3/day, 5-day treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3	0	3
Decreased				0
Replaced	1		1	2 (22%)
Unchanged		1		1 (11%)
Effect on pyuria	4 (44%)	1 (11%)	4 (44%)	Patient total 9
<input type="checkbox"/> Excellent	3 (33%)		Overall effectiveness rate 7/9 (78%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	4			
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)	2			

Table 7. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	0				
	2nd group (Post prostatectomy)	0				
	3rd group (Upper UTI)	0				
	4th group (Lower UTI)	5 (56%)	1	3	1	80%
	Sub total	5 (56%)	1	3	1	80%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	0				
	6th group (No catheter indwelling)	4 (44%)	2	1	1	75%
	Sub total	4 (44%)	2	1	1	75%
Total		9 (100%)	3	4	2	78%

Table 8. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Enterococcus avium</i>	1	1 (100%)	0
<i>Escherichia coli</i>	2	2 (100%)	0
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1 (100%)	0
Total	13	12 (92%)	1

* Regardless of bacterial count

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to T-3262 treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^5 cells/ml									Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25			≥ 12.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>						1/1						1/1
<i>Staphylococcus simulans</i>									1/1			1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>				1/1		1/1						2/2
<i>Enterococcus avium</i>							1/1					1/1
<i>Escherichia coli</i>	2/2											2/2
<i>Citrobacter freundii</i>				1/1								1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		0/1		1/1								1/2
<i>Proteus mirabilis</i>					1/1						1/1	2/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					1/1							1/1
Total	2/2 (100%)	0/1 (0%)		3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)		1/1 (100%)		1/1 (100%)	12/13 (92%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 10. Strains* appearing after T-3262 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (50%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (50%)
Total	2

* Regardless of bacterial count

た。主治医判定では著効 4 例、有効 4 例、無効 1 例で有効率は 89% であった。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果 (Table 6) は 9 例中著効 3 例、有効 4 例、無効 2 例で総合有効率は 78% であった。UTI 疾患病態群別

(Table 7) では単独菌感染の第 4 群が 5 例、複数菌感染の第 6 群が 4 例を占め、それぞれの有効率は 80% および 75% であった。9 症例の投与前分離菌は 9 菌種 13 株で、細菌学的効果 (Table 8) は 13 株中 12 株が消失し、92% の除菌率であった。存続菌は *Klebsiella pneumoniae* 1 株であった。これらの起炎菌のうち 12 株について本剤に対する MIC を測定した (Table 9) とおり 12 株すべてが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。存続した *Klebsiella pneumoniae* 1 株の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後出現菌 (Table 10) は *Staphylococcus haemolyticus* および *Staphylococcus hominis* 各 1 株、計 2 株であった。

3) 安全性

Table 11. Laboratory findings before and after treatment of T-3262

Case No.	Before or After treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P		D-Bil (mg/dl)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolytes (mEq/l)		
									(IU/l)	(KAU)					Na	K	Cl
10	Before	546	18.3	50.9	7,500	14.4	33	13	186	/	0.7	1.8	20	1.3	140	4.0	102
	After	577	19.4	53.9	6,800	19.0	33	16	214	/	0.4	0.9	12	1.2	141	4.6	103
11	Before	379	11.3	35.0	3,500	19.0	19	13	148	/	0.2	0.7	14	0.6	139	3.8	104
	After	413	12.6	37.8	3,600	16.0	42	27	153	/	0.2	0.6	9	0.5	142	3.9	107
14	Before	511	13.9	41.5	6,400	27.2	8	3	217	/	0.2	0.6	19	1.8	138	4.5	113
	After	496	13.4	40.0	4,800	24.6	9	8	205	/	0.2	0.5	14	1.8	140	4.5	114
15	Before	352	11.9	35.2	6,300	24.1	23	16	192	/	0.1	0.4	14	0.7	138	4.3	106
	After	349	11.9	34.9	6,300	19.7	24	18	183	/	0.2	0.4	16	0.8	143	4.6	110
16	Before	505	16.9	47.6	5,400	20.5	24	41	191	/	0.3	0.6	19	1.2	141	4.6	107
	After	471	15.8	44.5	5,000	19.2	19	27	175	/	0.2	0.5	17	1.2	140	4.5	108
17	Before	401	13.4	41.2	5,300	16.0	18	7	/	5.0	-	0.8	24	2.2	147	4.2	105
	After	387	12.7	39.1	5,100	15.7	13	7	/	4.6	-	0.6	30	2.0	143	4.8	105
18	Before	451	14.6	41.7	6,400	25.0	29	11	/	7.7	-	0.5	14	0.8	136	4.3	99
	After	422	13.3	40.0	5,900	24.1	20	12	/	7.7	-	0.4	15	0.9	135	4.3	100

本剤を投与した 18 例中、自覚的に副作用症状を認めたものではなく、また臨床検査値についても検討可能であった 7 例 (Table 11) 中、異常変動は認められなかった。

III. 考 察

1962 年にグラム陰性菌に有効なナリジック酸の発見に始まったピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の研究開発は、その後日本を中心として各国において進められてきた。1980 年代初頭までは、ナリジック酸を初めとしたグラム陰性菌に対してのみ抗菌力を示すいわゆる第 1 世代のピリドンカルボン酸系薬剤が主として尿路感染症を対象として使用されてきた。

1980 年になり一部のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌力を示す norfloxacin⁴⁾ が開発され、その後抗菌スペクトラムおよび抗菌性が一段と増強された ofloxacin⁵⁾ および enoxacin (ENX)⁶⁾ が市販されている。これら 3 薬は一括してニューキノロン剤と呼ばれ、いわゆる第 2 世代グループに属するものである。これらニューキノロン剤は UTI のみならず、広領域の細菌感染症に用いられるようになり、現在も ciprofloxacin⁷⁾ をはじめ同系統薬剤の開発が精力的に行なわれている。

この様な状況下において今回新しく開発された T-3262 はその化学構造式 (Fig. 1) 中ナフチリジン環の 1 位に置換基として 2,4-ジフロロフェニル基を有するユニークな物質であり、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌力を示す多くの菌種において、ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin など従来のニューキノロン剤と同等かそれ以上の強い抗菌力を有している¹⁾。したがって本剤は泌尿器科領域の感染症に対し有用性が期待されている。今回我々は化学構造の類似した ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin を対照薬とし本剤の臨床分離グラム陰性菌 8 菌種に対する感受性分布を比較検討したが、*Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* および *Proteus vulgaris* で ciprofloxacin にやや劣るもののその他の菌種に関しては本剤が最も優れ、特に、*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* においてその差は顕著であった。この成績は第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムにおける全国多施設集計成績¹⁾とほぼ同様であり、本剤は従来のニューキノロン剤に比較し、多くのグラム陰性桿菌に対し、より一層強い抗菌力を有すると考えられた。

本剤の血清中濃度は食後 150 mg 単回経口投与の後 2 時間でピーク値 0.57 $\mu\text{g/ml}$ を認め、300 mg 投与では 3 時間後にピーク値 1.08 $\mu\text{g/ml}$ と dose response を

認め、以後漸減し 24 時間後には測定限界値以下になるとされている¹⁾が、我々の成績では 150 mg 投与の 2 時間後で 0.83 $\mu\text{g/ml}$ と上記報告よりやや高いピーク値を示す結果となった。尿中濃度に関しては、我々の成績では 150 mg 投与で 8~12 時間の尿中濃度は 23.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、新薬シンポジウムの報告¹⁾でも 150 mg 投与および 300 mg 投与後 8~12 時間でそれぞれ 27.3 $\mu\text{g/ml}$ および 61.3 $\mu\text{g/ml}$ と、本剤感受性菌の MIC を十分に上回る濃度が維持されている。このことから尿路感染症に対しては 1 日 150~300 mg、2 分割投与で十分な効果が期待し得ると推察された。

以上の抗菌力および体内動態に関する基礎的検討成績を踏まえ、本剤を急性単純性膀胱炎 9 例、複雑性尿路感染症 9 例に投与し、その効果および安全性について検討を行った。その結果急性単純性膀胱炎では、150 mg 2 分割投与で 9 例中 100% の総合有効率であり、しかも著効が 8 例を占めた。急性単純性膀胱炎の治療成績に関する全国集計¹⁾でも総合有効率は 139 例中 100% と報告されており、これらの大半には 1 日 150 mg が 2 分割投与されている。複雑性尿路感染症に関しては、9 例中 78% の総合有効率であったが、これは全国集計¹⁾の 75.1% と類似する成績であった。疾患病態群別の成績をみると、第 4 群 5 例中 80%、第 6 群 4 例中 75% の有効率であったが、いずれもカテーテル非留置症例であった。全国集計¹⁾によれば、第 4 群・第 6 群は我々とほぼ同様の成績であり、カテーテル留置症例については第 1 群 27 例中 55.6%、第 5 群 36 例中 30.6% の有効率であった。投与量別臨床効果では、1 日量 150 mg (1 例)、300 mg (5 例)、450 mg (3 例) でそれぞれ 0%、100%、67% の有効率であったが、全国集計上、1 日量 150 mg、300 mg、450 mg、600 mg でそれぞれ 73.9%、70.7%、75.4%、77.3% と若干の dose dependency を認めたものの¹⁾、大多数の症例が 1 日 450 mg、3 分割投与されており、投与量別群別臨床効果の成績¹⁾を考え併せると、複雑性尿路感染症では 1 日 450 mg が標準投与量と推察された。細菌学的効果については急性単純性膀胱炎で 100%、複雑性尿路感染症で 92% が除菌されており、これら起炎菌に対する本剤の MIC はすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、先述の当教室保存株に対する抗菌活性の基礎的検討成績と矛盾しない。

安全性に関しては、今回の本剤投与例において自覚的副作用症状は認められず、また臨床検査の異常値発現も認めなかった。

一般にピリドンカルボン酸系薬剤の副作用としての特有な中枢神経症状は以前から知られており、“めまい” “ふらつき”などは低頻度ではあるが本系統薬剤全般で

認められている。最近特に非ステロイド系解熱鎮痛剤フェンブフェンとの併用による痙攣発作の報告⁸⁾がみられる。T-3262 とフェンブフェンとの相互作用について、マウスを用いた動物実験では痙攣誘発作用は ENX よりはるかに軽微であったとされている⁹⁾。

以上の結果より T-3262 は単純性、複雑性を問わず、尿路感染症に対し有効な抗菌剤であり、安全性についても、今回の検討成績では特別な問題はみられなかった。

文 献

- 1) 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 2) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 大越正秋 (UTI 研究会代表): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 富岡 収, 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 AM-715 の基礎と臨床。Chemotherapy 29 (S-4): 546~565, 1981
- 5) 原田益善, 荒川創一, 田寺成範, 梅津敬一, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における DL-8280 の基礎と臨床。Chemotherapy 32 (S-1): 687~697, 1984
- 6) 荒川創一, 藤井 明, 北野喜彦, 田寺成範, 原田益善, 片岡陳正, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における AT-2266 の基礎および臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-3): 776~795, 1984
- 7) 北野喜彦, 藤井 明, 原田益善, 守殿貞夫, 荒川創一, 石神襄次: 泌尿器科領域における BAYo 9867 の基礎と臨床。Chemotherapy 33(S-7): 699~713, 1985
- 8) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報, No. 81, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN UROLOGY

HIROHIKO YASUNO, SHINSUKE TAKAGI, HIROSHI MAEDA,

AKIRA FUJII, SOICHI ARAKAWA and SADA O KAMIDONO

Department of Urology (Director : Prof. S. KAMIDONO),

School of Medicine, Kobe University

7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi 650, Japan

GAKU KAWABATA, KEIICHI UMEZU and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe National Hospital

NOBUMASA KATAOKA

School of Allied Medical Science, Kobe University

T-3262, a new synthetic pyridone-carboxylic acid antibacterial agent, was studied basically and clinically. The following results were obtained.

1) Antibacterial activity : the MIC distribution of T-3262 was compared with that of ciprofloxacin, ofloxacin and norfloxacin against 8 species, of 27 strains each, of clinically isolated Gram-negative rods. T-3262 was superior by several tubes to norfloxacin and ofloxacin against other species except for *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris*. T-3262 was slightly inferior to ciprofloxacin against *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris*, but equal or superior to it against the other species. This drug had MICs of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less against all tested strains.

2) Pharmacokinetics : the serum and urinary concentrations after a single 150 mg oral dose of T-3262 and a single 200 mg oral dose of ofloxacin were compared in 5 healthy volunteers by the cross-over method. The peak serum concentrations of T-3262 and ofloxacin were 0.83 $\mu\text{g/ml}$ and 2.36 $\mu\text{g/ml}$ at 2 h and 1.5 h, respectively, after administration. The urinary recovery rates in 12 h of T-3262 and ofloxacin were 40.8% and 59.7%, respectively.

3) Clinical evaluation : T-3262 was administered at 150 mg daily for 3 days to 9 patients with acute uncomplicated cystitis, and 300 or 450 mg daily for 5 days to 9 patients with complicated urinary tract infection. In the acute uncomplicated cystitis group, therapeutic effect was excellent in 8 cases and moderate in 1 with an overall efficacy rate of 100%. In the complicated urinary tract infection, therapeutic effect was excellent in 3 cases and moderate in 4 with an overall efficacy rate of 78%. The rate of bacterial eradication was 100% in the former and 92% in the latter.

No significant clinical side effects were observed and conventional clinical laboratory tests showed no abnormality related to the treatment.