

## 眼科学領域における T-3262 の臨床的・基礎的検討

矢田 浩二・清水 千尋・石綿 丈嗣・徳田 久弥

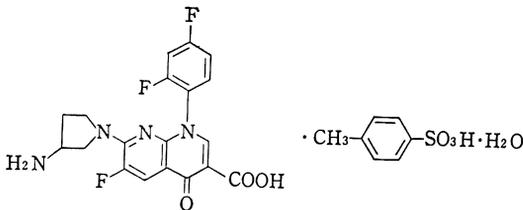
杏林大学医学部眼科学教室\*

ピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤 T-3262 を瞼板腺炎 19 例、麦粒腫 2 例の計 21 例に投与し、その臨床的効果を検討した。投与量は、1 回 75 mg または 150 mg を 1 日 2～3 回食後投与とし、1.5～8 日間使用した。臨床効果は著効 12 例、有効 7 例、やや有効 2 例で著効率 57.1%、有効率 90.5% であった。副作用としては 1 例に軽度の下痢を認めたが、投与中止により翌日には消失した。

また、本剤 150 mg を健康成人に食後 1 回経口投与した際の涙液中濃度と血清中濃度を測定した。ヒト涙液中濃度は 2 時間付近にピークがありその平均値は 0.165  $\mu\text{g/ml}$  であった。これは同時期の血清中濃度 0.84  $\mu\text{g/ml}$  の約 20% に相当した。

**Key words :** T-3262, ピリドンカルボン酸, 麦粒腫, 瞼板腺炎, 涙液内濃度

T-3262 は Fig. 1 に示したような化学構造式を有するピリドンカルボン酸系の新合成抗菌剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、経口剤として眼科領域では期待されている薬剤の一つである。今回、私共は T-3262 を外眼部感染症に使用する機会を得たのでその成績について報告するとともに、ヒトでの涙液内移行についても検討したので併せて報告する。



(±)-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  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$   
 MW 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

## I. 試験方法

### 1. 臨床的検討

当科外来を訪れた眼感染症患者 21 例を対象として T-3262 1 回 75 mg または 150 mg を 1 日 2～3 回食後経口投与した。投与日数は 1.5～8 日で、大部分が 1 週間以内投与であった。対象は原則として成人とし、重症例もしくは重篤な合併症を有する患者は対象から除外した。臨床効果の判定基準としては眼痛、異物感、羞明、

流涙、眼瞼腫脹、眼分泌、充血、(発赤)などの有無を指標とし、3 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを著効、7 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを有効、症状の改善をみたものをやや有効、症状の改善がみられないものは無効とした。細菌学的効果は分離菌の消長より消失、減少、不変、菌交代、不明の 5 段階で判定した。また、自覚的所見より、副作用の有無についても検討を加えた。

### 2. ヒト涙液内移行

一方、涙液内移行については 5 名の健康成人に T-3262 150 mg を食後 1 回経口投与し、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間後に涙液と血液を同時に採取した。1 人の被験者からは 0.5～8 時間のいずれか 2～3 点を選び採取を行った。また、涙液の採取にはマイクロピペットを用い、1 回の採取で約 0.5 ml を得るようにした。濃度測定には、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とするペーパードISK法により行った。

## II. 試験成績

### 1. 臨床試験成績

T-3262 を 21 例の外眼部疾患(瞼板腺炎 19 例、麦粒腫 2 例)に使用した。その内訳と投与方法、総投与量、検出菌、臨床効果、細菌学的効果、副作用は Table 1 に示す通りである。瞼板腺炎 19 例の臨床効果は、著効 11 例、有効 6 例、やや有効 2 例で、有効率は 89.5% であった。麦粒腫 2 例では、著効、有効各 1 例で、有効率 100% であった。全体としては、著効 12 例、有効 7 例、やや有効 2 例となり、著効率 57.1% を含め有効率は 90.5% であった。分離菌は 21 例のうち 18 例より

\* 〒181 東京都三鷹市新川 6-20-2

Table 1. Clinical results of T-3262

No.	Age-Sex	Diagnosis	Daily dose (mg×time)	Duration (days)	Total dose (g)	Organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	18・F	Meibomitis	75×2	8	1.2	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Excellent	Eradicated	—
2	32・F	Meibomitis	75×2	4	0.6	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Excellent	Eradicated	—
3	51・M	Meibomitis	75×2	1.5	0.225	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> <i>Pseudomonas cepacia</i>	Excellent	Unknown	Diarrhea
4	12・M	Meibomitis	75×2	3	0.45	<i>Enterobacter agglomerans</i>	Good	Unknown	—
5	22・F	Meibomitis	75×2 75×3	7	1.275	(—)	Fair	Unknown	—
6	36・M	Meibomitis	75×3	6	1.35	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Pseudomonas cepacia</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	Good	Eradicated	—
7	14・F	Meibomitis	75×3	3	0.675	<i>Pseudomonas cepacia</i>	Excellent	Unchanged	—
8	38・M	Meibomitis	75×3	4	0.9	<i>Pseudomonas cepacia</i>	Good	Unknown	—
9	21・F	Meibomitis	75×3	3	0.675	<i>Pseudomonas cepacia</i>	Excellent	Unknown	—
10	21・F	Meibomitis	75×3	3	0.675	<i>Pseudomonas cepacia</i>	Fair	Unknown	—
11	34・F	Meibomitis	75×3	3	0.675	<i>Propionibacterium acnes</i>	Good	Unknown	—
12	23・F	Meibomitis	150×2	3	0.9	<i>Pseudomonas putida</i>	Excellent	Eradicated	—
13	27・F	Meibomitis	150×2	3	0.9	<i>Xanthomonas maltophilia</i> <i>Pseudomonas acidovorans</i>	Excellent	Eradicated	—
14	21・F	Meibomitis	150×3	3	1.35	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Excellent	Eradicated	—
15	21・F	Meibomitis	150×3	3	1.35	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Good	Eradicated	—
16	21・F	Meibomitis	150×3	2	0.9	<i>Propionibacterium acnes</i>	Excellent	Unchanged	—
17	21・F	Meibomitis	150×3	3	1.35	(—)	Excellent	Unknown	—
18	54・M	Meibomitis	150×3	6	2.7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Good	Unchanged	—
19	24・F	Meibomitis	150×3	4	1.8	<i>Pseudomonas putida</i>	Excellent	Eradicated	—
20	25・F	Hordeolum	75×3	5	1.125	<i>Pseudomonas cepacia</i>	Good	Unchanged	—
21	37・F	Hordeolum	150×3	3	1.35	(—)	Excellent	Unknown	—

23 株認められ、主な分離菌は *Staphylococcus epidermidis* 6 株、*Pseudomonas cepacia* 7 株などであった。消失 11 株、不変 4 株、菌交代 1 株、不明 7 株で、菌消失率は、75.0% (12/16) であった。

副作用は、1 例に軽度の下痢が認められたが、投薬中止により翌日に消失した。

## 2. ヒト涙液中移行

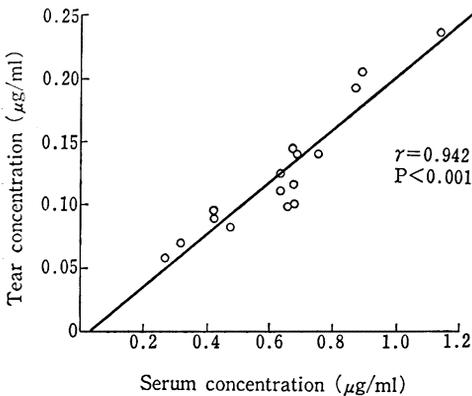
健康成人に T-3262 150 mg を食後 1 回経口投与した際の T-3262 の涙液中濃度と血清中濃度を測定し比較検討した。投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間の値を平均したものが Table 2 で、各時間における測定例数 n は 1～4 であった。コントロールとして投与前の涙液も採取し測定したが、阻止円の形成は認められなかつ

た。

T-3262 は、30 分後には血清中に 0.13 μg/ml、涙液中には 0.029 μg/ml の移行が認められ、2 時間後では血清中 0.84 μg/ml に対し涙液中は 0.165 μg/ml といずれもピーク値を示した。その後、涙液中濃度は、血清中濃度の低下とともに漸減した。血清と涙液中濃度には相関関係が認められ (Fig. 2)、涙液中濃度は、血清の約 20% の濃度で推移すると推定された。One compartment open model で解析したシミュレーションカーブに実測値をプロットしたものが Fig. 3 である。それによれば、血清ならびに涙液中濃度の各パラメーターは、 $C_{max}$  はそれぞれ 0.840, 0.174,  $T_{max}$  は 2.1,  $T_{1/2}$  は 3.61 となった。

Table 2. Tear levels and serum levels of T-3262 after a single oral administration at a dose of 150mg in healthy subjects

Time after administration (hr)		0.5	1	2	3	4	6	8
Tear level (μg/ml)	n	2	2	3	4	4	2	1
	Mean±S.D.	0.029 ±0.040	0.049 ±0.069	0.165 ±0.062	0.159 ±0.048	0.115 ±0.024	0.092 ±0.005	0.07
Serum level (μg/ml)	n	2	2	3	4	4	2	1
	Mean±S.D.	0.13 ±0.19	0.37 ±0.42	0.84 ±0.27	0.77 ±0.13	0.63 ±0.11	0.42	0.31



$$C_T = -0.0067 + 0.207 \cdot C_S$$

$C_T$ : Tear concentration  
 $C_S$ : Serum concentration

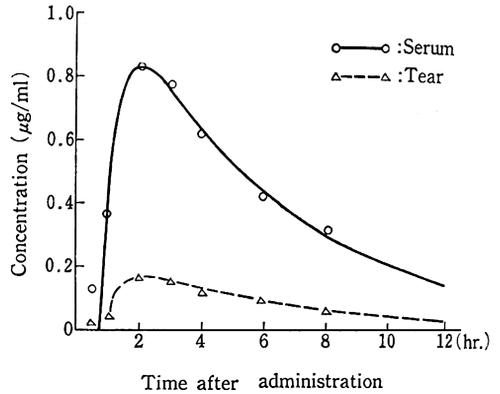
Fig. 2. Correlation between serum and tear levels of T-3262 in healthy subjects given an oral dose of 150 mg.

III. 考 察

角膜潰瘍, 全眼球炎 (眼内炎), 眼窩蜂巣炎など重篤な眼感染症を除くと, 大部分の外眼部感染症は外来治療を主とするため, 抗菌剤の剤型は経口用であることが望ましい。

T-3262 は *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性菌, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌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し, 更に種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示すと言われている<sup>1)</sup>。

今回の治験で T-3262 が 21 例の外眼部感染症 (瞼板



Sample	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg·hr/ml)
Serum	0.840	2.1	3.61	5.57
Tear	0.174	2.1	3.61	1.15

Fig. 3. Serum and tear levels of T-3262 in healthy subjects given an oral dose of 150 mg.

腺炎 19 例, 麦粒腫 2 例) に対して, 90.5% と優れた有効性を示し, しかも副作用としては 1 例に軽度の下痢を認めたのみで安全性の面でも問題はなく, またヒト涙液内濃度のピーク値が 0.165 μg/ml と *S. aureus* の MIC<sub>90</sub> 0.1 μg/ml<sup>1)</sup> を上まわっていることなどを考え合わせると本剤は外眼部感染症に対して第一選択の抗菌剤であると考えられる。

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

## T-3262 IN EXTERNAL EYE DISEASES AND ITS PENETRATION INTO HUMAN TEAR

KOJI YATA, CHIHIRO SHIMIZU, TAKETSUGU ISHIWATA and HISAYA TOKUDA

Department of Ophthalmology, School of Medicine,  
Kyorin University  
6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181, Japan

T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative, was administered to a total of 21 patients, namely, 19 with meibomitis and 2 with hordeolum, to evaluate its clinical efficacy. The drug was given at 75 or 150 mg 2-3 times a day after meals, and the duration of administration ranged 1.5-8 days. Clinical efficacy was excellent in 12 patients, good in 7 and fair in 2, the efficacy rate being 90.5%. As for adverse events, diarrhea was observed in one patient. It was however, mild and rapidly disappeared on the day after withdrawal of T-3262.

After a single dose of 150 mg given after a meal to healthy volunteers, T-3262 levels in tear and serum were determined. The peak T-3262 level in tear was achieved at about 2h after dosing, and the mean peak level was 0.165  $\mu\text{g/ml}$ , which corresponded to about 20% of the mean serum level of 0.84  $\mu\text{g/ml}$  obtained at the time.