

T-3262 の基礎的臨床的研究

齋 藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

小田柿栄之輔・篠原正英・福原育夫・加藤康道

北海道大学医学部第2内科

富 沢 磨 須 美

札幌北辰病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院内科

佐 藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

T-3262 は新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である。臨床分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, 計 175 株について、 10^8 接種で本剤の MIC を測定した。MIC の分布は前 5 菌種で、その大部分が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. marcescens* は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下、*P. aeruginosa* は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。対照とした norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) より優れた成績であった。

健康成人男子 6 名に、空腹時および食後に 150 mg 経口投与し、血中濃度と尿中排泄をみた。血中濃度は、空腹時では 2 時間にピークがあり $0.28 \mu\text{g/ml}$ 、食後では 1.5 時間で $0.66 \mu\text{g/ml}$ であった。T $1/2$ はそれぞれ 3.2, 3.9 時間であった。尿中排泄率は 12 時間までで 28.2, 52.4% であった。食後の方が吸収が良好であった (bioassay 濃度測定法)。

25 例の感染症に本剤を 1 回 75 または 150 mg 、1 日 2~3 回投与し、その効果をみた。有効率 96% であった。軽度の副作用 2 例 (胃部不快感、手先の振顫) を認めたが、臨床検査値異常はなかった。

Key words : T-3262, 試験管内抗菌力, 体内動態, 内科領域感染症, 臨床的検討

T-3262 は富山化学工業(株)で開発されたピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である。化学構造は Fig. 1 に示すごとく、構造上 enoxacin (ENX) に類似しているが、1 位に 2,4-ジフルオロフェニル基、7 位に 3-アミノピロリジニル基を有し、またパラトルエンシル

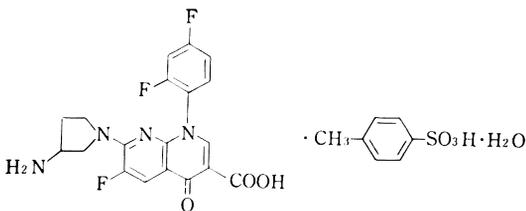


Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

ホン酸塩となっているのが特異的である。近年、合成抗菌剤は種々のものが開発され、特に総称してニューキノロン剤といわれるものは、その抗菌スペクトルも、グラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌に対しても幅広い抗菌力をもつようになっている。本剤は、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有するといわれる。特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対して同系統の norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) より強い抗菌力を示すことが特徴とされている¹⁾。この T-3262 について、抗菌力、体内動態、臨床成績などについて検討を行ったので報告する。

* 〒060 札幌市北区北 12 条西 5 丁目

I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部において、臨床材料より分離した *Staphylococcus aureus* 27 株, *Escherichia coli* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Proteus mirabilis* 20 株, *Morganella morganii* 20 株, *Serratia marcescens* 27 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株の 7 菌種合計 175 株について、日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量 10^8 cells/ml で MIC を測定した。比較薬剤として、NFLX, OFLX, ENX などについても同様の測定を行った。

2. 体内動態

6名の健康成人男子 Volunteer (年齢 21~36 歳, 平均 24.8 歳, 身長 167~177 cm, 平均 172 cm, 体重 58~90 kg, 平均 72 kg) に、T-3262 150 mg を、空腹時および食後に経口投与し、血中濃度および尿中排泄をみた。この両投与はクロスオーバー法で行った。採血は投与前、0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間に行い、採尿は 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12 時間で行った。薬剤濃度測定は、2 通りの方法にて測定した。1 つは北海道大学医学部第 2 内科で bioassay 法にて、検定菌として *E. coli* Kp 株を用いる薄層平板ディスク法で行った。測定培地は、Heart infusion 寒天培地 (栄研) を用いた。標準曲線は、ブール血清と、pH 8.0 リン酸緩衝液 (PBS) で作製し、それぞれ血清および尿中濃度を測定した。尿はこの緩衝液で 10 倍以上に希釈して用いた。また高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法にも測定した。尚、測定は富山化学工業 (株) 総合研究所に依頼した。測定条件は固定相として Nucleosil 10 C₁₈, 移動相として血清は CH₃CN-0.2 MK₂HPO₄-10% CH₃SO₃H·Et₃N-H₂O (250 : 175 : 50 : 525), 尿は CH₃CN-0.2 M クエン酸 2 Na-10% CH₃SO₃H·Et₃N-H₂O (200 : 310 : 100 : 390), 検出波長 345 nm で行った。測定成績より、Time lag のある one compartment open model を用いて、薬動学的パラメーターを算出した。ただし、血清中濃度曲線下面積 (AUC) については実測値に基づいた台形法にも算出した。

また、本剤投与前と投与後 12 時間の血液について、GOT, GPT, Al-P, γ -GTP, LAP, BUN, Creatinine などを測定し、薬剤の忍容性を調べた。

3. 臨床成績

1986 年 8 月より 1987 年 2 月までに受診した感染症患者 25 例について、T-3262 の臨床効果の検討を行った。症例は、呼吸器感染症 10 例 (急性気管支炎 2 例, 慢性気管支炎 3 例, 急性扁桃炎 4 例, 急性咽頭炎 1 例) および尿路感染症 15 例 (急性膀胱炎 8 例, 慢性膀胱炎 6

例, 急性腎盂炎 1 例) であった。

男性 6 例, 女性 19 例であるが、尿路感染症の 15 例はすべて女性であった。年齢は 21~80 歳で平均 53.1 歳と高齢者が多く、糖尿病などの基礎疾患をもつものが多かった。

本剤の投与量は 1 回 75 mg または 1 回 150 mg, 1 日 2~3 回の食後経口投与であった。投与期間は 1 回 75 mg が 16 例で 3~7 日間, 1 回 150 mg 投与が 9 例で 5~7 日間であった。概して 75 mg 投与は軽症例に, 150 mg 投与は中等症例に行った。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は、感染病巣由来の検体から検出した菌の消長をみて、菌消失または陰性化, 菌減少または一部消失, 菌不変, 菌交代に分けて判定した。なお、呼吸器感染症は、喀痰中の細菌をみたが、喀痰の喀出が無くなり、細菌学的検査を行えなくなったものも菌消失と判定した。臨床効果は、臨床症状の推移とともに、細菌学的効果も加味して、著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。

本剤使用中の副作用については、患者に対する問診を含め、臨床経過を詳細に観察し、薬剤によると思われる随伴症状を見落さないようにした。なお投与前後における血液検査 (RBC, Hb, WBC, 好酸球, 血小板), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P), 腎機能検査 (BUN, Cr) などの測定を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

各菌種に対する各薬剤の MIC の成績を Fig. 2 a)~g) に示した。T-3262 の *S. aureus* に対する MIC は 3.13 μ g/ml の 1 株を除き他は全て 0.2 μ g/ml 以下であった。OFLX, NFLX, ENX より 1 段階以上良い抗菌力を示した。*E. coli* に対しては 0.78 μ g/ml に 2 株, 他は 0.2 μ g/ml 以下で, 大部分は ≤ 0.1 μ g/ml であり, OFLX と同等もしくはそれ以上で, 他の 2 剤より優れていた。*K. pneumoniae* では 0.2 μ g/ml 以下に分布し, 他の 3 剤より優れていた。*P. mirabilis* では, すべて 0.2 μ g/ml 以下であり, OFLX, NFLX と同等で, ENX より 1 段階優れていた。*M. morganii* では, 0.78 μ g/ml 以下で, ≤ 0.1 μ g/ml のものが大部分で, ENX より優れ, 他の 2 剤と同等であった。*S. marcescens* では, 3.13 μ g/ml 以下に分布し, 他の 3 剤と比べて優れていた。*P. aeruginosa* では, 1.56 μ g/ml 以下に分布し, 他剤に比べ 1 段階以上良い成績であった。

2. 体内動態

T-3262 150 mg を空腹時および食後に経口投与後の血中濃度の成績を Table 1 a), b) に示した。空腹時投

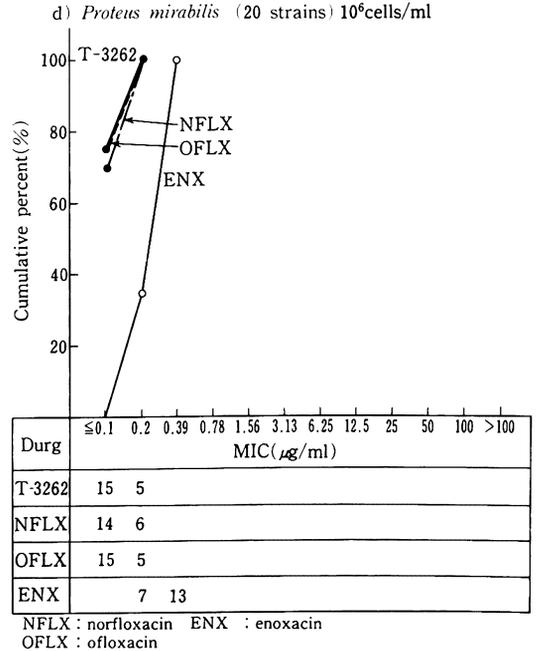
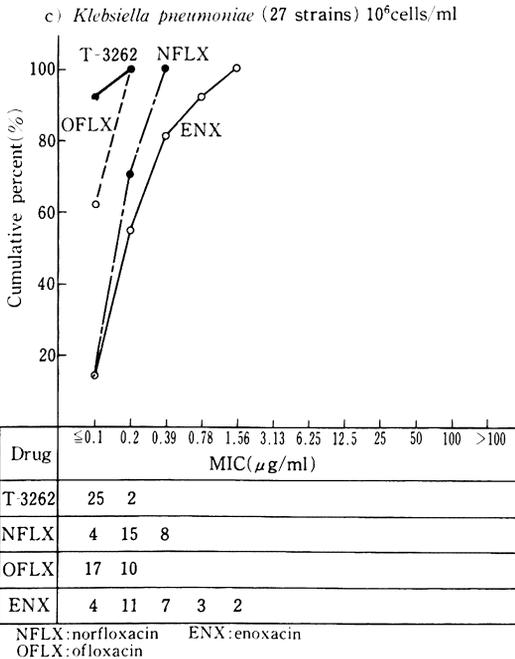
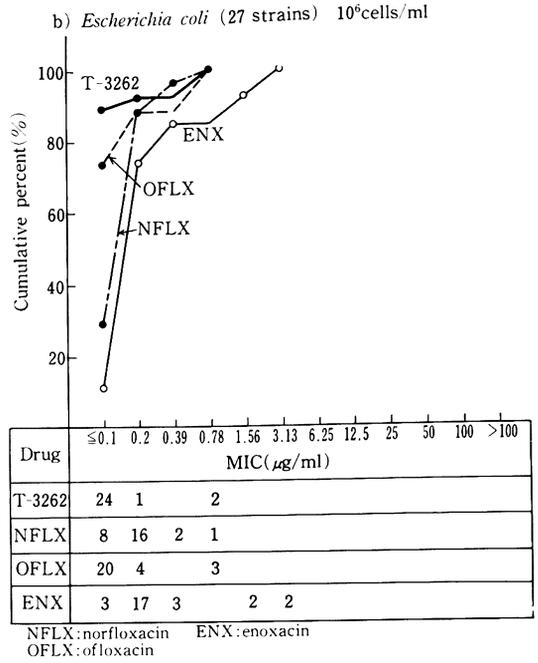
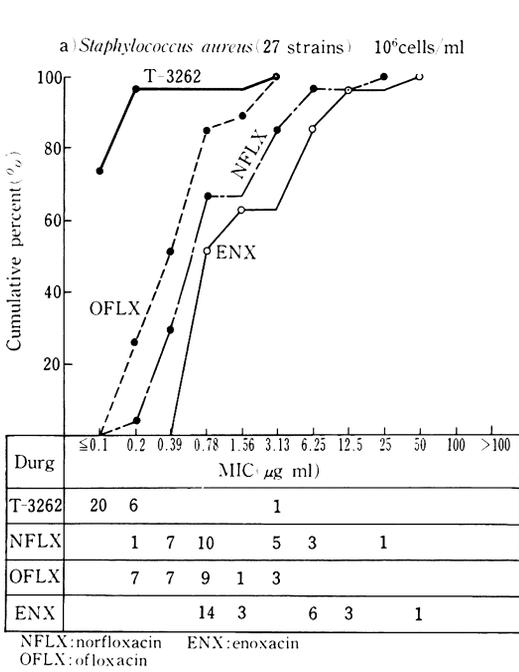


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates.

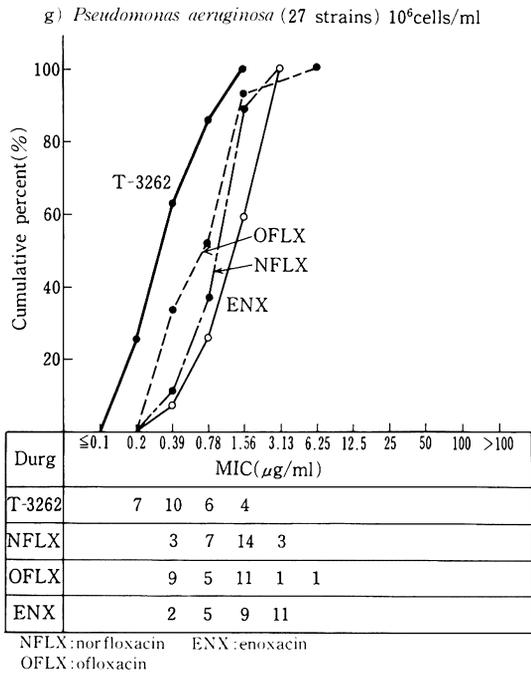
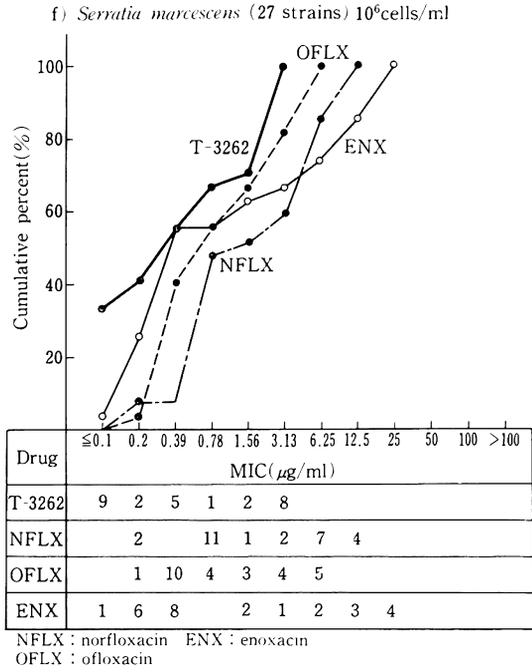
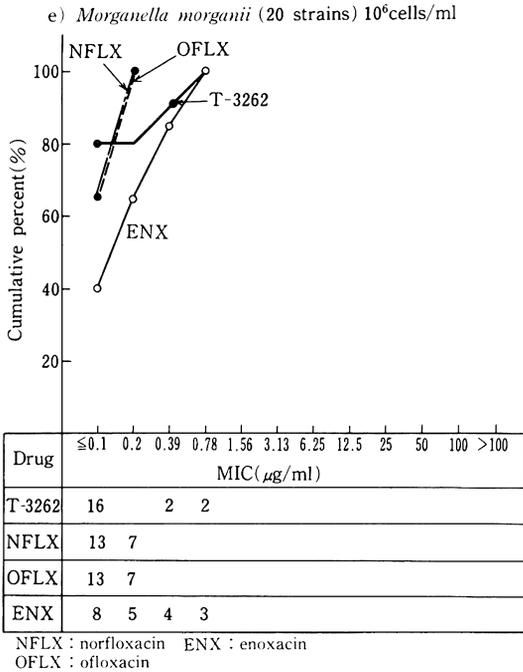


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates.

Table 1. Serum concentration of T-3262 in 6 healthy volunteers after oral administration of 150 mg

a) Fasting state

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
				0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	
A	21	170	70	—	0.33	0.41	0.48	0.47	0.36	0.27	0.19	0.16	0.08	upper-bioassay
				—	0.35	0.33	0.46	0.45	0.35	0.24	0.19	0.14	0.05	lower-HPLC
B	36	177	80	—	0.13	0.29	0.22	0.19	0.16	0.12	0.09	0.06	0.04	
				—	0.13	0.24	0.20	0.18	0.16	0.12	0.07	0.06	0.05	
C	25	173	68	—	0.29	0.33	0.27	0.26	0.17	0.13	0.10	0.07	0.03	
				—	0.28	0.32	0.25	0.26	0.17	0.14	0.10	0.07	0.04	
D	23	167	66	—	0.13	0.25	0.22	0.21	0.17	0.14	0.07	0.05	0.03	
				—	0.20	0.25	0.22	0.22	0.19	0.17	0.13	0.11	0.08	
E	22	170	58	—	0.26	0.29	0.30	0.25	0.22	0.16	0.08	0.06	0.03	
				—	0.27	0.29	0.31	0.27	0.23	0.17	0.13	0.10	0.05	
F	22	176	90	—	0.03	0.04	0.06	0.30	0.36	0.42	0.28	0.19	0.11	
				—	0.04	0.09	0.09	0.31	0.37	0.44	0.29	0.18	0.10	
Mean S.D.	24.8 5.6	172 4	72 11	—	0.20	0.27	0.26	0.28	0.24	0.21	0.14	0.10	0.05	
				—	0.12	0.12	0.14	0.10	0.10	0.12	0.08	0.06	0.03	
				—	0.21	0.25	0.26	0.28	0.25	0.21	0.15	0.11	0.06	
				—	0.11	0.09	0.12	0.09	0.09	0.12	0.08	0.04	0.02	

b) After meal

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
				0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	
A	21	170	70	—	0.54	0.58	0.54	0.55	0.52	0.46	0.29	0.22	0.12	upper-bioassay
				—	0.52	0.53	0.51	0.56	0.54	0.45	0.29	0.24	0.14	lower-HPLC
B	36	177	80	—	0.72	0.78	0.74	0.60	0.44	0.40	0.25	0.23	0.13	
				—	0.69	0.79	0.73	0.64	0.44	0.40	0.27	0.21	0.14	
C	25	173	68	—	0.12	0.47	0.62	0.53	0.49	0.40	0.27	0.20	0.09	
				—	0.14	0.46	0.69	0.54	0.51	0.41	0.28	0.20	0.10	
D	23	167	66	—	0.46	0.76	0.74	0.62	0.49	0.46	0.31	0.23	0.16	
				—	0.41	0.77	0.74	0.61	0.48	0.46	0.30	0.21	0.12	
E	22	170	58	—	0.78	0.81	0.66	0.60	0.51	0.45	0.31	0.22	0.15	
				0.03	0.80	0.77	0.64	0.57	0.50	0.41	0.32	0.22	0.19	
F	22	176	90	—	0.11	0.46	0.64	0.56	0.45	0.37	0.24	0.18	0.11	
				0.02	0.13	0.44	0.61	0.53	0.46	0.38	0.22	0.18	0.11	
Mean S.D.	24.8 5.6	172 4	72 11	—	0.46	0.64	0.66	0.58	0.48	0.42	0.28	0.21	0.13	
				—	0.29	0.16	0.08	0.04	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03	
				—	0.45	0.63	0.65	0.58	0.49	0.42	0.28	0.21	0.13	
				—	0.28	0.17	0.09	0.04	0.04	0.03	0.03	0.02	0.03	

Table 2. Pharmacokinetic parameters of T-3262

Case	Vd/F (l)	KA (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Tlag (hr)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (hr)	AUC (μg·hr/ml)	AUC** (μg·hr/ml)		
Fasting state	A	248.8	1.83	0.20	0.1	3.4	0.46	1.4	2.99	3.30	upper-bioassay
		259.5	1.68	0.21	0.0	3.3	0.43	1.4	2.75	2.74	lower-HPLC
	B	511.8	25.53	0.23	0.5	3.0	0.28	0.7	1.26	1.52	
		597.0	24.57	0.20	0.5	3.5	0.24	0.7	1.27	2.09	
	C	410.9	17.09	0.26	0.4	2.7	0.34	0.7	1.43	1.62	
		436.1	21.08	0.23	0.4	3.0	0.33	0.6	1.48	1.74	
	D	530.2	6.08	0.22	0.4	3.1	0.25	1.0	1.27	1.40	
		586.6	21.26	0.11	0.4	6.2	0.25	0.7	2.28	2.68	
	E	380.6	2.39	0.25	0.0	2.7	0.30	1.1	1.55	1.66	
		410.8	2.95	0.18	0.0	3.8	0.30	1.0	2.02	2.10	
	F	273.3	1.30	0.17	1.4	4.0	0.40	3.2	3.18	3.34	
		238.3	1.01	0.21	1.3	3.3	0.42	3.3	3.03	3.21	
	Mean S.D.	392.6	9.04	0.22	0.5	3.2	0.34	1.4	1.95	2.10***	
		117.1	10.02	0.03	0.5	0.5	0.08	0.9	0.89		
421.4		12.09	0.19	0.4	3.9	0.33	1.3	2.14	2.31***		
153.7		11.27	0.04	0.5	1.2	0.08	1.0	0.69			
After meal	A	216.3	3.14	0.14	0.0	4.9	0.60	1.0	4.93	4.75	
		226.6	2.98	0.13	0.0	5.5	0.58	1.1	5.24	5.14	
	B	174.5	15.63	0.21	0.4	3.3	0.81	0.7	4.15	5.01	
		172.9	18.67	0.21	0.4	3.3	0.82	0.7	4.19	5.36	
	C	207.5	2.22	0.19	0.4	3.7	0.58	1.6	3.85	3.73	
		194.8	2.06	0.20	0.4	3.5	0.60	1.7	3.94	4.12	
	D	182.2	15.38	0.17	0.5	4.1	0.78	0.7	4.82	5.72	
		178.6	17.81	0.19	0.5	3.7	0.80	0.7	4.50	4.84	
	E*	179.8	21.20	0.18	0.4	4.0	0.80	0.6	4.76	5.28	
		(178.1)	(47.61)	(0.17)	(0.0)	(4.2)	(0.83)	(0.1)	(5.09)	5.68	
	F	203.7	2.28	0.21	0.4	3.3	0.58	1.6	3.55	4.12	
		208.6	2.07	0.21	0.4	3.4	0.56	1.7	3.51	4.17	
	Mean S.D.	194.0	9.98	0.18	0.4	3.9	0.69	1.0	4.34	4.89***	
		17.3	8.41	0.03	0.2	0.6	0.12	0.5	0.58		
196.3		8.72	0.19	0.3	3.9	0.67	1.2	4.28	4.89***		
22.0		8.71	0.03	0.2	0.9	0.13	0.5	0.65			

* This column was removed for calculation of the mean value, since the T_{max} (experimental value) is 0.5 hr.

** Calculated from experimental values of serum concentration.

*** Calculated from mean values of serum concentration.

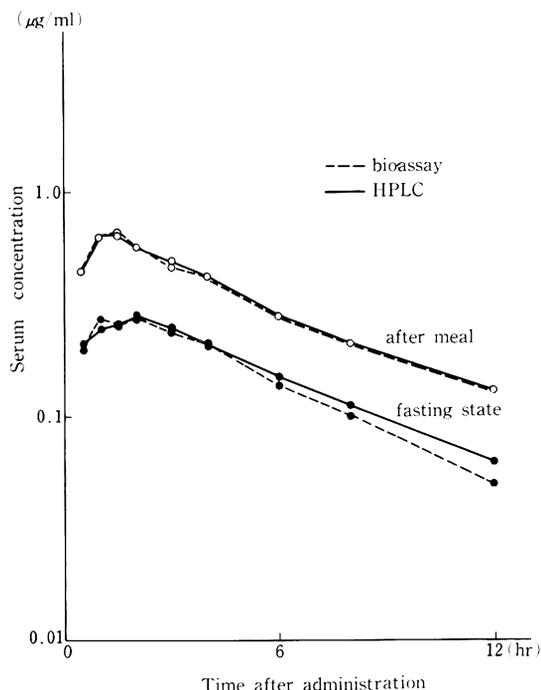


Fig. 3. Mean serum concentration of T-3262 after single 150 mg administration to 6 healthy volunteers

与においては、6名の平均値では、bioassay, HPLC法とも、2時間にピーク値を認め、どちらも $0.28 \mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し、4時間 $0.21 \mu\text{g/ml}$ 、それぞれ8時間で 0.10 , $0.11 \mu\text{g/ml}$ 、12時間で、 0.05 , $0.06 \mu\text{g/ml}$ で、血中濃度の持続が認められた。個々の例では、濃度の推移に若干のバラツキがあったが、ピーク値は1時間～1.5時間にみられ、bioassay, HPLC法それぞれ最高 0.48 , $0.46 \mu\text{g/ml}$ であった。4時間にピーク値があったものが1例(F)認められた。食後投与では、平均値で1.5時間にピーク値があり、bioassay, HPLC法それぞれ 0.66 , $0.65 \mu\text{g/ml}$ であった。以後ほぼ同様の推移を示し、bioassay, HPLC法ともどちらも2時間 $0.58 \mu\text{g/ml}$ 、4時間 $0.42 \mu\text{g/ml}$ 、8時間 $0.21 \mu\text{g/ml}$ 、12時間 $0.13 \mu\text{g/ml}$ であった。bioassay法にて個々の例では、1時間にピークがあるもの4例、1.5時間にあるもの2例で、1～1.5時間の範囲内にピークがあると考えられた。この両投与による血中濃度の平均値の比較をFig. 3に示した。ピーク濃度は食後の方が高いが、濃度推移はほとんど同じ経過を示していた。また bioassay, HPLC 両測定法の各測定値に、差はほとんど認められなかった。

この結果により、Time lagのある one compartment open model を用い、評価関数は残差2乗和を用いて算

出した薬動力学パラメーターを Table 2 に示した。個々の成績ではバラツキの大きいものもあった。特に K_a はその傾向があり、空腹時投与で大きな差があった。個々のパラメーターを空腹時と食後のそれぞれ平均値で比較してみると、bioassay法では、それぞれ T_{\max} は、1.4と1.0時間、 $T_{1/2}$ は3.2と3.9時間、 C_{\max} は 0.34 と $0.69 \mu\text{g/ml}$ 、AUCは 1.95 と $4.34 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり、HPLC法では、それぞれ T_{\max} は1.3と1.2時間、 $T_{1/2}$ は3.9と3.9時間、 C_{\max} は 0.33 と $0.67 \mu\text{g/ml}$ 、AUCは 2.14 と $4.28 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。この成績より食事により T_{\max} が短く、 C_{\max} が高くなる傾向があり、 $T_{1/2}$ は同等であるがAUCは2倍近くなった。同様に実測値に基づいた台形法により算出したAUCは、空腹時、食後それぞれ平均値で、bioassay法では 2.10 と 4.89 、HPLC法では 2.31 と $4.89 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり、食後が2倍近い値を示した。

尿中排泄の成績を Table 3 a), b) に示した。空腹時投与では、尿中濃度は8時間までは、 $40\sim 70 \mu\text{g/ml}$ の範囲で推移し、また12時間まで比較的濃度変動の少ない排泄が続いた。12時間までの排泄率では bioassay, HPLC法それぞれ、 $20.8\sim 43.9$, $16.9\sim 43.7\%$ で平均 28.2 , 25.7% であった。食後投与では、0～2時間で、それぞれ 123.7 , $122.9 \mu\text{g/ml}$ の高濃度を示し、以後漸減していく傾向にあった。12時間までの排泄率では bioassay, HPLC法それぞれ $44.4\sim 60.4$, $46.0\sim 55.8\%$ で、平均 52.4 , 51.0% であった。この両投与群の平均尿中濃度と排泄率の比較を Fig. 4 に示した。12時間の排泄率は、bioassay法で空腹時 28.2% 、食後 52.4% であり、食後の方が明らかに高かった。また、尿中濃度も同様に食後の方が高かった。

Bioassay, HPLC 両測定法による測定値の差はほとんど認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査値の成績を Fig. 5 に示した。本剤によると思われる異常変動は空腹時投与群にも食後投与群にも認めなかった。

3. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 4 に示した。診断名別に臨床効果をまとめたものを Table 5 に示した。25例中1例のやや有効例を除きすべて著効、有効のよい成績であった。急性気管支炎2例では有効2例、慢性気管支炎3例では有効3例であった。急性扁桃炎4例と急性咽喉炎1例では、著効3例、有効1例、やや有効1例であった。やや有効の1例は副作用出現が疑われ、投与中止に至り、十分な follow ができなかった症例であった。呼吸器感染症10例で著効3例、有効6例、やや有効1例であった。

Table 3-1. Urinary excretion of T-3262 in healthy volunteers after an oral administration of 150 mg

Case	Collection time (hr)	Collection time (hr)						0~12 (Recovery rate)
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	0~12 (Recovery rate)	
A	Urine volume (ml)	60	200	45	110	130		
	Concentration* ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	145.0 148.8	48.0 50.0	135.0 137.0	57.0 47.9	41.0 38.3		
	Recovery* (mg)	8.7 8.9	9.6 10.0	6.1 6.2	6.3 5.3	5.3 5.0		36.0 (35.3%) 35.4 (34.7%)
B	Urine volume (ml)	370	320	115	75	125		
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	20.1 16.3	19.0 14.5	30.0 25.7	34.0 29.3	22.0 11.1		
	Recovery (mg)	7.4 6.0	6.1 4.6	3.5 3.0	2.6 2.2	2.8 1.4		22.4 (22.0%) 17.2 (16.9%)
C	Urine volume (ml)	145	255	95	85	200		
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	57.0 53.0	28.0 22.8	48.0 41.3	41.0 32.4	19.0 14.1		
	Recovery (mg)	8.3 7.7	7.1 5.8	4.6 3.9	3.5 2.8	3.8 2.8		27.3 (26.8%) 23.0 (22.5%)
D	Urine volume (ml)	85	145	150	115	530		
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	56.0 51.9	41.0 37.2	28.0 24.2	25.0 22.2	6.5 6.5		
	Recovery (mg)	4.8 4.4	5.9 5.4	4.2 3.6	2.9 2.6	3.4 3.4		21.2 (20.8%) 19.4 (19.0%)
E	Urine volume (ml)	135	280	110	125	245		
	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	45.0 40.1	20.0 17.8	33.0 25.4	22.0 17.9	13.0 10.4		
	Recovery (mg)	6.1 5.4	5.6 5.0	3.6 2.8	2.8 2.2	3.2 2.5		21.3 (20.9%) 17.9 (17.5%)

* upper—bioassay
lower—HPLC

Table 3-2. Urinary excretion of T-3262 in healthy volunteers after an oral administration of 150 mg

Case	Collection time (hr)						0~12 (Recovery rate)
	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	180	
F	Urine volume (ml)	85	95	90	100	180	
	Concentration* (μg/ml)	39.0	135.0	125.0	82.0	51.0	
		32.2	134.6	126.0	87.5	49.9	
	Recovery* (mg)	3.3	12.8	11.3	8.2	9.2	44.8 (43.9%)
	2.7	12.8	11.3	8.8	9.0	44.6 (43.7%)	
Mean	Concentration (μg/ml)	60.4	48.5	66.5	43.5	25.4	
	S.D.	43.6	43.9	49.8	22.7	17.1	
		57.1	46.2	63.3	39.5	21.7	
		47.0	45.3	53.3	25.7	17.9	
Mean	Recovery (mg)	6.4	7.9	5.6	4.4	4.6	28.8 (28.2%)
	S.D.	2.1	2.8	3.0	2.3	2.4	9.6
		5.9	7.3	5.1	4.0	4.0	26.3 (25.7%)
		2.2	3.3	3.3	2.6	2.7	11.2
Mean	Recovery rate (%)	6.3	7.7	5.4	4.3	4.5	
	S.D.	2.1	2.7	2.9	2.3	2.4	
		5.8	7.1	5.0	3.9	3.9	
		2.2	3.2	3.2	2.5	2.6	
Mean	Cumulative recovery rate (%)	14.0	19.4	23.7	28.2	28.2	
	S.D.	2.8	5.0	7.2	9.4	9.4	
		12.8	17.9	21.8	25.7	25.7	
		3.5	6.1	8.5	11.0	11.0	

* upper — bioassay
 lower — HPLC

Table 3-3. Urinary excretion of T-3262 in healthy volunteers after an oral administration of 150 mg

Case		Collection time (hr)						0~12 (Recovery rate)
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	0~12 (Recovery rate)	
A	Urine volume (ml)	85	75	40	60	265		
	Concentration* (μg/ml)	172.0	160.0	150.0	112.0	25.0		
	Recovery* (mg)	14.6	12.0	6.0	6.7	6.6	45.9 (45.0%)	
B	Urine volume (ml)	14.1	13.8	5.7	6.7	7.7	48.0 (46.9%)	
	Concentration (μg/ml)	330	340	410	95	370		
	Recovery (mg)	66.0	46.0	28.0	60.0	19.0		
C	Urine volume (ml)	60.0	38.8	23.1	68.1	20.6		
	Concentration (μg/ml)	21.8	15.6	11.5	5.7	7.0	61.6 (60.4%)	
	Recovery (mg)	19.8	13.2	9.5	6.5	7.6	56.6 (55.4%)	
D	Urine volume (ml)	80	230	205	115	770		
	Concentration (μg/ml)	160.0	76.0	64.0	57.0	13.0		
	Recovery (mg)	158.8	70.4	49.7	55.7	14.9		
E	Urine volume (ml)	12.8	17.5	13.1	6.6	10.0	60.0 (58.8%)	
	Concentration (μg/ml)	12.7	16.2	10.2	6.4	11.5	57.0 (55.8%)	
	Recovery (mg)	130	255	165	160	255		
F	Urine volume (ml)	102.0	54.0	66.0	54.0	32.0		
	Concentration (μg/ml)	104.5	55.8	56.7	44.4	30.3		
	Recovery (mg)	13.3	13.8	10.9	8.6	8.2	54.8 (53.7%)	
G	Urine volume (ml)	13.6	14.2	9.4	7.1	7.7	52.0 (51.0%)	
	Concentration (μg/ml)	75	85	75	90	105		
	Recovery (mg)	195.0	125.0	105.0	65.0	60.0		
H	Urine volume (ml)	201.5	140.3	102.3	61.3	64.3		
	Concentration (μg/ml)	14.6	10.6	7.9	5.9	6.3	45.3 (44.4%)	
	Recovery (mg)	15.1	11.9	7.7	5.5	6.7	46.9 (46.0%)	

* upper — bioassay
lower — HPLC

Table 3-4. Urinary excretion of T-3282 in healthy volunteers after an oral administration of 150 mg

b) After meal

Case	Collection time (hr)	Collection time (hr)						0-12 (Recovery rate)
		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	160	
F	Urine volume (ml)	305	270	125	90	160		
	Concentration* (μg/ml)	47.0 47.5	52.0 51.9	82.0 70.7	74.0 75.4	49.0 46.9		
	Recovery* (mg)	14.3 14.5	14.0 14.0	10.3 8.8	6.7 6.8	7.8 7.5		53.1 (52.1%) 51.6 (50.6%)
Mean	Concentration S.D. (μg/ml)	123.7 60.7 122.9 62.0	85.5 46.6 90.2 58.3	82.5 41.6 74.1 42.2	70.3 21.6 69.3 23.0	33.0 18.1 34.3 18.3		53.5 (52.4%) 6.9 52.0 (51.0%) 4.2
	Recovery S.D. (mg)	15.2 3.3 15.0 2.5	13.9 2.5 13.9 1.4	10.0 2.6 8.6 1.6	6.7 1.0 6.5 0.5	7.7 1.4 8.1 1.7		
	Recovery rate S.D. (%)	14.9 3.2 14.7 2.5	13.6 2.5 13.6 1.4	9.8 2.5 8.4 1.6	6.6 1.0 6.4 0.5	7.5 1.4 7.9 1.7		
Cumulative recovery rate (%)	S.D.	28.6 4.3 28.3 2.1	44.9 6.0 43.0 3.3	38.3 6.1 36.6 3.1	52.4 6.7 51.0 4.2			

* upper—bioassay
.....
lower—HPLC

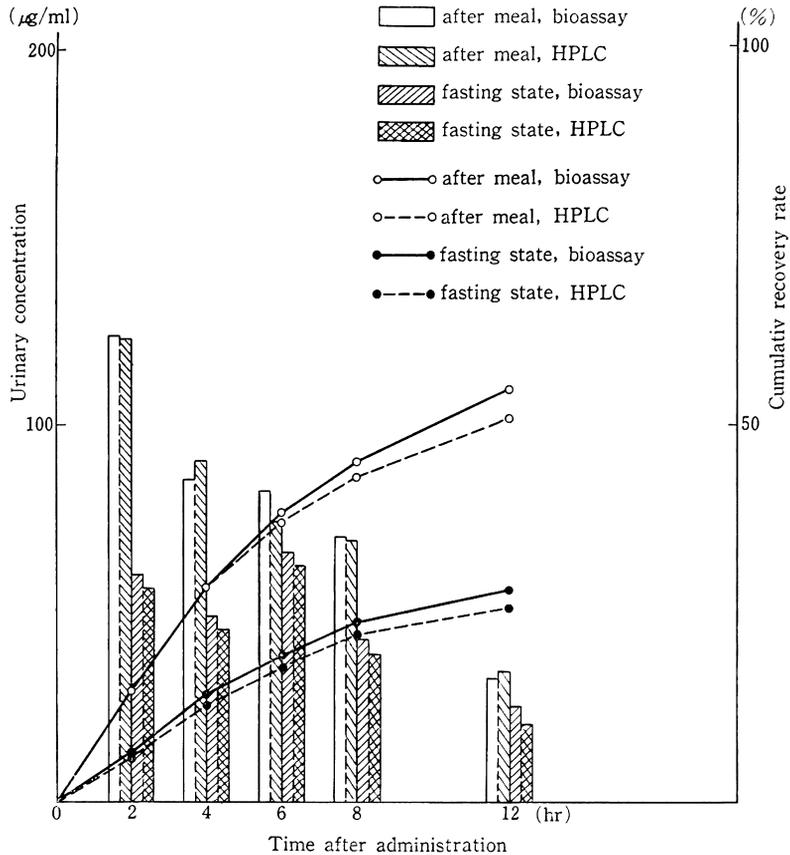


Fig. 4. Mean urinary recovery rate and concentration of T-3262 after single 150 mg administration to 6 healthy volunteers.

急性膀胱炎 8 例では著効 7 例、有効 1 例であり、慢性膀胱炎 6 例では著効 3 例、有効 3 例であり、急性腎盂炎の 1 例は有効であった。尿路感染症 15 例中、著効 10 例、有効 5 例と極めて良い成績を示した。

細菌学的効果の成績を Table 6 に示した。検出菌が判明したものは 22 例であった。検出された菌はすべて菌消失をみる良い成績であった。尿路感染症に 3 例混合感染例がみられたが、いずれも菌消失した。*S. aureus* を主とするグラム陽性菌に対しても、抗菌力が反映され、良い効果を示した。

副作用として、1 例 (No. 4) に軽い胃部不快感を認めたが、投薬継続可能であり、投与終了後には消失した。また 1 例 (No. 9) に投与 2 日後軽度の手先の振顫がみられたが、患者は投薬のためと考え中止し、投与 4 日後の来院時、消失していたもので、他に数種の併用薬の使用もあり、併用薬の影響も考えられ、本剤との因果関係は不明であった。また、本剤投与前後に検査を行った臨床検査値を Table 7 に示したが、本剤によると思われる異常変動は全く認めなかった。

III. 考 察

T-3262 は同系統の薬剤に比べ、グラム陰性菌に対する抗菌力が非常に強くなると同時にグラム陽性菌に対しても強く、嫌気性菌までスペクトルが拡大されている。臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* など 7 菌種 175 株について MIC を測定したが、いずれも良い成績であった。OFLX, NFLX, ENX などの類似の合成抗菌剤に比較すると、特に、本剤の特徴の一つである陽性菌に抗菌力が強いことを裏付けるごとく、*S. aureus* では他剤より 2 管程度良い成績を示したほか、すべてこれら 3 剤より同等もしくは、優れた抗菌力が示され、他の成績と一致するものであった。

健康成人男性 Volunteer 6 名について、T-3262 150 mg を、空腹時および食後に 1 回経口投与し、血中濃度および尿中排泄をみた。この試験はクロスオーバーで行い、両投与方法の比較を行った。bioassay 測定法で空腹時、食後でそれぞれ、2, 1.5 時間にピークがあり、0.28, 0.66 µg/ml の血中濃度が示された。血中半減期は、そ

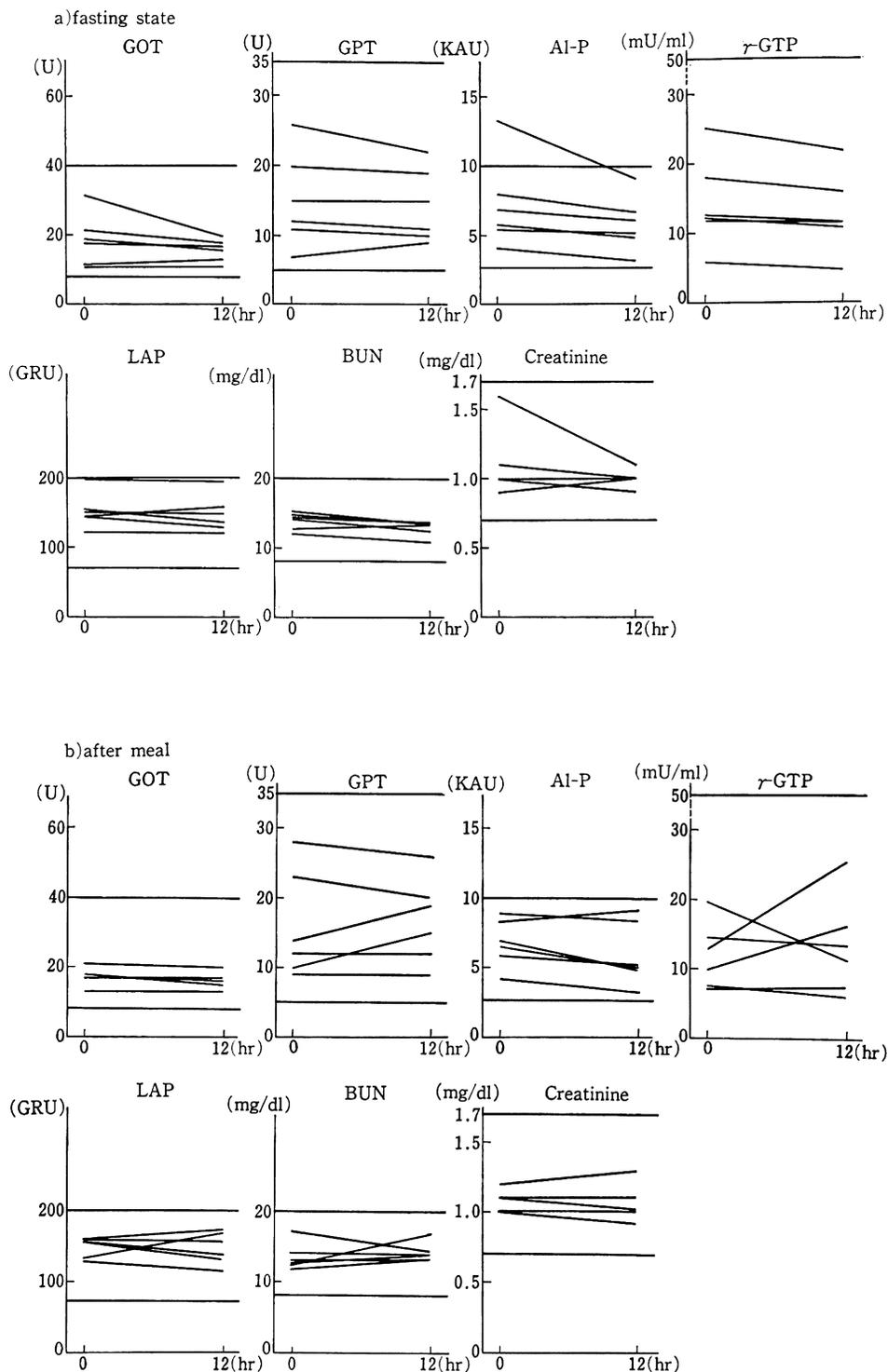


Fig. 5. Laboratory findings of 6 healthy volunteers before and after administration of T-3262 150 mg.

Table 4-1. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	Administration (mg×times×day)	Response		Side effects
								Bacteriological	Clinical	
1	I. Y.	80	F	Acute bronchitis	Coronary arteriosclerosis, Hyperuricacidemia	<i>B. catarrhalis</i>	150 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
2	T. T.	69	F	Acute bronchitis	D.M., Hypertension	N.F.	75 × 3 × 7	Unknown	Good	—
3	T. K.	53	M	Chronic bronchitis	D.M., Hypertension, Angina pectoris	<i>H. influenzae</i>	150 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
4	S. T.	71	M	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>E. cloacae</i>	150 × 3 × 7	Eradicated	Good	Gastric discomfort
5	T. K.	53	M	Chronic bronchitis	D.M., Hyperlipemia	<i>H. influenzae</i>	75 × 3 × 7	Eradicated	Good	—
6	O. M.	27	F	Acute tonsillitis		<i>S. aureus</i>	150 × 2 × 5	Eradicated	Excellent	—
7	N. K.	26	M	Acute tonsillitis		<i>S. aureus</i>	150 × 2 × 5	Eradicated	Excellent	—
8	T. T.	31	M	Acute tonsillitis		<i>S. aureus</i>	150 × 2 × 6	Eradicated	Excellent	—
9	Y. A.	24	F	Acute tonsillitis	Hypochromic anemia	N.F.	75 × 3 × 3	Unknown	Fair	Tremor of fingers
10	K. H.	76	M	Acute pharyngitis	Hypertension, D.M.	N.F.	75 × 3 × 4	Unknown	Good	—
11	T. M.	53	F	Acute cystitis	D.M.	<i>E. coli</i> 10 ⁵	75 × 2 × 4	Eradicated	Excellent	—
12	N. Y.	50	F	Acute cystitis	D.M.	<i>E. coli</i> 10 ⁶	75 × 2 × 5	Eradicated	Excellent	—
13	O. K.	51	F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	75 × 2 × 3	Eradicated	Excellent	—

D.M. : diabetes mellitus N.F. : normal flora

Table 1-2. Clinical effect of T-3262

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	Administration (mg × times × day)	Response		Side effects
								Bacteriological	Clinical	
14	K. K.	46	F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	75 × 2 × 4	Eradicated	Excellent	—
15	S. M.	40	F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁵	75 × 2 × 4	Eradicated	Excellent	—
16	S. K.	47	F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	75 × 2 × 4	Eradicated	Excellent	—
17	K. R.	33	F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁵	75 × 2 × 4	Eradicated	Excellent	—
18	K. A.	25	F	Acute cystitis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	75 × 3 × 3	Eradicated	Good	—
19	M. R.	78	F	Chronic cystitis	D.M., Hypertension	<i>S. aureus</i> 10 ⁶	150 × 2 × 7	Eradicated	Excellent	—
20	I. Y.	80	F	Chronic cystitis	Coronary arteriosclerosis, Gout	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ <i>E. coli</i>	150 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
21	S. I.	71	F	Chronic cystitis	Hypertension, Coronary arteriosclerosis	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>E. faecalis</i>	150 × 2 × 7	Eradicated	Excellent	—
22	K. K.	71	F	Chronic cystitis	D.M., Hypertension	<i>E. coli</i> 10 ⁷	75 × 3 × 7	Eradicated	Good	—
23	K. K.	72	F	Chronic cystitis	D.M., Hypertension	<i>E. coli</i> 10 ⁷	75 × 3 × 7	Eradicated	Good	—
24	I. Y.	80	F	Chronic cystitis	Coronary arteriosclerosis, Hyperuricacidemia	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>E. faecalis</i>	75 × 3 × 7	Eradicated	Excellent	—
25	S. M.	21	F	Acute Pyelitis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	75 × 3 × 7	Eradicated	Good	—

D.M. : diabetes mellitus

Table 5. Overall clinical effect of T-3262

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	2		2		
Chronic bronchitis	3		3		
Acute tonsillitis	4	3		1	
Acute pharyngitis	1		1		
Sub total	10	3	6	1	
Acute cystitis	8	7	1		
Chronic cystitis	6	3	3		
Acute pyelitis	1		1		
Sub total	15	10	5		
Total	25	13	11	1	

Table 6. Bacteriological effect of T-3262 treatment

Group	Organism	No. of cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged
RTI	<i>S. aureus</i>	3	3			
	<i>H. influenzae</i>	2	2			
	<i>B. catarrhalis</i>	1	1			
	<i>E. cloacae</i>	1	1			
Sub total		7	7			
UTI	<i>S. aureus</i>	1	1			
	<i>E. coli</i>	11	11			
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
	<i>E. coli</i>	1	1			
	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	2	2			
Sub total		15	15			
Total		22	22			

れぞれ 3.2, 3.9 時間であった。空腹時の吸収は個々に若干のバラツキが認められたが、食後との間に差があり、概してニューキノロン剤は食事の影響がないと考えられるのに反して、本剤は食事の影響を受け、食後の方が吸収が良好であった。尿中へは 8 時間まで比較的高濃度が続く、尿中排泄率は 12 時間で、空腹時、食後それぞれ 28.2, 52.4% であった。食後の方が吸収、排泄も良好であり、個々の吸収のバラツキも少ないことより、本剤は食後投与が妥当であろう。薬剤の物性上、水に対する溶解度が低く、食後投与のほうが消化器内での拡散、滞留時間が長くなるためなどの要因もあるのではと考えられるが、詳細は不明である。本剤投与による臨床検査値の異常もなく忍容性は確認された。25 例の感染症患者に本剤 1 回 75 mg または 150 mg を 1 日 2~3

回、3~7 日間使用し、その臨床効果をみたが、著効 13 例、有効 11 例、やや有効 1 例の良い成績であった。また、*S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae* などの検出菌も全例、菌消失をみており、その抗菌力の強さも裏付けされた。また、副作用として軽微なもの 2 例が認められたが、臨床検査値異常は 1 例も認められず、安全に使用し得る薬であると考えられた。

T-3262 の特徴は、その広い抗菌スペクトル、特にグラム陽性菌に対する抗菌力が他のニューキノロン剤に比較して強力であることにある。その体内動態は、食後投与の方が吸収率が良く、ニューキノロン剤ではユニークな動態を示し、臨床的に食後投与が推奨されよう。臨床成績よりみて、その有効性、安全性がその特徴を裏付ける成績であり、今後期待のもてるニューキノロン剤である。

Table 7-1. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	434	14.3	9,300	0	18.7	23	21	6.3	13.6	0.70
	A	404	13.5	4,800	2	20.3	23	16	6.5	9.1	0.75
2	B	465	13.8	9,400			39	31	7.6	16.4	0.89
	A	447	13.3	5,700	1	23.3	40	29	7.6	18.7	0.90
3	B	520	15.6	9,000	0	21.6	23	28	7.3	13.8	1.01
	A	505	15.5	5,400	0	22.3	19	20	7.5	10.4	1.07
4	B	463	13.9	6,900	1	21.7	20	22	6.9	18.9	0.76
	A	448	13.3	6,600	2	20.7	19	17	6.8	19.2	0.83
5	B	463	13.8	8,400	1	22.6	14	10	6.3	19.2	1.07
	A	474	14.7	4,700	2	21.6	20	14	7.4	16.3	0.92
6	B	431	14.1	13,400	1	18.6	21	20	136*	10.5	0.8
	A	440	14.2	7,600	3	17.8	18	18	142	10.0	0.8
7	B	466	14.7	11,200	1	18.8	17	16	142*	10.0	0.8
	A	473	14.8	7,400	4	19.5	19	12	137	10.5	0.8
8	B	452	14.2	10,700	1	17.8	12	11	136*	10.5	0.8
	A	446	14.1	7,300	3	19.0	15	10	132	10.0	0.8
9	B	517	11.7	8,800	0	19.8	25	24	7.6	14.1	0.98
	A	502	11.5	6,000	3	20.8	28	29	6.3	12.0	0.76
10	B	470	14.0	10,300	0	29.1	19	11	7.4	31.5	1.71
	A	473	14.3	5,100	2	28.8	24	15	6.5	31.5	1.65
11	B	420	13.6	7,900	1	18.0	23	18	162*	10.5	0.8
	A	431	13.8	6,800	3	19.5	21	16	170	10.0	0.8
12	B	436	13.2	8,000	1	30.6	11	8	92*	11.0	0.9
	A	441	13.3	7,100	2	27.5	13	10	95	10.3	0.9
13	B	461	14.2	7,800	1	21.5	14	11	134*	11.5	0.8
	A	466	14.2	7,200	2	20.7	16	13	140	11.0	0.8
14	B	456	14.0	7,700	1	19.8	17	16	154*	10.6	0.8
	A	461	14.0	6,900	3	20.5	18	16	156	10.0	0.8
15	B	482	14.8	8,000	1	17.8	15	12	158*	11.0	0.9
	A	478	14.7	6,700	3	18.8	16	11	160	10.5	0.8
16	B	472	14.1	7,900	1	21.5	20	14	128*	10.8	0.8
	A	481	14.2	7,500	2	19.8	18	15	132	10.5	0.8
17	B	445	13.8	7,700	1	22.5	12	10	106*	10.8	0.9
	A	450	14.0	6,800	2	21.6	14	11	112	10.0	0.8
18	B	430	13.0	5,200	1	24.6	13	6	5.8	15.3	0.86
	A										
19	B	363	10.8	3,900	1	9.9	21	26	5.6	14.6	0.86
	A	361	10.8	4,000	3	9.4	19	18	5.2	15.7	1.01

B : before A : after * (IU)

Table 7-2. Laboratory findings before and after T-3262 treatment

Case		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
20	B	426	13.8	5,100	2	13.0	20	14	3.2	14.7	0.83
	A	400	13.0	5,000	5	16.2	20	13	5.0	17.5	0.73
21	B	417	12.4	6,100	0	22.5	20	16	5.4	13.4	0.74
	A	441	12.8	6,600	5	20.7	17	12	4.7	14.1	0.77
22	B	470	13.6	5,900	1	21.0	16	12	9.5	15.6	0.76
	A	450	12.9	5,200	3	19.8	18	12	9.0	20.5	0.84
23	B	386	11.8	5,100	2	21.3	18	15	12.8	30.6	1.34
	A	399	11.8	5,500	4	22.1	15	16	11.6	30.4	1.35
24	B	404	13.0	5,400	1	19.2	21	12	6.8	13.6	0.76
	A	406	14.3	6,300	2	18.1	24	13	7.4	13.7	0.77
25	B	464	12.6	9,300	0	22.6	18	9	6.6	13.1	0.84
	A	476	13.5	3,700	4	21.4	16	7	6.1	9.1	0.79

B : before A : after * (IU)

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University
Kita 12, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo-shi 060, JapanEINOSUKE ODAGAKI, MASAHIDE SHINOHARA, IKUO FUKUHARA
and YASUMICHI KATOSecond Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

T-3262 is a new synthetic pyridone-carboxylic acid antimicrobial agent.

We determined the MICs of T-3262 against 175 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* using the plate dilution method with an inoculum size of 10^8 cells/ml. The MIC range of T-3262 was under $0.2 \mu\text{g/ml}$ for *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *M. morganii*, under $3.13 \mu\text{g/ml}$ for *S. marcescens*, and under $1.56 \mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*. The abovementioned activity was superior to that of reference drugs (norfloxacin, ofloxacin and enoxacin).

Serum concentration and urinary excretion of T-3262 after a single dose of 150 mg fasting and after a meal were measured in 6 healthy volunteers. The mean peak serum concentration was $0.28 \mu\text{g/ml}$ at 2 h after ingestion of the drug and $0.66 \mu\text{g/ml}$ at 1.5 h, fasting and after a meal, respectively. $T_{1/2}$ was 3.2 h and 3.9 h, respectively. The mean urinary excretion rate within 12 hours was 28.2% and 52.4%, respectively. From the above results, the absorption rate after a meal was higher than when fasting.

Twenty-five patients with bacterial infection were treated with T-3262 at a daily dose of 75 mg or 150 mg b. i. d. or t. i. d., The clinical efficacy rate was 96%. Two slight side effects (gastric discomfort, tremor of fingers) and no abnormal laboratory findings were observed.