

## T-3262 に関する臨床的検討

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎・山路 武久

加地正伸・堀 誠治・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室\*

上田 泰

東京慈恵会医科大学

T-3262 について、吸収・排泄ならびに臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

## 1. 吸収・排泄

健康成人志願者 6 名に対して食後 30 分に T-3262 1 回 150 mg、および NFLX 200 mg を内服した際の血中濃度、ならびに尿中排泄を cross over 法により実施し比較検討した。最高血中濃度は T-3262 が 3 時間後に 0.38  $\mu\text{g/ml}$ 、NFLX は 2 時間後に 0.41  $\mu\text{g/ml}$  に達し、尿中には T-3262 が内服 2~4 時間後に最高濃度 62.0  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られ、8 時間累積尿中回収率は 28.7% であった。NFLX は 2~4 時間後に最高濃度 91.3  $\mu\text{g/ml}$  に達し、8 時間累積尿中回収率は 19.5% であった。両剤の血中半減期は 2.87 時間 (T-3262)、1.88 時間 (NFLX) であった。

## 2. 臨床成績

呼吸器感染症 3 例に T-3262 を 1 回 75 mg、1 日 2 回使用した結果、全例とも有効という成績が得られた。

全例に自・他覚的な副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

**Key words:** T-3262, 血中濃度, 尿中濃度

T-3262 は富山化学工業(株)で開発されたニューキノロン系抗菌剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する薬剤である<sup>1)</sup>。

また、本剤の毒性については、一般薬理試験などの結果より安全性は高く、近年問題とされているニューキノロン系抗菌薬に特有の中枢神経作用は比較的弱い薬剤であるとされる<sup>1)</sup>。

今回我々は T-3262 に関する吸収・排泄について基礎的検討を行なうとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、それらの成績を報告する。

## I. 方 法

## 1. 吸収・排泄

## 1) 血中濃度

健康成人志願者 6 名 (平均年齢 22.2 歳, 平均体重 75.7 kg, Table 1) に T-3262 150 mg, Norfloxacin (NFLX) 200 mg を食後 30 分に内服させた際の血中濃度を cross over 法により測定した。血中濃度測定は、*Escherichia coli* Kp 株を検定菌とした paper disc 法で行ない、標準曲線の作成にはヒト血清を用いた。血中濃

Table 1. Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)
K. K.	Male	22	76.0
K. S.	Male	22	80.0
T. H.	Male	22	67.0
T. Y.	Male	22	85.0
Y. Y.	Male	22	71.0
M. A.	Male	23	75.0
Mean±S.E.		22.2±0.2	75.7±2.6

度をもとに、one compartment model にしたがって、薬動力学的定数を算出した。

## 2) 尿中排泄

内服後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間尿について、それぞれの尿中濃度を測定し、これらに各時間帯の尿量を乗じて尿中排泄量を算出し、使用量との比から尿中回収率を求めた。尿中濃度測定は、*E. coli* Kp 株を検定菌とした paper disc 法で行ない、標準曲線の作成には 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) を用いた。

Table 2. Serum levels of T-3262 and norfloxacin in healthy volunteers, cross over (n=6)

Drug	Case	Serum levels (μg/ml)						
		1	1.5	2	3	4	6	8
T-3262 150 mg	K. K.	0.12	0.20	0.20	0.36	0.32	0.22	0.15
	K. S.	N.D.	N.D.	0.05	0.42	0.35	0.26	0.19
	T. H.	N.D.	0.25	0.41	0.38	0.27	0.16	0.12
	T. Y.	0.70	0.73	0.47	0.36	0.29	0.18	0.14
	Y. Y.	0.39	0.52	0.60	0.50	0.44	0.27	0.20
	M. A.	0.06	0.16	0.26	0.27	0.24	0.15	0.11
	Mean	0.21	0.31	0.33	0.38	0.32	0.21	0.15
	±	±	±	±	±	±	±	±
S.E.	0.11	0.11	0.08	0.03	0.03	0.02	0.01	
Norfloxacin 200 mg	K. K.	0.36	0.52	0.56	0.38	0.28	0.18	0.13
	K. S.	0.22	0.36	0.48	0.41	0.31	0.16	0.12
	T. H.	N.D.	0.21	0.28	0.36	0.36	0.24	0.14
	T. Y.	0.18	0.62	0.72	0.35	0.26	0.13	0.10
	Y. Y.	0.26	0.26	0.28	0.49	0.38	0.19	0.12
	M. A.	N.D.	N.D.	0.16	0.40	0.43	0.21	0.13
	Mean	0.17	0.33	0.41	0.40	0.34	0.19	0.12
	±	±	±	±	±	±	±	±
S.E.	0.06	0.09	0.09	0.02	0.03	0.02	0.01	

N.D.: <0.039

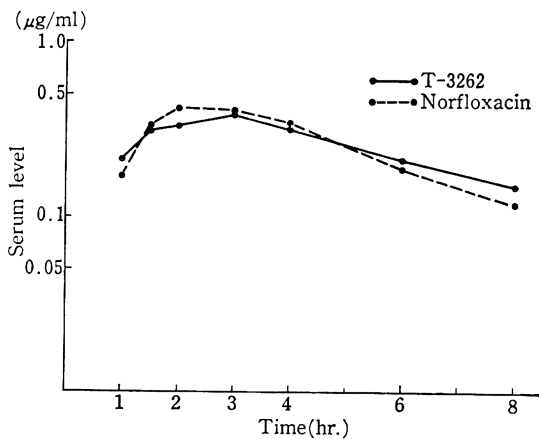


Fig. 1. Serum levels of T-3262 and norfloxacin in healthy volunteers, cross over (n=6).

II. 成 績

1. 吸収・排泄

1) 血中濃度

健康成人を対象に、朝食 30 分後に T-3262 150 mg および NFLX 200 mg をそれぞれ 1 回内服させた際の血中濃度推移は Table 2, Fig. 1 のとおりである。T-3262 は内服 1 時間後に平均血中濃度 0.21 μg/ml, 1.5 時間 0.31 μg/ml, 2 時間 0.33 μg/ml, 3 時間に最高値 0.38 μg/ml に達し、以後 4 時間値 0.32 μg/ml, 6 時間値

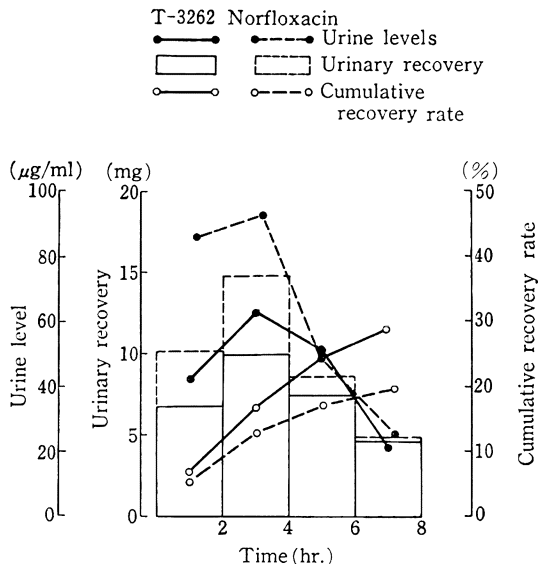


Fig. 2. Urinary excretion of T-3262 and norfloxacin in healthy volunteers, cross over (n=6).

0.21 μg/ml, 8 時間後には 0.15 μg/ml となった。NFLX は 1 時間値 0.17 μg/ml, 2 時間後には最高値 0.41 μg/ml を示したのち、3 時間値 0.40 μg/ml と漸減して行き、T-3262 と同程度の推移を示した。

両剤の薬動学的パラメーターは Table 3 のとおり

Table 3. Pharmacokinetic parameters of T-3262 and norfloxacin in healthy volunteers

Drug	Case	Vd/F (l)	Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr <sup>-1</sup> )	Time lag (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (μg·hr/ml)
T-3262 150 mg	K. K.	175.0	0.37	0.37	0.63	1.89	0.32	3.39	2.34
	K. S.	310.7	13.54	0.16	1.99	4.38	0.46	2.32	3.05
	T. H.	285.0	2.99	0.26	1.28	2.69	0.42	2.17	2.05
	T. Y.	193.4	22.97	0.32	0.89	2.18	0.73	1.08	2.44
	Y. Y.	192.5	1.59	0.21	0.53	3.30	0.57	2.00	3.71
	M. A.	343.2	0.93	0.25	0.86	2.79	0.27	2.79	1.76
	Mean ± S.E.	249.9 ± 29.3	7.07 ± 3.76	0.26 ± 0.03	1.03 ± 0.22	2.87 ± 0.36	0.46 ± 0.07	2.29 ± 0.32	2.56 ± 0.29
Norfloxacin 200 mg	K. K.	218.3	3.07	0.28	0.75	2.50	0.54	1.61	2.47
	K. S.	210.4	1.27	0.32	0.71	2.20	0.45	2.17	2.26
	T. H.	201.7	0.63	0.32	0.99	2.17	0.37	3.18	2.33
	T. Y.	155.1	2.83	0.48	0.93	1.44	0.67	1.68	2.01
	Y. Y.	141.0	0.43	0.43	0.41	1.63	0.39	2.76	2.50
	M. A.	142.1	0.65	0.53	1.73	1.31	0.43	3.43	1.99
	Mean ± S.E.	178.1 ± 14.6	1.48 ± 0.48	0.39 ± 0.04	0.92 ± 0.18	1.88 ± 0.20	0.48 ± 0.05	2.47 ± 0.31	2.26 ± 0.09

Table 4. Urinary excretion of T-3262 and norfloxacin in healthy volunteers, cross over (n=6)

Drug	Case	0-2 h		2-4 h		4-6 h		6-8 h		0-8 h	
		Level (μg/ml)	Recovery (mg)	Level (μg/ml)	Recovery (mg)	Level (μg/ml)	Recovery (mg)	Level (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
T-3262 150 mg	K. K.	37.4	4.6	75.3	12.0	41.3	8.26	12.2	5.67	30.6	30.0
	K. S.	5.8	0.4	102.5	10.3	81.3	8.21	26.8	4.56	23.4	22.9
	T. H.	43.9	5.1	47.8	6.3	36.6	6.41	16.7	4.26	22.0	21.6
	T. Y.	72.4	15.2	50.2	12.6	55.1	9.92	13.3	4.52	42.2	41.4
	Y. Y.	57.8	11.8	65.2	13.0	58.4	7.30	44.8	6.27	33.5	37.7
	M. A.	34.2	4.3	30.8	6.6	30.6	5.05	15.7	2.83	18.8	18.4
	Mean ± S.E.	41.9 ± 9.26	6.89 ± 2.24	62.0 ± 10.2	10.1 ± 1.22	50.6 ± 7.54	7.53 ± 0.69	21.6 ± 5.10	4.69 ± 0.49	29.3 ± 3.88	28.7 ± 3.80
Norfloxacin 200 mg	K. K.	105	17.7	47.5	19.0	33.0	8.25	16.8	6.13	51.1	25.6
	K. S.	98.8	11.4	78.5	14.7	33.4	6.75	21.6	3.89	36.7	18.3
	T. H.	32.7	5.9	41.8	11.1	37.8	8.51	15.8	3.63	29.1	14.6
	T. Y.	168.8	17.7	110	19.3	47.9	8.86	27.7	5.26	51.1	25.5
	Y. Y.	84.3	8.4	188.8	13.2	81.3	8.94	43.3	4.98	35.6	17.8
	M. A.	26.3	3.2	81.0	11.7	54.3	10.0	25.3	4.93	29.8	14.9
	Mean ± S.E.	86.0 ± 21.4	10.7 ± 2.47	91.3 ± 22.0	14.8 ± 1.46	48.0 ± 7.51	8.55 ± 0.44	25.1 ± 4.11	4.80 ± 0.38	39.0 ± 4.05	19.5 ± 2.02

である。T-3262 の最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) は 0.46 μg/ml、最高血中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) 2.29 時間、血中半減期 (T<sub>1/2</sub>) 2.87 時間、血中濃度曲線下面積 (AUC) 2.56 μg·hr/ml で、NFLX ではそれぞれ 0.48 μg/ml、2.47 時間、1.88 時間、2.26 μg·hr/ml であり、C<sub>max</sub> は

両剤ほぼ同等であったものの、T<sub>1/2</sub> は T-3262 が長く、AUC もやや大きな値であった。

## 2) 尿中排泄

T-3262 150 mg、NFLX 200 mg を投与した時の尿中排泄は Table 4、Fig. 2 に示すとおりである。尿中濃度

Table 5. Clinical results with T-3262

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Organisms	T-3262		Response		Side effects
					Daily dose (mg)	Duration (Days)	Clinical	Bacteriological	
1	Y. M.	39 F	Acute bronchitis (Chronic nephritis)	N.F.	75×2	8	Good	Inevaluable	—
2	C. N.	63 F	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	N.F.	75×2	11	Good	Inevaluable	—
3	K. U.	57 M	Acute bronchitis	N.F.	75×2	8	Good	Inevaluable	—

N.F. : Normal Flora

Table 6. Laboratory data on T-3262 administration

No.	Case		RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	PLT (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	ALP (BL U/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Y. M.	B	433	14.3	36.5	15	11	2.1	14	0.7
		A	473	14.8	34.6	11	4	2.0	16	0.9
2	C. N.	B	404	10.7	19.7	16	2	2.7	17	0.8
		A	396	10.8	16.2	17	4	2.7	14	0.8
3	K. U.	B	499	15.3	25.2	12	9	1.1	18	1.0
		A	502	15.5	25.1	19	6	1.2	13	1.0

B : Before A : After

は、T-3262 150 mg 内服後の平均尿中濃度および尿中排泄量は、0~2 時間尿で 41.9  $\mu\text{g/ml}$  と 6.89 mg, 2~4 時間尿で 62.0  $\mu\text{g/ml}$ , 10.1 mg, 4~6 時間尿で 50.6  $\mu\text{g/ml}$ , 7.53 mg, 6~8 時間尿で 21.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4.69 mg, 8 時間までの回収率は 28.7% であった。NFLX 200 mg 内服時の場合には、0~2 時間尿で 86.0  $\mu\text{g/ml}$  と 10.7 mg, 2~4 時間尿で 91.3  $\mu\text{g/ml}$ , 14.8 mg, 4~6 時間尿で 48.0  $\mu\text{g/ml}$ , 8.55 mg, 6~8 時間尿で 25.1  $\mu\text{g/ml}$ , 4.80 mg となり、8 時間までの回収率は 19.5% であった。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象および方法, 臨床効果判定基準

呼吸器感染症 3 例 (急性気管支炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例) に本剤を投与した。年齢は 39, 57, 63 歳の各 1 例で, 性別は男性 1 例, 女性 2 例であった。本剤の使用量は 75 mg を 1 日 2 回食後投与した。使用期間は 8~11 日間であり, 総量は 1200~1650 mg であった。

臨床効果の判定は, 本剤の使用開始後 3 日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効, 7 日以内のものを有効とした。それ以上の日数を要しながらも改善が認められたものをやや有効, まったく改善が認められなかったか, 悪化したものを無効とした。

### 2) 臨床成績

本剤を使用した成績は Table 5 に示すとおりである。

臨床効果は全例ともに有効であった。細菌学的効果はいずれも起炎菌が分離されておらず, 評価不能であった。

臨床的な自覚的副作用は全例に認められず, 臨床検査値の異常変動も認められなかった (Table 6)。

## III. 考 察

T-3262 は富山化学工業(株)で開発された, 新しいキノロン系の抗菌薬であり, 吸収・排泄ならびに臨床成績について検討した。

健康成人志願者 6 名に T-3262 150 mg を朝食 30 分後に内服させた血中濃度を, 同一条件下での NFLX 200 mg 内服時のそれと比較した。その結果, 前者では内服 3 時間後に 0.38  $\mu\text{g/ml}$  の最高値に達し, 以後 2.87 時間の  $T_{1/2}$  をもって漸減した。後者では内服 2 時間後に 0.41  $\mu\text{g/ml}$  の最高値になり, 以後 1.88 時間の  $T_{1/2}$  をもって漸減した。このように両剤とも同様な血中濃度推移を示し, 薬動学的パラメーターにおいても,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , AUC で前者は 0.46  $\mu\text{g/ml}$ , 2.29 hr, 2.56  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ , 後者は 0.48  $\mu\text{g/ml}$ , 2.47 hr, 2.26  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  とほぼ同様の bioavailability を示した。また, 本剤は食後に内服した方が高い血中濃度が得られるという特性がある<sup>1)</sup>。このことは空腹時に投与したときにみられる消化器症状 (悪心, 嘔吐など) を危惧することなく投与できる点, 本剤の大きな利点である。本剤および NFLX の 8 時間までの尿中回収率は, 前者で 28.7%, 後者で

19.5% で本剤がやや良好であった。

本剤の  $C_{max}$  は  $0.46 \mu\text{g/ml}$  であるが、抗菌力がきわめて強力であることより、MIC 値を越える血中濃度の持続が得られ、喀痰、胆汁などの組織移行も良好である。また、動物を用いた組織内濃度の検討においても、腎、肝が高く、ついで肺の順となり、いずれも血中濃度を上回った濃度が得られている<sup>1)</sup>。これらのことより内科系諸感染症に対する有用性が示唆される。

内科領域の感染症 3 例に T-3262 を 1 日 150 mg, 8~11 日間使用した結果、全例ともに有効という成績を得た。これらの症例における細菌学的な評価は行なえな

った。

今回の検討では副作用および臨床検査値の異常変動は、全例にて認められなかったが、本剤の副作用<sup>2)</sup>は消化器症状をはじめとし、神経症状、アレルギー症状などがあげられており、同系他剤と同様今後とも注意深い観察が必要であろう。

#### 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) 松本文夫: ピリドンカルボン酸。日本臨床 44(4): 841~845, 1986

## CLINICAL STUDIES ON T-3262

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, TAKEHISA YAMAJI,  
MASANOBU KAJI, SEIJI HORI and TADASHI MIYAHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
The Jikei University  
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

YASUSHI UEDA  
School of Medicine, The Jikei University

We investigated the absorption, excretion and clinical efficacy of T-3262 and obtained the following results.

#### 1) Absorption and excretion

Six healthy adult volunteers were given T-3262 at 150 and 200 mg 30 min after a meal in a cross-over trial. The peak serum level of T-3262 was  $0.38 \mu\text{g/ml}$  at 3 h, and of NFLX was  $0.41 \mu\text{g/ml}$  at 2 h. The peak urinary concentration of T-3262 was  $62.0 \mu\text{g/ml}$  (2-4 h) and the mean urinary excretion rate was 28.7% 8 h after administration. The peak urinary concentration of NFLX was  $91.3 \mu\text{g/ml}$  (2-4 h) and the mean urinary excretion rate was 19.5% 8 h after administration. The serum half-life of T-3262 and NFLX was 2.8 h and 1.88 h.

#### 2) Clinical results

T-3262 was given orally to 3 patients, 2 of whom had acute bronchitis and 1 chronic bronchitis, at a dose of 150 mg/day.

Clinical efficacy was good in all the cases.

No side effect or abnormal laboratory value was observed.