

## T-3262 の基礎的・臨床的検討

片平潤一・熊田徹平・戸塚恭一・清水喜八郎

東京女子医科大学内科\*

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の基礎的（体内動態、造血幹細胞に対する影響）および臨床的検討を行った。

体内動態の検討では希塩酸含有液で空腹時投与した場合、150 mg 投与時の最高血中濃度は 0.53 ~ 0.55  $\mu\text{g/ml}$  で食後服用時の成績も同じであったが 300 mg 投与時には 0.62 ~ 0.79  $\mu\text{g/ml}$  で食後投与時に比し低く、尿中回収率も低かった。このことより本剤は胃酸存在下で吸収は良くなるものの 300 mg 投与の空腹時には胃より腸への移行が遅れるものと思われた。

各種造血幹細胞に対する影響を semisolid 培地を用いてコロニーアッセイで検討した。その結果、本剤は 5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で顆粒球系、赤芽球系、巨核球系前駆細胞、それらの混合コロニーの増殖を抑制し、特に後二者の程度は強かった。従って、造血幹細胞に抑制的に働くので、高い血中濃度になる場合は十分な観察が必要であろう。

本剤を呼吸器感染症 7 例に投与した結果、有効率は 57% であり、検出した *Haemophilus influenzae* の 2 例中 1 例と *Streptococcus pneumoniae* は除菌できたが、前者の 1 例では *Staphylococcus aureus* に菌交代した。1 例に全身倦怠感の副作用を認めた。臨床検査値に異常は認めなかった。

**Key words:** T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 体内動態, 細胞毒性, 臨床的検討

T-3262 は富山化学工業(株)にて開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤であるがグラム陽性菌に対しては従来の同種の薬剤に比し強い抗菌力を示すことが報告されている<sup>1)</sup>。

今回、本剤について体内動態、造血幹細胞に対する影響および臨床効果を検討したので報告する。

## I. 体内動態

## 1. 対象と方法

健康成人男子ボランティア 2 名に対して T-3262 の 150 mg および 300 mg を 1 週間の間隔で cross over にて投与し、血中濃度、尿中回収率を検討した。被験者は当日絶食とし、薬剤は希塩酸 0.8% 添加の水 100 ml にて服用させ、胃液の影響につき検討した。なお、投与 2 時間後にジュース 180 ml を飲用した。

血液検体は投与後 30, 45 分 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6 および 8 時間に採血し、血清を分離して測定に供した。尿検体は 0~2, 2~4, 4~6 および 6~8 時間の 2 時間毎に採尿し、クエン酸添加容器に採取保存し、測定に供した。なお、T-3262 の濃度測定は HPLC 法により行った。

## 2. 成績

Fig. 1, 2, Table 1 に示すごとく 150 mg 投与後の血中濃度は 1 例で投与後 45 分~1 時間に 0.53  $\mu\text{g/ml}$

のピークを示し、以後漸減したが、他の例では 1 時間後より 4 時間後まで 0.43~0.55  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が維持され、尿中回収率では 0~8 時間で 26, 48% であった。一方、300 mg 投与の 1 例では最高血中濃度は 45 分後に 0.55  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後に 0.62  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し、他の例では 1 時間後に 0.79  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後に 0.69  $\mu\text{g/ml}$  といずれも二峰性を示した。このことは 300

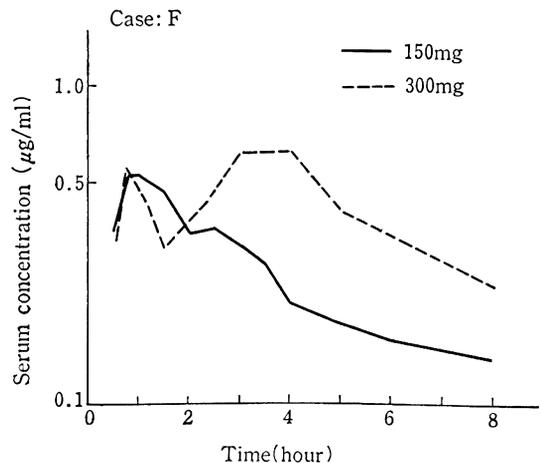


Fig. 1. Serum concentration of T-3262 after oral administration of 150 mg and 300 mg.

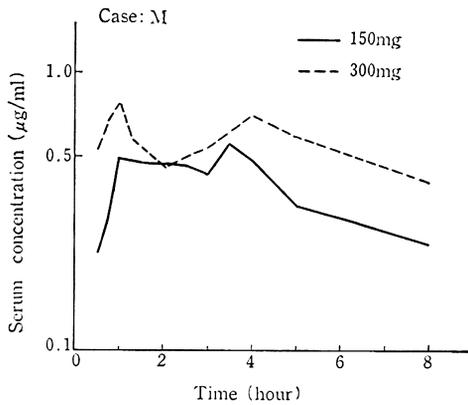


Fig. 2. Serum concentration of T-3262 after oral administration of 150 mg & 300 mg.

mg 投与の場合, 胃から腸への移行が遅く, 投与2時間後の水分摂取の影響がみられたものと考えられる。

尿中回収率では Table 2 に示すごとく2例の間の差は大きかったが, 0~8時間の回収率は150mg投与で25.9%, 47.9%であり300mg投与では17.4%, 26.5%といずれも150mg投与時に比し, 半分に止どまった。

II. 造血幹細胞に対する検討

1. 方法

正常ヒト骨髓血を防腐剤の混入していないヘパリン加シリンジに採取し, フィコール・コンレイ (比重

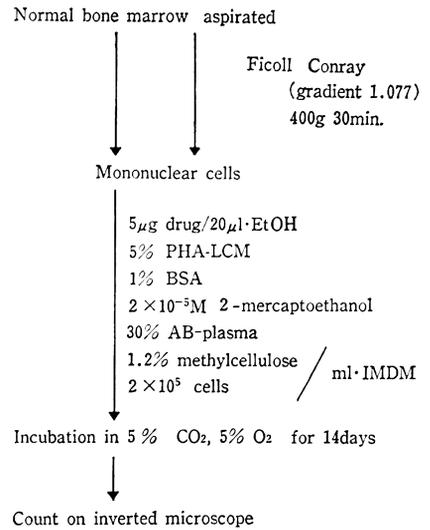


Fig. 3. Assay method for influence on hematopoietic progenitors.

1.077) に重層して比重遠心法にて単核細胞を分離した。この  $2 \times 10^5/ml$  を PHA 刺激ヒト白血球培養上清, エリスロポイエチン, 2-メルカプトエタノール, ウシ血清アルブミン, ヒト AB 血漿などと共にメチルセルロースに植え込んだ。5% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> の条件下で培養し, 14日後に倒立位相差顕微鏡で in situ で各造血幹細胞由来コロニー数をカウントした (Fig. 3)。この際, T-3262, ナリジクス酸 (NA), オフロキサシン (OFLX), シプロフ

Table 1. Serum concentration of T-3262 after oral administration of 150mg and 300mg

Case	Dose (mg)	Time after administration (hr.)												
		0.5	0.75	1	1.25	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8
F	150	0.35	0.53	0.53	0.50	0.47	0.35	0.36	0.32	0.28	0.21	0.18	0.16	0.14
	300	0.30	0.55	0.48	0.40	0.31	0.38	0.47	0.61	— <sup>1)</sup>	0.62	0.41	0.36	0.24
M	150	0.22	0.30	0.49	0.48	0.47	0.47	0.46	0.43	0.55	0.48	0.33	0.30	0.24
	300	0.52	0.67	0.79	0.58	0.53	0.45	0.49	0.53	—	0.69	0.57	0.51	0.40

<sup>1)</sup> Not done

(µg/ml)

Table 2. Urinary recovery rate of T-3262 after oral administration of 150mg and 300mg

Case	Dose (mg)	Time after administration (hr.)				
		0-2	2-4	4-6	6-8	0-8
F	150	9.6	7.5	5.5	3.4	25.9 (%)
	300	3.5	5.6	4.7	3.6	17.4
M	150	13.6	16.1	11.0	7.2	47.9
	300	6.0	7.0	8.3	5.2	26.5

ロキサシン (CPF) を各 5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で無水エタノール 20  $\mu\text{l}$  に溶解して直接培地に添加した。コントロールは無水エタノールのみを添加した。

## 2. 結果

T-3262 は各種造血幹細胞の増殖を抑制した。即ち、各々に対する抑制率は顆粒球系前駆細胞 (CFU-G) は 33%, 後期赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) は 62%, 混合コロニー (CFU-Mix) は 82%, 巨核球系前駆細胞 (CFU-Mgk) は 83% であった。マクロファージ系に対してはコントロールの 118% とむしろ増殖作用を示したが、これは有意の差ではなかった。対照薬剤である NA はどの前駆細胞に対しても有意な抑制は示さなかった。また OFLX は BFU-E, CFU-Mix, CFU-Mgk に対して各々 27%, 18%, 28% と軽度の有意差のある抑制を示した。さらに CPF は CFU-G に対して 24% の軽度抑制を示したが、他の前駆細胞には影響を与えなかった (Fig. 4)。

## III. 臨床成績

### 1. 対象および投与方法

対象患者は昭和 61 年 8 月より 62 年 4 月までに当科

受診し同意の得られた患者 7 例である。全例女性であり、年齢は 19 歳から 63 歳、平均 39 歳であった。疾患の内訳は急性気管支炎 5 例、慢性咽頭炎 1 例、慢性気管支炎急性増悪 1 例である。起炎菌は 2 例で *Haemophilus influenzae*, 1 例で *Streptococcus pneumoniae* が検出されたが、他は全て正常菌叢であった。投与方法は 3 例が 75 mg  $\times$  2 回、4 例が 150 mg  $\times$  2 回で、投与日数は 7 日間が 6 例、残り 1 例は 14 日間であった。総投与量は 1050 mg から 4200 mg、平均 1950 mg であった。

### 2. 成績

効果判定は以下のごとく行った。細菌学的に起炎菌が消失し、臨床症状、検査所見の改善が著しかったものを著効、起炎菌が消失または著明に減少し、臨床症状、検査所見に改善が認められたものを有効、起炎菌の消失または減少を認めるが臨床症状、検査所見の改善が少なかったもの、あるいは起炎菌の消失は認められないが臨床症状、検査所見に改善が認められたものをやや有効、起炎菌および臨床症状、検査所見に改善が認められなかったものを無効と判定した。結果の概要は表示する通りである (Table 3)。

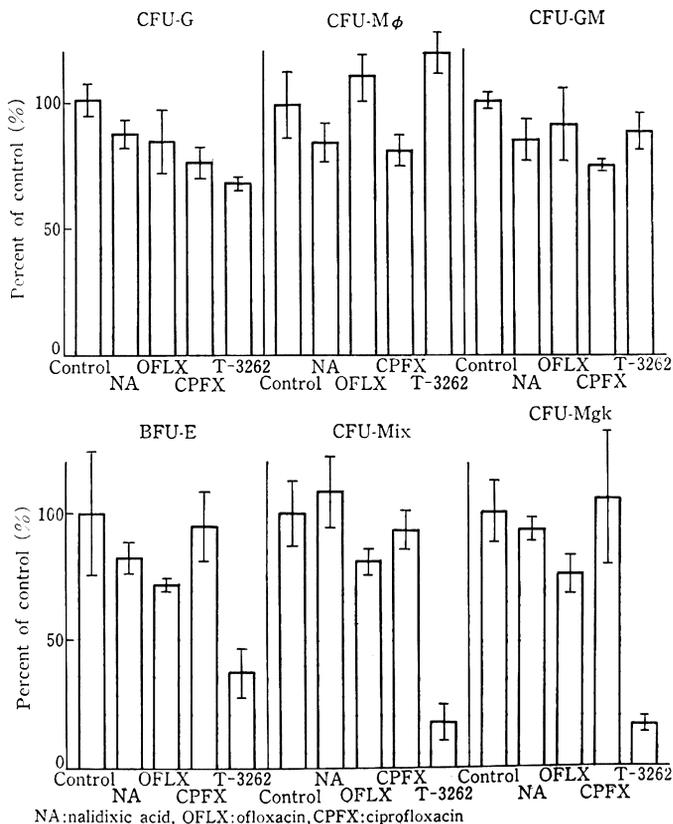


Fig. 4 Influence on hematopoietic progenitors.

Table 3. Therapeutic effects of T-3262

Case No.	Age Sex	Premedicine	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose day	Bacteriological response	Clinical response						Clinical effect	Side effects
						Fever (°C)	Sputum	Cough	ESR (mm/hr)	CRP	WBC (/mm <sup>3</sup> )		
1	F.S. 63.F	ABPC	Acute bronchitis (Leukopenia)	75 mg×2 7	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	36.6	P ↓ -	# ↓ -	20 ↓ 14	1.5 ↓ 0.0	4,800 ↓ 3,400	Excellent	-
2	H.O. 39.F	-	Acute bronchitis (Tuberculosis treated) (SLE)	75 mg×2 7	NF ↓ ND	36.2	M ↓ M	# ↓ +	42 ↓ 25	0.0 ↓ 0.0	3,600 ↓ 3,600	Fair	Malaise
3	A.O. 19.F	MINO	Acute bronchitis (-)	75 mg×2 7	NF ↓ NF	36.0	M ↓ M	+ ↓ +	7 ↓ 17	0.3 ↓ 0.0	8,600 ↓ 6,700	Poor	-
4	M.A. 28.F	-	Acute bronchitis (-)	150 mg×2 7	NF ↓ ND	36.2		# ↓ -	8	0.1	5,200	Good	-
5	A.M. 47.F	FK.482	Acute bronchitis (-)	150 mg×2 7	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. aureus</i>	36.8	M ↓ M	# ↓ #	2 ↓ 2	0.2 ↓ 0.1	5,400 ↓ 5,200	Poor	-
6	M.O. 59.F	-	Chronic bronchitis acute exacerbation (-)	150 mg×2 14	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	36.2	PM ↓ M	# ↓ -	12	0.2 ↓ 0.3	7,900 ↓ 10,000	Good	-
7	A.O. 19.F	-	Chronic pharyngitis (-)	150 mg×2 7	NF ↓ ND	36.2			15	0.0		Good	-

NF : Normal flora ABPC : ampicillin

ND : Not done MINO : minocycline

Table 4. Laboratory data before and after T-3262 therapy

No.	Cases	Hb (g/dl)	RBC ( $\times 10^4$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (K-A)	EUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	F.S. before	11.4	346	4,800	24.8	20	15	7.2	14.9	0.9
	after	11.2	340	3,400	27.1	22	11	8.1	14.9	0.9
2	H.O. before	11.5	403	3,600	9.3	11	8	6.6	11.8	0.9
	after	11.3	388	3,600	9.5	14	9	8.7		
3	A.O. before	13.5	442	8,600	21.2	14	8	4.4	11.0	0.9
	after	13.5	449	6,700	16.0	13	6	4.6	8.3	1.0
4	M.A. before	14.8	538	5,200	25.2	14	7	6.0	14.0	1.0
	after									
5	A.M. before	15.6	526	5,400	26.3	19	24	3.9	7.3	1.0
	after	15.7	519	5,200	20.2	19	27	4.5	4.5	1.0
6	M.O. before	12.9	470	7,900	28.3	16	16	9.6	18.3	1.4
	after	13.0	477	10,000	31.9	15	11	10.9	21.3	1.5
7	A.O. before					14	9	4.1		
	after									

急性気管支炎 5 例は著効 1 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、慢性気管支炎急性増悪 1 例は有効で、慢性咽頭炎 1 例は有効、全体として有効率は 57% であった。細菌学的には *Haemophilus influenzae* の 1 例と *Streptococcus pneumoniae* は除菌できたが、*Haemophilus influenzae* を検出した症例 7 では *Staphylococcus aureus* に菌交代した。副作用では 1 例で本剤投与 3 日目に全身倦怠感がみられた。臨床検査値は特に異常を認めなかった (Table 4)。

#### IV. 考 案

T-3262 は経口の新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質であり、新薬シンボジウム<sup>1)</sup>において全国諸施設の成績が示され、その抗菌力はグラム陽性菌に対しては従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤よりも強く、グラム陰性菌に対しては同等か若干弱い程度である。本剤の体内動態については、食後投与時の血中濃度が空腹時投与に比し良好であることが特徴とされ、新薬シンボジウムでの成績では空腹時投与の最高血中濃度は 150 mg で平均 0.31  $\mu\text{g/ml}$ 、300 mg で平均 0.67  $\mu\text{g/ml}$  であり、食後投与時の最高血中濃度は 150 mg で平均 0.58  $\mu\text{g/ml}$ 、300 mg で平均 1.08  $\mu\text{g/ml}$  であった。

我々は希塩酸水で本剤を服用させ、胃液の影響を検討したが、150 mg 空腹時投与の成績では最高血中濃度は尿中回収率と共に全国成績での食後投与とはほぼ同じ成績を示した。300 mg 投与時では 2 時間後の飲水摂取の影響で二峰性を示し、胃よりの排出の遅れがみられたが、その濃度は空腹時の全国成績と同程度であった。このことより本剤は酸性条件 (胃液存在) 下で吸収は良くなる

が、剤型が胃内にて崩壊するように作られていることより、崩壊後胃から腸への移行が遅れるものと考えられた。従って食後投与では胃から腸への移行が促進されることにより高い濃度が得られるものと考えられた。

臨床成績では、急性気管支炎を中心に各種呼吸器感染症 7 例に本剤を投与したが、有効率 57% であった。副作用は 1 例でみられた。これは本剤投与 3 日目に起こったもので、服用により全身倦怠感が出現し中止により改善した。本剤は中枢神経系に対し他キノロン系薬剤と同様に GABA の receptor 結合を阻害することが報告されている<sup>2)</sup>。このことと本例での副作用との関連は不明であるが、少ない投与量でも起こったことに注意する必要がある。

また、本剤は V79 細胞などの培養細胞株に対し細胞障害作用を有していることが知られている<sup>3)</sup>。その作用は一過性で、本剤を取り除くと増殖が回復するといわれ、その程度も OFLX など他のピリドンカルボン酸系抗菌剤と変わらないと報告されている<sup>3)</sup>。我々はそれらの培養株よりも影響を受け易く、またその結果、臨床的にも問題となるかも知れないヒト造血幹細胞に対する本剤の作用を検討した。その結果、本剤は 5  $\mu\text{g/ml}$  で顆粒球系、赤芽球系、巨核球前駆細胞、および混合コロニーを有意に抑制し、しかも後二者に対する抑制はかなり強いものであった。それに対して OFLX、CPFX などのピリドンカルボン酸系抗菌剤の影響は弱く、かなり本剤とは異なっていた。本剤の最高血中濃度は 150 mg 投与で 0.31  $\mu\text{g/ml}$ 、300 mg 投与で 0.67  $\mu\text{g/ml}$  とそれほどの増加は示さない<sup>1)</sup>。しかし、これらは空腹時投与の場合で

あり, 食後では 150 mg で 0.58  $\mu\text{g/ml}$  に増加するなど, 少し高い濃度となる。従って本実験条件の 5  $\mu\text{g/ml}$  には達しないが, 例えば *Pseudomonas aeruginosa* など<sup>2)</sup>ではより多量の投与が必要とされている<sup>1)</sup>。1  $\mu\text{g/ml}$  の条件での本剤の各造血幹細胞に与える影響は検討していないが, 高い血中濃度となるような投与時には十分な観察が必要と思われる。

#### 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
- 2) 堀 誠治, 齋藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 北条敏夫, 加地正伸, 奥田新一郎, 吉田正樹, 宮原 正: 新キノロン薬, T-3262 及びその構造類似体の中枢神経毒性に関する研究。Chemotherapy 36 (S-9): 116~120, 1988
- 3) 米田豊昭, 中村昌三, 能島康幸, 西尾由美子: T-3262 の培養細胞に対する細胞毒性試験。Jpn J Antibiot 42 (4) 掲載予定

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262

JUNICHI KATAHIRA, TEPPEI KUMADA, KYOICHI TOTSUKA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College  
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 175, Japan

We studied T-3262, a new derivative pyridone-carboxylic acid, for its pharmacokinetics and effects on hematopoietic progenitors, and for its clinical evaluation.

Serum level and urinary excretion after the administration of 150 mg of T-3262 containing diluted hydrochloric acid revealed maximum serum levels of 0.53-0.55  $\mu\text{g/ml}$ , the same as when T-3262 was administered after a meal. However, the maximum serum level after administration of 300 mg was 0.62-0.79  $\mu\text{g/ml}$ , lower than that after administration following a meal, and the urinary recovery rate was also low. These results suggest that the absorption of T-3262 is increased in the presence of gastric acid, whereas its transfer from the stomach to the intestine is delayed when T-3262 is administered fasting at a dose of 300 mg.

The effects of T-3262 on various hematopoietic progenitors were analyzed by colony assay using a semisolid medium. At 5  $\mu\text{g/ml}$  T-3262 suppressed the growth of the granuloid, erythroid and megakaryocytic progenitor cells and a colony containing all these cells. T-3262 markedly suppressed growth in the latter two cases. Since this agent suppresses hematopoietic progenitors, the patient's condition should be carefully observed when its level in blood begins to increase.

When T-3262 was given to 7 patients with respiratory tract infection, the efficacy rate was 57%. *Haemophilus influenzae* in one patient and *Streptococcus pneumoniae* in another were eradicated, but the patient with *H. influenzae* showed superinfection with *Staphylococcus aureus*. One patient complained of malaise as a side effect. No abnormal values were found in clinical laboratory findings.