

T-3262 に関する基礎的、臨床的検討

松本文夫・桜井 馨・今井健郎
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科*

高橋孝行・国分勝弥・田浦勇二
神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

平 林 哲 郎
神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

T-3262 の抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果について検討したところ以下のごとき成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離諸菌種に対する本剤の抗菌力は極めて優れ、cefazolin 耐性 *Escherichia coli* と methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* の 10^8 cells/ml 接種菌量での MIC_{90} はそれぞれ 0.025, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 吸収・排泄：健康な高齢者に本剤 1 回 150 mg または 300 mg を早朝空腹時に経口使用した際の血中濃度は 1.5 時間後にそれぞれ 0.39, 0.88 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中半減期はそれぞれ 4.5, 4.8 時間で使用后 12 時間でも 0.09, 0.18 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。また、12 時間までの尿中回収率は 26.2, 28.9% であった。

3) 臨床成績：急性気管支炎 6 例、慢性気管支炎、肺炎各 1 例、急性咽頭炎 1 例、急性扁桃炎 2 例、急性腎盂腎炎 3 例、急性膀胱炎 1 例計 15 例について本剤 1 回 150 または 300 mg を 1 日 2 回、3~14 日間使用したところ、著効 1 例、有効 13 例、やや有効 1 例で有効率は 93.3% であった。細菌学的効果は分離した *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* はすべて除菌された。また、自覚的副作用および臨床検査値の異常は全例に認められなかった。

Key words : T-3262, MRSA, 血中濃度, 尿中排泄

T-3262 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系の抗菌剤である (Fig. 1)。本剤はグラム陽性菌をはじめグラム陰性菌、嫌気性菌に対して抗菌力を有し、特に *Staphylococcus aureus*,

Streptococcus, *Enterococcus* などのグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、および *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* に対する抗菌力は従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より優れている。また、本剤は他剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を示している¹⁾。

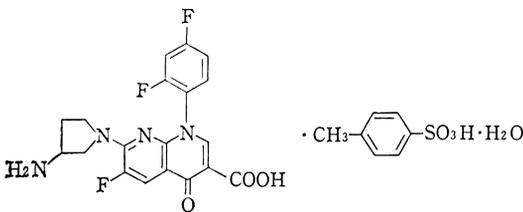
今回、われわれは本剤の抗菌力、吸収・排泄について基礎的検討を加えると共に、呼吸器感染症、尿路感染症など内科領域の感染症に対する臨床効果について検討を行った。

I. 材料ならびに研究方法

1) 抗菌力

過去 1 年間の臨床材料から分離した methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および cefazolin 耐性 *Escherichia coli* 各 27 株に対する T-3262 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

本剤の希釈系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ ま



(±)-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

$C_{19}H_{13}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_9O_3S \cdot H_2O$

M W 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

* 〒235 横浜市磯子区汐見台 1-6-5

での2倍希釈系列で培地には pH 7.2 MH 寒天培地を使用した。

接種菌量は1夜培養菌液の100倍希釈菌液の1白金耳(内径1mm)とし, 37°C 24時間培養後完全に発育を阻止させた最低濃度をもって MIC とした。本剤の他に norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) についても同様に MIC を測定し, 本剤のそれと比較検討した。

2) 血清及び尿中濃度

本剤を健康な高齢者に1回150または300mgを早朝空腹時に経口使用し, 使用後0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8および12時間に採血して血清中濃度を測定した。また尿中濃度を測定し, その値に尿量に乗じて各時間帯での尿中回収量を算出した。

なお測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とする薄層 Cup 法により行い, 標準液は血清中濃度ではヒト血清を, 尿中濃度では 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) を用いて作成した。

3) 臨床的検討

(1) 対象

対象は急性気管支炎6例, 慢性気管支炎, 肺炎各1例, 急性咽喉炎1例, 急性扁桃炎2例, 急性腎盂腎炎3例, 急性膀胱炎1例の計15例である。性別は男性9例, 女性6例で年齢は22~73歳で平均45.1歳であった。

(2) 使用方法

使用法は1回150または300mgを1日2回とし, 使用期間は3~14日であった。

(3) 効果判定

臨床効果判定は本剤使用3日以内に自, 他覚症状の改善を認めたものを著効, 4~7日で改善あるいは正常化のみられたものを有効, 改善, 正常化に7日以上要したものをやや有効とし, 改善, 正常化がみられなかったかあるいは不変のものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長から消失, 菌交代, 減少, 不変の4段階に判定した。

本剤の使用に際し自覚症状による副作用を検討するとともに, 使用前後に可能な限り血液一般検査 (RBC, WBC, Hb, Ht, Plt) および生化学検査 (S-GOT, S-GPT, AL-P, BUN, S-Cr) を実施し異常値発現の有無を検討した。

II. 成績

1) 抗菌力

MRSA 27株に対する T-3262 の MIC は Fig. 2 に示すように 0.05~0.2 µg/ml に分布し 0.1 µg/ml に peak を認めた。この成績は OFLX, CPFX より3~4段階, NFLX より5段階程度優れていた。

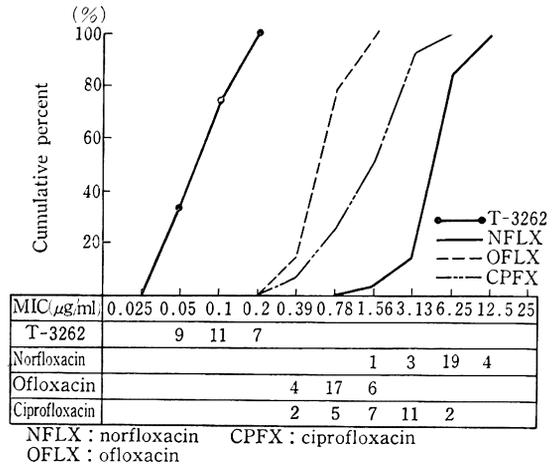


Fig. 2. Susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* to T-3262. (27 strains inoculum size 100×)

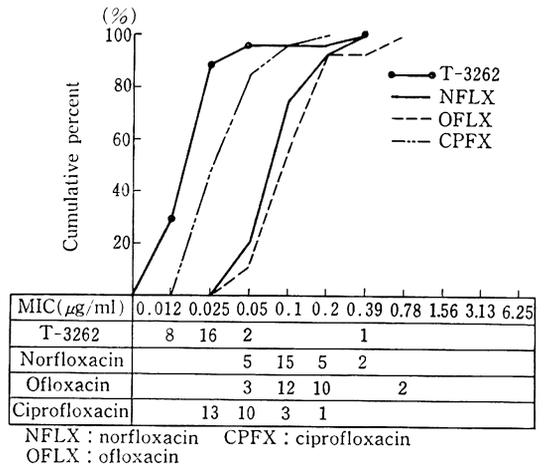


Fig. 3. Susceptibility of cefazolin resistant *Escherichia coli* to T-3262. (27 strains inoculum size 100×)

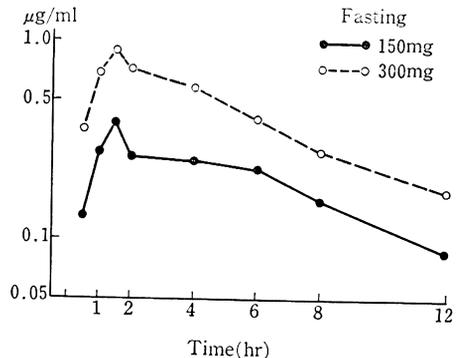


Fig. 4. Serum levels of T-3262.

Table 1. Serum levels of T-3262

Dose (mg)	Age (y.)	Sex	B.W. (kg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)								Half-life (hr)
				0.5	1	1.5	2	4	6	8	12hr	
150	73	F	53.8	0.13	0.28	0.39	0.26	0.25	0.23	0.16	0.09	4.5
300	76	F	39.0	0.36	0.69	0.88	0.72	0.58	0.41	0.28	0.18	4.8

Table 2. Urinary excretion of T-3262

Dose (mg)	Time (hr)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	0~12
150	Urine volume (ml)	8	176	198	24	415	
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	26.8	48.6	47.8	33.6	18.4	
	Recovery (mg)	0.21	8.4	9.3	0.79	7.5	26.2 (26.2%)
300	Urine volume (ml)	215	206	142	157	265	
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	64.6	87.5	68.6	52.6	34.2	
	Recovery (mg)	13.6	17.7	9.6	8.1	8.9	28.9 (57.8%)

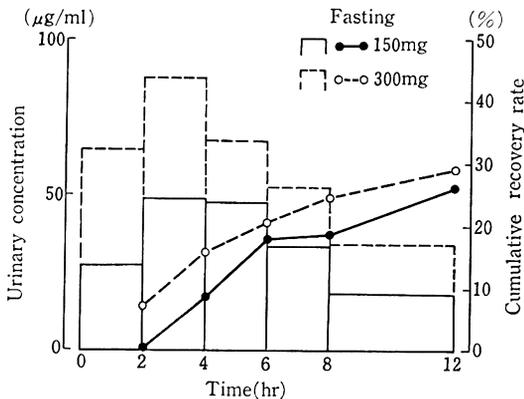


Fig. 5. Urinary recovery rate and concentration of T-3262.

CEZ 耐性 *E. coli* 27 株に対する本剤の MIC の分布は $0.012 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、27 株中 26 株 (96.3%) が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。CPF_X より 1 段階、NFLX、OFLX より 2 段階程度優れた成績であった (Fig. 3)。

2) 血清および尿中濃度

健康な高齢者に T-3262 1 回 150 または 300 mg を早朝空腹時に使用した際の血清中濃度を Fig. 4, Table 1 に示した。本剤の高齢者での peak 値は使用後 1.5 時間にそれぞれ $0.39, 0.88 \mu\text{g/ml}$ で 12 時間後においても $0.09, 0.18 \mu\text{g/ml}$ の値が得られた。血清中半減期 ($T_{1/2}$) は前者では 4.5 時間、後者では 4.8 時間であった。

3) 尿中排泄

本剤 1 回 150 または 300 mg を早朝空腹時に使用したときの高齢者の尿中濃度は前者は 2~4 時間尿で 48.6

$\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿で $47.8 \mu\text{g/ml}$, 6~8 時間尿で $33.6 \mu\text{g/ml}$ の値を示した。また、12 時間までの尿中回収率は 26.2% であった。後者の尿中濃度は 2~4 時間尿で $87.5 \mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿で $68.6 \mu\text{g/ml}$, 6~8 時間尿で $52.6 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、12 時間までの尿中回収率は 28.9% であった (Fig. 5, Table 2)。

4) 臨床成績

T-3262 の臨床成績を Table 3, 臨床効果のまとめを Table 4 に示した。呼吸器感染症 11 例のうち 10 例は 1 回 150 mg 1 日 2 回、1 例は 1 回 300 mg 1 日 2 回使用したところ有効 10 例であった。尿路感染症 4 例は全例 1 回 150 mg 1 日 2 回使用し、著効 1 例、有効 3 例であった。全体では 15 例中、著効 1 例、有効 13 例、やや有効 1 例で有効率 93.3% であった。

一方、細菌学的効果をみると分離し得た *S. aureus* 1 株、*E. coli* 3 株、*Klebsiella pneumoniae* 1 株計 5 株すべてが除菌された。

5) 副作用

本剤使用中における副作用は全例においてみられず、また本剤使用前後の臨床検査成績でも本剤によると思われる異常値は認められなかった (Table 5)。

III. 考 察

新しく開発された T-3262 は同系の nalidixic acid, piromidic acid, pipemidic acid に比べグラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌、嫌気性菌に対しても極めて優れた抗菌力を示すことが既に報告されている。

我々は、この系統の薬剤 NFLX、OFLX および CPF_X と比較したところ、MRSA 株に対する本剤の抗菌力は 3~5 段階程度優れた成績を示し、CEZ 耐性 *E. coli* に対しても CPF_X より 1 段階、NFLX、OFLX より 2 段階程度優れた抗菌力を示した。

Table 3. Clinical results with T-3262

Case No.	Initial	Age	Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	Daily dose (mg)	Duration (days)	Response		Side effects
								Clinical	Bacteriological	
1	Y.S.	34	F	Acute bronchitis	—	150×2	8	Good	—	—
2	Y.Y.	27	M	Acute bronchitis	—	150×2	4	Good	—	—
3	Y.K.	39	F	Acute bronchitis	—	150×2	4	Good	—	—
4	T.F.	43	F	Acute bronchitis	—	150×2	8	Good	—	—
5	I.K.	34	M	Acute bronchitis	—	150×2	7	Good	—	—
6	O.H.	44	M	Acute bronchitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	150×2	4	Good	Eradicated	—
7	N.Y.	73	M	Chronic bronchitis	—	150×2	14	Fair	—	—
8	U.K.	60	M	Pneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	150×2	14	Good	Eradicated	—
9	M.H.	37	M	Acute tonsillitis	—	150×2	8	Good	—	—
10	M.Y.	22	M	Acute tonsillitis	—	300×2	7	Good	—	—
11	M.A.	37	M	Acute pharyngitis	—	150×2	10	Good	—	—
12	O.S.	73	M	Acute pyelonephritis	<i>Escherichia coli</i>	150×2	12	Good	Eradicated	—
13	K.Y.	65	F	Acute pyelonephritis	<i>Escherichia coli</i>	150×2	9	Good	Eradicated	—
14	O.T.	54	F	Acute pyelonephritis	—	150×2	6	Good	—	—
15	A.Y.	35	F	Acute cystitis	<i>Escherichia coli</i>	150×2	3	Excellent	Eradicated	—

Table 4. Clinical response to T-3262

Diagnosis	No. of cases	Response			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	6		6		
Chronic bronchitis	1			1	
Pneumonia	1		1		
Acute pharyngitis	1		1		
Acute tonsillitis	2		2		
Acute pyelonephritis	3		3		
Acute cystitis	1	1			
Total	15	1	13	1	

Table 5. Laboratory findings before and after administration of T-3262

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plate. (10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (I.U.)	S-GPT (I.U.)	Al-Pase (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	445	12.4	39.0	10,100	30.0	14	16	6.1	9.8	0.68
	After	466	13.4	41.2	6,900	33.4	16	10	6.5	10.2	0.69
2	Before	434	13.6	40.1	9,200	29.4	24	18	7.8	24.0	1.08
	After	439	14.0	41.2	7,600	28.4	20	19	7.8	19.6	1.01
3	Before	473	14.1	45.6	7,700	26.7	18	14	6.6	18.6	0.78
	After	476	14.4	44.7	6,800	28.1	17	15	6.3	17.4	0.72
4	Before	525	13.2	43.0	8,600	31.2	18	14	6.1	20.3	0.93
	After	511	13.4	41.0	7,200	33.4	18	14	6.6	19.6	0.92
5	Before	518	16.8	52.7	8,000	22.2	21	18	5.6	18.4	0.78
	After	518	16.7	49.8	7,200	24.2	21	17	5.3	17.4	0.80
6	Before	475	13.9	42.6	6,300	24.2	21	22	7.7	21.0	0.94
	After	484	14.1	42.1	6,100	26.2	18	19	6.8	16.7	0.64
7	Before	379	13.3	39.5	8,400	34.4	16	26	6.6	16.8	1.29
	After	389	13.3	39.4	6,100	36.4	16	20	6.5	16.4	1.20
8	Before	442	13.7	41.4	5,600	29.6	23	27	6.0	16.8	1.0
	After	422	13.3	39.3	4,400	28.4	15	18	6.4	15.4	0.96
9	Before	506	15.9	49.6	13,800	23.5	25	13	4.4	15.9	1.04
	After	501	15.3	47.2	5,600	28.4	24	16	5.5	17.1	0.94
10	Before	501	15.6	46.7	10,300	20.3	21	18	7.6	21.4	0.98
	After	491	14.6	45.4	6,800	26.7	19	18	6.4	18.4	0.94
11	Before	550	15.6	50.0	13,100	24.6	24	26	7.2	11.9	1.02
	After	544	15.2	49.5	8,000	22.3	17	24	6.8	20.1	0.99
12	Before	499	15.2	47.4	15,200	12.5	29	54	7.4	16.9	1.19
	After	492	14.9	46.2	5,900	29.4	27	40	6.5	16.4	1.18
13	Before	388	10.1	33.1	10,100	24.7	26	24	6.9	16.0	0.96
	After	433	12.0	36.7	6,100	37.1	23	18	5.5	15.0	0.82
14	Before	431	13.5	42.4	7,000	11.7	30	24	7.9	21.4	1.14
	After	439	13.9	42.4	6,800	19.6	26	24	7.4	19.4	1.12
15	Before	434	12.5	36.5	9,100	22.7	17	12	6.1	18.4	0.99
	After	439	13.4	37.2	7,100	23.4	18	15	6.2	17.6	0.84

本剤は1回 150 または 300 mg 経口使用によって 1.5 時間後にそれぞれ 0.39, 0.88 $\mu\text{g/ml}$ の C_{max} を得ることができたが、本剤の各種臨床分離菌に対する MIC_{90} 値が 0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であることと良好な組織移行性を考慮すると 150~300 mg 1回経口使用は妥当な使用量と思われる。

健康な高齢者に本剤 1回 150 または 300 mg 使用した尿中濃度は前者では 48.6 $\mu\text{g/ml}$ に達し、12 時間まで

の尿中回収率は 26.2% であった。後者の尿中最高濃度は 87.5 $\mu\text{g/ml}$ に達し、12 時間までの尿中回収率は 28.9% であった。これらの成績は、上諸菌種の MIC を遙かに凌駕するものであった。

本剤の臨床への応用にあって我々は抗菌力と血清中濃度を考慮し、主として 1回 150 または 300 mg, 1日 2 回を呼吸器感染症および尿路感染症に使用した。呼吸器感染症では急性気管炎 6 例、慢性気管炎 1 例、肺

炎 1 例, 急性咽頭炎 1 例, 急性扁桃炎 2 例の計 11 例に本剤を使用したところ, 11 例中 10 例が有効と判定され, 期待どおりの臨床成績であり, 使用量について, 1 例は 1 回 300 mg 1 日 2 回使用し, 他の 10 例は 1 回 150 mg 1 日 2 回使用したが, 両者の臨床効果では大きな差はないと思われた。このことは本剤の優れた抗菌力と血清中濃度の持続性が要因と思われる。

尿路感染症では急性腎盂腎炎 3 例, 急性膀胱炎 1 例計 4 例に使用したところ全例著効または有効であり, 満足すべき成績であった。原因菌は 4 例中 3 例で *E. coli* が関与しており *E. coli* による感染症の多いこの種の疾患

に対しては, 1 回 150 mg 1 日 2 回投与で十分な臨床効果が期待できると考えられる。

安全性についても自覚的副作用は 1 例もなく, また臨床検査値異常も検討し得た 15 例では認められなかった。

以上の成績から本剤は軽症ないし中等症までの内科系感染に対し 1 回 150~300 mg 1 日 2 回の使用でほぼ満足すべき臨床効果が得られ, かつ安全性が高く, 経口剤として有用性を具備する薬剤と考えられた。

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN RESPIRATORY AND URINARY TRACT INFECTIONS

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI and TAKEO IMAI

Department of Infectious Diseases, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama-shi 235, Japan

TAKAYUKI TAKAHASHI, KATSUYA KOKUBU and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

TETSURO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

We studied the antibacterial activity, absorption, excretion of T-3262 and clinically evaluated the drug with the following results.

1) Antibacterial activity : antibacterial activity was excellent against Gram-negative rods and Gram-positive cocci. The MIC₉₀ was $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and $0.1 \mu\text{g/ml}$ for cefazolin-resistant *Escherichia coli*.

2) Absorption and excretion : a peak serum concentration of 0.39 and 0.88 $\mu\text{g/ml}$ was attained in healthy elderly volunteers 1.5 h after a single oral administration of 150 mg and 300 mg. The half-life of T-3262 in serum was 4.5 and 4.8 h and the serum concentration was still more than 0.09 and 0.18 $\mu\text{g/ml}$ at 12 h after dosing.

The urinary recovery rate of T-3262 was 17.5% and 19.3% within 12 h.

3) Clinical evaluation : T-3262 was given to 15 patients with various internal infections. The clinical response was excellent in 1 case, good in 13 and fair in 1. The clinical efficacy rate was 93.3%.

No side effect or abnormal value was noted.