

T-3262 の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・熊谷幸雄・石丸敏之
高木宏治・菅 朗・仁保喜之
九州大学医学部第一内科，医療技術短期大学部*

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌薬である T-3262 について，基礎的，臨床的検討を行った。

臨床分離菌に対する T-3262 base の抗菌力を MIC₉₀ でみると，*Staphylococcus aureus* 0.05，*Enterococcus faecalis* 0.78，*Streptococcus pneumoniae* 3.13，*Escherichia coli* 0.05，*Klebsiella pneumoniae* 0.10，*Enterobacter cloacae* 0.20，*Enterobacter aerogenes* 0.05，*Serratia marcescens* 0.39，*Proteus mirabilis* 0.78，*Proteus vulgaris*，*Morganella morganii*，*Citrobacter* spp. 0.20，*Salmonella* spp. 0.05，*Shigella* spp. 0.39，*Pseudomonas aeruginosa* 0.78，その他の *Pseudomonas* spp. 6.25，*Xanthomonas maltophilia* 1.56 μg/ml と非常に優れたものであった。これは ofloxacin (OFLX)，norfloxacin (NFLX)，enoxacin (ENX) と比較して 1～4 段階優れたものであった。

健康成人男子 3 名が T-3262 の 300 mg を空腹時に内服したときの血清中 T-3262 base 濃度推移をみると，C_{max} 0.83 μg/ml，T_{1/2} 3.1 時間，AUC 5.11 μg・h/ml であり，12 時間累積尿中排泄率は 27.6% であった。

肺炎 4 例，気管支炎 8 例，咽頭炎 1 例，膀胱炎 4 例，腎盂腎炎 2 例，大腸炎 1 例，皮膚化膿症 1 例の計 21 例に，T-3262 を 1 日 0.3～0.9 g，2～92 日間使用したところ，著効 4 例，有効 13 例，やや有効 2 例，無効 1 例，判定不能 1 例で，有効率は 85% であった。副作用として動悸，脱力感と上腹部痛，下痢が各 1 例に認められ，臨床検査値変動として GOT 上昇が 1 例に認められた。

Key words : T-3262, ピリドンカルボン酸系抗菌薬

T-3262 は新しく開発されたピリドンカルボン酸系経口抗菌薬であり，Fig. 1 に示すように，enoxacin(ENX)と同様にナフチリジン環の 6 位にフッ素が入ったものであり，1 位が 2,4-ジフルオロフェニル基に，7 位が 3-アミノピロリジニル基に置換されたもののパラトルエンスルホン酸塩である。

T-3262 base (以下 T-3262 b と略) は好気性及び嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有しており，殺菌的で強力な抗菌力があるといわれている。また，健康成人に T-3262 の 150 mg を食後に内服させたとき，1.9 時間後に T-3262 b の 0.55 μg/ml の最高血中濃度が得られ，血中半減期は約 4.6 時間で，12 時間後までの累積尿中排泄率が 42.8% である。同時に，組織移行性が良好で，連続投与による蓄積性は認められないといわれている¹⁾。

そこで，われわれは T-3262 b の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに，健康成人に空腹時に経口投与したときの血中濃度推移及び尿中排泄率を測定した。

また，T-3262 を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

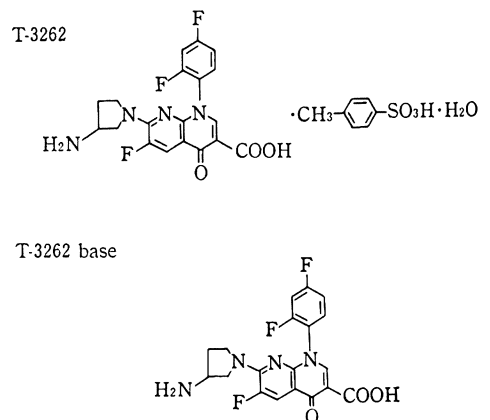


Fig. 1. Chemical structure of T-3262 and T-3262 base.

Table 1. Background of healthy volunteers

| Name | Age | Sex | Height (cm) | Weight (kg) | Body surface (m ²) |
|-------|-----|-----|-------------|-------------|--------------------------------|
| M.O. | 40 | M | 171.0 | 58.0 | 1.67 |
| M.S. | 37 | M | 170.0 | 75.0 | 1.86 |
| J.K. | 33 | M | 166.0 | 62.0 | 1.68 |
| Mean | 37 | | 169.0 | 65.0 | 1.74 |
| ±S.D. | ±4 | | ±2.6 | ±8.9 | ±0.11 |

I. 材料及び方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和60年1月から昭和62年4月までの間に分離された菌株から、*Staphylococcus aureus* 51株、*Enterococcus faecalis* 48株、*Streptococcus pneumoniae* 8株、*Escherichia coli* 49株、*Klebsiella pneumoniae* 49株、*Enterobacter cloacae* 25株、*Enterobacter aerogenes* 13株、*Serratia marcescens* 28株、*Proteus mirabilis* 18株、*Proteus vulgaris* 16株、*Morganella morganii* 2株、*Citrobacter* spp. 27株、*Salmonella typhi* 3株、*Salmonella paratyphi* B 1株、B群 *Salmonella* 1株、*Aeromonas* sp. 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 48株、*Pseudomonas putida* 1株、*Pseudomonas cepacia* 4株、*Xanthomonas maltophilia* 5株、*Shigella* spp. 3株、ブドウ糖非発酵菌1株の計400株について、日本化学療法学会標準法に準じて T-3262 b 及び対照薬としての norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ENX, pipemidic acid (PPA) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。なお、測定培地にはミューラー・ヒントン寒天培地 (BBL) を使用し、接種菌液は感受性測定用ブイヨン (日水) による1夜増菌培養液を滅菌生理食塩液で100倍に希釈したもの (Inoculum size: 10^8 cfu/ml と表示) を用いた。但し、*S. pneumoniae* の場合には測定培地に馬脱線維素血を5%に添加し、接種菌液にブレイン・ハートインフュージョン・ブイヨン (栄研) による培養原液 (Inoculum size: 10^8 cfu/ml と表示) を用いた。

2. 血清中及び尿中 T-3262 濃度測定

Table 1 に示するような33歳から40歳の健康成人男性3名に、早朝空腹時に T-3262 の300 mg (150 mg 錠×2) (T-3262 b として204 mg) を内服させ、内服前、内服後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に約5 ml 採血し、凝固したのち血清を分離した。同時に、内服前に完全に排尿させ、その一部を採取するとともに、内服後8時間までは2時間毎に、さらに12時間後に排尿させ、その尿量を測定したのち、その一部を採取した。こ

れらの血清及び尿は T-3262 b 濃度測定時まで -20°C に保存した。

血清中及び尿中 T-3262 b 濃度測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とする Bioassay 法によった。検量線作成には血清の場合はヒト血清、尿の場合は 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) を用いた。得られた血清中 T-3262 濃度の経時的推移について、one-compartment open model による薬動学的パラメーターを非線形最小二乗法により算出した。

3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科及び西有田共立病院内科にて昭和61年9月から昭和62年8月までの間に加療された外来及び入院患者の呼吸器感染症13例、尿路感染症6例、その他の感染症2例の計21例に T-3262 を使用した。

T-3262 の投与方法及び投与量は、原則として1回150 mg もしくは300 mg を1日朝夕食後2回、ときとして毎食後3回内服させた。投与期間は原則として3~14日間としたが、慢性例では1~3ヵ月間、副作用の有無を確かめながら長期連用を行った。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と炎症局所所見の改善、起炎菌の消長、臨床検査値の正常化などによった。すなわち、自覚症状が消失し、胸部X線写真や尿所見、そのほかの炎症局所所見の改善、起炎菌の消失、白血球増加の正常化、CRP の陰性化、赤沈値の正常化などが認められたとき「有効」とし、とくに1週間以内に有効であったとき「著効」とした。自覚症状や炎症局所所見のある程度の改善がみられても、起因菌が残存したり、臨床検査値の正常化が認められなかったとき「やや有効」とした。このとき、基礎疾患による臨床検査値の変化について考慮した。自覚症状の改善、炎症局所所見や臨床検査値異常の正常化が認められなかったとき「無効」とした。また、T-3262 の使用期間が2日以内と短期間で、十分に臨床効果の判定ができなかったとき「判定不能」とした。

細菌学的効果の判定は起炎菌の消長を可能な限り追求し、その消長により「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」、「不明」と判定した。なお、喀痰の喀出がな

くなり、菌検索のできなくなったときも「菌消失」とした。

副作用の有無については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

II. 成績

1. T-3262 b の臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について T-3262 b の MIC を測定し、同時に測定した NFLX, OFLX, ENX, PPA の MIC と比較し

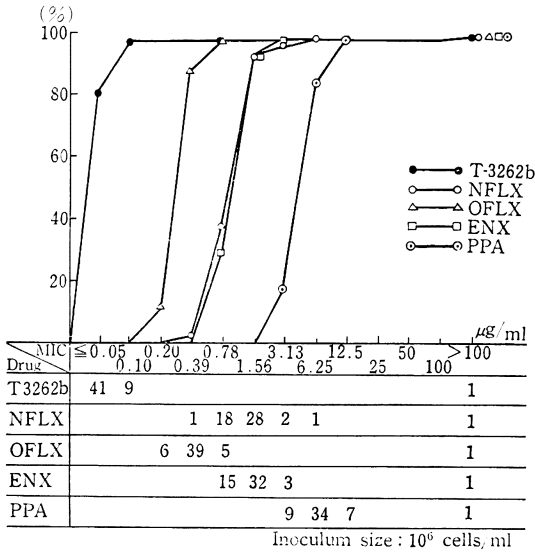


Fig. 2. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (51 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

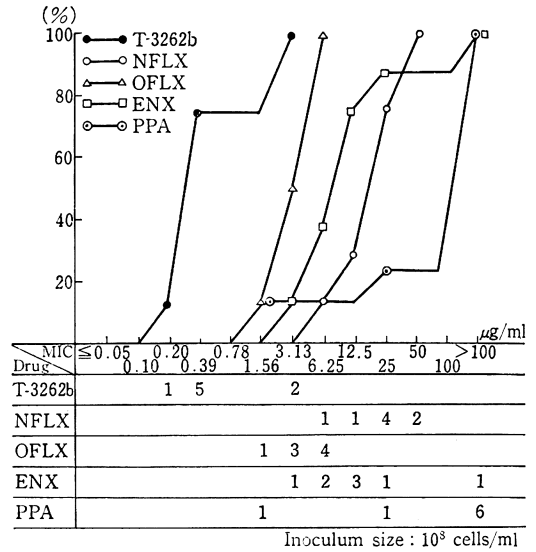


Fig. 4. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* (8 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

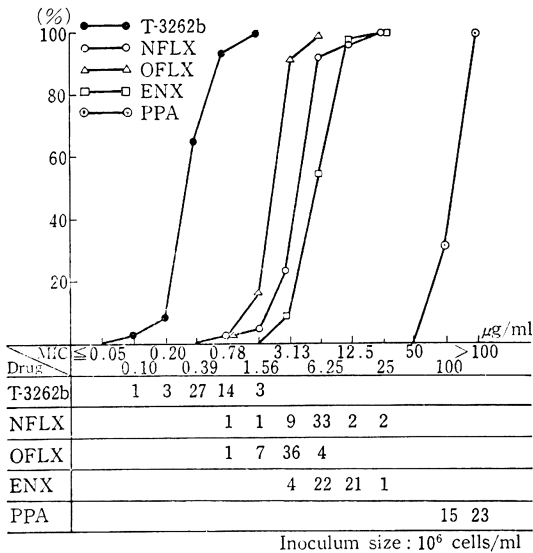


Fig. 3. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* (48 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

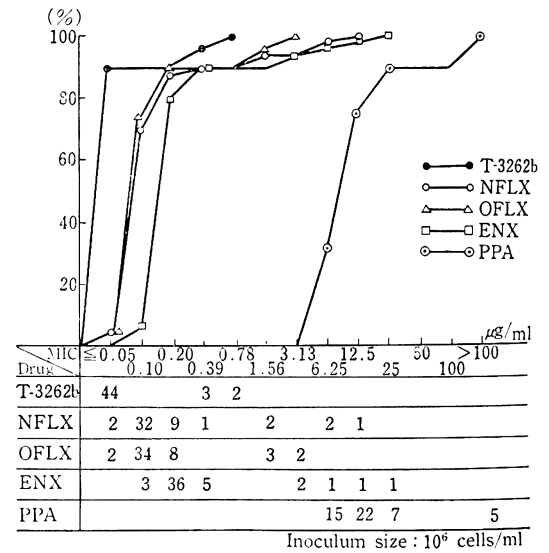


Fig. 5. Susceptibility of *Escherichia coli* (49 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

た。

S. aureus 51 株では, Fig. 2 のように, T-3262 b は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 1 株以外がすべて 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, しかも 80% の株は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは OFLX より 3 段階, NFLX, ENX より 4 段階, PPA より 7 段階も優れた抗菌力であった。

E. faecalis 48 株では, Fig. 3 のように, T-3262 b は

すべて 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, 大部分が 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは OFLX より 3 段階, NFLX より 4 段階, ENX より 5 段階近く優れた抗菌力であり, PPA にはないものであった。

S. pneumoniae 8 株では, Fig. 4 のように, T-3262 b は 6 株, 75% が 0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, 残りの 2 株も 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは OFLX より 3 段

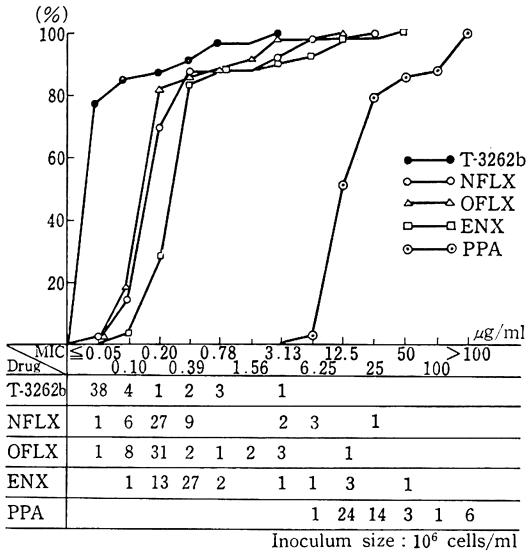


Fig. 6. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (49 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

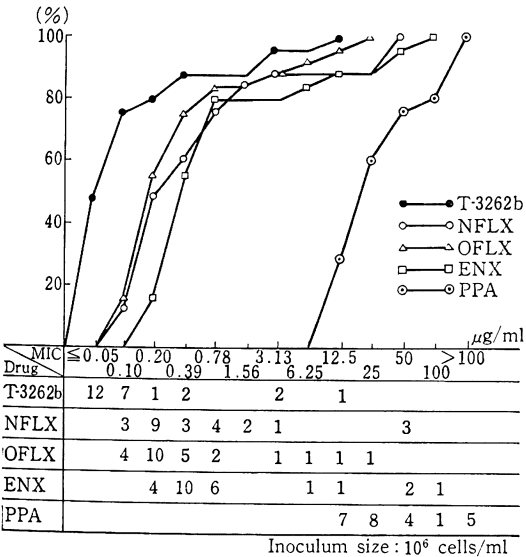


Fig. 7. Susceptibility of *Enterobacter cloacae* (25 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

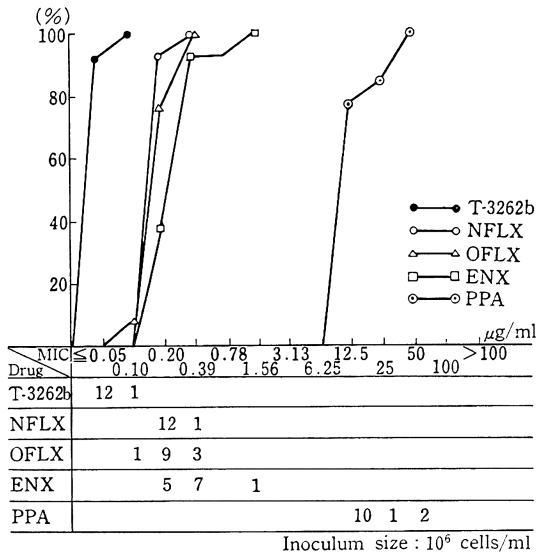


Fig. 8. Susceptibility of *Enterobacter aerogenes* (13 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

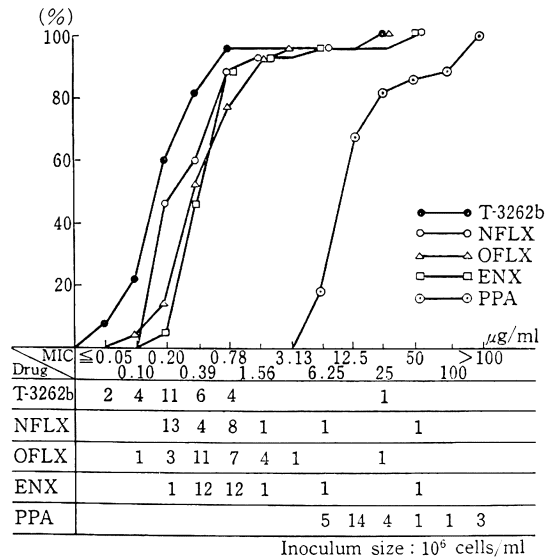


Fig. 9. Susceptibility of *Serratia marcescens* (28 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

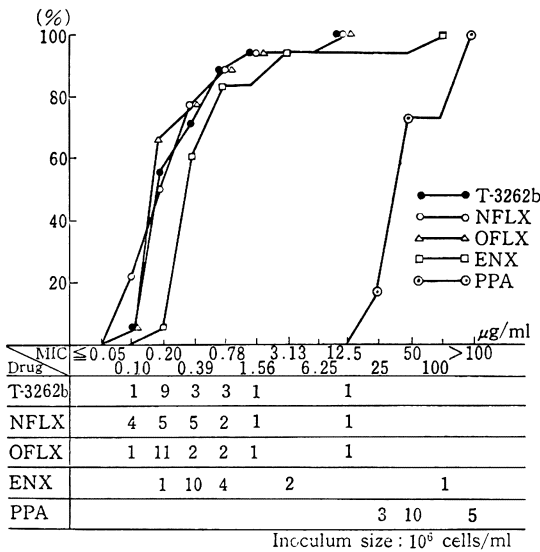


Fig. 10. Susceptibility of *Proteus mirabilis* (18 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

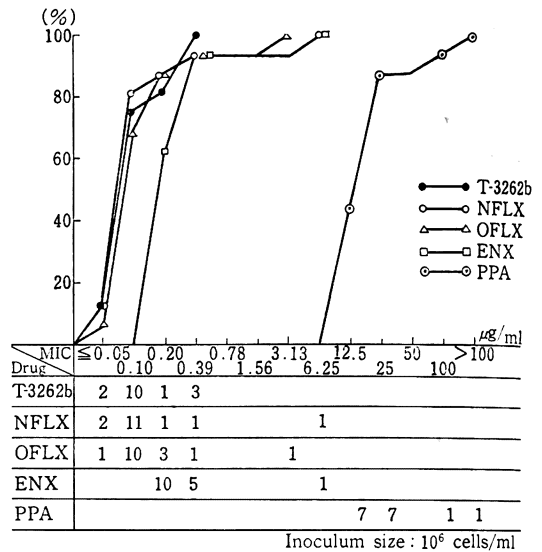


Fig. 11. Susceptibility of *Proteus vulgaris* (16 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

階, ENX より 5 段階, NFLX より 6 段階も優れ, PPA には認められない抗菌力であった。

E. coli 49 株では, Fig. 5 のように, T-3262 b は 44 株, 90% が 0.05 µg/ml 以下であり, 残りの 5 株も 0.39 ~ 0.78 µg/ml であった。これは OFLX, NFLX より 1 段階, ENX より 2 段階, PPA より 7 段階以上も優れた抗菌力であった。しかも, 1.56 µg/ml 以上のものが認められないといった優れたものであった。

K. pneumoniae 49 株では, Fig. 6 のように, T-3262 b は 38 株, 78% が 0.05 µg/ml 以下であり, 0.78 µg/ml 以下が 98% で, 残りの 1 株も 3.13 µg/ml であった。これは OFLX, NFLX より 2 段階, ENX より 3 段階, PPA より 8 段階も優れた抗菌力であった。

E. cloacae 25 株では, Fig. 7 のように, T-3262 b は 12 株, 48% が 0.05 µg/ml 以下で, 22 株, 88% が 0.39 µg/ml 以下であった。しかも, 残りの 2 株は 3.13 µg/ml, 1 株が 12.5 µg/ml であった。これは OFLX, NFLX より 2 段階, ENX より 3 段階, PPA より 8 段階優れた抗菌力であった。

E. aerogenes 13 株では, Fig. 8 のように, T-3262 b はすべて 0.10 µg/ml 以下で, しかも 92% が 0.05 µg/ml 以下であった。これは OFLX, NFLX, ENX より 2 段階, PPA より 8 段階優れた抗菌力であった。

S. marcescens 28 株では, Fig. 9 のように, T-3262 b は 27 株, 96% が 0.78 µg/ml 以下であり, その多くが

0.10 ~ 0.39 µg/ml で, 1 株が 25 µg/ml の耐性株であった。これは NFLX より 1 段階, OFLX, ENX より 2 段階, PPA より 6 段階優れた抗菌力であった。

P. mirabilis 18 株では, Fig. 10 のように, T-3262 b は 0.05 µg/ml 以下のものではなく, 17 株, 94% が 1.56 µg/ml 以下で, 1 株が 12.5 µg/ml であった。しかし, 半数の株は 0.20 µg/ml であった。これは NFLX, OFLX とほぼ同等のもので, ENX より 1 段階, PPA より 8 段階も優れた抗菌力であった。

P. vulgaris 16 株では, Fig. 11 のように, T-3262 b はすべて 0.39 µg/ml 以下で, 大部分が 0.10 µg/ml であった。これは NFLX, OFLX とほぼ同等の抗菌力であったが, 3.13 ~ 6.25 µg/ml といった株はなく, ENX より 1 段階, PPA よりも 7 段階優れたものであった。

M. morgani 2 株では, Table 2 のように, T-3262 b は 0.10 と 0.20 µg/ml であり, NFLX より 1 段階劣り, OFLX と ENX とほぼ同等であった。しかし, PPA より 7 段階優れていた。

Citrobacter spp. 27 株では, Fig. 12 のように, T-3262 b は 24 株, 89% が 0.20 µg/ml 以下であり, 3.13, 12.5, 25 µg/ml が各 1 株であった。これは NFLX より 1 段階, OFLX, ENX より 2 段階, PPA より 7 段階も優れた抗菌力であった。

Salmonella spp. 5 株では, Table 3 のように, T-

Table 2. Susceptibility of *Morganella morganii* (2 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA

| Drug | MIC | Inoculum size : 10 ⁶ cells/ml | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| | | ≤0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| T-3262 b | | | 1 | 1 | | | | | | | | | | |
| NFLX | | 2 | | | | | | | | | | | | |
| OFLX | | | 2 | | | | | | | | | | | |
| ENX | | | | 2 | | | | | | | | | | |
| PPA | | | | | | | | | | 2 | | | | |

3262 b は 4 株, 80% が 0.05 μg/ml 以下であり, 1 株が 0.39 μg/ml であった。これは OFLX, NFLX より 1 段階, ENX より 2 段階, PPA より 9 段階も優れた

抗菌力であった。

Shigella spp. 3 株では, Table 4 のように, T-3262 b は 2 株が 0.05 μg/ml 以下で, 1 株が 0.39 μg/ml であった。これは OFLX より 2 段階, ENX, NFLX より 3 段階, PPA より 8 段階も優れていた。

Aeromonas sp. の 1 株では, T-3262 b は 0.05 μg/ml 以下であり, NFLX, OFLX, ENX と同等で, PPA の 0.78 μg/ml より 4 段階優れていた。

P. aeruginosa 48 株では, Fig. 13 のように, T-3262 b はすべて 6.25 μg/ml 以下であり, 1.56 μg/ml 以下が 98%, 0.78 μg/ml 以下は 85% で, 多くが 0.20~0.38 μg/ml と優れた抗菌力であった。これは NFLX, OFLX, ENX より 2 段階優れたものであり, PPA にはない抗菌力であった。

その他の *Pseudomonas* 属 5 株では, Fig. 14 のように, T-3262 b はすべて 12.5 μg/ml 以下であり, 0.39 μg/ml 以下が 60% であった。これは OFLX, NFLX, ENX より 2~4 段階, PPA より 8 段階優れた抗菌力であった。

X. maltophilia 5 株では, Fig. 15 のように, T-3262 b はすべて 1.54 μg/ml 以下であった。これは OFLX より 2 段階, ENX より 3 段階, NFLX より 4 段階,

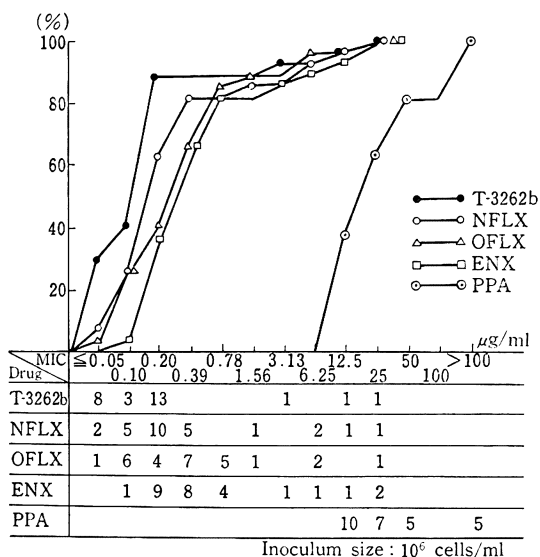


Fig. 12. Susceptibility of *Citrobacter* spp. (27 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

Table 3. Susceptibility of *Salmonella* spp. (5 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA

| Drug | MIC | Inoculum size : 10 ⁶ cells/ml | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| | | ≤0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| T-3262 b | | 4 | | | 1 | | | | | | | | | |
| NFLX | | | 3 | | 1 | | 1 | | | | | | | |
| OFLX | | | 4 | | | | 1 | | | | | | | |
| ENX | | | | 4 | | | | 1 | | | | | | |
| PPA | | | | | | | | | | 2 | 2 | | 1 | |

Table 4. Susceptibility of *Shigella* spp. (3 strains) to T-3262b, NFLX, OFLX, ENX and PPA

Inoculum size: 10^6 cells/ml

| MIC | ≤ 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
|---------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| Drug | | | | | | | | | | | | | |
| T-3262b | 2 | | | | 1 | | | | | | | | |
| NFLX | | | | 1 | 2 | | | | | | | | |
| OFLX | | | 2 | | 1 | | | | | | | | |
| ENX | | | | | 2 | | 1 | | | | | | |
| PPA | | | | | | | | | 1 | 1 | | | 1 |

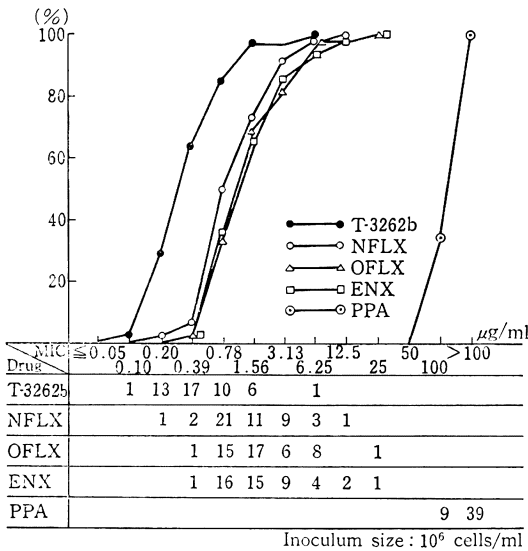


Fig. 13. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (48 strains) to T-3262b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

PPA より7段階優れていた。

ブドウ糖非醗酵菌の1株では、T-3262bは0.39 µg/mlであり、OFLXの3.13, ENXの6.25, NFLXの25, PPAの50 µg/mlより3~7段階優れていた。

2. T-3262の300 mg内服時の血清中濃度と尿中排泄健康成人男子3名にT-3262の300 mgを空腹時に内服させたときの血清中T-3262b濃度をbioassay法により測定した成績がTable 5である。個々に見てみると、2例では内服30分後から0.88, 0.49 µg/mlと比較的高い数値が得られ、1時間後には1.10, 0.88 µg/mlの最高値となり、その後は徐々に減少して、4時間後に0.63, 0.43 µg/mlとほぼ半減し、8時間後には0.37, 0.19 µg/mlと更に半減した。しかし、12時間後にもなお0.22, 0.10 µg/mlが認められた。他方、1例

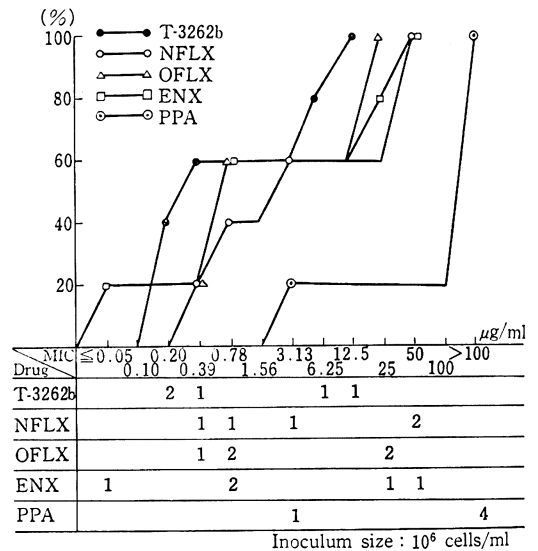


Fig. 14. Susceptibility of other *Pseudomonas* spp. (5 strains) to T-3262b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

は30分後から0.14 µg/mlの濃度が認められるものの、その後の上昇がよくなく、3時間後に0.60 µg/mlといった低い最高値となり、6時間後には0.34 µg/mlで、12時間後が0.13 µg/mlであった。これら3名の平均値を図示したのがFig. 16であるが、血清中T-3262b濃度は30分後から0.50 µg/mlで、1時間後に0.71 µg/mlのピーク値となり、その後は徐々に減少しはじめるものの、吸収の遅れた1例の影響で3時間後がやや高くなり、6時間後0.37 µg/ml、12時間後0.15 µg/mlであった。この血清中濃度は2時間後まではバラツキが大きいものの、3時間後は比較的揃った値であった。

これらの血清中濃度推移について、1lag time つきのone-compartment open modelによる薬動学的パラ

メーターを求めたものが Table 6 である。C_{max} は 0.48~1.12 μg/ml, T_{1/2} は 2.0~4.4 時間とバラツキがあったが、平均値は 0.83 μg/ml, 3.1 時間であった。また、AUC は 3.72~7.65, 平均 5.11 μg·h/ml であった。さらに、V/F が平均 268l と大きく、T-3262 b の組織移行性の良いことが推定できた。

このときの尿中 T-3262 b 濃度及び尿中排泄率をみたのが Table 7 である。尿中濃度は内服後 2 時間が 48~

103 μg/ml であり、その後は尿量の多いときに低濃度となったため、8 時間後までが 23~175 μg/ml, 8~12 時間後も 14~89 μg/ml であった。尿中排泄率は最初の 2 時間が 2~15% であり、その後の 2 時間毎が 3~13% で、8~12 時間は 2.1~2.7% であった。このときの累積尿中排泄率の平均値を図示したのが Fig. 17 である。12 時間後の平均累積尿中排泄率は 27.6% とやや低値であった。それでも排泄の良好な例では 46.2% であった。

3. 臨床効果と副作用

T-3262 を臨床応用した症例は Table 8 に示すように、肺炎 4 例、急性気管支炎 4 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、慢性気管支炎 2 例、急性咽頭炎 1 例の呼吸器感染症 13 例と、急性膀胱炎 4 例、急性腎盂腎炎 1 例、慢性腎盂腎炎 1 例の尿路感染症 6 例と、慢性大腸炎 1

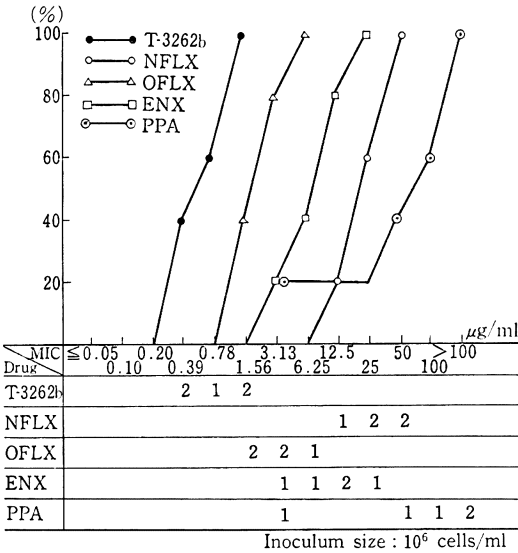


Fig. 15. Susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* (5 strains) to T-3262 b, NFLX, OFLX, ENX and PPA.

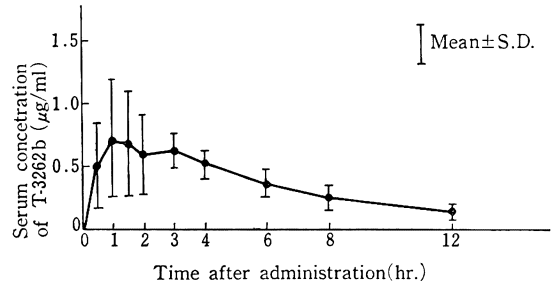


Fig. 16. Mean serum level of T-3262 b in 3 healthy volunteers after oral administration of 300 mg of T-3262.

Table 5. Serum levels of T-3262 after oral administration of 300mg

| Name | Age | Serum concentrations of T-3262 (μg/ml) | | | | | | | | | |
|-------|-----|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| | | 0h | 0.5h | 1h | 1.5h | 2h | 3h | 4h | 6h | 8h | 12h |
| M.O. | 40 | 0 | 0.14 | 0.16 | 0.20 | 0.26 | 0.60 | 0.48 | 0.34 | 0.24 | 0.13 |
| M.S. | 37 | 0 | 0.88 | 1.10 | 1.05 | 0.92 | 0.80 | 0.63 | 0.50 | 0.37 | 0.22 |
| J.K. | 33 | 0 | 0.49 | 0.88 | 0.74 | 0.60 | 0.47 | 0.43 | 0.26 | 0.19 | 0.10 |
| Mean | 0 | 0.50 | 0.71 | 0.66 | 0.59 | 0.62 | 0.51 | 0.37 | 0.27 | 0.15 | |
| ±S.D. | | ±0.37 | ±0.49 | ±0.43 | ±0.33 | ±0.17 | ±0.10 | ±0.12 | ±0.09 | ±0.06 | |

Table 6. Pharmacokinetic parameters of T-3262 in healthy volunteers

| Case | V/F (L) | Ka (h ⁻¹) | Kel (h ⁻¹) | T _{lag} (h) | C _{max} (μg/ml) | T _{max} (h) | AUC (μg·h/ml) | T _{1/2} (h) |
|-------|---------|-----------------------|------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|---------------|----------------------|
| M.O. | 230.8 | 0.350 | 0.350 | 0.77 | 0.48 | 3.63 | 3.72 | 2.0 |
| M.S. | 250.1 | 9.751 | 0.157 | 0.36 | 1.12 | 0.79 | 7.65 | 4.4 |
| J.K. | 323.0 | 24.599 | 0.234 | 0.47 | 0.89 | 0.66 | 3.97 | 3.0 |
| Mean | 268.0 | 11.567 | 0.247 | 0.53 | 0.83 | 1.69 | 5.11 | 3.1 |
| ±S.D. | ±48.6 | ±12.226 | ±0.097 | ±0.21 | ±0.32 | ±1.68 | ±2.20 | ±1.2 |

Table 7. Urinary excretions of T-3262 after oral administration of 300 mg

| Name | 0h | 0-2h | | | 2-4h | | | 4-6h | | | 6-8h | | | 8-12h | | | 0-12h |
|-------|----|------|-------|------|------|-------|------|------|------|------|------|-----|------|-------|-------|------|-------|
| | C | V | C | R | V | C | R | V | C | R | V | C | R | V | C | R | R |
| M.O. | 0 | 80 | 47.5 | 1.9 | 62 | 148 | 4.5 | 46 | 148 | 3.3 | 52 | 117 | 3.0 | 390 | 13.6 | 2.6 | 15.3 |
| M.S. | 0 | 283 | 103 | 14.3 | 201 | 130 | 12.8 | 124 | 175 | 10.6 | 118 | 111 | 6.4 | 48 | 88.8 | 2.1 | 46.2 |
| J.K. | 0 | 210 | 72.5 | 7.5 | 380 | 22.8 | 4.2 | 245 | 30.7 | 3.7 | 170 | 35 | 2.9 | 265 | 20.5 | 2.7 | 21.0 |
| Mean | 0 | 191 | 74.3 | 7.9 | 214 | 100.3 | 7.2 | 138 | 118 | 5.9 | 113 | 88 | 4.1 | 234 | 41.0 | 2.5 | 27.6 |
| ±S.D. | | ±103 | ±27.8 | ±6.2 | ±159 | ±67.7 | ±4.9 | ±100 | ±77 | ±4.1 | ±59 | ±46 | ±2.0 | ±173 | ±41.6 | ±0.3 | ±16.4 |

V: Urine volume (ml), C: Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$), R: Urinary excretion rate (%)

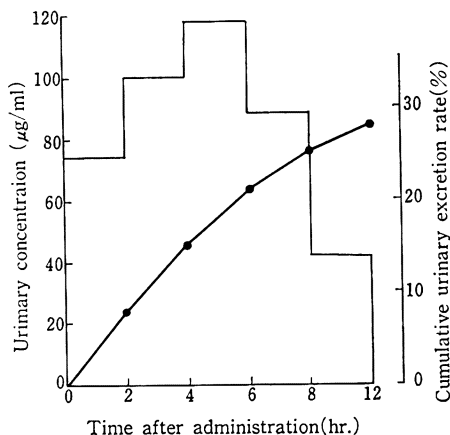


Fig. 17. Mean urinary concentrations and cumulative urinary excretion rates of T-3262 b in 3 healthy volunteers after oral administration of 300 mg of T-3262.

例, 皮膚化膿症 1 例の総計 21 例であった。症例は 21 歳から 80 歳までの男子 11 例, 女子 10 例であった。これらの症例の多くが何らかの基礎疾患を有しており, 感染症の誘因, 難治性要因となっているものであった。

起炎菌の明らかにできたのは, 呼吸器感染症では *S. pneumoniae*, グラム陽性球菌, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* と *Klebsiella* と多種類であったが, 各 1 例にすぎず, 10 例は正常菌叢が検査のできなかつたものであった。尿路感染症では急性の 3 例が *E. coli* で, 慢性の 1 例が *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* の複数菌によるものであった。しかし, 2 例は培養陰性であった。その他の感染症の 2 例では起炎菌が明らかでなかった。

T-3262 の使用量は 1 日 0.3~0.9g, 分 2~3, 2~92 日間の投与であったが, 多くが 1 日 0.45~0.6g の投与であった。その総投与量は 1.2~55.2g であった。

臨床効果は, 肺炎の 4 例では有効 2 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例で, 有効率は 67% であり, 急性及び慢性気管支炎の急性増悪例の 6 例では有効 5 例, やや有効 1 例

で, 有効率は 83% と高く, 慢性気管支炎の 2 例では有効 1 例, やや有効 1 例で, 有効率 50% であった。また, 急性咽頭炎の 1 例は有効であった。そこで, 呼吸器感染症 13 例の有効率は 75% であった。一方, 急性膀胱炎の 4 例はすべて著効で, 腎盂腎炎の 2 例はいずれも有効であった。すなわち, 尿路感染症の 6 例の有効率は 100% であった。さらに, 慢性大腸炎と皮膚化膿症の 2 例も有効であった。T-3262 使用例 21 例全体での有効率をみると, 著効 4 例, 有効 13 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例となり, 有効率は 85% であった。

起炎菌別臨床効果をみると, *S. aureus* と思われるグラム陽性球菌による肺炎例では T-3262 の使用量が 1 日 0.3g と少なかったことも関係して無効であった。また, *S. pneumoniae* とウィルス感染の合併と考えられた気管支炎例はやや有効にとどまった。*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Klebsiella* による気管支炎例では有効であった。さらに, *E. coli* による尿路感染症では著効で, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* などによる尿路感染症では有効であった。

細菌学的効果を呼吸器感染症についてみると, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *Klebsiella* は消失したが, *S. aureus* は菌減少にとどまり, グラム陽性球菌は残存した。尿路感染症では, *E. coli* はすべて消失したが, 複雑性慢性尿路感染症例の *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* は残存し, *K. pneumoniae* の重複感染が認められた。

副作用として, 動悸, 脱力感と上腹部痛, 下痢が 1 例ずつに認められ, 出現率は 14.3% であった。また, T-3262 使用前後の臨床検査値の変動は Table 9 にみられるように, GOT 上昇が 1 例に認められ, その出現率は 4.8% であった。

III. 考察

新しく開発された 3 個のフッ素原子をもったナフチリジン誘導体のピリドンカルボン酸系抗菌薬である T-3262 について, 基礎的, 臨床的検討を行った。T-3262 はパラトルエンスルホン酸塩として製剤化されており,

Table 8-1. Clinical results of cases treated with T-3262

| No. | Case | Age | Sex | Diagnosis | Underlying disease | Causative organisms | Dose of T-3262 (g X days) | Chemical effect | Bacteriological effect | Side effect |
|-----|------|-----|-----|------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|------------------------|-------------|
| 1 | T.O. | 62 | M | Pneumonia | Postop. of gastric cancer | G (+) cocci | 0.3 X 7 | Poor | Persisted | - |
| 2 | Y.Y. | 80 | M | Pneumonia | Bronchiectasis | Unknown | 0.45 X 7 | Good | Unknown | - |
| 3 | T.I. | 60 | F | Pneumonia | Autoimmune hepatitis (Liver cirrhosis) | Normal flora | 0.6 X 11 | Good | Unknown | - |
| 4 | K.S. | 55 | F | Pneumonia | Hypertension | Normal flora (Mycoplasma) | 0.6 X 2 | Unknown | Unknown | Palpitation |
| 5 | M.S. | 59 | F | Acute bronchitis | Evans' disease Thrombophlebitis | - | 0.6 X 18 | Good | Unknown | - |
| 6 | K.A. | 69 | M | Acute bronchitis | Diabetes mellitus Gout, Chr. hepatitis Gastric ulcer | - | 0.6 X 7 | Good | Unknown | - |
| 7 | T.N. | 21 | F | Acute bronchitis | - | Normal flora | 0.9 X 5 | Good | Unknown | - |
| 8 | T.T. | 36 | M | Acute bronchitis | - | <i>S. pneumoniae</i> (Viral infection) | 0.9 X 7 | Fair | Eradicated | - |
| 9 | Y.M. | 32 | M | Acute exacerbation of chronic bronchitis | Bronchial asthma | <i>Haemophilus influenzae</i> | 0.6 X 32 | Good | Eradicated | - |
| 10 | T.Y. | 67 | F | Acute exacerbation of chronic bronchitis | Hashimoto's disease Hypertension | <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Klebsiella</i> | 0.6 X 29 | Good | Eradicated | - |
| 11 | Y.M. | 79 | M | Chronic bronchitis | Pneumoconiosis | Normal flora | 0.3 X 14 | Good | Unknown | - |

Table 8-2. Clinical results of cases treated with T-3262

| No. | Case | Age | Sex | Diagnosis | Underlying disease | Causative organisms | Dose of T-3262 (g×days) | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect |
|-----|------|-----|-----|------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 12 | Y.A. | 72 | M | Chronic bronchitis | Rheumatoid arthritis, Pulmonary fibrosis | Normal flora | 0.6 × 92 | Fair | Unknown | Diarrhea |
| 13 | Y.O. | 31 | F | Acute pharyngitis | Systemic lupus erythematosus, Hypertension | — | 0.6 × 31 | Good | Unknown | Upper abdominal pain Feeling weakness |
| 14 | A.S. | 41 | F | Acute cystitis | Diabetes mellitus | <i>Escherichia coli</i> | 0.45 × 7 | Excellent | Eradicated | — |
| 15 | S.H. | 50 | F | Acute cystitis | Systemic lupus erythematosus | <i>Escherichia coli</i> | 0.45 × 5 | Excellent | Eradicated | — |
| 16 | K.M. | 58 | M | Acute cystitis | — | Unknown | 0.6 × 4 | Excellent | Unknown | — |
| 17 | S.Y. | 62 | F | Acute cystitis | Sleepless | <i>Escherichia coli</i> | 0.45 × 7 | Excellent | Eradicated | — |
| 18 | T.O. | 71 | M | Acute pyelonephritis | Sclerotic heart disease, Emphysema | Unknown | 0.45 × 17 | Good | Eradicated | — |
| 19 | G.R. | 78 | M | Chronic pyelonephritis | Metastasis of colon cancer | ¹⁾ <i>Enterobacter cloacae</i> ²⁾ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ³⁾ <i>Enterococcus faecalis</i> | 0.45 × 47 | Good | 1) Persisted 2),3) Eradicated Super infection (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) | — |
| 20 | K.T. | 22 | M | Chronic colitis | — | — | 0.6 × 57 0.3 × 14 | Good | Unknown | — |
| 21 | S.W. | 60 | F | Pyoderma | Progressive systemic sclerosis Hypertension | — | 0.45 × 18 | Good | Eradicated | — |

Table 9-1. Laboratory findings of cases treated with T-3262

| No. | Case | Age | Sex | Hemanalysis | | | | | | | CRP | ESR (1h/2h) | Liver function | | | | | | | Renal function | | | | | | | Urinalysis | |
|-----|------|-----|-----|-------------|-----|------|--------|----|----|------|-------|----------------|----------------|-----|------|-----|---------------|------|-------|----------------|-----|-----|-----|-----|-------|----|------------|--|
| | | | | Hb | RBC | Ht | WBC | N | E | Th | | | GOT | GPT | ALP | LDH | γ -GTP | Chol | T.Bil | BUN | Cr | Na | K | Cl | P. | S. | | |
| 1 | T.O. | 62 | M | 12.1 | 374 | 36.7 | 10,200 | 68 | 0 | 48.0 | 3+ | | 20 | 11 | 5.9* | 477 | 10 | 152 | 0.5 | 4 | 0.7 | 126 | 4.0 | 98 | - | - | | |
| | | | | 12.6 | 396 | 38.7 | 12,400 | 59 | 0 | 52.9 | 2+ | | 26 | 11 | 7.1* | 547 | 11 | 177 | 0.4 | 5 | 0.6 | 140 | 3.9 | 103 | - | - | | |
| 2 | Y.Y. | 80 | M | 11.8 | 396 | 35.4 | 8,300 | 67 | 1 | 34.6 | - | 14/ | 13 | 13 | 8.1* | 175 | 7 | 122 | 0.4 | 17 | 0.8 | 140 | 3.8 | 110 | - | - | | |
| 3 | T.I. | 60 | F | 15.9 | 477 | 46.2 | 14,000 | 66 | 0 | 16.4 | - | 8/21 | 36 | 53 | 86 | 329 | 50 | 313 | 0.5 | 9 | 0.6 | 141 | 3.6 | 100 | - | - | | |
| | | | | 14.8 | 456 | 44.7 | 12,200 | 78 | 0 | 14.4 | - | 8/24 | 35 | 50 | 72 | 306 | 56 | 315 | 0.5 | 9 | 0.7 | 139 | 4.2 | 103 | - | - | | |
| 4 | K.S. | 55 | F | 13.8 | 477 | 42.3 | 7,900 | 64 | 5 | 24.7 | 1+ | | 36 | 50 | 98 | 234 | 40 | 247 | 0.3 | 18 | 0.8 | 141 | 3.8 | 103 | - | - | | |
| | | | | 13.5 | 457 | 40.2 | 9,600 | | | 31.7 | 1+ | | 32 | 31 | 98 | 237 | 48 | 206 | 0.3 | 15 | 0.7 | 142 | | 103 | - | - | | |
| 5 | M.S. | 59 | F | 10.6 | 355 | 32.0 | 7,100 | 66 | 1 | 11.8 | \pm | 151/157 | 40 | 56 | 137 | 267 | 21 | 315 | 0.4 | 21 | 0.8 | 141 | 3.3 | 105 | # | # | | |
| | | | | 10.5 | 341 | 31.5 | 8,700 | 79 | 0 | 8.1 | 1+ | 106/110 | 34 | 31 | 175 | 288 | 22 | 346 | 0.3 | 19 | 0.8 | 143 | 3.3 | 106 | - | - | | |
| 6 | K.A. | 69 | M | 10.8 | 346 | 31.0 | 12,100 | 87 | 0 | 15.7 | - | 8/20 | 52 | 52 | 55 | 156 | 59 | 144 | 0.4 | 50 | 2.7 | | | | - | - | | |
| | | | | 11.0 | 330 | 31.4 | 7,200 | 71 | 2 | 16.4 | - | 30/76 | 34 | 46 | 64 | 150 | 67 | 148 | 0.5 | 48 | 2.5 | | | | - | - | | |
| 7 | T.N. | 21 | F | 13.2 | 446 | 39.1 | 10,100 | 54 | 1 | 30.0 | 3+ | 4/11 | 17 | 9 | 70 | 169 | 8 | 145 | 0.3 | 8 | 0.7 | 141 | 3.8 | 104 | - | - | | |
| | | | | 14.0 | 463 | 40.1 | 6,500 | 43 | 6 | 34.5 | 1+ | 4/9 | 17 | 12 | 83 | 149 | 12 | 169 | 0.4 | 13 | 0.9 | 140 | 4.1 | 103 | - | - | | |
| 8 | T.T. | 36 | M | 14.1 | 430 | 39.7 | 7,300 | 49 | 13 | 21.5 | 1+ | 11/31 | 27 | 29 | 103 | 234 | 25 | 158 | 0.6 | 16 | 0.9 | 146 | 4.2 | 100 | - | - | | |
| | | | | 13.9 | 456 | 39.7 | 6,500 | 44 | 8 | 22.1 | - | 4/15 | 16 | 20 | 100 | 197 | 23 | 128 | 0.6 | 17 | 1.2 | 145 | 3.6 | 104 | - | - | | |
| 9 | Y.M. | 32 | M | 14.7 | 508 | 42.5 | 6,800 | 81 | 0 | 23.7 | 5+ | 23/10 | 19 | 15 | 84 | 230 | 14 | 199 | 0.6 | 12 | 0.8 | 136 | 3.9 | 99 | - | - | | |
| | | | | 15.2 | 491 | 43.4 | 5,100 | 34 | 0 | 17.1 | - | 1/4 | 36 | 30 | 62 | 217 | 16 | 227 | 0.8 | 13 | 0.9 | 141 | 3.7 | 101 | - | - | | |
| 10 | T.Y. | 67 | F | 13.5 | 430 | 39.4 | 10,800 | 87 | 2 | 21.4 | 4+ | 35/78 | 29 | 22 | 94 | 202 | 48 | 167 | 0.4 | 17 | 0.8 | 142 | 3.1 | 98 | \pm | - | | |
| | | | | 12.6 | 428 | 39.6 | 9,000 | 89 | 1 | 18.9 | 4+ | 24/61 | 24 | 16 | 80 | 193 | 35 | 198 | 0.4 | 18 | 0.9 | 142 | 3.1 | 99 | - | - | | |
| 11 | Y.M. | 79 | M | 13.1 | 406 | 39.8 | 5,900 | 72 | 0 | 20.2 | 1+ | 58/ | 18 | 8 | 5.7* | 232 | 11 | 143 | 0.5 | 13 | 1.1 | | | | - | - | | |
| | | | | 13.4 | 401 | 39.7 | 4,800 | 54 | 4 | 17.9 | 1+ | 32/70 | 22 | 10 | 5.7* | 245 | 10 | 145 | 0.4 | 12 | 1.1 | | | | - | - | | |
| 12 | Y.A. | 72 | M | 14.2 | 433 | 41.5 | 7,700 | 57 | 4 | 23.3 | - | | 29 | 25 | 167 | 243 | 47 | 197 | 0.4 | 17 | 1.0 | 141 | 3.8 | 105 | \pm | - | | |
| | | | | 14.8 | 423 | 43.2 | 11,000 | 55 | 2 | 27.9 | \pm | | 32 | 35 | 132 | 256 | 99 | 241 | 0.3 | 16 | 0.9 | 145 | 4.7 | 105 | - | - | | |
| 13 | Y.O. | 31 | F | 9.7 | 383 | 30.6 | 9,600 | 85 | 0 | 15.4 | 1+ | 35/85 | 17 | 9 | 68 | 291 | 23 | 229 | 0.4 | 18 | 1.0 | 142 | 3.6 | 99 | - | - | | |
| | | | | 9.8 | 389 | 30.3 | 8,000 | 81 | 0 | 15.9 | - | 35/85 | 19 | 14 | 68 | 341 | 21 | 215 | 0.5 | 18 | 0.9 | 141 | 3.8 | 100 | - | - | | |
| 14 | A.S. | 41 | F | 11.1 | 346 | 34.6 | 4,700 | | | 20.8 | - | 4/13 | 12 | 10 | 49 | 197 | 2 | 155 | 0.6 | 14 | 0.8 | 141 | 3.9 | 107 | - | - | | |
| | | | | 10.7 | 382 | 33.8 | 3,900 | | | 23.5 | - | | 10 | 11 | 59 | 209 | 6 | 159 | 0.4 | 9 | 0.7 | 142 | 4.1 | 108 | - | - | | |
| 15 | S.H. | 50 | F | 13.1 | 448 | 39.2 | 4,600 | 43 | 0 | 23.4 | - | 37/83 | 20 | 15 | 112 | 186 | 9 | 264 | 0.4 | 17 | 1.0 | 143 | 4.1 | 103 | - | - | | |
| | | | | 12.8 | 441 | 38.8 | 5,100 | 36 | 0 | 23.3 | - | 16/37 | 23 | 17 | 113 | 195 | 17 | 214 | 0.6 | 19 | 0.8 | 143 | 4.0 | 105 | - | + | | |

* King-Armstrong Unit

Table 9-2. Laboratory findings of cases treated with T-3262

| No. | Case | Age | Sex | Hemanalysis | | | | | | ESR (1h/2h) | CRP | Liver function | | | | | | Renal function | | | | | | Urinalysis | | |
|-----|------|-----|-----|-------------|-----|------|--------|----|---|----------------|-----|----------------|-----|-----|------|-----|-------|----------------|-------|-----|-----|-----|-----|------------|----|----|
| | | | | Hb | RBC | Ht | WBC | N | E | | | Th | GOT | GPT | ALP | LDH | 7-GTP | Chol | T.Bil | BUN | Cr | Na | K | Cl | P. | S. |
| 16 | K.M. | 58 | M | 13.7 | 458 | 41.4 | 10,700 | | | 17.1 | 6+ | 30/77 | 15 | 27 | 73 | 161 | 31 | 199 | 1.3 | 14 | 1.3 | 144 | 3.2 | 103 | - | - |
| 17 | S.Y. | 62 | F | 11.8 | 388 | 36.3 | 10,400 | 58 | 1 | 23.4 | | 44/88 | 25 | 13 | 74 | 191 | 14 | 240 | 0.3 | 15 | 0.9 | 142 | 3.9 | 104 | - | - |
| 18 | T.O. | 71 | M | 11.4 | 377 | 33.1 | 13,700 | 79 | 0 | 41.2 | 4+ | 25/42 | 22 | 22 | 178 | 206 | 70 | 157 | 0.4 | 17 | 2.5 | 137 | 3.3 | 101 | # | - |
| 19 | G.R. | 78 | M | 10.3 | 337 | 32.0 | 4,900 | 95 | 0 | | 2+ | 40/85 | 12 | 45 | 6.9* | 417 | 28 | 124 | | 25 | 1.2 | 139 | 4.9 | 105 | # | - |
| 20 | K.T. | 22 | M | 15.1 | 505 | 45.0 | 13,800 | 83 | 2 | 21.4 | 1+ | 14/35 | 64 | 23 | 9.4* | 359 | 24 | 124 | | 22 | 0.9 | 143 | 3.6 | 107 | # | - |
| 21 | S.W. | 60 | F | 13.8 | 466 | 41.7 | 6,200 | 34 | 7 | 22.4 | - | | 17 | 16 | 80 | 148 | 15 | 225 | 0.5 | 16 | 1.1 | 141 | 4.0 | 102 | - | - |
| | | | | 13.0 | 424 | 38.0 | 7,600 | 87 | 0 | 22.1 | ± | 11/28 | 24 | 24 | 82 | 314 | 8 | 249 | 0.4 | 14 | 0.7 | 144 | 3.4 | 103 | + | - |
| | | | | 13.0 | 436 | 38.5 | 9,900 | 91 | 0 | 24.6 | 1+ | 12/30 | 19 | 16 | 78 | 280 | 7 | 227 | 0.4 | 12 | 0.9 | 144 | 3.6 | 104 | + | - |

* King-Armstrong Unit

活性体は T-3262 b であることから、抗菌力、血清中濃度などをみる場合には T-3262 b として区別した。また、T-3262 錠の 150 mg 錠中には T-3262 b が 102 mg 含有されることになる。

T-3262 b はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌活性を有しているといわれる¹⁾。われわれの検討した臨床分離菌に対する抗菌力をみてみると、MIC₉₀ は *S. aureus* 0.05, *E. faecalis* 0.78, *S. pneumoniae* 3.13, *E. coli* 0.05, *K. pneumoniae* 0.10, *E. cloacae* 0.20, *E. aerogenes* 0.05, *P. mirabilis* 0.78, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *Citrobacter* spp. 0.02, *Salmonella* spp. 0.05, *Shigella* spp. 0.39, *P. aeruginosa* 0.78, その他の *Pseudomonas* spp. 6.25, *X. maltophilia* 1.56 µg/ml であり、検討したすべての菌種に非常に優れたものであった。なかでも、*S. aureus* の 98% は 0.1, µg/ml であり、問題となっている MRSA にも優れた抗菌力があるといえる。しかし、*S. aureus* の 1 株のみが今回の検討で見出された唯一の 100 µg/ml 以上の耐性株であったことは、MRSA の中からニュー・キノロン耐性菌が出現しやすいという報告もあり²⁾、興味あるところである。また、ニュー・キノロン系薬が *S. pneumoniae* に対して比較的弱い、T-3262 b は比較的優れたものであった。グラム陰性菌では *P. aeruginosa* を含めた殆どの菌株が 0.20~0.78 µg/ml で発育阻止されたが、*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Citrobacter* spp., *P. cepacia* に 12.5~25 µg/ml の株が 1 株ずつ認められており、ニュー・キノロン系薬の多用に伴って増加する可能性があり、今後の薬剤感受性分布の動向に注意する必要がある。

これらの T-3262 b の抗菌力は同時に測定した NFLX, OFLX, ENX と比較すると 1~3 段階優れたものであったが、*Proteus* spp. のみには同等かやや劣るといった成績であった。また、PPA との比較では 7~9 段階も優れていた。これらの成績は全国集計でもほぼ同様のものとなっている。さらに、われわれの検討できなかった菌種についての成績をみると、*H. influenzae*, *B. catarrhalis* の大部分が 0.025 µg/ml 以下であり、*S. pyogenes* も 90% 以上が 0.39 µg/ml 以下であった。また、嫌気性菌の *B. fragilis*, *C. difficile* も大部分が 0.39~1.56 µg/ml と報告されており、優れた抗菌力が証明されている¹⁾。

T-3262 の吸収、排泄について、われわれは 300 mg の空腹時内服時のみを検討したが、3 名の平均値で C_{max} 0.83 µg/ml, T_{1/2} 3.1 時間, AUC 5.11 µg·h/ml であった。これを同一例で検討した成績と比較すると、

C_{max} が OFLX の約 1/3, ENX の約 2/3 と低値であったが NFLX とは大差なかった。また, $T_{1,2}$ は OFLX の 5.9 時間に及ばないものの, ENX の 3.6 時間, NFLX の 2.7 時間とは近似したものであった。そこで AUC は OFLX には及ばないものの, ENX にやや劣る程度で, NFLX より大きい値であった⁹⁾。

このときの 12 時間累積尿中排泄率は 27.6% と低率であり, OFLX, ENX より劣っていた。しかし, T-3262 b の持っている抗菌力を考えると, これらの薬剤に十分対抗できるものと考えられる。また, 胆汁中移行もよく, 大部分のものが糞便中に活性体のまま排泄されるといわれる⁹⁾。

ここで, T-3262 の吸収, 排泄に対する食事の影響が問題となるが, 食事によって血清中濃度が上昇し, 尿中排泄率が改善されるという成績が得られており, 臨床応用の場合に食後投与がすすめられている。

T-3262 の臨床応用は呼吸器感染症 13 例, 尿路感染症 6 例, 腸管感染症, 皮膚化膿症各 1 例の計 21 例に行った。T-3262 の使用量は 1 日 0.3~0.9g, 2~92 日間であったが, 臨床効果は著効 4 例, 有効 13 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例で, 有効率は 85% であった。疾患別では呼吸器感染症が 75% であったが, 尿路感染症やその他の感染症は 100% であった。全国集計の内科領域の成績でも, 呼吸器感染症全体で 80%, とくに上気道炎が 100% という成績が出ており, われわれと大体近似した成績といえた。また, 尿路感染症 92%, 腸管感染症 96% という成績も妥当なものと考えられ

た⁹⁾。

起炎菌別臨床効果では, われわれの成績ではグラム陽性球菌によるものが悪かったが, 全国集計によると *P. aeruginosa* によるものが 45% と低率のほかは, 多くが 80% 以上の有効率であった。細菌学的効果は, われわれのところでは *S. aureus* での消失率が悪かったが, 全国的には混合感染とともに *S. pneumoniae* によるものが低率となっている⁹⁾。

副作用として, われわれの症例では動悸, 脱力感と上腹部痛, 下痢が 1 例ずつ認められ, 出現率は 14.3% とやや高率であったが, 中止する程のものは 1 例にすぎなかった。また, 臨床検査値異常として GOT 上昇が 1 例に認められたが, ごく軽度のものであった。全国集計による副作用の出現率は 2.9% と低率で, その主なものは消化器症状で, めまいは 4 件, 0.1% と少ないものであったが, 注意深く観察する必要のあるものであろう。臨床検査値異常としては GOT 上昇, GPT 上昇がその主なものであるが, 頻度は高くはないといえる⁹⁾。いずれにしても, T-3262 は呼吸器感染症をはじめとした内科領域の感染症に有用な薬剤といえる。

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) 紺野昌俊: 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会特別講演。東京, 1987
- 3) 澤江義郎ほか: 第 35 回日本化学療法学会西日本支部総会発表。鹿児島, 1987

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON T-3262

YOSHIRO SAWAE, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU,

KOJI TAKAGI, AKIRA SUGA and YOSHIYUKI NIHO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of
Health Sciences, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We performed laboratory and clinical studies on T-3262, a new pyridone-carboxylic acid derivative, with the following results.

1. Antimicrobial activity

The MICs of T-3262 base against various clinical isolates were: 0.05 $\mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus*, 0.78 against *Enterococcus faecalis*, 3.13 against *Streptococcus pneumoniae*, 0.05 against *Escherichia coli*, 0.10 against *Klebsiella pneumoniae*, 0.20 against *Enterobacter cloacae*, 0.05 against *Enterobacter aerogenes*, 0.39 against *Serratia marcescens*, 0.78 against *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* and *Citrobacter* spp., 0.05 against *Salmonella* spp., 0.39 against *Shigella* spp., 0.78 against *Pseudomonas aeruginosa*, 6.25 against other *Pseudomonas* spp. and 1.56 against *Xanthomonas maltophilia*. The drug was 1-4 times more active than ofloxacin, norfloxacin and enoxacin.

2. Serum level and urinary excretion

The serum concentration of T-3262 base was measured in 3 healthy volunteers, given 300 mg of T-3262 orally in a fasting state. Mean C_{max} ; 0.83 $\mu\text{g/ml}$, mean $T_{1/2}$; 3.1 h, and mean AUC; 5.11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ were calculated using a one-compartment open model. The mean 12-h cumulative urinary excretion rate was 27.6%.

3. Clinical efficacy

Five patients with pneumonia, 8 with bronchitis, 1 with pharyngitis, 4 with cystitis, 2 with pyelonephritis, 1 with colitis and 1 with pyoderma, were treated with T-3262 at a daily dose of 0.3~0.9 g for 2~92 days. Clinical response was excellent in 4, good in 13, fair in 2, poor in 1 and unknown in 1 patient. The clinical efficacy rate was 85%. Adverse reactions were palpitation, upper abdominal pain, feeling of weakness and diarrhea in one patient each. GOT elevation was seen in one patient.