尿道炎、子宮頸管炎に対する T-3262 の基礎的、臨床的検討

斉 藤 功・吉 田 雅 彦 東京共済病院泌尿器科*

横 沢 光 博・小 野 一 徳・山 ロ 景 子・高橋久美子 東京共済病院臨床検査科微生物検査室

> 宮 村 隆 宫村医院泌尿器科

浜 屋 修 ハマヤ皮膚科泌尿器科医院

子 興 扇屋ビル皮膚泌尿器科診療所

本 降 山本医院泌尿器科

卓三 立 足立医院泌尿器科

男子尿道炎 101 例(淋菌性 50 例,非淋菌性 51 例),子宮頸管炎 5 例に対し,新合成抗菌剤 T-3262 を使用, 基礎的, 臨床的検討を行い以下の知見を得た。

- 1. 抗菌力
- 1) 淋菌: 臨床分離保存株 54 株の淋菌に対する T-3262 の MIC は ≦0.003~0.025 μg/ml に 分布,β-lactamase 産生株 (PPNG),non-PPNG いずれに対しても優れていた。
- 2) Chlamydia trachomatis: クラミジア 5 株に対する T-3262 の MIC は, 0.025~0.05 μg/ ml に分布, 他のキノロン剤と比べる~4管優れていた。

2. 臨床成績

男子淋菌性尿道炎 (GU) 50 例に対して、T-3262 300 mg (150 mg, 2錠) の単回投与群と、1 日 300 mg (1回 150 mg, 1日2回) 3~7日間の連続投与群に分けて検討した。薬効判定基準 による判定では、300 mg 単回投与群で3日後、7日後、それぞれ 100% 有効以上であり、1日 300 mg 3~7 日間投与群では3日後95.2%,7日後100%が有効以上であった。

非淋菌性尿道炎 (NGU) 51 例 (クラミジア性 29 例, 非クラミジア性 22 例), 子宮頸管炎 (NGC) 5 例に対しては、T-3262 を1日 300 mg 4~21 日間投与した。薬効判定基準による臨床効果の判 定では、クラミジア性尿道炎に対して7日後94.4%、14日後100%が有効以上であり、非クラミ ジア性尿道炎に対しては 7 日後 70.6%, 14 日後 100% が有効以上であった。NGC 5 例は主治医 判定で3例有効, 2例やや有効であった。

自・他覚的副作用については 106 例中 1 例 (0.9%) に、発赤、発疹、浮腫等のアレルギー性反 応をみた。

Key words: 尿道炎, T-3262, 基礎的検討, 臨床的検討

行と共に性行為を原因とする尿道炎の増加が注目されて

近年,Sexually Transmitted Diseases (STD) の流 いる。この STD 性尿道炎の病原微生物として淋菌,タ ラミジアの2菌種があり、この両者に有効な治療法の確

$$\begin{array}{c|c} F \\ \hline F \\ \hline N \\ \hline N \\ \hline N \\ \hline \end{array} \\ \begin{array}{c} N \\ \hline N \\ \hline \end{array} \\ \begin{array}{c} N \\ \hline \end{array} \\ \begin{array}{c} O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} O \\ \end{array} \\$$

Fig. 1. Chemical structure of T-3262.

立が期待されている。

T-3262 は新しく合成された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤で 1,8-ナフチリジン環の 1,7 位にそれぞれ2,4-ジフルオロフェニル 基及び 3-アミノピロリジニル基を有している (Fig. 1)。

T-3262 は経口投与した場合,空腹時服用より食後服用の血中濃度が高く,主として尿中へ排泄される。また,各組織への移行も良好でありり,尿路・性器感染症への適応が期待されている。今回表記6施設で研究会を組織して本剤を,男子尿道炎101例,子宮頸管炎5例に使用し,淋菌性,及びクラミジア性尿道炎を中心に,基酸的,臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 細菌学的検討

1) 淋菌:東京共済病院の臨床分離保存株 54 株に対し T-3262, ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), amoxicillin (AMPC), minocycline (MINO), spectinomycin (SPCM) の 7 剤に対する MIC を測定すると共に、今回の治験例からの分離株についても測定した。 β -lactamase 活性の測定はディスク法(Ce-finese:BBL)によって行った。

2) Chlamydia trachomatis: 男子非淋菌性尿道炎(NGU) より分離した上記徴生物検査室保存 C. trachomatis 5 株につき T-3262, OFLX, ciprofloxacin (CPFX), MINO, erythromycin (EM) の5 剤に対する MIC を以下の方法により測定した。

単層培養³した McCoy 細胞にクラミジア株を 10⁴ Inclusion Forming Units (IFU) 接種, 遠心吸着 (4000 rpm, 60分)後, 被験薬剤をそれぞれ加え, 35℃, 48 時間培養後ギムザ染色し, 封入体形成の有無を暗視野で観察し, 封入体を阻止する最小薬剤濃度を MIC とした。

2. 臨床的検討

1) 淋菌性尿道炎 (GU): 昭和 61 年 12 月より 62 年 5月までの間に、表記泌尿器科を受診した GU 50 例を対象とした。その患者背景は、年齢 19 歳から 60 歳で、20 歳代と 30 歳代が 38 例 (76.0%) であった。潜伏期間は 3~20 日で平均 7.5 日であった。感染源は Soapland girl 22 例 (44.0%) と最も多く、次いで Friend

Table 1. Background of gonococcal urethritis

No. of patients		50	
	16~19	2	
	20~29	18	
1 ()	30~39	20	
Age (years)	40~49	7	
	50~59	2	
	60~69	1	
Incubation period	Mean	7.5	
(days)	Range	3~20	
	Prostitute	Hostess	5
		Soap-land	22
Source of infection		Others	9
	Friend		12
	Unknown		2

12 例(24.0%) であった (Table 1)。

投与方法は、T-3262 を 1 回 300 mg (150 mg, 2 錠) 単回投与群と、1 回 150 mg 1 日 2 回 3 \sim 7 日間連続投 与群の 2 群に分け、その臨床効果、安全性及び有用性を 検討した。

淋菌の診断は尿道分泌物のグラム染色 で多核 白血球 (PMNL) 内にグラム 陰性 双球菌 を確認 し、Thayer-Martin 培地により淋菌培養を行った。また、Enzyme immunoassay (EIA) による抗原検出法 (Gonozyme: G-ZYM) で抗原確認も併せて行い、測定値 0.500 (cut off 値) 以下を陰性とした。クラミジアの検出は Chlamydiazyme 法により同定, Ureaplasma urealyticum の培養も併せて行った。

2) 非淋菌性尿道炎 (NGU) 及び子宮頸管炎 (NGC): 昭和62年3月より6月までの間, 表記泌尿器科を受診した NGU 患者51 例と NGC 患者5例を対象とした。その患者背景は、年齢18 歳から62 歳で、GU と同じく、20~30 歳代が37例(66.1%)と最も多く、潜伏期間は2~60日で平均16.0日であった。感染源はFriend18例(32.1%)と最も多く、感染源不明が14例(25.0%)あった(Table 2)。投与方法は、T-3262 を1回150 mg 1日2回4~21日間連続投与した。

NGU の診断は尿道分泌物を認めるか、あるいは主訴で尿道分泌物を訴えるも、初診時排尿等の関係で尿道分泌物は認めなかったが、塗洙標本中 PMNL を 5/hpf ($\times 1000$)以上認めたものとした。クラミジア、ウレアプラズマ培養の他疑わしい患者は淋菌の培養も併用した。

NGC の診断は、パートナーに淋菌もしくはクラミジアの感染が判明している女性で、何等かの自・他覚症状を訴えている場合とした。

3) 主治医判定

Table 2.	Background of	non-gonococcal	urethritis
	and cervicitis		

	,		
No. of patients	Male	51	
Tvo. or patients	Female	5	
		(Male)	(Female)
	16~19	5	
	20~29	16	4
Age (years)	30~39	16	1
	40~49	11	
	50~59	2	
	60~69	1	
Incubation period	Mean	16.0	
(days)	Range	2~60	
	Prostitute	Hostess	5
		Soap-land	9
Source of infection		Others	8
Source of infection	Friend		18
	Partner		2
	Unknown		14

投与終了時に、自覚症状の推移、尿道分泌物の性状・量や病原微生物(淋菌、クラミジアなど)の推移などの臨床症状を総合して「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

4) 効果判定:

① 淋菌性尿道炎

UTI 研究会淋菌性尿道炎委員会の GU 薬効判定基準に準じて行った。判定は、尿道分泌物中の淋菌、分泌物の性状、塗珠標本上の多核白血球 (PMNL) および初尿 (V B_1) 中白血球の推移を指標とした。尿道分泌物および PMNL はそれぞれ以下の如く判定した。

尿道分泌物:

: 自然排泄がある

十: しごくと多量の排泄がある

+:しごくと小量の排泄がある

ー:全くなし

PMNL:

4:30/hpf 以上認められる

3:10~29/hpf 認められる

2:5~9/hpf 認められる

1:1~4/hpf 認められる

0:全く認められない

効果判定日は投与3日後(3~4 日)および7日後(6~8日)とし、その基準を次のように定めた。

著効:淋菌,尿道分泌物の消失をみたもの (PMNL または VB_1 中の白血球も消失)。

有効: 淋菌、尿道分泌物の消失をみたが、PMNL または VB_1 中の白血球は改善にとどまったもの。

無効:淋菌が存続したもの。

なお、治療 7~14 日後、淋菌は認めないが、尿道分泌 物あるいは PMNL (≥5/hpf) の残る場合、Postgonococcal urethritis (PGU) と定めた。

② C. trachomatis 性尿道炎及び子宮頸管炎: GU 同様, UTI 研究会のクラミジア・トラコマーティス性非淋菌性尿道炎に対する薬効判定基準に従い以下の3段階に判定した。なお、効果判定日は投与7日後(6~8日) および14日後(12~16日) とした。

著効:C. trachomatis 消失,肉眼的及び検鏡的に分泌物消失(スメア中白血球も消失または <5/hpf)をみたもの。

有効: C. trachomatis 消失, 肉眼的に分泌物消失するも検鏡で分泌物残存(スメア中白血球または VB_1 中白血球 $\geq 5/\text{hpf}$)したもの。

無効:微生物が残存したもの。

③ 非クラミジア性尿道炎及び子宮頸管炎:UTI研究会のNGU薬効判定基準に従い以下の3段階に判定した。なお、効果判定日は投与7日後(6~8日)および14日後(12~16日)とした。

著効:肉眼的及び検鏡的に分泌物消失(スメア中白血球も消失または <5/hpf) をみたもの。

有効: 肉眼的に分泌物及び検鏡で分泌物 (スメア中白 血球または VB,中白血球) が改善したもの。

無効: 肉眼的に分泌物及び検鏡で分泌物 (スメア中白 血球または VB₁ 中白血球) が不変のもの。

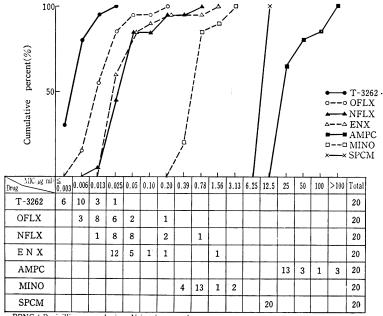
5) 安全性

本剤投与後,新たに出現した自・他覚的症状について調査を行い、副作用についての検討を行った。

II. 成 績

1. 細菌学的検討

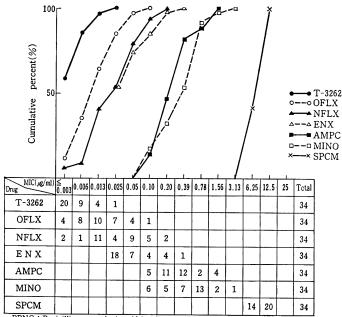
1) 淋菌:臨床分離保存株 54 株中の PPNG は 20 株で、non-PPNG 34 株であった。PPNG に対する各薬剤の MIC 分布を Fig. 2 に、non-PPNG に対する MIC 分布を Fig. 3 に示す。T-3262 の MIC は、PPNG、non-PPNG ともに $\leq 0.003 \sim 0.025 \, \mu g/ml$ に分布し、両者で差がなく、 β -lactamase に対し安定な結果を得た。また、PPNG と non-PPNG に対する他のキノロン剤の MIC はそれぞれ、OFLX $0.006 \sim 0.20 \, \mu g/ml$ 、 $\leq 0.003 \sim 0.10 \, \mu g/ml$ 、NFLX $0.013 \sim 0.78 \, \mu g/ml$ 、 $\leq 0.003 \sim 0.20 \, \mu g/ml$ 、ENX $0.025 \sim 1.56 \, \mu g/ml$ 、 $0.025 \sim 0.39 \, \mu g/ml$ といずれも、PPNG と non-PPNG で1 ~ 2 管程度差があるものの、 β -lactamase に対し比較的安定な結果を示した。その他の薬剤では、MINOがPPNG に対し $0.39 \sim 3.13 \, \mu g/ml$ 、non-PPNG に対し $0.10 \sim 3.13 \, \mu g/ml$ 、SPCM がそれぞれ $12.5 \, \mu g/ml$,



PPNG: Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae OFLX: ofloxacin NFLX: norfloxacin AMPC: amoxicillin MINO: minocycline SPCM: spectinomycin

ENX : enoxacin

Fig. 2. Sensitivity distribution of clinically isolated Neisseria gonorrhoeae PPNG 20 strains 106 cells/ml.



PPNG: Penicillinase-producing Neisseria gonorrhoeae
OFLX: ofloxacin AMPC: amoxicillin
NFLX: norfloxacin MINO: minocycline SPCM: spectinomycin

Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolated Neisseria gonorrhoeae non-PPNG 34 strains 106 cells/ml.

n=5 104 CELL/cover slip

									11 0 10	CI 0/00	ver sip
MIC(µg/ml) Drug	<0.0125	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
T-3262			1	4							
OFLX						1	4				
CPFX							2	3			
MINO	5										
EM					9	2					

Table 3. Susceptibility distribution of clinically isolated Chlamydia trachomatis

OFLX: ofloxacin

MINO: minocycline

CPFX: ciprofloxacin

EM : erythromycin

6.25 \sim 12.5 μ g/ml に分布した。AMPC の PPNG に対する MIC は,non-PPNG の MIC 0.10 \sim 3.13 μ g/ml より大きくいずれも 25 μ g/ml 以上であった。

2) $C. trachomatis: クラミジアに対する MIC は MINO が5株共 <0.013 <math>\mu$ g/ml と最も優れ、T-3262は 0.025 \sim 0.05 μ g/ml,他剤は各々、OFLX 0.20 \sim 0.39 μ g/ml、CPFX 0.39 \sim 0.78 μ g/ml、EM 0.10 \sim 0.20 μ g/ml に分布していた(Table 3)。

2. 臨床的検討

1) 淋菌性尿道炎:

GU 50 例のうち 4 例は Neisseria gonorrhoeae と C. trachomatis との混合感染であった。また U. urealyticum との混合感染も 11 例に認められた(Table 4-1~4-3)。治療前全例に 膿性分泌物を 認め, 3 日後分泌物の残った症例は 8 例で, 膿性分泌物が 1 例, 漿性分泌物が 7 例であった。また N. gonorrhoeae は染色, 培養では全例消失したがゴノザイムでは 1 例陽性であった。 6 例は cut off 値 (0.500) に近い偽陽性を示した。 7 日後の判定では follow できた 28 例中 C. trachomatis と合併した 1 例を除き全例分泌物は消失した。

主治医判定を Table 5 に示す。300 mg 単回投与群 22 例では、 著効 15 例 (68.2%)、 有効 7 例 (31.8%) と全例が有効以上であった。また、300 mg (分 2) 連続投与群 28 例では、 著効 23 例 (82.1%)、 有効 3 例 (10.7%)、 やや有効 2 例 (7.1%) で、 有効率は 92.9% であった。

薬効判定基準による判定を Table 6,7 に示す。22 例の 300 mg単回投与群のうち、3 日後 14 例が判定でき、著効 11 例 (78.6%), 有効 3 例 (21.4%), 有効率は 100%であった。7 日後 follow できた 13 例では、著効 11 例 (84.6%), 有効 2 例 (15.4%) で、有効率は 100%であった。また、28 例の 300 mg (分 2) 連続投与群では、3 日後判定できた 21 例中、著効 13 例 (61.9%), 有効 7 例 (33.3%) で、有効率 95.2% であった。7 日

後判定では、follow した 15 例全例著効であった。

尿道分泌物の治療推移とスミア中の PMNL は, 1例 (Case No.8) を除き、いずれも3日後より7日後に改善率が良くなっていた。Case No.8 の症例は C. trachomatis 混合感染例で、7日後も尿道分泌物を認め、明らかに Postgonococcal urethritis (PGU) に移行した。

2) 非淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎:

NUG 51 例のうち、治療前に尿道分泌物を認めた症例は47 例 (92.2%) で、その性状は膿性 7 例、漿性 40 例であった (Table 8)。また4 例 (7.8%) は肉眼的に分泌物を認めなかった。クラミジアを分離した症例は29 例 (56.9%) あり、7 日後 follow 出来た 18 例中17 例 (94.4%) が消失、14 日後 follow 出来た 11 例は全例消失した。クラミジアを分離した29 例について7 日、14 日後 follow 出来た症例の臨床経過を見てみると (Fig. 4)、尿道分泌物の消失率は、7 日後 16/18、88.9%、14 日後 11/11、100% であり、スミア中の PMNL あるいは VB」中の白血球の改善率は、7 日後 13/18、72.2%、14 日後 8/11、72.7% に認められた。

また、同様に非クラミジア性 23 例についてみてみると、尿道分泌物の消失率は、7日後 9/15、60.0%、14日後 8/8、100% であり、スミア中の PMNL あるいは VB_1 中の白血球の改善率は、7日後 10/17、58.8%、14日後 7/8、87.5% であった。

主治医判定は Table 9 に示すようにクラミジア性 26/29, 89.7%, 非クラミジア性 18/22, 81.8% の有効率であった。

薬効判定基準による判定を、クラミジア性と非クラミジア性とに分けて Table 10, 11 に示す。クラミジア性 29 例のうち7日判定できた症例は18 例で、著効12 例 (66.7%), 有効5 例 (27.8%), 無効1 例 (5.5%) で、有効率は94.4% であった。14 日判定できた症例は11 例で、著効8 例 (72.7%), 有効3 例 (27.3%) で、有効率は100%であった。同様に、非クラミジア性23 例で

3262
Ţ
=
Wit
5
ě
rea
نډ
itis
=
ret
Ξ
a
S
ŏ
gonog
ğ
ö
7.
na
Ξ
sn
=
Ę.
Ξ
J
<u>-</u> ;
4
ple
ਫ
\vdash

						Table 4-1.	Clinical	summar	Table 4-1. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with T-3262	sal urethrit	is treated	with T-326	25				
350				Dose	Dan of	V	Neisseria gonorrhocae	construo	zae	1,00	-11	[caqtor]]	PMNI *	WRC*	Clinical e	Clinical evaluation	Side
No.	Name	Age	Sex	(mg×time ×days)	observation	Gram-stain G-ZYM		Culture	$MIC \\ (\mu g/ml: 10^6)$	chomatis	U. mea- lyticum	discharge	in smear	in VB ₁	Doctor	3 days 7 days	effects
					0	+		+	≤0.003	1	- 1	#	4	8	;		:
Η	S. K	09	Z	300×1×1	7	1 1		1 1		1 -1	1 1	1 1	m 0	ი 2	Excellent	Good	i
					0	+		+	≥0.003	ı	+	#	4	3		Excellent	
2	N.S.	46	Z	$300 \times 1 \times 1$	3	ı		1		- 1	1	1	1	П	Excellent	:	1
					7	1		ı		I		ı	1	1		Excellent	
					0	+		+	0.013	Ī	ı	‡	4	3		Good	
3	Н.Н.	23	Z	$300 \times 1 \times 1$	-	+		ı		ı	ı	+	3	8	Cood		1
					4	I		ı		ı	I	+	3	2			
					0	+	>2.000	+	≥ 0.003	ı	1	‡	4	4			
7	>	37	Σ	$300 \times 1 \times 1$	7	1	ł	1		1	I		-	0	Good		1
•	:	<u> </u>	!		. 11	1	ı	1		I		1	0	0		Excellent	
					0	+	>2.000	+	≥0.003	1	1	+	4	3		Good	
ĸ	U.M.	37	×	$300 \times 1 \times 1$	c	1	1	1		1	-1	+	က	2	Good		I
					7	1	ı	ı		1	ı	ı	-			Excellent	
					0	+	>2.000	+	0.006	Trans.	- 1	+	4	က		Excellent	
9	S. Z.	33	Σ	$300 \times 1 \times 1$	4	1	- 1	-1		1	1 :	ı	0	0	Excellent		1
					0	+	>2.000	1		I	+	#	4	4		Excellent	
7	I.Y.	31	Z	$300 \times 1 \times 1$	4	1	1	į		- 1	+	ı	0	0	Good		1
					7	1	ı	Ì		ı	+	ı	0	-		Excellent	
					0	+	>2.000	+	0.006	+	.+	+	4	4		Excellent	
90	z	21	×	$300 \times 1 \times 1$	3	1	1	I	(PPNG)	: 1	1	1	0		Excellent		(1170)
					2	ı	ı	1		·+	ı	+	-	က		Cood	(100)
					0	+	>2.000	ı		1	1	+	4	1			
Ċ	٠	=	Σ	300 × 1 × 1	9	ı	ı	ı		ı	I	ı	0	0	Excellent		ı
,	:	;	:		>								•	'		Excellent	
G-2 PM	G-ZYM: Gonozyme PMNL: Polymorph	Sonozy	/mc orpho	G-ZYM : Gonozyme PMNL : Polymorphonuclear leukocy	te	VB ₁ : Voiding bladder 1 PGU: Post gonococcal urethritis	g bladder	r 1 I urethrii	*	* 4 : ≥30/hpf 3 : 10~29/hpf	2 : 5 1 : 1	$5 \sim 9 / \text{hpf}$ $1 \sim 4 / \text{hpf}$	0 : 0 /hpf	/hpf			

Table 4-2. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with T-3262

				4		\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	n cincoin	, Janouro							Clinical execution	noitenten	
رعده		-			Day of	Ŋ	iveisseria gonormoede	conorrnoc	an	C tra-	-Dour 11	[[rethral	PMNI.	WRC	Cillical e	valuation	Side
	Name	Age	Sex	(mg×time ×days)		Gram-stain G-ZYM Culture	G-ZYM	Culture	MIC (µg/ml: 10 ⁶)	chomatis	byticum	discharge	in smear	in VB ₁	Doctor	3 days	effects
10	T.Y.	19	M	300×1×1	3	+ 1	>2.000	1 1		1 1	+	‡ 1	4 0	4 0	Excellent	Excellent	1
11	I.M.	20	Z	$300 \times 1 \times 1$	0 4	+ 1	>2.000	+ 1	0.013	+ !	+ 1	+ 1	4 0	0 2	Excellent	Excellent	ı
12	s. s.	26	×	300×1×1	2 2 0	+ 1 1	>2.000	1 1		1 1	1 1	‡ + 1	4 6	3	Good		1
┼					0	+	>2.000	+	900.0	1	+	+	4			Good	
13	Y. S.	35	Σ	300×1×1	7	1 i	1 1	1 1		1 1	1 1	1 1	2		Excellent	Excellent	1
14	M. K.	33	Z	300×1×1	9	+ 1	>2.000	+ 1	≤0.003	1 1	1 1	‡ I	1	4	Excellent	Excellent	1
15	Y.M.	28	Σ	300×1×1	0 4 11	+ 1 1	>2.000	1 1		I I	1 1	‡	1 0	1 0	Excellent	Excellent	1
16	S. K.	38	Z	300×1×1	0 7	+ 1	>2.000	1 1		1 1	1 1	‡	4 1	4 1	Excellent	Excellent	1
17	T.T.	29	Z	300×1×1	0 8 8	+ 1 1	>2.000	+ 1 1	≤0.003	1 1 1	1 1	‡ 1 1	4 0	4 0 0	Excellent	Excellent Excellent	ı
18	M. N.	36	M	300×1×1	3	+	>2.000	+ 1 1	≤0.003	1 1 1	1 +	‡	4 1 0	0	Excellent	Excellent Excellent	1
G-Z PM	G-ZYM: Gonozyme PMNL: Polymorph	Gonoz Polym	yme	G-ZYM: Gonozyme PMNL: Polymorphonuclear leukocyt	l o	VB, : Voiding bladder 1	bladder	1 * 4	: ≥30/hpf : 10~29/hpf	2 : 1	5 ~ 9 /hpf 1 ~ 4 /hpf	0:0	0 : 0 /hpf				

Table 4-3. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with T-3262

					Dose		<	Neisseria gonorrhoeae	conorrhoe	ae			1, 1,	110000	.Cam	Clinical evaluation	valuation	, F:3
T.Y. 29 M 300x1x1 0 0 + >2.000 + \$\infty\$ \$\infty\$ \$\infty\$ M 300x1x1 0 0 + >2.000 + \$\infty\$ \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 33 M 300x1x1 5 0 + >2.000 + \$\infty\$ \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 33 M 300x1x1 5 0 + >2.000 + \$\infty\$ \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 5 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 6 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 + \$\infty\$ M.H. 26 M 300x1x1 7 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	No.					observation		G-ZYM	Culture	MIC (μg/ml : 10 ⁶)	chomatis	U. med- lyticum	discharge	in smear	w BC in VB ₁	Doctor	3 days 7 days	effects
S. 1. 40 M 300×11×1 3 + >2.000 - + + 4 4 4 4 Excellent W. H. 33 M 300×11×1 3 + >2.000 + ≤0.003 - + 4 4 4 4 Excellent E. K. 25 M 300×1×1 5 - - - + 4 4 4 4 4 4 Cool E. K. 25 M 300×1×1 0 + > 0.013 - - - - 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 6.004 -	٥	€	0,0	>	300 × 1 × 1	0 -	+ 1	>2.000		≤0.003	I	1	‡ +	4 %	3	Poob		allerov
S. 1. 40 M 300×1×1 0 + >≥2.000 - - + 4 6 6 4 52.000 + ≤0.003 -	61	:	67	E	1 < 1 < 0000	4							-	,	>			(4 mm
S. I. 40 M 300×1×1 3 - - - - - 1 0 Excellent Lange W. H. 33 M. 300×1×1 5 - - - - - + 4 4 4 4 Good - <t< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0</td><td>+</td><td>>2.000</td><td></td><td></td><td>ı</td><td>I</td><td>+</td><td>4</td><td>4</td><td></td><td>Excellent</td><td></td></t<>						0	+	>2.000			ı	I	+	4	4		Excellent	
W.H. 33 M. 300×1×1 5 - - - - - - - - + 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 6 7	20	S. I.		Z	$300 \times 1 \times 1$	က	1	1	1		1		I	H	0	Excellent		1
W. H. 33 M 300 × 1 × 1 5						0	+	>2.000	+	≤0.003	1	1	#	4	4			
E. K. 25 M 300×1×1 0 + >2.000 + 0.013	21	W. H.	33	Z	$300 \times 1 \times 1$	2	I	1	ı		1		+	က	4	Good		1
E. K. 25 M 300×1×1 7 + + 4 4 4 4						∞	1	1	1		l	ı	1	0	0		Excellent	
E. K. 25 M 300×1×1 7						0	+	>2.000	+	0.013	I	1	‡	4	4			
M.M. 26 M 150×2×3 3 + + + 0.025 - + 4 3 S. E. 41 M 150×2×7 7 + + + + - - + 4 3 I. K. O. 36 M 150×2×7 7 - - - + 4 3 Excellent I. K. O. 36 M 150×2×7 4 - - - + 4 3 Excellent K. O. 36 M 150×2×7 4 - - - + 4 3 Excellent M. A. 41 M 150×2×7 4 - - - + 4 3 Excellent M. A. 41 M 150×2×7 4 - - - + + 4 3 Excellent M. A. 41 M 150×2×7 4 - - - + + - - - + +	22	Е. К.	52	Z	$300 \times 1 \times 1$	7	1	l	1		1	1	1	0	0	Excellent	=	1
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$																	Excellent	
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$						0	+		+	0.025	1	ı	#	4	က		Excellent	
S.E. 41 M $150 \times 2 \times 7$ 7 + + ≤ 0.003 + + 4 3 Excellent-1. K. 0. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 7 + + 1 1 1 Excellent-1. Y. 0. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 3 + + 0 0 0 Excellent-2.000 + ≤ 0.003 + + + 0 0 0 Excellent-2.000 + ≤ 0.003 + + + 3 4 Scellent-2.000 + ≤ 0.003 - + + + + 3 4 Excellent-2.000 + ≤ 0.003 + + 3 4 3 4 Excellent-2.000 + ≤ 0.003 + + 3 4 3 4 Excellent-2.000 + ≤ 0.003 + + 3 4 3 4 Excellent-2.000 + ≤ 0.003 + + 3 4 5 ≤ 0.003 + + 3 4 5 ≤ 0.003 + + 0 0 0 Excellent-3.000 0 0 0 Excellent-3.000	23	M.M.	56	Z	$150 \times 2 \times 3$	က	1		ı		ı	1	ı	0	1	Excellent		I
S.E. 41 M $150 \times 2 \times 7$ 0 + + $\times 0.003$ $\times 0.003$ $\times 0.003$ 1 1 1 Excellent like $1.0.003$ 1 1 1 1 Excellent like $1.0.003$ - 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1																		
S.E. 41 M 150×2×7 7 —						0	+		+	≤0.003	1	1	#	4	3			
J. K. 30 M $150 \times 2 \times .7$ 3 - - - + + + + 2 3 Excellent - K. O. 36 M $150 \times 2 \times .7$ 4 - - - + + 2 3 Excellent - K. O. 36 M $150 \times 2 \times .7$ 4 - - - + 4 3 Excellent - N. A. 41 M $150 \times 2 \times .7$ 3 - - - + 1 1 Excellent - 2YM : Gonozyme VB ₁ : Voiding bladder 1 * 4 2 5×9 /hpf 0	24	S.E.	41	Z	$150 \times 2 \times 7$	7	1		1		ı	1	I	-	-	Excellent	7.00 Hank	l
J. K. 30 M $150 \times 2 \times 7$ 3 - - - - + 4 2 3 Excellent - K. O. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 4 - - - + - 0 0 0 - - - + 4 3 Excellent - K. O. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 4 - - - + 1 1 Excellent - N. A. 41 M $150 \times 2 \times 7$ 3 - - - + 1 1 Excellent - 2YM : Gonozyme 7 - - - - + 1 1 1 Excellent - 2YM : Polymorphonuclear leukocyte 3 - 0.503 - + - - - - 0																	Excellent	
J. K. 30 M $150 \times 2 \times .7$ 3 - - - - - - - 0 + 2 3 Excellent K. O. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 4 - - - + 4 3 Excellent N. A. 41 M $150 \times 2 \times 7$ 3 - - - + 1 1 Excellent 2YM : Gonozyme VB; : Voiding bladder 1 • - - + 3 - 0 0 - - 0						0	+	>2.000			1	1	+	7	2		Cood	
K.O. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 4 + + 0 0 0	25	J. K.	30	Σ	$150 \times 2 \times .7$	က	١	1	1		1		+	2	က	Excellent	:	1
K. O. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 4 + ≤ 0.003 + ≤ 0.003 + - + 1 1 Excellent - + 1 $1.0 \times 2 \times 7$ 4 + 1 $1.0 \times 2 \times 7$ 8 Excellent + 1 $1.0 \times 2 \times 7$ 8 Excellent - $1.0 \times 2 \times 7$ 8 Excellent - $1.0 \times 2 \times 7$ 8 $1.0 \times 2 \times 7$ 9 $1.0 \times 2 \times 7$						7	ı	ı	1		+	ı	i	0	0		Excellent	
K.O. 36 M $150 \times 2 \times 7$ 4 - - - - - + 1 1 Excellent N.A. 41 M $150 \times 2 \times 7$ 3 - 0.503 - - - + 3 4 N.A. 41 M $150 \times 2 \times 7$ 3 - 0.503 - - - 0 0 0 Excellent 2YM: Gonozyme VB; Voiding bladder 1 * 4 : \geq 30/hpf 2 : 5 \sigma 9/hpf 0 : 0 /hpf 0 : 0 /hpf INL : Polymorphonuclear leukocyte						0	+	>2.000		≤0.003	+	ı	+	4	က		Good	
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$	56	К.О.	36	Z		4	ı	1	1		ı	ı	+	-	-	Excellent		1
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$																		
						0	+	>2.000		≤0.003	1	Ī	+	က	4		Excellent	
ZYM: Gonozyme $VB_1: Voiding \ bladder \ 1 \bullet 4: \geq 30/hpf \ 2: 5 \sim 9/hpf \ 0: 0/hpf$ ANL: Polymorphonuclear leukocyte $3: 10 \sim 29/hpf \ 1: 1 \sim 4/hpf$	27	N. A.	41	Z	$150 \times 2 \times 7$	က	1	0.503		(PPNG)	ı		1	0	0	Excellent		1
$VB_1: Voiding \ bladder \ 1 \ \cdot \ 4: \ge 30/hpf \qquad 2: 5 \sim 9/hpf \qquad 0$ onuclear leukocyte $3: 10 \sim 29/hpf \qquad 1: 1 \sim 4/hpf$						7	ı	1			+	1	1	0	0		Excellent	
	G-2 PM	YM:C NL:F	Sonozy olymo	yme orpho	nuclear leuk		B ₁ : Voiding	bladder	•	l	2	5	0	0 /hpf				

Table 4-4. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with T-3262

						I able 4 4.	Cililical	Summan	Lable 4 4. Chilical Sullinal) of Rohococcal deculities deated with 1 2202	an meanin	is il calcu	WILLI 1 320	7				
0360				Dose	Jour of	V	Neisseria gonorrhocae	τοποιτλος	ас	4	II mean	Irothrol	PMMI •	WRC*	Clinical e	Clinical evaluation	Sido
No.	Name	Age	Sex	(mg×time ×days)	observation	Gram-stain G-ZYM		Culture	MIC (μg/ml: 10 ⁶)	chomatis	C. mca- lyticum		in smear	in VB ₁	Doctor	3 days 7 days	effects
58	н. к.	22	M	150×2×3	0 2	+ 1 -	>2.000	+	900.0		1.	‡ 1	7 1	4 0	Good		1
29	A. Y.	36	M	150×2×8	0 %	+ 1	>2.000	+ 1.	≤0.003	1 1	1 1	‡	0	4 0	Excellent	Excellent	I
30	I.R.	45	N	150×2×6	0	+ 1	>2.000	+ 1.	≤0.003	I I	1	+ 1	4 0	3	Excellent	Excellent	I
31	K. M.	34	M	150×2×3	3	+ 1	>2.000	1 1.		l +; ;		+ 1	0	3	Excellent	Excellent	Ī
32	0. I.	31	M	150×2×7	0 2 7	+ 1 1	>2.000	+ 1	0.006	1 1	I I	‡ +	т п.	1 1	Excellent	Excellent	1 -
33	О. Н.	39	M	150×2×7	0	+ !	>2.000	+, 1	900.0	I I ,	I	‡ I	4 &	4 1	Good	Good	ſ
34	S. R.	19	×	150×2×7	0 4	+ 1 1	>2.000	1 1 1		+ 1;1	+ 1	‡	4 0 0	8 0	Excellent	Excellent Excellent	1
35	M. K.	24	M	150×2×7	0 2 7	+ 1	>2.000	+ 1	0.006 (PPNG)	i I	1 1	‡	4 0	4 1 0	Excellent	Excellent	I
36	К. Ү.	28	Σ	150×2×3	3 0	+ 1	>2.000	+ !	≤0.003	1 1	1 1	‡ [0	0	Excellent	Excellent	1
9 5	G-ZYM: Gonozyme PMNL: Polymorph	jonoz olym	yme	G-ZYM : Gonozyme PMNL : Polymorphonuclear leukocyte		VB, : Voiding bladder 1	bladder	*	4 : ≥30/hpf 3 : 10~29/hpf	1	: 5 ~ 9 /hpf : 1 ~ 4 /hpf	jdч/0:0	/hpf				

Table 4-5. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with T-3262

						I able 4-5.	Clinical	summary	Table 4-5. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with 1-3262	al urethri	tis treated	with 1-32t	7.0				
926				Dose	Day of	N	Neisseria gonorrhocae	conorrhoc	ac	7	11	Trothrol	DMMI.	WEC	Clinical evaluation	valuation	S.S.
No.	Name	Age	Sex	ji .	observation	Gram-stain G-ZYM	С-2УМ	Culture	MIC (μg/ml : 10 ⁶)	c. tra- chomatis	U. urea- lyticum	Orethral discharge	in smear	in VB ₁	Doctor	3 days	effects
					0		>2.000	+	≤0.003	ı	+	#	4	4		Excellent	
37	I. J.	22	Z	$150 \times 2 \times 7$	က	ı	0.544	ı		1		ı	0	0	Excellent		I
					7	1	0.653	1			_	١	0	0		Excellent	
					0	+	>2.000	+	≤0.003	ı	ı	#	4	က		Excellent	
38	S.Y.	32	Z	$150 \times 2 \times 7$	4	I	0.555	1		I		ı	0	0	Excellent		I
					2	ı	ı			1		ı	0	0		Excellent	
					0	+	>2.000	+	900.0		ı	#	4	1		Excellent	
39	F. H.	53	Z	$150 \times 2 \times 7$	4	1	0.623	ı		ı		I	0	0	Excellent		ı
					2	ı	1	1		1	ı	ı	0	0		Excellent	
					0	+	>2.000	+	000	l	1	+	4	က		Excellent	
40	ΥK	32	Σ	150×2×4	4	ı	1	1	0.000	ı	I	ı	0	0	Excellent		ı
		}															
					0		>2.000	1		ĺ	1	#	4	4		Excellent	
41	Y. K.	35	Σ	$150 \times 2 \times 3$	3	ı	0.607	ı		ı	ı	ı	1	-	Good		ı
					0	+	>2.000	1		1	1	#	4				
. 42	C. I.	20	Σ	$150 \times 2 \times 5$	2	1	ı	ı		I	ı	ı	-	-	Excellent		1
					5	ı						1	0	7			
					0	+	1.978	+	0.013		ı	#	4			Good	
43	M.M.	53	Σ	$150 \times 2 \times 7$	8	1	1			I		ı	2	-	Excellent		1
					7	1						Ī	0	0		Excellent	
					0	+	>2.000	+	≤0.003	!	1	#	4				
44	S. H.	57	Z	$150 \times 2 \times 5$	2	ı	ı	[1		ı	-	-	Excellent		ı
					5	1						ı	0	1			
					0	+	>2.000	+	900.0	į	+	#	4			Excellent	
45	0. K.	31	Σ	$150 \times 2 \times 4$	2	ı		ı		1	1	+	2		Excellent		1
					4	I						I	0	0			
G-Z PMI	G-ZYM : Gonozyme PMNL : Polymorph	onozy,	/me orphor	G-ZYM; Gonozyme PMNL: Polymorphonuclear leukocyte		VB, : Voiding bladder 1	bladder	*	4 : ≥30/hpf 3 : 10~29/hpf		$5 \sim 9 / \text{hpf}$ $1 \sim 4 / \text{hpf}$	0	; 0 /hpf				
	!										•						

Table 4-6. Clinical summary of gonococcal urethritis treated with T-3262

0360				Dose	,	N	eisseria 1	Neisseria gonorrhoeae	eae				. INDAG	20M	Clinical e	Clinical evaluation	0.545
No.	Name	Age	Sex	Name Age Sex (mg×time xdavs)		observation Gram-stain G-ZYM Culture	G-ZYM	Culture		chomatis	U. med- lyticum	discharge	in smear	wbC in VB ₁	Doctor	3 days	effects
				(6 (30)					('01 · Im/8')							7 days	
					0	+	>2.000	+	≤0.003	ı	ı	‡	4			Poor	
46	J. H.	43		M $150 \times 2 \times 7$	4	+	>2.000	1		1	ı	+	2		Fair		1
					7	1	ı	1		1		ı	-	П		Excellent	
					0	+	>2.000	+	≤0.003	ı	ı	+	77	77		Good	
47	47 0.T.	23	M	$150 \times 2 \times 7$	က	1	1	1		1	1	+	2	_	Excellent		1
					7	ı	1	1		1	ı	1	1	0		Excellent	
					0	+	>2.000	+	≤0.003	1	1	‡	4	4		Good	
48	48 K.K.	21		$M 150 \times 2 \times 4$	4	ı	ı	ı		1		+	က	က	Fair		ı
					0	+	>2.000	+	900.0	ı	+	+	4	4		Good	
49	0.0	37		M 150×2×7	3	!	1	ı		I		+	က	1	Excellent		1
	,				7	ı	1	1		1	1	I	0	0		Excellent	
					0	+	>2.000	ı		1	1	#	4	4		Excellent	
20	s.s.	52	Z	M 150×2×7	4	1	1	ı		1		1	0	0	Excellent		1
					7	ı						1	0	0		Excellent	
3	G-ZYM: Gonozyme	zonoz	yme			VB, : Voiding bladder 1	bladder		* 4 : ≥30/hpf	2 :	: 5 ~ 9 /hpf		0 : 0 /hpf				
PN	1: JNI	olym	orpho	PMNL : Polymorphonuclear leukocyte	kocyte			.,	$3:10\sim29/hpf$	_	: $1 \sim 4 / hpf$						

Table 5. Clinical evaluation of gonococcal urethritis (Doctor)

					-		
		No. of		Clinical evaluation	valuation		Effectiveness rate
		patients	patients Excellent	Good	Fair	Poor	(%)
300 m admi	300 mg single-dose administration	22	15	7	0	0	22/22 (100 %)
150 m 3 ~ ′	150 mg twice a day, $3 \sim 7$ days administration	28	23	3	2	0	26/28 (92.9%)
	Total	50	38	10	2	0	48/50 (96.0%)

Table 6. Overall	clinical efficacy of T-3	262 in gonococcal urethritis
(300 mg	, p.o. single-dose admini	stration)

Item	Neisseria	Urethral	* PMNL in smear	Day of o	bservation
Evaluation	gonorrhoeae	discharge	and/or WBC in VB1	3	7
Excellent	-	_	_	11 (78.6%)	11 (84.6%)
Good		_	+	3 (21.4%)	2 (15.4%)
Poor	+			0	0
		To	otal	14	13

-: Eliminated (* <5/hpf)

 $PMNL: Polymorphonuclear\ leukocyte$

+: Unchanged

VB1 : Voiding bladder 1

Table 7. Overall clinical efficacy of T-3262 in gonococcal urethricis ($150\,\text{mg}\times2$, p.o. $3\sim7\,\text{days}$ administration)

Item	Neisseria	Urethral	* PMNL in smear	Day of o	bservation
Evaluation	gonorrhocae	discharge	and/or WBC in VB1	3	7
Excellent	-	_	-	13 (61.9%)	15 (100%)
Good	_	_	+	7 (33.3%)	0
Poor	+			1 (4.8%)	0
		To	otal	21	15

-: Eliminated (* <5/hpf)

PMNL: Polymorphonuclear leukocyte

+: Unchanged

VB1 : Voiding bladder 1

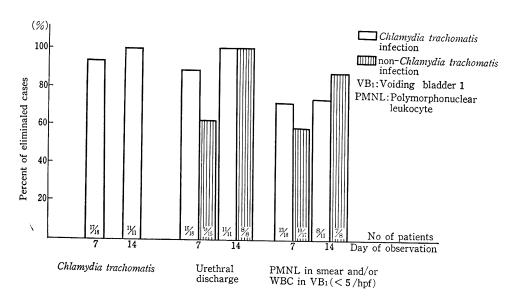


Fig. 4. Efficacy on Chlamydia trachomatis, urethral discharge and PMNL in smear of non-gonococcal urethritis.

Table 8-1. Clinical summary of non-gonococcal urethritis and cervicitis treated with T-3262

986				Dose	Day of		Don't of Day of Day of Theorem DAMIT • WED	[carport	DMMI *	WBC*	Clinical evaluation	valuation	96.5
No.	Name	Age	Sex	(mg×time×days)	observation	C. trachomatis	U. urealyticum	discharge	in smear	in VB ₁	Doctor	7 days	effects
												14days	
				-	0	+	1	+	က	2		Good	
21	T.Y.	19	Z	$150 \times 2 \times 14$	7	ı	1	ı	8	1	Good		1
					14	ı	ı	1	2	-		Cood	
					0 .	+	+	+	က	3		-	
52	К. S.	24	Z	$150 \times 2 \times 7$	7	I	1	ı	2	က	Good	C00d	1
					0	+	+	1	က	က		Good	
53	0.M.	54	Z	$150 \times 2 \times 14$	L-	I	ı	1	2	H	Poor		ı
					14	l	1	1	က	П		Good	
					0	+	ı	+	3	2			
24	T.H.	28	Z	$150 \times 2 \times 14$	14	ı	1	ı	0	П	Excellent		1
												Excellent	
					0	+	ı	ı	3	2		Excellent	
55	Y. S.	19	M	$150 \times 2 \times 7$	7	I	1	1	0	П	Excellent		1
					0	+	1	+	3	2			
26	Z. J.	27	M	$150 \times 2 \times 14$	14	I	ı	1	0	-	Excellent	:	ı
												Excellent	
					0	+	ı	+	8	3		Excellent	
22	N. K.	43	M	$150 \times 2 \times 7$	2	1	I	ı	-	7	Excellent		1
					0	+	+	+	က	7		Good	
28	K. K.	41	Z	$150 \times 2 \times 7$	7	1	1	1	7		Cood		1
					C	+		ı	5	c		:	
59	Ή	62	Σ	150×2×14	2	- (ı	1) -) - -	Excellent	Excellent	ı
		!			14	ı	.1	1	0			Excellent	
					0	1		+	3	2		Fycellent	
09	S.T.	19	Z	$150 \times 2 \times 7$	7	1	ı	1	П	г	Excellent		ı
PMNI	L: Polyr	norphor	nuclear	PMNL: Polymorphonuclear leukocyte • 4 : ≧	≥30/hpf	2:5~9/hpf	f ^ 0 : 0 /hpf						
VB_{i}	: Voidi	: Voiding bladder 1	lder 1	3	: 10~29/hpf								

Table 8-2. Clinical summary of non-gonococcal urethritis and cervicitis treated with T-3262

Urethral PMNL* WBC*	C. trachomatis U. urealyticum discharge i	+	Excellent - 0 1 Excellent - 0 1	- + 3 2 Poor	+		- + 3 2	1	+ + 3	- +	+	- + - 3	!		‡	- + 2 Cood -		*	- + 2 Excellent -	1	0 - + 3 1 Good	- 3 1 Good			+ + 3 2 2	0 1 + + 3 2 + + 0 1 Fair	0 1 Excellent + 3 2 Poor + 0 1 Fair		0 1 Excellent + 3 2 Poor + 0 1 Fair + + 2 4 Excellent 0 1 Excellent
								+																					
	-									+	-											_							
C. trachomatis (1	ı		ı	1	1	1 .	1	1	1	1	ı		1	ı		The state of the s	1	1	1		1	1:1	1:1	1 1 1 1	1 1 1 1 -	1:1 1 1 +	1:1 1 1 + 1
Day or	observation	0	7. 14	0	7	14	0	7	0	7	14	0	t	-	0	7		0	2	14	0		2	7 14	7 14 0	7 114 0	7 114	7 114 0 7	7 7 0 0 3 3 3 3
Dose	(mg×time×days)	(150 × 2 × 14	1	$150 \times 2 \times 14$			$150 \times 2 \times 7$		$150 \times 2 \times 14$			150 < 9 < 7	<		$150 \times 2 \times 7$			150×2×14	1		1	$150 \times 2 \times 14$	\sim	~	2 2	\circ \circ \circ	0 0	
	XeX	;	Z		Z			Z		Z			2	<u></u>		M			Σ			77	141	 1 _A	ī	Z Z	E E	Z Z	E Z Z
	Age		40		31			34		31				17		27			31	;		4	2	0.	5	28	288	78	28 28 40
;	Name	;	Μ. Υ.		I. S.			A. K.		Т. Н.			1	о. п.		W. A.	•		× ×	:		+	- I	N. I.	N. 1.	P. K.	. г. т. Р. К.	P. K.	
Case	No.		19		62			63		19			Ĺ	co		99			29	;		٠,	<u>-</u>	<u>~~~</u>	ŝ	80 69	69	69	69

Table 8-3. Clinical summary of non-gonococcal urethritis and cervicitis treated with T-3262

	lluation Side 7 days effects	14days		1	Excellent	1		Excellent			1		1		1		-	1		Excellent	1	Excellent		Excellent			
	Clinical evaluation 7 days	-		Excellent —	<u>ය</u>	Excellent -			Excellent		Excellent —		Excellent —		Excellent			Excellent —			Pood	ப	Excellent	<u> </u>	Good		
7076-1	WBC*	•	1	0	2	0	0		н		H		П		٦	0		1	1	4	0		1	2	1	1	
s treateu with	PMNL*		2	0	2	0	0	3	н	4	п	4	н	8	-		4	1		4	П	4		3			
and cervicius	Urethral	0	+	1	+	1	1	+	1	+	ı	+	ı	+	ı	1	+	ı	ı	‡	l	‡	ı	+	1	ı	
occai ureunrius	J. urealyticum		I	ı				+	I	ı	1			+	ı		ı	ı		ı	l	1	1				Jd4/0:0
abie 8-5. Cimical summary of non-gonococcal dreinfils and cervicius treated with 1-5202	C. trachomatis U. urealyticum		+	1	+	ı	I	1	1	+	1	ī	1	+	1		I	ı		ſ	ı	+	ı	1	ı	1	2:5~9/hpf
imicai summa	Day of observation		0	4	0	က	7	0	9	0	က	0	S	0	8	11	0	င	8	0	7	0	7	0	2	8	: ≥30/hpf
1 able o-5.	Dose (mg×time×davs)			$150 \times 2 \times 4$		$150 \times 2 \times 7$			150×2×6		150×2×10		150×2×5		$150 \times 2 \times 11$			$150 \times 2 \times 8$			$150 \times 2 \times 7$		$150 \times 2 \times 7$		$150 \times 2 \times 7$		PMNL: Polymorphonuclear leukocyte
	Sex			M		M			×		×		×		Σ			Z			Z		Σ		Σ		uclear 1
į.	Age			33		43			39		45		27		97			34			33		22		33		norphor
	Name			N. M.		s.s.			F. A.		M. Y.		К. Н.		F. H.			M. T.			К. І.		S. H.		0.6.		.: Polyn
	Case No.			17		7.2			73		17		75	!	9/			77			82		62		08		PMNL

Table 8-4. Clinical summary of non-gonococcal urethritis and cervicitis treated with T-3262

																				ŗ									
1	Side		1		1			1			ï			ı			I		1		ı			ľ			I		
raluation	7 days 14days	Poor	Excellent	Excellent	Fycellent	דארכווכווור	Excellent	1	Excellent	Excellent		Excellent	Excellent		Excellent			Fycollont	Execucia	Good		Good	Poor						
Clinical evaluation	Doctor		Excellent		Excellent			Excellent			Excellent			Excellent			Excellent		Excellent		Good			Good		•	Cood		
·	WBC. in VB ₁	3	п 0	4	г.	-	က	_	1	3	1	0	3	0	0	4	0	8	1	4	1	2	1	-		÷	0	0	
	PMNL* in smear	4	0	4		I	4	0	0	4	0	0	4	П	0	4	2	4	-	4	2	П	က	0		3	1	1	
	Urethral discharge	#	+ 1	幸	ı	1	+	ı	-	#	1	ı	幸	1	ı	+	1	‡	1	#	ı	1	+	+		+	ı	ı	
	U. urealyticum	1														1	ı	1	i	1	ı	ı	ı	1		+	ı	1) : 0 /hpf
	C. trachomatis U. urealyticum	+	+ 1	+	1	-	+	1	ı	+	1	ı	+	ı	ı	+	ı	+	ı	1	ı	I	1	1		+	I	I	$2:5 \sim 9 / hpf$ $1:1 \sim 4 / hpf$
,	Day of observation	0	7 14	0	7	12	0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	0	7	0	9	13	0	7		0	4	11	4 : ≥30/hpf 3 : 10~29/hpf
	Dose (mg×time×days)		$150 \times 2 \times 14$		$150 \times 2 \times 12$			$150 \times 2 \times 14$			$150 \times 2 \times 14$			$150 \times 2 \times 14$			$150 \times 2 \times 6$		$150 \times 2 \times 7$		$150 \times 2 \times 14$			$150 \times 2 \times 7$			$150 \times 2 \times 11$		PMNL: Polymorphonuclear leukocyte * 4 : $\geq 30/\text{hpf}$ VB, : Voiding bladder 1 3 : $10-29/\text{h}$
	Sex		Z		Z			Σ	-		M			Z			×		M		Z			Z	•		Σ		iclear l
	Age		37		31			43			37	,		36			35		55		32			46			18		orphone g bladd
	Name		I.M.		K. T.			K. T.			К. Н.			Υ. S.			s. Y.		N. K.		O. H.			I.S.			T.T.		: Polym
(Case No.		81		83			83			84	1		85			98		87		88			68			06		PMNL: Polymorphonuclea VB, : Voiding bladder 1

Table 8-5. Clinical summary of non-gonococcal urethritis

	le cts						1	1	1			1
	Side	1	'		1	1	1	1	1	I	1	
	Clinical evaluation 7 days	Good	000g		Excellent	Excellent	Excellent			Excellent		
	Clinical	Fair	Good	Excellent	Good	Good	Fair	Excellent	Good	Excellent	Fair	
T-3262	WBC*	e	0 1	0 3	0 0	2 0	2 1	0	4 2	2 0 0	4 0 0	
treated with	PMNL*	4 2 0	3 3 1	4 0	e 0	m 0 0	1 3 0	0	4 0	4 0 0	0 0 1	
and cervicitis	Urethral discharge	+ + 1	+ 1	+ 1	+ 1	+ 1	1 + 1	+ 1	+ 1	+ 1 1	+ 1 1	
occal urethritis	U. urealyticum	1 1 1	i I	+ 1	1 1	+ 1	+ +	1 1		+ 1 1	1) : 0 /hpf
Table 8-5. Clinical summary of non-gonococcal urethritis and cervicitis treated with T-3262	C. trachomatis U. urealylicum	+ 1 1	1 1	+ 1	1 1	1 I I	1 1	+ 1	+ 1	++1	+	$5 \sim 9 / \text{hpf}$ $1 \sim 4 / \text{hpf}$
linical summa	Day of observation	0 6	0 111	0	0 12	0 7	0	0 4	0 4	3	8 8	7/hpf 2 29/hpf 1
Table 8-5, C	Dose (mg×time×days)	150×2×14	150×2×7	150×2×12	150×2×14	150×2×14	150×2×7	150×2×7	150×2×4	150×2×7	150×2×8	ukocyte * 4 : ≥30/hpf 3 : 10~29/hpf
	Sex	M	M	M	M	M	×	Z	M	M	×	clear let er 1
	Age	25	27	26	43	33	20	41	19	20	27	orphonu g bladde
	Name	M. G.	N. H.	s. N.	T. S.	A. T.	н. к.	N. A.	К. А.	А. Н.	Y. S.	: Polymorphonuclea : Voiding bladder 1
	Case No.	16	92	93	76	95	96	97	86	7 66	100	PMNL: Polymorphonuclear leukocyte VB, : Voiding bladder 1

ith T-3262
treated w
nd cervicitis
urethritis a
of non-gonococcal
summary
Clinical
Table 8-6.

Sep				250	700			1	. 1143,44	• Outil	Clinical e	Clinical evaluation	-
No.	Name	Age	Sex	Lose (mg×time×days)	Day or observation	C. trachomatis	C. trachomatis U. urealyticum	Urethral	FMNL* in smear	wBC. in VB,	Doctor	7 days 14days	effects
;					0	ı	+	+	4	1		Excellent	
101	H. K.	88 	Z	$150 \times 2 \times 7$	4 (I	1	I	0 0	c	Good		1
					,	J	I	1	0	0			
					0	+	+	+	3	1		Poor	
102	0. s.	33	ĮΤι	$150 \times 2 \times 7$	7	+	+	ı	П	1	Good		1
	***********				0	+	+	+	3	П		Good	
103	I. I.	21	ഥ	$150 \times 2 \times 21$	7	ı	1	+	2	2	Good		1
					21	1	1	+	Н	2			
	-				0	+	+	+	8	1		Good	
104	I.A.	24	ഥ	$150 \times 2 \times 14$	7	ı	1	+	က		Fair		ı
					14	J	+	+	က	2		Good	
					0	+	+	+	2	-			
105	T.H.	56	ᅜ	$150 \times 2 \times 14$	14	1	+	+	က	Н	Good		1
												Good	
					0	1	+	+	3	က		Good	
106	W.M.	21	ഥ	$150 \times 2 \times 14$	7	1		+	က	2	Fair		1
					14	1	+	+	က	2		Good	
PMNI	L: Polyn	norphor	uclear	PMNL: Polymorphonuclear leukocyte	30/hpf	2 : 5 ~ 9 /hpf	Jd4/0:0						
VB_1	VB, : Voiding bladder 1	ng blad	der 1		3:10-29/hpf	$1:1 \sim 4/hpf$							

Table 9. Clinical evaluation of non-gonococcal urethritis (Doctor)

age 1	c. Cillican	Table 3. Cimical estimation of non-gonococcal arctimitis (Eccel)	1011 9011	occessi di	202	(10)
1-6-41	No. of		Clinical evaluation	valuation		Effectiveness rate
mecnon	patients	patients Excellent	Good	Fair	Poor	(%)
Chlamydia positive	53	21	5	2	1	26/29 (89.7)
Chlamydia negative	22	7	11	3	1	18/22 (81.8)
Total	51	28	16	5	2	44/51 (86.3)

Item	Chlamydia	Urethral	* PMNL in smear	Day of ol	oservation
Evaluation	trachomatis	discharge	and/or WBC in VB ₁	7	14
Excellent	-	_		12 (66.7%)	8 (72.7%)
Good	_	_	+ ,	5 (27.8%)	3 (27.3%)

Table 10. Overall clinical efficacy of T-3262 in non-gonococcal urethritis (Chlamydia-positive)

—: Eliminated (* <5/hpf)</p>

Total PMNL: Polymorphonuclear leukocyte

+: Unchanged

Poor

VBı : Voiding bladder 1

Table 11. Overall clinical efficacy of T-3262 in non-gonococcal urethritis (Chlamydia-negative)

Item	Urethral discharge	* PMNL in smear and/or WBC in VB1	Day of observation	
Evaluation			7	14
Excellent	-	_	8 (47.1%)	7 (87.5%)
Good	±	±	4 (23.5%)	1 (12.5%)
Poor	+	+	5 (29.4%)	0
	Total		17	8

− : Eliminated (* <5/hpf)</p>

PMNL: Polymorphonuclear leukocyte

±: Decreased

 VB_1 : Voiding bladder 1

+: Unchanged

は,7日判定できた症例は17例で,著効8例,有効4 例, 無効5例で, 有効率は70.6%であった。14日判定 できた症例は8例で、著効7例、有効1例で、有効率は 100% であった。

U. urealyticum については、今回 51 例の NGU よ り 14 例 (27.5%) が分離され、本剤投与により 14 例 中 12 例 (85.7%) が消失した。14 例のうち7例 (50.0 %) はクラミジアとの混合感染であり、単独分離例は7 例であった。単独分離例では、7日後6例、14日後3例 が follow 可能であり、7日後、14日後の有効率は、4/ 6, 66.7% (著効3例, 有効1例), 2/3, 66.7% (著効2 例)であった。

5例の子宮頸管炎からクラミジアを 4 例分離, U. urealyticum は5例全例より分離した。主治医判定では 3 例有効, 2 例やや有効であった。クラミジアは4 例中 3 例が消失, 尿道分泌物は 5 例中消失 1 例, PMNL 消 失は1例もなかった。U. urealyticum については消失 1 例, 存続 4 例であった。

3) 副作用

副作用は、106 例中1例(0.9%)にみられた。29 歳

(Case No. 19) の男性で、1回 300 mg 内服 15~30 分 後より顔、胸、手首等に瘙痒を認め、続いて発赤、発 疹, 声もかれた。翌日来院時, 顔面等の発赤が少し残 り、軽い浮腫状であった。嗄声は改善していた。その後 経過観察のみで自然治癒した。

1 (5.5%)

18

0

11

III. 考 窓

近年、各種抗菌化学療法剤の開発はめざましく、特に キノロン系の開発はそのさいたるものである。T-3262 はグラム陽性菌をはじめ陰性菌、嫌気性菌に対し、広範 囲な抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。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, Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis に対し て従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤より強い抗菌力を 示す。また、N. gonorrhoeae に対しても、キノロン系 では CPFX とほぼ同等で、その他のものより1~2管 優れた抗菌力を示すことが報告されている1)。今回我々 が行った N. gonorrhoeae に対する MIC 測定でも, T-3262 は比較したキノロン剤, OFLX, NFLX, ENX いずれに対しても1~2管優れており、また PPNG,

non-PPNG との間に差もなく、 β -lactamase に対して s安定であるという結果を得た。

C. trachomatis に対する抗菌力は、MINO にはおよばなかったが、他のキノロン系薬剤より 3~4 管優れ、淋菌、クラミジア共に優れた抗菌力を持つことが判明した。

従来淋疾の治療は、ペニシリン系、セフェム系抗生剤であり、最近ではこれらに β -lactamase inhibiter を付加した新薬と、キノロン系抗菌剤が主流になっている 9 。また、NGUでは 9 、これまでテトラサイクリン系抗生剤が第一選択薬として用いられていたが、妊婦、小児に対する安全性の面や最近の淋菌に対する有効率の点から問題が出てきている。

 β -lactamase inhibiter を持つ新しいペニシリン製剤 や β -lactamase に安定なセフェム系薬剤は淋菌にはすばらしい臨床効果をあげているが、NGU や NGC の 30 $\sim 50\%^{5.6}$ から検出される *C. trachomatis* に対しては、テトラサイクリン系薬剤と比べ有効率はかなり落ちる。

また淋菌性尿道炎の $20\sim30\%^{5.6}$) からも C. trachomatis が検出され、淋菌と C. trachomatis の混合感染が問題となっている。

この淋菌と C. trachomatis の両者に抗菌力を持ち、かつ臨床的に有効なキノロン剤が期待されているこの様なおり、本剤は今回の検討でこれに合致する性格の薬剤であることが裏づけられた。

淋疾に対する臨床使用では、300 mg 単回投与と 300 mg(分2)3~7日連続投与群との間で比較したが、 T-3262 はいずれの群に対しても優れた臨床効果を示し、 有効率では両群に差がみられなかった。このことから T-3262 は、淋菌に対する治療については 300 mg 単回 投与でも十分有効な薬剤であることが確認された。尿道 分泌物の治療推移とスメア中の PMNL は、1 例 (Case No.8) を除き、いずれも3日後より7日後に改善率が良 くなっていた。Case No.8 の症例は C. trachomatis 混 合感染例で、7日後も尿道分泌物を認め、明らかに Postgonococcal urethritis (PGU) に移行したが、PGU に移行した例はこの1例のみであった。U. urealyticum との混合感染例は 11 例あり、このうち連続投与群 6 例 では7日後 U. urealyticum がすべて消失したものの, 単回投与群では6例中4例が消失,2例は存続あるいは 治療後分離された。

NGU については、51 例中 29 例からクラミジアが分離され、7日後、14 日後の消失率はそれぞれ 94.4% (17/18)、100% (11/11) であった。分泌物の消失率は7日後、14日後それぞれ 88.9%、100% であり、14日後には follow された 11 例全例消失した。スメア中の

PMNL あるいは VB₁ 中の白血球の改善率もそれぞれ 72.2%, 72.7% であった。

一方、非クラミジア性 23 例についてみると、尿道分泌物の消失率は、7日後 9/15、60.0%、14日後 8/8、100% であり、スミア中の PMNL あるいは VB_1 中の白血球の改善率も、7日後 10/17、58.8%、14日後7/8、87.5% であり、NGU の治療は明らかに7日判定より14日判定で消失率は高率となっていた。このことは、淋疾の短期間治療と異なり、NGU の治療は 14 日間治療が望ましいことを示していると言える。NGU の原因菌としてクラミジア以外 U. urealyticum の病原性について検討中であるがも、本剤投与により U. urealyticum は85.7% 消失した。このように淋疾同様、NGU にも高い有効率が得られ、GU、NGU 共に有用性が確認された。

また、NGC については5例と少なかったが、クラミジアを分離した4例では、7日後に3例クラミジアは消失したが1例は存続した。U.urealyticum については5例全例より分離、7日後では1例のみ消失,他は存続した。主治医判定では有効が3例であった。

安全性については、本剤を使用した106例の1例に副作用がみられた。300 mg 単回投与の1例で、内服15~20分後より顔、胸、手首の瘙感、発赤、声のかれ等の軽度のアレルギー様症状を見たが、翌日には軽快した。

以上の成績を NFLXⁿ, OFLXⁿ の成績と比較すると 淋菌に対しては、NFLX, OFLX と同様高い有効性を持 ち、またクラミジアに対しては、OFLX と同等又はそ れ以上の臨床成績であった。このことから T-3262 は、 男子性行為性尿道炎、すなわち淋疾、NGU 共に有用性 をもった薬剤であることが認められた。

文 献

- 第36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
- EVANS R T, TAYLOR-ROBINSON D: Comparison of various McCoy cell treatment procedures used for detection of Chlamydia trachomatis. J Cli Microbiol 10: 198~201, 1979
- 斉藤 功: STD 一病因・診断・治療― 淋菌感染症。One Shot 治療について。臨床と細菌 11(臨増): 37~43, 1984
- 4) 河田幸道:非淋菌性尿道炎(NGU),新しいSTD 一病因・診断・治療一。日本臨床 44(9):182~ 189, 1986
- 5) 加藤直樹, 西浦常雄: 感染症学の進歩―クラミジ ア感染症―。日本臨床 [臨時増刊]: 713, 1985
- 6) 斉藤 功:性行為感染症の診断と治療―クラミジア,ウレアプラズマ―。臨床泌尿器科39:293, 1985
- 7) 斉藤 功:淋菌性尿道炎に対する DL-8280 の臨

床成績。西日本泌尿器科 46:1461~1465, 1984 斉藤 功:非淋菌性尿道炎の治療―オフロキサシ ンの 臨床効果の 検討一泌尿紀要 32:303~309, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON T-3262 IN URETHRITIS AND CERVICITIS

Isao Saito and Masahiko Yoshida Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital 2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

MITSUHIRO YOKOZAWA, KAZUNORI ONO, KEIKO YAMAGUCHI
and Kumiko Takahashi
Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

RYUZO MIYAMURA
Department of Urology, Miyamura Clinic

Osamu Hamaya Hamaya Dermato-urological Clinic

Koichi Kaneko
Ogiya Bildg. Dermato-urological Clinic

KOJI YAMAMOTO
Department of Urology, Yamamoto Clinic

TAKUZO ADACHI
Department of Urology, Adachi Clinic

We performed basis and clinical studies in the field of urology on a new oral antimicrobial agent, T-3262, which is a pyridone-carboxylic acid derivative, with the following results.

- 1) MICs of T-3262 for 54 clinically isolated strains of N. gonorrhoeae, including 20 β -lactamase-producing strains ranged from 0.003-0.025 μ g/ml. There was no correlation between the β -lactamase production of the strains and the MICs. The MICs of T-3262 for 5 clinically isolated strains of C. trachomatis range from 0.025-0.05 μ g/ml. C. trachomatis showed high susceptibility, comparable to that of ofloxacin (OFLX) or ciproflocacin (CPFX).
- 2) In the clinical study on gonococcal urethritis, T-3262 was administered at a single dose of 300 mg to 22 patients and at 150 mg twice daily for 3 or 7 days to 28 patients. In the cases, in which clinical efficacy was assessable on day 7, the overall clinical efficacy rate was 100% (single-dose administration) and 100% (consecutive administration).

Fifty-one patients with non-gonococcal urethritis were treated with a daily dose of 300 mg for 7 or 14 days. The clinical efficacy rate in *C. trachomatis*-positive urethritis was 94.4% for 7 days and 100% for 14 days.

There was no significant difference in the clinical effect of T-3262 between cases of chlamydial and non-chlamydial urethritis. The clinical effect of 5 patients with cervicitis was good in 3 cases (efficacy rate: 60.0%).

3) As for side effects, a slight allergy-like reaction was observed in one case.