

T-3262 の尿路・性器感染症に対する臨床的検討

鈴木 恵三・堀場 優樹

平塚市民病院泌尿器科*

名出 頼男・篠田 正幸・柳岡 正範・高梨 勝男・白木 良一

藤田学園保健衛生大学泌尿器科

新しいキノロン系抗菌剤 T-3262 のヒト前立腺液 (PF) への移行と 75 例の尿路・性器感染症の治療に用いて、有用性の検討を行った。

1. PF への移行: 150 mg 投与 1 時間後の PF 濃度は $0.027 \pm 0.007 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$), 血清は $0.265 \pm 0.004 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) であった。

2. 臨床成績: (a) UTI: 1) 急性単純性膀胱炎: 1 日投与量 (mg) は 75×2 , 75×3 , 150×2 , 150×3 で, 期間は概ね 3 日間である。UTI 薬効評価基準で評価し得た 23 例の成績は著効 18 例, 有効 5 例で有効率 100%, 著効率は 78.3% であった。

2) 慢性複雑性症: 1 日投与量 (mg) は 75×2 , 75×3 , 150×2 , 150×3 , 300×2 と広く検討した。投与期間は概ね 5 日間である。UTI 基準で評価可能な 29 例の成績は著効 10 例, 有効 8 例, 無効 11 例で有効率 62.1% であった。病態群別では, 単独感染 9 例中 7 例, 77.8%, 複数菌感染 20 例中 11 例, 55.0% の有効率であった。分離菌では, グラム陽性菌は 28 株中 26 株, 92.9% が消失, グラム陰性菌は 38 株中 26 株, 68.4% が除菌された。

(b) 尿道・性器感染症: 尿道炎 3 例のうち非淋菌性尿道炎 2 例は無効, 淋菌性尿道炎 1 例には著効であった。前立腺炎は評価可能な 6 例中 3 例, 50% が有効であった。

3. 安全性: 副作用は頭重感, 蕁麻疹・下痢, 発疹の 4 件 3 例で, 発現率は 4.0% であった。

Key words: T-3262, 尿路感染症, 性器感染症, 吸収と排泄

T-3262 は近年, 富山化学工業 (株) において開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌物質である。本剤はこれまで開発されたいわゆるニューキノロン系抗菌剤とはほぼ同等の効果を示すといわれている。特に特徴をあげると *in vitro* で一部の細菌に対してより強い抗菌活性を示すこと, *in vivo* で優れた生体内効果が認められていること, などである。

われわれは T-3262 の基礎的検討として, 健康成人に対する吸収と排泄, 臨床的には尿路・性器感染症を対象に治療を行い, 有効性と安全性の検討を行ったので報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

(a) 健康成人における吸収と排泄

T-3262 150 mg 錠と norfloxacin (NFLX) 100 mg 錠を cross over で 6 人の健康成人に食後 30 分後に経口投与して, 血中濃度と尿中回収率を 12 時間まで測定した。対象とした 6 人の健康成人の背景因子は Table 1

Table 1. Background of 6 healthy volunteers for a pharmacokinetic study

No.	Volunteer	Sex	Age	BW (kg)	Ccr (ml/min)
1	K.H.	M	21	71	83.3
2	K.K.	M	19	61	101.1
3	A.K.	M	19	72	83.6
4	N.Y.	M	53	58	101.6
5	K.T.	F	39	57	80.3
6	I.K.	F	48	75	91.6
Average			33.2	65.7	90.3

に示した。男性 4 名と女性 2 名で, 平均年齢は 33.2 歳, 平均体重は 65.7 kg である。全クレアチニン・クリアランス (Ccr) が, 80.3~101.6 ml/min (平均 90.3 ml/min) で, 腎機能に異常を認めなかった。このデータをもとに薬力学的な解析を行った。

なお測定方法は検定菌を *Escherichia coli* Kp とするバイオアッセイ法による。

* 〒254 平塚市南原 1-19-1

Table 2. Background of patients treated with T-3262

Age	No. of cases (%)	Sex	
		Male	Female
16~24	6 (8.0)	1	5
25~34	9 (12.0)	2	7
35~44	14 (18.7)	4	10
45~54	15 (20.0)	5	10
55~64	9 (12.0)	2	7
65~74	13 (17.3)	8	5
75~	9 (12.0)	6	3
Total	75 (100)	28	47

(b) ヒト前立腺液 (prostatic fluid: PF) への移行
本剤 150 mg を経口摂取させた後 1 時間後に前立腺マ
ッサージを行い、PF を採取し、PF 内濃度と血清濃度を
測定した。対象は 1 例の前立腺炎患者で約 2 週間の間隔
をおいて 4 回にわたって測定した。測定方法は血清、PF
共に検定菌を *E. coli* Kp としてバイオアッセイ法によ
った。

2. 臨床的検討

(a) 対象と投与方法

対象は昭和 61 年 8 月 5 日から昭和 62 年 4 月 14 日
までに平塚市民病院泌尿器科外来又は、藤田学園保健衛
生大学泌尿器科外来を受診した患者である。いずれも尿

路系又は性器等に感染症があると考えられた 75 症例で
ある。性別では男 28 例、女 47 例で、男女比は 1 対
1.2 であった。年齢構成は男性 20~85 歳台まで、女性
は 18~83 歳までに分布していた (Table 2)。1 日投与
量と投与日数は Table 3 に示した。1 日投与量は急性単
純性膀胱炎 (acute uncomplicated cystitis; AUC) と急
性単純性腎盂腎炎 (acute uncomplicated pyelonephri-
tis; AUP) では 75 mg×2~150 mg×3 までであるが、
最も多い投与量は 75 mg×2、又は 150 mg×2 であ
った。慢性複雑性尿路感染症 (chronic complicated
UTI; CC-UTI) では 75 mg×2~300 mg×2 までの範
囲であるが、最も多く用いた投与量は 150 mg×2 であ
った。投与日数は概ね AUC では 3 日間、CC-UTI では
5 日間であった。この他に 3 例の男子尿道炎 (非淋菌性
2、淋菌性 1) に本剤を投与した。前立腺炎には ex-
pressed prostatic secretion (EPS) の定量培養で細菌性
と考えられた 11 例 (慢性 10 例、急性 1 例) に投与
し、このうち 6 例に対して効果の判定を行った。1 日投
与量×期間は概ね 150 mg×3 で、3 日~14 日間であ
った。

(b) 効果判定

全症例とも主治医による効果判定を行った。判定は症
状、膿尿、細菌尿等の観察によった。この他に UTI 薬

Table 3. Daily dose and duration of T-3262

Diagnosis	Daily dose (mg×time/day)	Duration (days)				Total	
		3~	5~	7~	14~		
AUC	75×2	7		1	1	9	25
	75×3	3		1		4	
	150×2	10				10	
	150×2-75×2				1	1	
	150×3-75×3			1		1	
AUP	150×2			2		2	2
CC-UTI	75×2		1	1		2	34
	75×3		1			1	
	150×2	1	17		2	20	
	150×3	1	2		2	5	
	300×2		5		1	6	
Prostatitis	75×2			1		1	11
	150×3	3	1	4	2	10	
Urethritis	75×3	1				1	3
	150×3			1		1	
	300×2	1				1	
Total		27	27	12	9	75	

AUC : Acute uncomplicated cystitis

AUP : Acute uncomplicated pyelonephritis

CC-UTI : Chronic complicated UTI

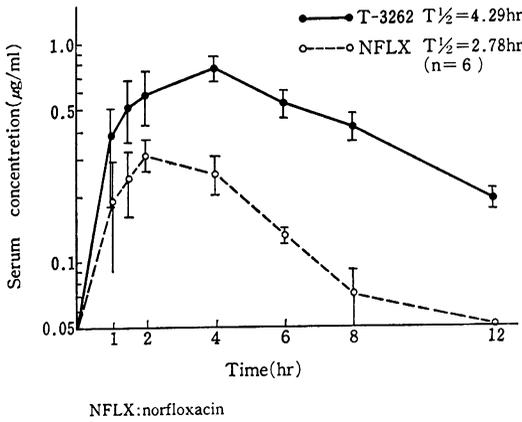


Fig. 1. Serum levels of T-3262 and NFLX in 6 healthy volunteers (T-3262 150mg po vs NFLX 100mg po).

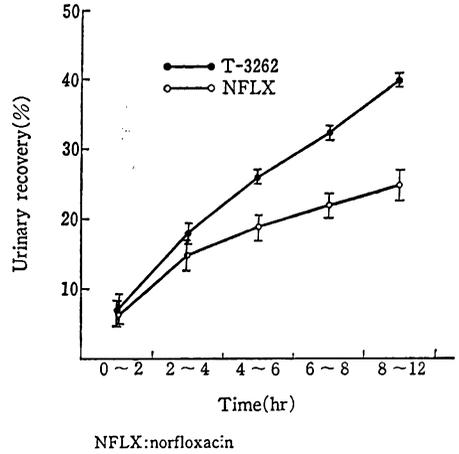


Fig. 2. Urinary recovery of T-3262 and NFLX in 6 healthy volunteers (T-3262 150mg po vs NFLX 100mg po).

効評価基準 (以下UTI 基準)²⁾ に合致した症例 52 例についてはこの判定基準によって判定した。

(c) 安全性

全症例について問診と視診により自・他覚的副作用について検討した。臨床検査については末梢血、肝・腎機能検査について慢性症を中心に投与前後に測定して、本剤によると思われる異常値の有無をみた。

II. 成績

1. 基礎的検討

(a) 吸収と排泄

血中濃度は Fig. 1 に示した。T-3262 のピークは 4 時間後で、 $0.76 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$ で以後徐々に減少して 12 時間後では $0.19 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ であった。これに対して NFLX の血中濃度のピークは 2 時間後で $0.31 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ で、以後 8 時間後には $0.07 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ に減少した。この成績から T-3262 の $T_{1/2}$ は 4.29 時間、NFLX の $T_{1/2}$ は 2.78 時間と T-3262 の半減期が NFLX に比べて長いことが示された。尿中回収率が NFLX に比べて長いことが示された。尿中回収率 (Fig. 2) は 12 時間までの測定では T-3262 が 59.9% で、NFLX が 24.7% であった。尿中濃度 (Fig. 3) は

Table 4. Serum levels of T-3262 and NFLX

Method	Volunteer No.	Time (hrs)						
		1	1.5	2	4	6	8	12
T-3262 150mg po	1	0.43	0.65	0.77	0.72	0.51	0.40	0.195
	2	0.51	0.78	0.73	0.59	0.37	0.26	0.12
	3	0.53	0.62	0.63	0.45	0.36	0.30	0.185
	4	<0.039	0.043	0.155	0.81	0.48	0.36	0.16
	5	<0.039	<0.039	0.093	1.15	0.82	0.64	0.24
	6	0.78	0.96	1.1	0.85	0.59	0.48	0.21
	Mean ±SE	0.39 ±0.13	0.51 ±0.16	0.58 ±0.16	0.76 ±0.10	0.52 ±0.07	0.41 ±0.06	0.19 ±0.02
NFLX 100mg po	1	0.43	0.39	0.24	0.135	0.08	<0.078	<0.078
	2	0.56	0.43	0.30	0.17	0.11	<0.078	<0.078
	3	<0.078	0.275	0.34	0.19	0.115	0.085	<0.078
	4	<0.078	<0.078	0.21	0.27	0.15	0.098	<0.078
	5	<0.078	<0.078	0.37	0.47	0.18	0.12	<0.078
	6	0.155	0.38	0.41	0.235	0.15	0.11	<0.078
	Mean ±SE	0.19 ±0.10	0.24 ±0.08	0.31 ±0.03	0.25 ±0.05	0.13 ±0.01	0.07 ±0.02	0

NFLX : norfloxacin

Table 5. Urinary concentration and recovery, rate of T-3262 and NFLX
—T-3262 150mg po—

Volunteer No.	Time(hrs)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	Total
		1	U. conc*($\mu\text{g/ml}$)	122.5	130.0	80.7	
	U. volume**(ml)	55	90	100	170	370	785
	R. rate***(%)	6.61	11.5	7.91	4.47	7.98	38.5
2	U. conc	147.5	117.5	17.0	16.4	5.6	—
	U. volume	60	110	400	325	750	1,645
	R. rate	8.7	12.7	6.67	5.23	4.12	37.4
3	U. conc	157.5	142.5	82.5	73.0	34.3	—
	U. volume	75	70	90	95	140	470
	R. rate	11.6	9.78	7.28	6.80	4.71	40.2
4	U. conc	11.2	65.3	24.3	14.6	22.8	—
	U. volume	365	220	280	430	310	1,605
	R. rate	4.0	14.1	6.67	6.15	6.93	37.9
5	U. conc	1.2	58.8	90.8	85.7	48.9	—
	U. volume	300	200	130	100	240	970
	R. rate	0.35	11.5	11.6	8.4	11.5	43.4
6	U. conc	82.5	162.5	66.7	45.9	43.8	—
	U. volume	90	60	130	130	240	650
	R. rate	7.28	9.56	8.5	5.85	10.3	41.5
Mean \pm SE	U. conc	87.1 \pm 27.7	112.8 \pm 17.2	60.3 \pm 13.0	43.7 \pm 12.3	29.6 \pm 6.5	
	U. volume	157.5 \pm 56.2	125.0 \pm 27.9	188.3 \pm 50.8	208.3 \pm 56.3	341.6 \pm 87.5	
	C. R. rate****	6.4 \pm 1.6	17.9 \pm 1.4	26.1 \pm 0.8	32.3 \pm 0.8	39.9 \pm 0.9	

—NFLX 100mg po—

Volunteer No.	Time(hrs)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	Total
		1	U. conc	69.9	36.7	21.5	
	U. volume	150	156	150	120	320	896
	R. rate	10.5	5.73	3.23	2.16	3.04	24.7
2	U. conc	94.3	29.9	21.3	19.0	6.3	—
	U. volume	110	190	195	135	340	970
	R. rate	10.4	5.68	4.15	2.57	2.14	24.9
3	U. conc	26.9	44.8	23.8	22.2	9.8	—
	U. volume	340	220	175	145	430	1,310
	R. rate	9.15	9.86	4.73	3.22	4.21	31.2
4	U. conc	3.2	27.5	28.9	20.9	28.1	—
	U. volume	320	280	140	135	130	1,005
	R. rate	1.02	7.7	4.05	2.82	3.65	19.2
5	U. conc	6.7	110	44	56.3	5.4	—
	U. volume	130	80	120	60	160	550
	R. rate	0.87	8.8	5.28	3.38	0.86	19.2
6	U. conc	56.4	152.5	117.5	76.3	34.5	—
	U. volume	100	75	35	55	110	375
	R. rate	5.64	11.4	4.11	4.40	3.80	29.4
Mean \pm SE	U. conc	42.9 \pm 14.9	66.9 \pm 17.2	44.8 \pm 15.33	35.5 \pm 10.1	15.6 \pm 5.1	
	U. volume	191.6 \pm 44.4	166.8 \pm 32.8	135.8 \pm 22.9	108.3 \pm 16.4	248.3 \pm 54.0	
	C. R. rate	6.3 \pm 1.8	14.5 \pm 1.7	18.7 \pm 1.7	21.8 \pm 1.7	24.7 \pm 2.0	

* Urinary concentration ** Urinary volume *** Recovery rate **** Cumulative recovery rate

NFLX : norfloxacin

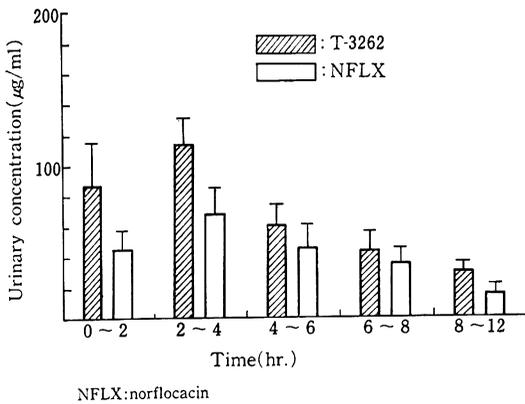


Fig. 3. Urinary concentration of T-3262 and NFLX in 6 healthy volunteers (T-3262 150mg po vs NFLX 100mg po).

両薬剤ともピークは2~4時間後で T-3262 は 112.8 µg/ml で NFLX は 66.9 µg/ml であった (Table 4, 5)。

(b) PF への移行

4回測定した EPS の濃度は 0.02~0.04 µg/ml (1検体は <0.02 µg/ml) で、平均 0.027 µg/ml (n=3) であった。血中濃度は 0.22~0.34 µg/ml (n=3) で平均 0.265 µg/ml であった。従って PF と血清との比 (P/S ratio) は 0.11 で血中濃度の約 10% が移行していることがわかった (Table 6)。

2. 臨床的検討

(a) AUC と AUP

27 症例に対する治療内容の概要とし、UTI 基準²⁾に基づく成績の総括は、Table 7, 8 に示した。治療を行ったうち、分離菌の MIC を測定した症例は 22 例であった。また、UTI 基準で評価が可能な症例は 25 例であった。総合成績は 25 例中 25 例が著効または有効と判定され、有効率 100% を得た。その内容は著効 19 例 (著

Table 6. Diffusion of T-3262 into prostatic fluid -150mg, po, 1hour-

Sample No.	Concentration (µg/ml)		PF/Serum
	PF	Serum	
1	0.02	0.235	0.09
2	0.02	0.34	0.06
3	0.04	0.22	0.18
4	<0.02	<0.039	—
Mean±SE*	0.027±0.007	0.265±0.004	0.11±0.036

* Excluding sample No. 4

PF: Prostatic fluid

効率 76.0%)、有効 6 例である。なお、この中には 2 例の AUP が含まれ、いずれも *E. coli* に起因し、1日 150mg×2 を 7~14 日間で完治している。細菌学的効果では、グラム陽性菌 4 種 7 株、グラム陰性菌 2 種 23 株の計 30 株が分離され、これら全てが治療後除菌され、除菌率 100% であった (Table 9)。分離菌の MIC は、もっとも分離頻度の高かった *E. coli* についてみると ≤0.00625~0.78 µg/ml に分布しており、ピークは 0.025~0.05 µg/ml であった。投与後出現菌は Table 10 に示したように *Candida* 1 株を含む 3 種 3 株のみであった (Table 10)。

(b) CC-UTI

症例数は計 34 例である。全例に対する治療の概要は Table 11 に示した。カテーテル留置例は 8 例あり、全体の 23.5% を占めた。単独菌感染例は 14 例、複数菌感染例は 20 例で、その比は約 3 対 4 であり、対象としては起炎菌の内容とともに、かなり基礎疾患としては難治性要因をもったものが多かった。UTI 基準に基づく総合治療成績は、評価可能な 29 例中 18 例有効以上 (著効 10 例、有効 8 例)、無効 11 例で総合有効率は 62.1% であった (Table 12)。病態群別有効率は、単独菌感染は 9 例中 7 例、77.8% が有効、複数菌感染には 20 例中 11 例、55.0% が有効であった。カテーテル留置例 (G-5) の成績は 8 例中 2 例、25% の有効率と効果が劣った (Table 13)。細菌学的検討は Table 14 に示した。グラム陽性菌は 9 種 28 株、グラム陰性菌は 14 種 38 株の計 66 株が治療前に分離された。治療後ではグラム陽性菌が 26 株、92.9%、グラム陰性菌が 26 株 68.4% が除菌された。グラム陽性菌全般に対する除菌効果は優れていたが、グラム陰性菌に対しては *Pseudomonas aeruginosa* に対する除菌率が 9 株中 3 株、33.3% と低かったことが、全体の効果が低いことに影響を与えていた。投与後出現菌は、真菌類 3 種を含む 15 種 17 株が検出された (Table 15)。MIC と細菌学的効果を見ると、≤0.78 µg/ml の感受性を示す細菌は 47 株中 44 株、93.6% が除菌された。しかし ≥1.56 µg/ml の MIC を示す 19 株は 8 株 42.1% と除菌効果が明らかに劣った。*P. aeruginosa* についてみると、全 9 株中、0.39 µg/ml の感受性を示した 4 株は 3 株が除菌された。しかし ≥1.56 µg/ml の MIC を示した 5 株はいずれも存続した。この他特徴的なことは、*Enterococcus faecalis* を主とするグラム陽性菌に抗菌活性が優れていること、グラム陰性菌のうち、*E. coli* には、特に 6 株中 5 株が ≤0.025 µg/ml と強い抗菌活性を示したこと等である (Table 16)。

(c) 投与量別効果

Table 7-1. Clinical summary of T-3262 in uncomplicated UTI

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation ***		Side effects
			Dose (mg X /day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC ** (µg/ml)	UTI	Dr	
1	43 F	AUC	75 X 2	7	+	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
2	34 F	AUC	75 X 2	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	-
3	56 F	AUC	150 X 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.025	Excellent	Excellent	-
4	51 F	AUC	75 X 2	3	+	±	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.00625	Moderate	Moderate	-
5	48 F	AUC	75 X 2	3	+	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.025 0.10	Excellent	Excellent	-
6	38 F	AUC	150 X 2	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	-
7	55 F	AUC	150 X 2	3	+	#	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.39 0.78	Excellent	Excellent	-
8	38 F	AUC	75 X 2	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	-
9	19 F	AUC	150 X 2	3	+	#	<i>E. coli</i> GPC	10 ⁷	0.025	Moderate	Excellent	-

AUC : Acute uncomplicated cystitis * Before treatment ** : 10⁶ cells/ml

After treatment

*** UTI : Criteria by the UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

ND : Not done

Table 7-2. Clinical summary of T-3262 in uncomplicated UTI

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria *		Evaluation ***		Side effects
			Dose (mg X /day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	UTI	Dr	
10	29 F	AUC	75 X 2	3	# —	+ ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	Moderate Moderate	Moderate	—
11	55 F	AUC	150 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	Excellent Excellent	Excellent	—
12	37 F	AUC	75 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	Excellent Excellent	Excellent	—
13	42 F	AUC	150 X 2	3	# +	# —	GPC —	10 ⁵ 0	Moderate Moderate	Moderate	—
14	34 F	AUC	75 X 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Candida</i>	10 ⁴ 10 ³	Moderate Moderate	Moderate	—
15	47 F	AUC	150 X 2 75 X 2	15	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	Excellent Excellent	Excellent	—
16	18 F	AUC	150 X 2	3	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	Excellent Excellent	Excellent	—
17	31 F	AUC	150 X 2	3	+ —	# —	<i>E. coli</i> <i>C. xerosis</i>	10 ⁷ <10 ²	Excellent Excellent	Excellent	—
18	35 F	AUC	150 X 2	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	Excellent Excellent	Excellent	—
19	31 F	AUC	75 X 3	3	# —	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	Excellent Excellent	Excellent	—

AUC : Acute uncomplicated cystitis * Before treatment ** : 10⁶ cells/ml ND : Not done

GPC : Gram positive cocci After treatment *** UTI : Criteria by the UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

Table 7-3. Clinical summary of T-3262 in uncomplicated UTI

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms *	Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation ***		Side effects
			Dose (mg X/day)	Duration (days)			Species	Count (/ml)	MIC ** (µg/ml)	UTI	Dr	
20	32 F	AUC	150 X 3	8	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.05	Excellent	Excellent	-
			75 X 3		-	-	<i>E. faecalis</i>	0	0.39			
21	24 F	AUC	75 X 3	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.013	Excellent	Excellent	-
					-	-	0					
22	46 F	AUC	150 X 2	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	ND	Excellent	Excellent	-
					-	-	0					
23	35 F	AUC	75 X 3	3	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.025	Excellent	Excellent	-
					-	-	0					
24	20 F	AUC	75 X 2	14	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excluding	Moderate	-
					-	-	0					
25	47 F	AUC	75 X 3	7	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Excluding	Excellent	-
					-	-	0					
26	60 F	AUP	150 X 2	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.013	Moderate	Moderate	-
					+	-	0					
27	56 F	AUP	150 X 2	7	+	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.025	Excellent	Excellent	-
					-	-	0					

AUC : Acute uncomplicated cystitis
 AUP : Acute uncomplicated pyelonephritis
 * Before treatment / After treatment
 ** : 10⁶ cells/ml
 *** UTI : Criteria by the UTI Committee
 Dr : Dr's evaluation
 ND : Not done

Table 8. Overall clinical efficacy of T-3262 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	18		2	1						21 (91.3%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (8.7%)
	Unchanged										0 (0 %)
Effect on pain on micturition		22 (95.7%)			1 (4.3%)			0 (0 %)			Patient total 23
Effect on pyuria		21 (91.3%)			0 (0 %)			2 (8.7%)			
Excellent		18 (78.3%)			Overall effectiveness rate 23/23 (100%)						
Moderate		5 (21.7%)									
Poor (including Failure)		0									

Table 9. Bacteriological response to T-3262 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	4	4 (100%)	
Other GPC	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	21	21 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
Total	30	30 (100%)	0

* Regardless of bacterial count
GPC : Gram positive cocci

Table 10. Strains* appearing after T-3262 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains (%)
<i>C. xerosis</i>	1 (33.3%)
Other GPC	1 (33.3%)
<i>Candida</i>	1 (33.3%)
Total	3

* Regardless of bacterial count
GPC : Gram positive cocci

UTI 54 例 (AUC と AUP 25 例 と CC-UTI 29 例) の投与量別の有効率を 検討した (Table 17)。AUC と AUP の 25 例は全てが有効以上の成績であるので、著効率の差としてみた。この結果、1日 75 mg×2 が 62.5% とやや効果が劣る傾向をみたが、これ以上では、

ほとんど差がなく、75 mg×3 が 100%、150 mg×2 が 76.9%、150 mg×3 が 100% であった。CC-UTI では、150 mg×2 と 150 mg×3 との差についてみると、前者が 44.4%、後者が 66.7% の有効率で、症例数に差があるものの、若干後者の有効率が優った。

(d) 前立腺炎

11 例治療を行ったうち細菌性と考えられた 6 例について、主治医により効果判定を行った (Table 18)。その成績は有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 50% であった。なお 1 例は発疹を生じたので治療後 3 日で投与を中止し、効果判定から除外した。

(e) 尿道炎

3 例の尿道炎のうち *Chlamydia trachomatis* による 2 例は無効であった。*Neisseria gonorrhoeae* による 1 例では著効であった (Table 19)。

Table 11-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation ***		Side effects
					Dose (mg × day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC ** (µg/ml)	UTI	Dr	
28	79 M	CCC Neurogenic bladder	+	G-5	150 × 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.78	Poor	Poor	GOT ↑ GPT ↑
								<i>P. aeruginosa</i>		3.13			
								<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	100			
								<i>P. diminuta</i>		12.5			
								<i>A. dentrificans</i>		12.5			
29	70 M	CCC Urethral stricture BPH	-	G-6	150 × 2	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.05	Excellent	Moderate	-
								<i>P. aeruginosa</i>		0.39			
								<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ²	6.25			
30	71 F	CCP Lt. renal stone	-	G-6	150 × 2	5	#	<i>S. haemolyticus</i>		0.39	Excellent	Excellent	albuminuria
								<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.39			
								<i>S. epidermidis</i>		0.39			
									0				
31	67 M	CCP Ureterocutaneousostomy	+	G-5	150 × 2	5	#	<i>C. freundii</i>		0.39	Poor	Poor	-
								<i>A. calcoaceticus</i>		6.25			
								<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.20			
								<i>A. faecalis</i>		12.5			
								<i>Alcaligenes</i> sp.		0.39			
								<i>A. faecalis</i>		12.5			
								<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25			
<i>A. calcoaceticus</i>		3.13											
32	49 F	CCP Rt. atrophic kidney	-	G-6	150 × 2	5	±	<i>S. epidermidis</i>		0.1	Poor	Fair	-
								<i>E. faecalis</i>		0.39			
								<i>E. avium</i>	10 ⁴	0.78			
								<i>K. pneumoniae</i>		3.13			
								<i>K. pneumoniae</i>	10 ³	3.13			

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

BPH : Benign prostatic hypertrophy

* Before/After

** 10⁶ cells/ml

Dr : Dr's evaluation

*** UTI : Criteria by the UTI Committee

Table 11-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation ***		Side effects
					Dose (mg × /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC ** (μg/ml)	UTI	Dr	
33	42 F	CCP Lt. urethral stricture	+	G-5 (Uretrostomy)	150 × 2	5	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	1.56 12.5	Poor	Poor	-
34	66 F	CCP Lt. urethral stricture	+	G-5 (Uretrostomy)	150 × 2	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁴ 10	ND ND	Moderate	Moderate	-
36	77 M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 × 2	5	# ±	<i>E. coli</i> <i>Micrococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ²	0.025 ND	Moderate	Moderate	-
38	20 F	CCP Rt. urethral stone	-	G-3	150 × 2	5	+ -	<i>S. aureus</i> -	10 ⁵ 0	0.05	Excellent	Moderate	-

CCC : Chronic complicated cystitis * Before/After *** UTI : Criteria by the UTI Committee ND : Not done
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis ** 10⁶ cells/ml Dr : Dr's evaluation

BPH : Benign prostatic hypertrophy

VUR : Vesicoureteral reflux

Table 11-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC** (μ g/ml)	Evaluation***		Side effects
					D ₀ se (mg \times /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)		UTI	Dr	
40	50 F	CCP	-	G-6	75 \times 2	5	±	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. simulans</i> <i>S. hominis</i>	10 ⁴	0.05 0.20 0.10	Excellent	Excellent	-
		Nephroptosis Atrophic kidney											
41	83 F	CCC	-		150 \times 2	2	#	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excluding	Excellent	Diarrhea Urticaria
		Urethral stricture											
42	73 F	CCC	-	G-6	150 \times 2	5	±	<i>E. coli</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.025 0.10 0.05	Excellent	Excellent	-
		Urethral stricture											
43	46 F	CCP	-	G-6	300 \times 2	5	+	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.39 0.39	Moderate	Moderate	-
		VUR											
44	72 F	CCC	-	G-6	300 \times 2	5	+	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. hominis</i> <i>S. agalactiae</i>	10 ⁴	0.10 0.10 0.39	Excellent	Excellent	-
		Urethral stricture											
45	76 F	CCC	-	G-4	300 \times 2	5	#	<i>E. aerogenes</i> <i>T. glabrata</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
		Urethral stricture											
46	47 F	CCP	-	G-6	150 \times 2	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.025 0.05	Moderate	Moderate	-
		VUR											
							±	<i>Staphylococcus</i> sp.	10	ND			

CCC : Chronic complicated cystitis * Before/After *** UTI : Criteria by UTI Committee ND : Not done

CCP : Chronic complicated pyelonephritis ** 10⁶ cells/ml Dr : Dr's evaluation

VUR : Vesicoureteral reflux

Table 11-4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation ***		Side effects																												
					Dose (mg×/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC ** (μg/ml)	UTI	Dr																													
47	67 M	CCC Vesical fistula	+	G-5 (Cystostomy)	150×2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	1.56 3.13 0.05 0.78	Poor	Poor	-																												
														48	70 M	CCC Prostatic calculus Urethral stricture	-	G-4	300×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁷ 10 ²	0.39 6.25 12.5	Moderate	Moderate	-														
																												49	66 F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150×2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 0	0.025	Excellent	Excellent	-
51	69 M	CCC TUR-P	+	G-5 (Urethra)	300×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> <i>A. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷	0.39 0.20 1.56 0.78 1.56	Moderate	Moderate	-																												
														52	36 F	CCP Renal stone	-	G-6	150×2	5	+	<i>C. parapsilosis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. hominis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ² 10 ⁴ 10 ⁵	ND 0.39 0.39 ND	Poor	Poor	-														

CCC : Chronic complicated cystitis * Before/After *** UTI : Criteria by the UTI Committee ND : Not done

CCP : Chronic complicated pyelonephritis ** 10⁶ cells/ml Dr : Dr's evaluation

Table 11-5. Clinical summary of complicated UTI patients treated with T-3262

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation ***		Side effects
					Dose (mg x /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC ** (µg/ml)	UTI	Dr	
53	57 F	CCP Rt. hydronephrosis	-	G-6	150 x 3	5	+	<i>P. vulgaris</i>	0.05	Moderate	Moderate	-	
								<i>E. faecalis</i>	0.39				
								<i>S. haemolyticus</i>	3.13				
								<i>S. haemolyticus</i>	<10 ⁵				
54	64 M	CCC PC	-	G-4	75 x 3	5	#	<i>E. coli</i>	0.013	Excellent	Excellent	-	
								0					
55	83 F	CCC Bladder tumor	-	G-3	150 x 2	3	#	<i>E. faecium</i>	3.13	Excluding	Moderate	-	
								0					
56	75 M	CCP Uretrectaneostomy	-	G-3	150 x 3	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-	
								<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷				
57	42 F	CCP Hydronephrosis Irradiation	-	G-4	300 x 2	20	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	Excluding	Moderate	-	
								0					
58	64 F	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 x 3	14	#	<i>M. morgani</i>	>10 ⁶	Moderate	Poor	-	
								<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁶				
59	81 M	CCC Neurogenic bladder	-	G-4	150 x 2	21	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	Poor	-	
								<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴				
60	72 M	CCC Post-ope urocystic dysfunction	-	G-4	150 x 3	14	+	<i>E. faecalis</i>	ND	Excluding	Poor	-	
								<i>T. betgeli</i>	ND				
61	77 M	CCC BPH Neurogenic bladder	-	G-4	150 x 2	14	#	<i>E. coli</i>	0.0125	Excluding	Moderate	-	
								<i>Corynebacterium sp.</i>	10 ³				

CCC : Chronic complicated cystitis * Before/After *** UTI : Criteria by the UTI Committee ND : Not done

BPH : Benign prostatic hypertrophy ** 10⁶ cells/ml Dr : Dr's evaluation

PC : Prostatic cancer

Table 12. Overall clinical efficacy of T-3262 in complicated UTI

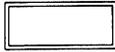
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	10	2	3	15 (51.7%)
Decreased	2			2 (6.9%)	
Replaced		1	1	2 (6.9%)	
Unchanged	2		8	10 (34.5%)	
Efficacy on pyuria	14 (48.3%)	3 (10.3%)	12 (41.4%)	Patient total 29	
	Excellent	10 (34.5%)		Overall effectiveness rate 18/29 (62.1%)	
	Moderate	8 (27.6%)			
	Poor (including Failure)	11 (37.9%)			

Table 13. Overall clinical efficacy of T-3262 classified by the type of infection

Group		No. of (Shared Patient rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	0 (0%)				
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)				
	3rd group (Upper UTI)	2 (6.9%)	1		1	50.0%
	4th group (Lower UTI)	7 (24.1%)	3	3	1	85.7%
	Sub total	9 (31.0%)	4	3	2	77.8%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	8 (27.6%)		2	6	25.0%
	6th group (Catheter not indwelling)	12 (41.4%)	6	3	3	75.0%
	Sub total	20 (69.0%)	6	5	9	55.0%
Total		29 (100%)	10	8	11	62.1%

Table 14. Bacteriological response to T-3262 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100 %)	
<i>S. simulans</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. haemolyticus</i>	5	4 (80.0%)	1
<i>S. hominis</i>	3	3 (100 %)	
<i>S. agalactiae</i>	2	2 (100 %)	
<i>E. faecalis</i>	10	9 (90.0%)	1
<i>E. faecium</i>	1	1 (100 %)	
<i>E. avium</i>	1	1 (100 %)	
Sub total	28	26 (92.9%)	2
<i>E. coli</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>C. freundii</i>	2	2 (100 %)	
<i>K. pneumoniae</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>E. cloacae</i>	1	0 (0 %)	1
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100 %)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100 %)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100 %)	
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50.0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	9	3 (33.3%)	6
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100 %)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0 (0 %)	1
<i>A. faecalis</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>A. xylooxidans</i>	2	2 (100 %)	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1 (100 %)	
Sub total	38	26 (68.4%)	12
Total	66	52 (78.8%)	14

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 15. Strains* appearing after T-3262 treatment complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>S. haemolyticus</i>	1 (5.9%)
<i>S. hominis</i>	1 (5.9%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	1 (5.9%)
<i>E. faecium</i>	1 (5.9%)
<i>Micrococcus</i> sp.	1 (5.9%)
<i>Corynebacterium</i> sp.	2 (11.8%)
<i>E. coli</i>	1 (5.9%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (5.9%)
<i>S. marcescens</i>	2 (11.8%)
<i>P. diminuta</i>	1 (5.9%)
<i>A. xylooxidans</i>	1 (5.9%)
<i>A. dentrificans</i>	1 (5.9%)
<i>C. albicans</i>	1 (5.9%)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (5.9%)
<i>T. glabrata</i>	1 (5.9%)
Total	17 (100 %)

* Regardless of bacterial count

(f) 主治医による効果判定

除外5例を除く対象疾患別の主治医判定は、著効31例、有効21例、やや有効2例、無効16例で、総合有効率は74.3%であった (Table 20)。

(g) 安全性

1) 臨床検査値 (Table 21, 22)

臨床検査値の異常は3例にみられた。内容は、肝機能値の異常が1例、尿中蛋白の出現が1例と末梢血の異常 (白血球、好中球、血小板減少) が1例認められた。このうち前者2例は中止後の追跡で正常に復していることが分ったが、末梢血の異常例では追跡が不能であった。

2) 自覚的副作用 (Table 23)

自覚的副作用は3例で4件にみられた。発現頻度は75例中3例で4.0%である。内容は、頭重感1例、下痢と蕁麻疹1例と全身の発疹1例であった。このうち全身の発疹をみた1例は投与を中止した。いずれも中止後、数日後に無処置で正常に復した。

III. 考 察

健常成人に対する吸収と排泄を NFLX と cross over

Table 16. Relation between MIC and bacteriological response in complicated UTI
No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														ND*	Total(%)
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100			
<i>S. aureus</i>		1/1														1/1 (100)
<i>S. epidermidis</i>		2/2	1/1		1/1											4/4 (100)
<i>S. simulans</i>				1/1												1/1 (100)
<i>S. haemolyticus</i>		1/1	2/2		1/1			0/1								4/5 (80.0)
<i>S. hominis</i>			2/2		1/1											3/3 (100)
<i>S. agalactiae</i>				1/1	1/1											2/2 (100)
<i>E. faecalis</i>				1/1	5/6	1/1	1/1							1/1		9/10 (90.0)
<i>E. faecium</i>							1/1									1/1 (100)
<i>E. avium</i>						1/1										1/1 (100)
<i>E. coli</i>	5/5				0/1											5/6 (83.3)
<i>C. freundii</i>				1/1	1/1											2/2 (100)
<i>K. pneumoniae</i>	1/1	2/2				1/1		0/1						1/1		5/6 (83.3)
<i>E. cloacae</i>							0/1									0/1 (0)
<i>E. aerogenes</i>		1/1														1/1 (100)
<i>P. vulgaris</i>		1/1		1/1												2/2 (100)
<i>M. morgani</i>		1/1														1/1 (100)
<i>S. marcescens</i>						1/1			0/1							1/2 (50.0)
<i>P. aeruginosa</i>					3/4		0/1	0/2		0/1			0/1			3/9 (33.3)
<i>Pseudomonas</i> sp.		1/1														1/1 (100)
<i>A. calcoaceticus</i>									0/1							0/1 (0)
<i>A. faecalis</i>							1/1	1/1		0/1						2/3 (66.7)
<i>A. xylosoxidans</i>										2/2						2/2 (100)
<i>Alcaligenes</i> sp.				1/1												1/1 (100)
Total (Eradication rate %)	6/6 (100)	10/10 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)	14/17 (82.4)	4/4 (100)	3/5 (60.0)	1/5 (20.0)	0/2 (0)	2/4 (50.0)			0/1 (0)	2/2 (100)		52/66 (78.8)

* ND : Not done

Table 17. Clinical efficacy by daily dose of T-3262

Diagnosis	Daily dose	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy rate (Excellent)
Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis	75 mg \times 2	8	5	3		100 % (62.5%)
	75 mg \times 3	3	3			100 % (100 %)
	150 mg \times 2	13	10	3		100 % (76.9%)
	150 mg \times 3	1	1			100 % (100 %)
	Total	25	19	6	0	100 % (76.0%)
Chronic complicated UTI	75 mg \times 2	2	2			100 % (100 %)
	75 mg \times 3	1	1			100 % (100 %)
	150 mg \times 2	18	5	3	10	44.4% (27.8%)
	150 mg \times 3	3		2	1	66.7% (0 %)
	300 mg \times 2	5	2	3		100 % (40.0%)
	Total	29	10	8	11	62.1% (34.5%)

で検討した成績をみると、T-3262 の吸収は NFLX に比べて、血中濃度がピークに達するまでの時間 (T_{max}) が4時間と、NFLX に比べて2時間長い。また血中濃度のピーク (C_{max}) の比較では T-3262 が 0.76 $\mu\text{g/ml}$ 、NFLX が 0.31 $\mu\text{g/ml}$ であるから T-3262 の濃度はおよ

そ 2.5 倍である¹⁾。今回の検討では、分子量の比較から、T-3262 150 mg と NFLX 100 mg が等量との考えでこの量で検討を行った (Table 24)。T-3262 150 mg と NFLX 200 mg の比較では、ほぼ同じような濃度推移を示すことが分っており¹⁾、われわれの成績と、dose

Table 18. Clinical efficacy of T-3262 on prostatitis

No.	Case No.	Age Sex	Type of infection	Treatment		Response* on EPS ¹⁾				Symptoms*	Evaluation (Dr)	Side effects
				Daily dose (mg×/day)	Duration (days)	Bacteriology			Leucocytes			
						Species	Count (/ml)	MIC ²⁾ (μg/ml)				
1	62	38 M	Chronic	150×3	11	<i>S. mitis</i>	10 ⁴	0.39	##	+	Moderate	-
						Negative			##	-		
2	63	50 M	Chronic	150×3	12	<i>E. faecalis</i>	10 ²	0.39	+	+	Poor	-
						<i>E. faecalis</i>	10 ³	0.39	+	+		
3	64	46 M	Chronic	150×3	7	<i>E. faecalis</i>	10 ³	0.39	±	+	Moderate	-
						Negative			±	-		
4	65	52 M	Chronic	150×3	13	<i>Staphylococcus sp.</i>	10 ³	0.20	+	+	Fair	-
						<i>Staphylococcus sp.</i>	10 ²	0.20	+	+		
						<i>Corynebacterium sp.</i>		1.56	#	+		
5	66	58 M	Chronic	150×3	14	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	##	#	Moderate	Neutropenia Leukopenia Thrombocytopenia
						Negative			+	-		
6	67	65 M	Chronic	150×3	14	Negative			##	+	NE	-
						Negative			+	-		
7	68	37 M	Chronic	150×3	7	Negative			+	+	NE	-
						Negative			#	+		
8	69	31 M	Chronic	150×3	4	<i>E. faecalis</i>	10 ³	0.20	+	+	Poor	-
						<i>E. faecalis</i>	10 ³	0.20	+	-		
9	70	40 M	Chronic	150×3	6	<i>Staphylococcus sp.</i>	<10 ²	0.10	+	+	NE	-
						Negative			-	-		
10	71	20 M	Acute	75×2	7	ND**			ND	#	NE	-
						ND			ND	-		
11	72	49 M	Chronic	150×3	3	<i>E. faecalis</i>	<10 ²	0.39	##	+	Excluding	Skin rash
						Negative			+	-		

* Before treatment

After treatment

¹⁾ EPS culture made by seed swab method²⁾ 10⁶ cells/ml** VB₁: *K. pneumoniae* 10⁶/ml

ND: Not done

NE: Not evaluated

Table 21-1. Laboratory values

Case No.	Sex	Age	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		AI-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Normal values																							
			σ 420-540	σ 14-18	σ 38-52	4,000-9,000	10-25	5-40	0-35	2.5-10.0	7-20	0.6-1.7											
			η 360-480	η 12-16	η 34-44																		
24	F	20	490	14.5	43.2	9,200	25.2	7	11	9	30.1	30.1	39*	38*	15	16	0.5	0.7					
25	F	47	346	10.6	29.0	5,500	28.5	5	5	3	30.0	30.0	25*	22*	11	13	0.5	0.5					
26	F	60	419	13.1	37.6	19,000	16.5	37	6	29	36.1	36.1	68*	62*	17	16	1.0	0.9					
27	F	56	403	12.1	35.0	5,000	21.1	34	32	29	30.0	30.0	17.5	15.0	14	16	0.8	0.8					
28	M	79	497	14.1	41.4	4,500	11.3	15	77	21	13.5	13.5	12.9	14.3	12	11	1.1	1.1					
29	M	70	399	11.9	36.1	5,300	11.6	14	16	6	11.7	11.7	7.6	7.3	22	24	1.5	1.5					
30	F	71	371	11.8	35.3	4,000	10.5	27	33	18	11.5	11.5	11.5	11.9	14	13	1.0	0.9					
31	M	67	438	12.9	38.9	7,100	19.1	22	19	11	18.9	18.9	9.2	8.3	20	18	1.4	1.5					
32	F	49	413	12.9	39.1	6,400	27.9	46	42	62	ND	ND	7.4	7.9	19	18	0.9	1.0					
33	F	42	357	11.0	35.5	7,500	24.5	15	14	10	20.5	20.5	5.6	5.0	20	21	0.8	0.8					
34	F	66	453	13.4	40.1	5,100	23.3	18	44	9	18.2	18.2	7.6	7.8	13	14	1.0	0.9					
35	M	72	474	13.9	41.6	9,000	11.4	27	25	36	9.9	9.9	10.0	8.8	24	25	1.1	1.1					
36	M	77	ND	ND	ND	ND	ND	22	13	8	27.6	27.6	15.0	10.9	27	28	1.4	1.4					
37	M	85	457	14.3	43.9	5,300	6.6	16	18	6	6.3	6.3	7.4	7.5	17	18	1.0	1.0					
38	F	20	385	11.3	33.8	4,000	15.6	15	19	5	19.2	19.2	4.9	4.8	15	14	0.8	0.8					
39	F	46	362	11.7	35.5	4,800	12.3	16	19	12	13.4	13.4	5.5	5.5	8	10	0.7	0.7					
43	F	46	362	11.7	35.5	4,800	12.3	19	18	7	13.1	13.1	5.5	5.3	10	15	0.7	0.6					
44	F	72	404	12.3	36.7	3,800	17.9	26	24	19	18.9	18.9	8.5	8.3	14	16	0.6	0.7					
45	F	76	441	11.8	36.2	10,700	32.1	19	19	3	30.3	30.3	14.1	11.3	13	11	0.8	1.0					
46	F	47	437	13.4	39.1	4,800	13.1	14	14	9	15.4	15.4	4.1	4.5	13	12	0.6	0.7					
47	M	67	475	13.2	39.4	7,600	23.3	22	24	19	19.5	19.5	7.5	8.0	19	17	1.3	1.2					
48	M	70	397	11.8	35.7	5,700	11.8	15	15	5	8.6	8.6	7.1	6.5	24	20	1.5	1.5					

B : Before treatment A : After treatment ND : Not done * : mU/ml

Table 21-2. Laboratory values

Case No.	Sex	Age	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Normal values																							
			σ 420~540 ♀ 360~480		σ 14~18 ♀ 12~16		σ 38~52 ♀ 34~44		4,000~9,000		10~25		5~40		0~35		2.5~10.0		7~20		0.6~1.7		
49	F	66	399	394	13.0	12.0	38.9	36.3	5,700	4,200	18.7	19.1	20	18	5	7	7.9	5.6	16	18	0.9	1.0	
50	F	33	426	433	12.5	12.3	36.3	35.3	7,300	4,900	12.5	14.6	13	14	4	6	5.6	5.3	14	16	0.8	0.7	
51	M	69	ND	476	ND	13.6	ND	40.6	ND	5,000	ND	10.5	ND	28	17	12	6	6.8	9.4	20	18	1.1	1.1
53	F	57	451	453	13.9	14.1	41.2	42.1	8,200	7,700	23.4	20.4	20	16	15	12	5.2	5.4	16	19	0.7	1.0	
54	M	64	353	386	13.6	14.1	40.5	44.2	8,300	7,600	13.9	13.4	24	27	13	18	4.4	5.1	18	16	0.8	0.8	
56	M	75	395	420	11.7	12.3	35.3	37.6	3,600	3,700	24.5	26.2	16	14	4	4	6.4	6.5	19	13	0.8	0.8	
57	M	42	301	302	9.0	9.4	27.6	27.4	6,300	4,200	41.2	24.3	6	26	6	21	35*	31*	15	21	1.3	1.4	
58	F	64	453	466	13.7	14.1	41.4	41.7	6,300	5,500	ND	ND	20	18	28	22	37*	39*	15	13	0.8	0.6	
60	M	72	379	362	12.8	12.7	38.0	35.2	4,100	3,700	14.8	16.0	28	26	43	35	43*	50*	25	22	0.9	0.9	
62	M	38	497	481	15.3	15.0	46.8	45.0	5,600	3,900	13.0	13.2	15	17	14	8	5.5	5.7	11	11	0.7	0.7	
63	M	50	518	498	16.1	15.7	47.6	46.7	3,500	4,600	17.0	16.2	30	29	25	27	8.0	8.9	15	12	0.9	1.0	
64	M	46	493	495	15.0	14.6	42.8	43.8	4,100	4,100	26.6	28.3	12	17	9	18	8.4	8.6	18	19	0.9	0.9	
65	M	52	465	434	13.6	12.8	41.1	38.1	5,500	4,300	16.5	18.2	17	21	13	14	4.7	3.2	20	16	1.3	1.1	
66	M	58	465	460	14.8	14.8	44.7	44.4	5,100	3,100	30.3	16.6	17	24	13	13	3.5	2.9	21	21	1.2	1.3	
67	M	65	446	452	14.5	14.5	43.1	43.6	7,100	5,900	25.9	28.8	20	19	9	5	5.0	4.4	14	17	1.0	0.9	
69	M	31	573	552	16.2	15.9	48.0	46.1	3,700	3,900	17.0	14.5	20	22	13	17	6.5	6.7	16	16	0.9	0.9	
70	M	40	545	559	17.1	16.6	48.0	48.8	5,800	5,800	16.0	17.0	35	35	32	48	4.6	4.4	13	14	0.8	0.9	
71	M	20	492	461	15.0	14.4	44.7	42.2	11,000	4,700	30.0	29.8	4	6	6	3	44*	45*	13	15	0.7	0.7	
72	M	49	484	477	14.7	14.5	44.7	43.3	4,700	3,600	19.7	11.6	21	19	18	18	5.3	5.2	16	20	1.1	1.0	
73	M	49	511	476	15.7	14.7	47.3	44.4	6,400	3,700	19.5	20.6	17	20	20	18	8.8	7.7	20	19	0.9	1.0	
75	M	30	549	551	16.4	16.5	49.2	49.5	8,000	7,100	20.5	16.8	36	42	75	94	5.1	4.9	13	12	0.9	0.9	

B : Before treatment A : After treatment ND : Not done * : mU/ml

Table 22. Laboratory abnormal values

No.	Case No.	Age Sex	Total dose	Item	Relation to the drug	Follow up
1	28	79 M	1.5g	GOT 15 (before)→77 (6 days) GPT 21 (before)→132 (6 days)	Probable Probable	28 (15 days) 46 (15 days)
2	30	71 F	1.5g	Albuminuria (-) (before)→(+) (5 days)	Possible	(-) (21 days)
3	66	58 M	6.3g	Neutropenia 72 (before)→53 (7 days)→28 (14 days) Leukopenia 5,100 (before)→3,400 (7 days)→3,100 (14 days) Thrombocytopenia 30.3 (before)→23.5 (7 days)→16.6 (14 days)	Possible Possible Possible	-
Rate of occurrence (No. of cases/No. of examined)					3/43 (7.0%)	

Table 23. Frequency of side effects

Type of side effect	Severity of symptoms	Relation to the drug
Heavy head feeling	+	Probable
Diarrhea*	+	Definite
Urticaria*	+	Definite
Skin rash	##	Definite
Total No. of side effects		4
Total No. of cases with side effects (%)		3/75 (4.0)

* Same case

Table 24. Comparative study of C_{max} , $T_{1/2}$ and AUC in 6 healthy volunteers
—T-3262 150mg vs NFLX 100mg—

Volunteers No.	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)		$T_{1/2}$ (hr)		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	
	T-3262	NFLX	T-3262	NFLX	T-3262	NFLX
1	0.77	0.43	4.29	2.52	6.89	1.44
2	0.78	0.56	3.68	2.76	5.26	1.89
3	0.63	0.34	6.27	2.97	6.08	1.60
4	0.81	0.27	3.73	2.74	5.07	1.58
5	1.15	0.47	4.22	3.65	8.54	2.27
6	0.96	0.41	3.55	2.03	7.77	2.20
Mean \pm SE	0.85 \pm 0.07	0.41 \pm 0.04	4.29 \pm 0.41	2.78 \pm 0.22	6.60 \pm 0.57	1.83 \pm 0.14

NFLX : norfloxacin

28 株中 26 株 92.9% の高い除菌率を得た。これに対してグラム陰性菌では 38 株中 26 株 68.4% の除菌率とグラム陽性菌に比べて、やや低い効果であった。これは *P. aeruginosa* が 9 株中 3 株 33.3% の除菌率にとどまったことが大きく影響している。この他に数は少ないものの効果が劣る菌種として、*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* 等があげられる。1980 年に NFLX が開発され、いわゆるニューキノロン系抗菌剤が供用され

て、約 8 年を経過するが、最近では開発当初に比べて、特に *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 等に対する抗菌活性が落ちてきている傾向がみられる^{5,6)}。こうした事実が T-3262 においてもグラム陰性菌全体に対して、除菌率の低下に影響を与えている可能性が考えられる。MIC と除菌効果をみると 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に 1 つの壁があり、これ以下の感受性菌では除菌率は極めて高いが、これを越えると劣る傾向をみた。

1日投与量別では、単純性症では75mg×3、複雑性症では150mg×3がもっとも有効率が優れているように思われた。

前立腺炎に評価可能例が6例と少なく、有効率が50%であった。起炎菌の感受性とPFへの移行からみて、*E. coli*による感染には有効と思われるが、*E. faecalis*をはじめとするグラム陽性菌に対してはさらに症例を重ねて検討の余地がある。

尿道炎はわずかに3例で、断定的なことはいえないが、*C. trachomatis*による感染には無効で、淋菌によるものは有効と思われる。

安全性に関して、臨検値で肝機能値異常1例、尿蛋白出現1例、末梢血異常1例をみたが、いずれも軽度一過性のもので、他剤と比較して特に問題はなかった。自覚的副作用は3例4件で、発疹の1例のみが中止した例で中止後いずれも数日で正常に復し、特に問題とする例をみなかった。総体的に安全性について特にとりあげる点はない。

T-3262の特徴はNFLXに比べて血中濃度が高く

$T_{1/2}$ が長いこと、抗菌活性についてはこれまでの同系剤と比べて、*E. coli*をはじめとするグラム陰性菌に特に抗菌活性が強化されたこと、また*E. faecalis*をはじめとするグラム陽性菌にも強い抗菌活性をもち、これを反映して除菌効果も優れていた。わずかに効果が劣る菌種は*P. aeruginosa*であった。

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
- 2) UTI研究会：UTI薬効評価基準（第3版），Chemotherapy 34：408～441，1986
- 3) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム。DL-8280，名古屋，1982
- 4) 第31回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。AT-2266，大阪，1983
- 5) 平井敬二：キノロン（ピリドン）カルボン酸系薬剤耐性。臨床と微生物 14：135～142，1987
- 6) 岡野 学，村中幸二，蟹本雄右，清水保夫，河田幸道：緑膿菌の新キノロン剤耐性について。第35回日本化学療法学会総会，盛岡，1987

T-3262 IN UROGENITAL INFECTION

KEIZO SUZUKI and MASAKI HORIBA

Department of Urology, Hiratsuka City Hospital
1-19-1 Nanbara Hiratsuka-shi, Kanagawa 254, Japan

YORIO NAIDE, MASAYUKI SHINODA, MASANORI YANAOKA,

KATSUO TAKANASHI and RYOICHI SHIRAKI

Department of Urology, School of Medicine Fujita-Gakuen University

We studied the utility of T-3262, a new quinolone antibacterial drug, by examining its transfer into human prostatic fluid (PF) and evaluating the clinical results 75 patients with urogenital infections.

1) Transfer into PF

Concentrations of T-3262 1 hr after a 150 mg administration were $0.027 \pm 0.007 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) in PF and $0.265 \pm 0.004 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) in serum.

2) Results of clinical application

(a) Urinary tract infection (UTI). 1) Simple acute cystitis: Patients were given $75 \text{ mg} \times 2$, $75 \text{ mg} \times 3$, $150 \text{ mg} \times 2$ or $150 \text{ mg} \times 3$ daily mostly for 3 days. The treatment was found to be markedly effective in 18 cases and effective in 5 of 23 cases assessed by the Japanese UTI Committee's criteria, thus proving it effective in 100% and markedly effective in 73.3% of the cases. 2) Chronic complicated diseases: Patients were given $75 \text{ mg} \times 2$, $75 \text{ mg} \times 3$, $150 \text{ mg} \times 2$, $150 \text{ mg} \times 3$ or $300 \text{ mg} \times 2$ daily mostly for 5 days. The treatment was markedly effective in 10 cases, effective in 8 and not effective in 11 of 29 cases which satisfied the criteria of the Japanese UTI Committee, a response rate of 62.1%. Therapeutic efficacy was examined according to the type of infection, and the drug proved effective in 7 (77.8%) of 9 patients with monomicrobial infection and 11 (55.0%) of 20 patients with polymicrobial infection. Twenty-six strains (92.9%) of 28 GPC isolates were eliminated by the treatment.

(b) Urogenital infections: Of 3 patients with urethritis, treatment was ineffective in 2 with non-gonorrhoeal urethritis, and markedly effective in 1 with gonorrhoeal urethritis. The treatment was effective in 3 (50%) of 6 cases of prostatitis which met the criteria.

3) Safety of the drug

Side effects such as a heavy feeling in the head, urticaria, diarrhea and eruption were noted in 3 patients, an incidence of 4.0%.