

AM-715 に関する臨床的研究

上田 泰

東京慈恵会医科大学

斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森 雅久・柴 孝也・山路 武久
井原 裕宜・北条 敏夫・宮原 正
東京慈恵会医科大学第2内科

新しく開発された quinolincarboxylic acid 系の合成抗菌剤 AM-715 について基礎的・臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

1. 臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各50株, *P. mirabilis* 15株, Indole positive *Proteus* 12株および *S. marcescens* 10株に対して MLX, PPA を対照に MIC を測定した結果, AM-715 はすべての菌に対して PPA より優れ, *S. marcescens* を除くすべての菌に対して MLX より優れていた。

2. 健康成人男子に AM-715 200 mg 単回経口投与したときの最高血中濃度は1時間後にみられ, 1.14 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また, 血中半減期は2.74時間であった。尿中の濃度は投与後0~2時間で348 $\mu\text{g/ml}$ で最も高く, 6~8時間でも100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を維持していた。8時間までの尿中回収率は42.6%であった。

3. 高齢者に AM-715 200 mg を単回経口投与したときの最高血中濃度は2時間後に1.29 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 以後漸減し, 成人よりやや吸収が遅れる傾向がみられた。また, 尿中濃度は2~4時間が peak 値で148.6 $\mu\text{g/ml}$ となり, 8時間までの尿中回収率は16.4%となり, 健康成人男子に比較して低かった。

4. 尿路感染症15例に対して, 本剤を200~600 mg 投与した成績は84.6%の有効率であった。気管支拡張症の3例に本剤300 mg 投与したが全例が無効であった。

5. 副作用は1例に悪心が認められたが, 臨床検査成績には異常は認められなかった。

結 言

AM-715 は杏林製薬㈱中央研究所が開発した quinolincarboxylic acid の誘導体で quinolone 核の6位にフッ素, 7位に piperazine 環を有する新しいタイプの合成抗菌剤である (Fig. 1)。

本剤は従来の nalidixic acid (NA) 系薬剤に比較して, *in vitro* の抗菌活性はグラム陰性桿菌に対して一段と強力となり, しかもグラム陽性菌に対してもかなりの抗菌

力を示す。また, NA 耐性グラム陰性桿菌, gentamicin (GM) 耐性緑膿菌に対しても感受性を示すなど興味ある抗菌活性を有する。しかしながら同系薬剤の中では吸収がやや劣る。

われわれは, 本剤に関する抗菌力, 吸収・排泄について基礎的な検討を行うとともに, 尿路感染症を中心に内科領域の感染症の治療を試みたのでそれらの成績を報告する。

I. 研究方法ならびに成績

1. 抗菌力

1) 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の各50株, *P. mirabilis* 15株, Indole positive *Proteus* 12株および *S. marcescens* 10株, 合計187株に対する AM-715 の抗菌力を日本化学療法学会標準法¹⁾ に準じて平板希釈法によって測定した。

測定に際しては miloxacin (MLX) および pipemidic

Fig. 1 Structure of AM-715

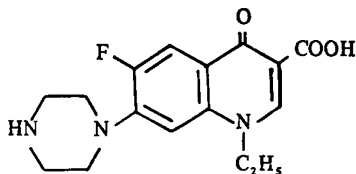


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to AM-715

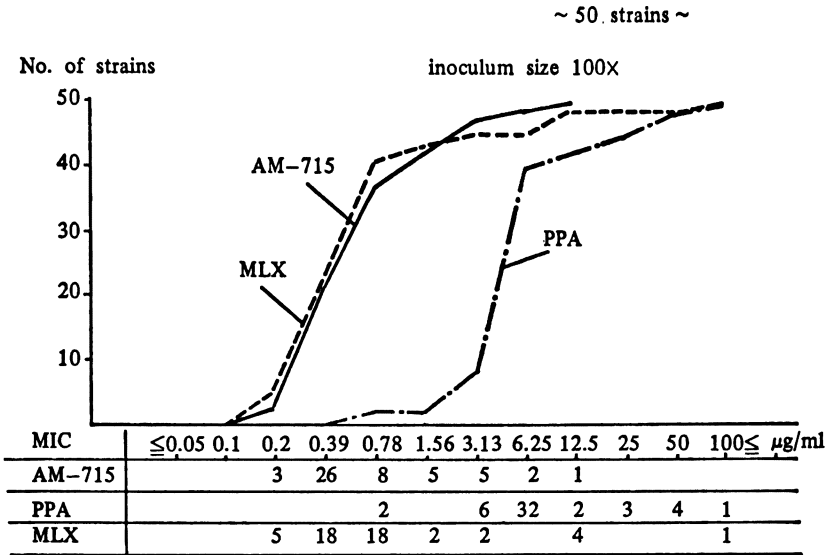
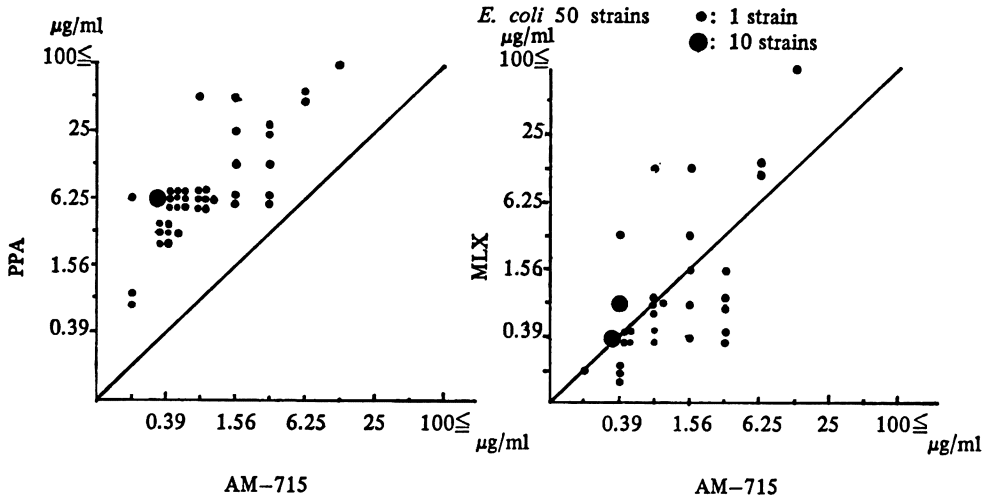


Fig. 3 Correlogram between AM-715 and PPA or MLX



acid (PPA) の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時測定し、本剤のそれと比較検討した。

2) 成績

E. coli に対する本剤の MIC 分布を Fig. 2 に示し、MLX, PPA との比較を correlogram で Fig. 3 に示した。本剤の MIC は 0.2~12.5 μg/ml に分布し、その peak 値は 0.39 μg/ml に認められた。MLX の MIC 分布は本剤とほぼ同等であったが、PPA では 0.78~100 μg/ml に広く分布し、その peak 値も 6.25 μg/ml と本剤に比較して

4~5 管程度劣っていた。

K. pneumoniae に対する本剤の MIC 分布を Fig. 4 に、PPA ならびに MLX との correlogram を Fig. 5 に示した。本剤の MIC は 0.1~1.56 μg/ml に分布し、その peak 値は 0.1 μg/ml であり、かつ 80% が 0.2 μg/ml 以下で発育が阻止された。MLX の MIC は 0.1~6.25 μg/ml に分布し、その peak 値は 0.2 μg/ml であった。PPA の MIC は 0.78~25 μg/ml に分布し、peak 値は 1.56 μg/ml であった。本剤の MIC は対照の両剤に比較して優れていた。

Fig. 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to AM-715

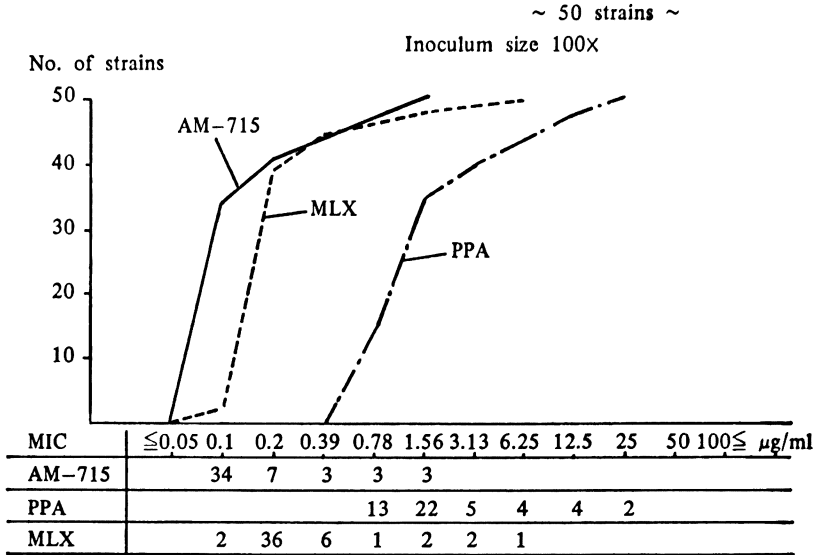
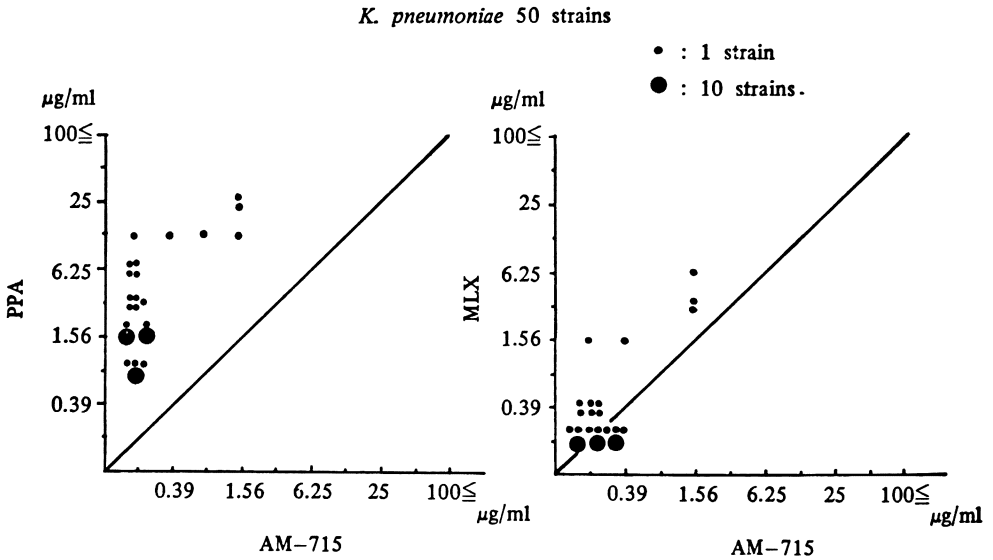


Fig. 5 Correlogram between AM-715 and PPA or MLX



P. aeruginosa に対する本剤の MIC 分布を Fig. 6 に、MLX ならびに PPA との correlogram を Fig. 7 に示した。本剤の MIC は 0.1~6.25 μg/ml に分布し、その peak 値は 0.78 μg/ml で、80% が 1.56 μg/ml 以下に分布した。MLX の MIC は 0.1~25 μg/ml に分布し、peak 値が 3.13 μg/ml で 0.1 μg/ml の 1 株を除けば他は 1.56 μg/ml 以上であった。また PPA の MIC は 0.39~100 μg/ml に分布し、peak 値は 6.25 および 25 μg/ml の二峰性分布を示した。*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC はこれら対

照の両剤に比較して極めて優れていた。

P. mirabilis に対する MIC 分布を Fig. 8 に示した。本剤の MIC は 0.1~0.39 μg/ml に分布し、その peak 値は 0.1 μg/ml であった。MLX の MIC は 0.1~0.78 μg/ml に分布し、peak 値は 0.2 μg/ml であったが、PPA では 0.1 μg/ml の 1 株を除いてはすべて 3.13 μg/ml であり、本剤が 3 剤の中で最も優れていた。

Indole positive *Proteus* に対する MIC 分布を Fig. 9 に示した。本剤では 12 株中 10 株が 0.1 μg/ml で、他の 2

Fig. 6 Susceptibility of *P. aeruginosa* to AM-715

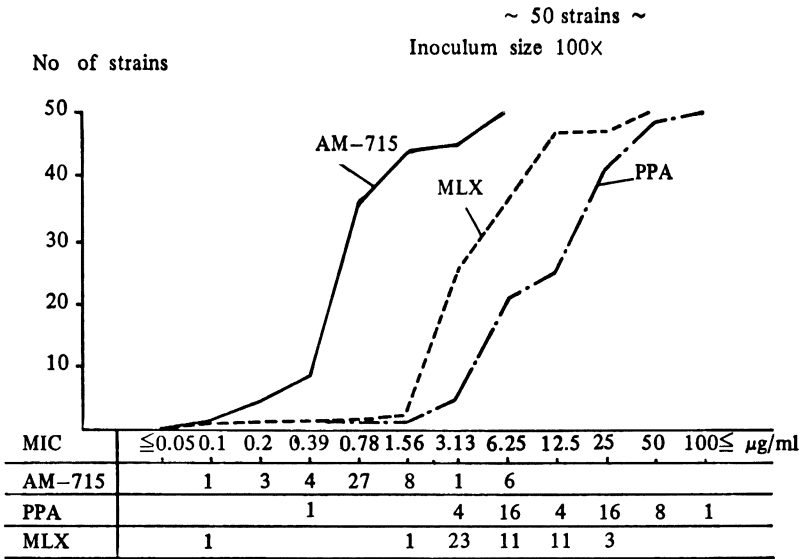
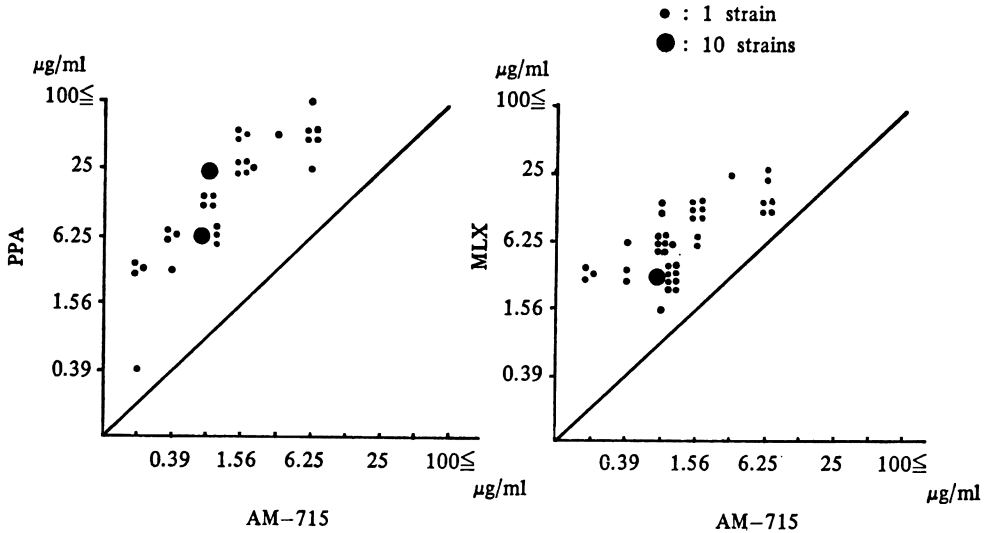


Fig. 7 Correlogram between AM-715 and PPA or MLX
P. aeruginosa 50 strains



株は 6.25 と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。MLX では 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、12株中 8 株は 0.2 と 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他の 4 株は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。PPA では 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ と広い感受性分布を示した。両剤との correlogram (Fig. 10) からわかるように *Proteus* 属に対する優れた感受性を認めた。

S. marcescens に対する MIC 分布を Fig. 11 に示し、Fig. 12 に本剤と対照薬との correlogram を示した。本剤の MIC は 10 株中 3 株が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、7 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$

であったが、MLX では 10 株中 9 株が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、PPA は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。*S. marcescens* に対しては、3 剤中 MLX が最もすぐれ、AM-715、PPA の順であった。

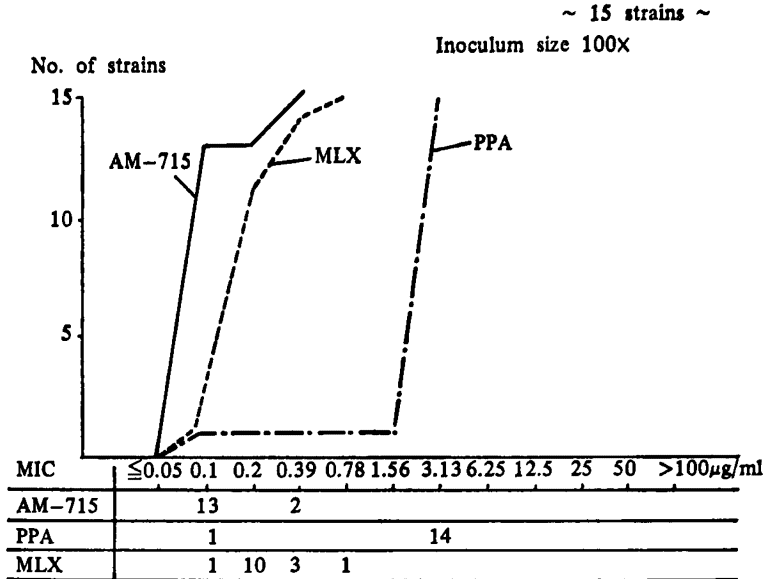
2. 血中濃度ならびに尿中排泄

1) 血中濃度

(1) 対象および測定方法

a) 健康成人志願者

健康な成人男子 (21~24 歳) の志願者 3 名を対象に、

Fig. 8 Susceptibility of *P. mirabilis* to AM-715

AM-715 200 mg および PPA 250 mg を 1 週間の間隔において空腹時 1 回経口投与する cross over 法によって行った。投与後 30 分, 1, 2, 3, 4, 6 および 8 時間に採血し, その血清を血中濃度測定に供した。

b) 高齢志願者

健康で腎機能が正常な高齢者 (65~78 歳) の志願者 5 名を対象に, AM-715 200 mg および NA 200 mg および 1000 mg (200 mg 投与時は市販の 500 mg 含有錠を粉砕し 200 mg 相当をカプセルに充填使用) を 1 週間の間隔ないしは 2 週間の間隔において空腹時 1 回経口投与する 3 試験の cross over 法によって行った。いずれのときも投与後 30 分, 1, 2, 4 および 8 時間に採血し, AM-715 および NA の血中濃度を測定した。

c) 腎不全患者志願者

血液透析にて管理を受けている腎不全患者 5 名を対象に, AM-715 200 mg を透析時および非透析時に 1 週間の間隔において 1 回経口投与する cross over 法によって行った。採血時間は投与後 30 分, 1, 2, 4 および 6 時間とし, 血中濃度を測定した。

(2) 定量法

AM-715 の定量法は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とし, 変法 Müller-Hinton Agar を検定用培地とする薄層 cup 法で行った。標準曲線は血中濃度測定の場合は consera (日水) を用い, 尿中濃度測定には 1/15 M phosphate bu-

ffer (pH 7.0) を用いた。

PPA の血中濃度ならびに尿中濃度測定は PPA 濃度測定委員会の方法²⁾によった。NA の定量法は 200 mg 投与のときは *E. coli* NIHJ JC-2 を, 1000 mg 投与のときは *E. coli* Ky597 (臨床分離菌株) をそれぞれ検定菌とし, AM-715 測定法と同様に薄層 cup 法で行った。

(3) 成績

a) 健康成人志願者における血中濃度

健康成人男子 3 名を対象に行った空腹時 AM-715 200 mg 投与および PPA 250 mg 投与後の血中濃度を Table 1 および Fig. 13 に示した。AM-715 の血中濃度は, 投与後 30 分で 0.45 μg/ml, 1 時間で peak 値 1.14 μg/ml に達し, その後漸減し, 8 時間では 0.23 μg/ml であった。血中半減期は 1.87~3.33 時間に分布し, 平均 2.74 時間であった。一方, PPA の血中濃度は投与後 30 分で 0.81 μg/ml, 1 時間で 1.20 μg/ml, 2 時間で peak 値 1.66 μg/ml に達し, 以後漸減して 6 時間で 0.87 μg/ml となり, 8 時間では測定限界 (0.78 μg/ml) 以下となった。PPA の血中半減期は 3.97~4.82 時間に分布し, 平均 4.36 時間であった。

b) 高齢志願者における血中濃度

健康な高齢志願者 5 名を対象に行った空腹時 AM-715 200 mg 投与後の血中濃度を Table 2 および Fig. 14 に示した。AM-715 の高齢者における血中濃度は投与後 30

Fig. 9 Susceptibility of indole positive *Proteus* sp. to AM-715

~ 12 strains ~

Inoculum size 100X

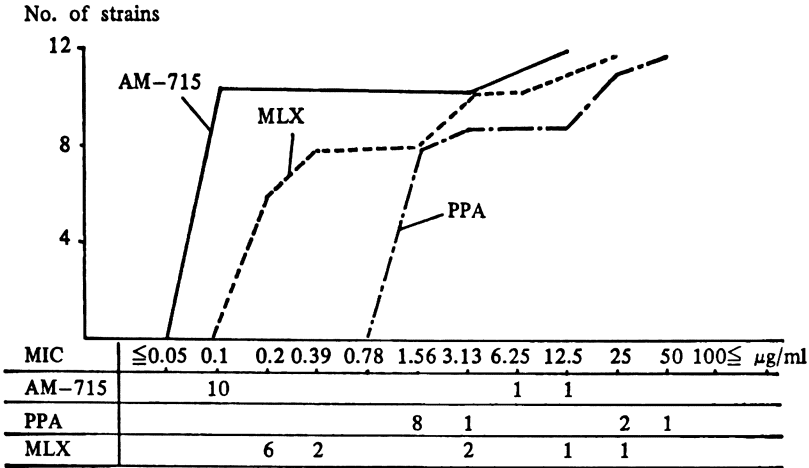
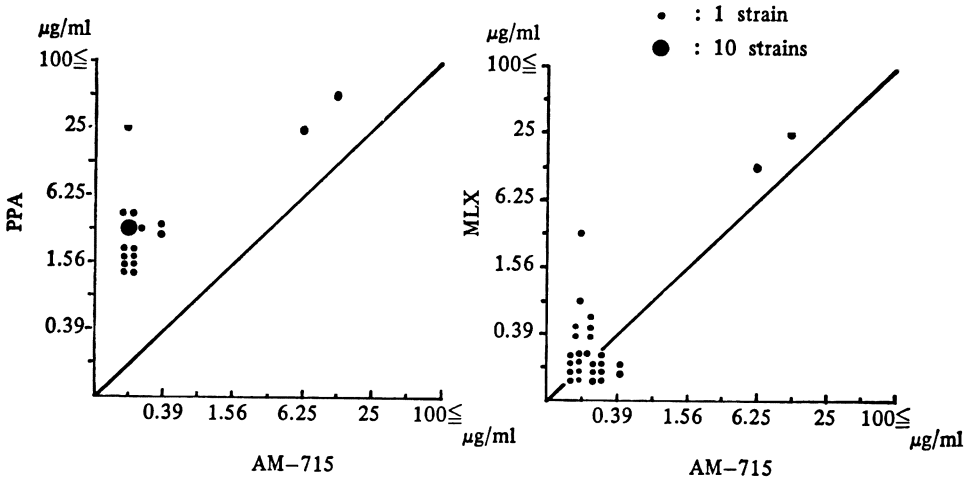


Fig. 10 Correlogram between AM-715 and PPA or MLX

Indole positive *Proteus* sp. 12 strains

P. mirabilis 15 strains



分で 0.77 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間で 1.06 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で peak 値 1.29 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 以後漸減し, 8 時間でも 0.35 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。半減期は 3.22 時間であった。対照の NA 投与試験では当日 1 名の欠席者があり 4 名で試験を行った。NA 200 mg 投与の血中濃度は 4 名中 3 名が, 各測定時とも測定限界以下 (10 $\mu\text{g/ml}$) であった。1000 mg 投与の血中濃度は 4 名中 2 名が 2 時間で peak 値 16.0~34.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 他の 2 名は 1 時間で peak 値 12.0~

22.5 $\mu\text{g/ml}$ に達した (Table 3)。

健常成人男子と高齢者での血中濃度推移を AM-715 について, Pharmacokinetic parameters で比較したものを Table 4 に示した。高齢者では血中半減期がやや延長し, 最高血中濃度 (C_{max}) もやや高値を示したが, C_{max} に達する時間 (T_{max}) は 0.4 時間遅れていた。また, 本剤の血中濃度曲線下面積 (AUC) は高齢者の方が健常成人のそれより約 1.5 倍大であった。

Fig. 11 Susceptibility of *S. marcescens* to AM-715

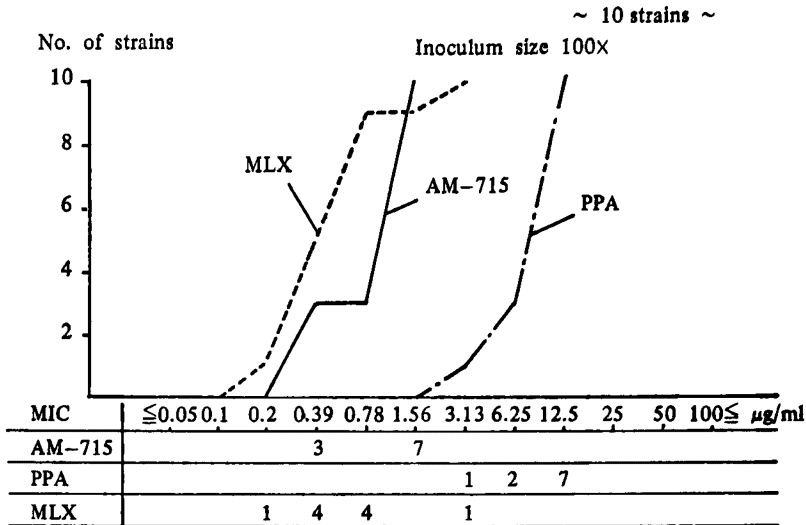
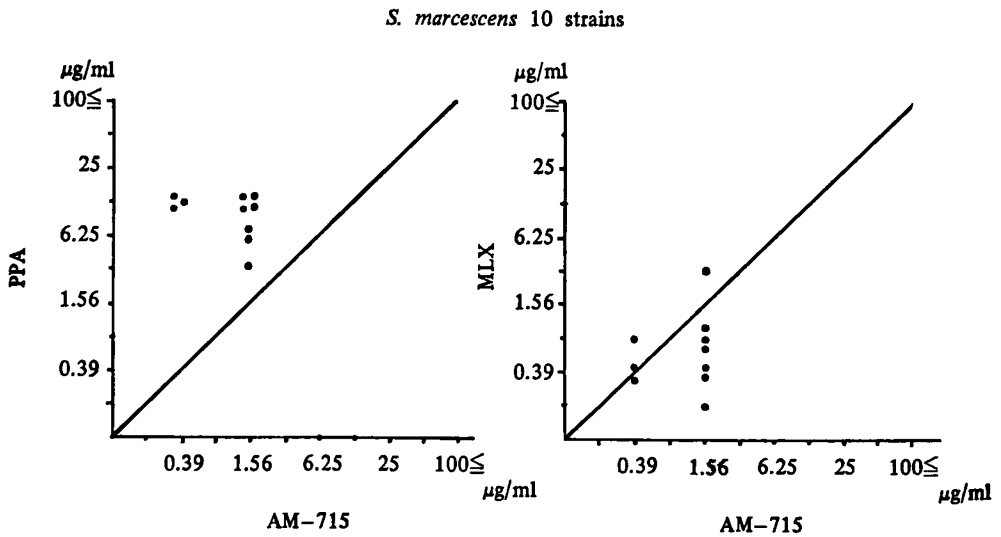


Fig. 12 Correlogram between AM-715 and PPA or MLX



c) 腎不全患者における血中濃度

透析患者での血中濃度を非透析時および透析時について比較検討したものを Table 5 および Fig. 15 に示した。非透析時の血中濃度は投与後30分, 1, 2, 4 および 6 時間でそれぞれ 0.29, 0.65, 0.90, 0.99 および 0.89 µg/ml

となり, 2 時間以降は平坦な推移を示したのに対し, 透析時は 0.15, 0.42, 1.38, 0.94 および 0.78 µg/ml と推移し, 2 時間で peak 値が得られた。半減期は非透析時では求められず, 透析時は 4.85 時間となり健康人, 高齢者のそれよりも延長した。

Fig. 13 Serum levels of AM-715 and PPA in healthy volunteers (N=5) cross over, after an oral administration at fasting

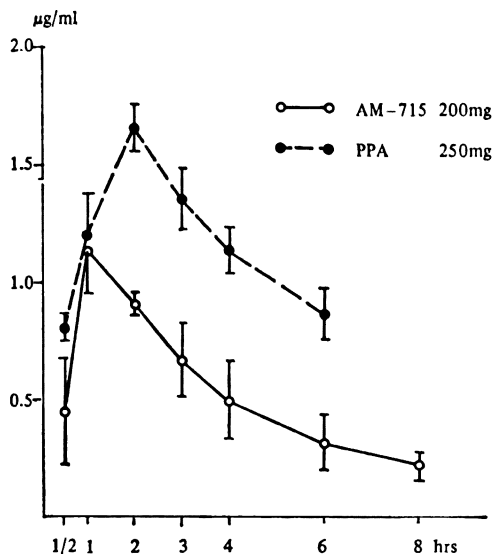


Fig. 14 Serum levels of AM-715 in aged volunteers (N=5) after an oral administration of 200mg at fasting

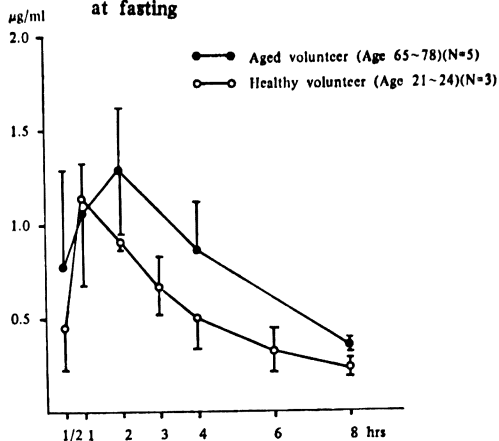


Table 1 Serum levels of AM-715 and PPA in healthy volunteers (N=3), cross over, after an oral administration at fasting

Drug	Case	Serum levels (µg/ml)							Half life (hrs)
		1/2	1	2	3	4	6	8 hrs	
AM-715 200 mg	K.S.	0.71	1.32	0.88	0.48	0.32	0.19	0.16	1.87
	M.S.	0.38	0.94	0.97	0.73	0.53	0.42	0.27	3.33
	N.A.	0.26	1.15	0.88	0.79	0.66	0.36	0.27	3.03
	Mean	0.45	1.14	0.91	0.67	0.50	0.32	0.23	2.74
	±SD	±0.23	±0.19	±0.05	±0.16	±0.17	±0.12	±0.06	±0.77
PPA 250 mg	K.S.	0.76	1.20	1.55	1.22	1.02	0.76	ND	3.97
	M.S.	0.78	1.38	1.75	1.45	1.20	0.98	ND	4.82
	N.A.	0.88	1.03	1.68	1.42	1.20	0.88	ND	4.29
	Mean	0.81	1.20	1.66	1.36	1.14	0.87	-	4.36
	±SD	±0.06	±0.18	±0.10	±0.13	±0.10	±0.11	-	±0.43

2) 尿中濃度ならびに尿中回収率

(1) 対象ならびに測定方法

a) 健常成人志願者

健常成人志願者に対する AM-715 200 mg および PPA 250 mg 1 回投与時の血中濃度測定を cross over 法で比

較した際に、同時に投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間の尿中 AM-715, PPA の濃度をそれぞれ測定し、尿中回収率 (0~8 時間) を求めた。

b) 高齢志願者

高齢者に対する AM-715 200 mg および NA 200 mg

Table 2 Serum levels of AM-715 in aged volunteers (N=5) after an oral administration at fasting

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)				
		1/2	1	2	4	8 hrs
AM-715 200 mg	H.S.	1.20	1.50	1.80	1.10	0.46
	I.S.	0.05	0.48	0.96	0.54	0.29
	T.M.	0.85	1.30	1.40	0.92	0.38
	Y.S.	1.30	1.10	1.00	0.66	0.24
	M.K.	0.47	0.92	1.30	1.10	0.40
	Mean	0.77	1.06	1.29	0.86	0.35
\pm SD	± 0.52	± 0.39	± 0.34	± 0.26	± 0.09	

Table 3 Serum levels of NA in aged volunteers (N=4) after an oral administration at fasting

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)				
		1/2	1	2	4	8 hrs
NA 1000 mg	I.S.	9.0	12.0	8.6	8.5	7.5
	T.M.	18.0	22.5	20.5	8.0	ND
	Y.S.	7.0	13.0	16.0	16.0	4.6
	M.K.	ND	11.0	34.0	8.0	ND
	Mean	8.5	14.6	19.8	10.1	3.0
	\pm SD	± 7.4	± 5.3	± 10.7	± 3.9	± 3.7

ND: $< 2 \mu\text{g/ml}$ (Cup method, *E. coli* Ky 597)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of AM-715 (200 mg, p.o.)

Volunteer	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hrs/ml}$)	T _{max} (hrs)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	β (h ⁻¹)	T _{1/2} (hrs)
Healthy	4.29 \pm 0.49	1.3 \pm 0.58	1.15 \pm 0.18	0.23 \pm 0.37	2.74 \pm 0.77
Aged	6.42 \pm 1.75	1.7 \pm 0.67	1.35 \pm 0.30	0.22 \pm 0.18	3.22 \pm 0.27

Mean \pm SD

Table 5 Serum levels of AM-715 in patients of renal insufficiency (N=5), cross over, after an oral administration of 200 mg at fasting

	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)				
	1/2	1	2	4	6 hrs
Hemodialysis	0.15 \pm 0.04	0.42 \pm 0.31	1.38 \pm 0.51	0.94 \pm 0.42	0.78 \pm 0.25
Non-dialysis	0.29 \pm 0.34	0.65 \pm 0.87	0.90 \pm 0.74	0.99 \pm 0.51	0.89 \pm 0.42

Mean \pm SD

Fig. 15 Serum levels of AM-715 in patients of renal insufficiency (N=5), over, after after an oral administration of 200mg

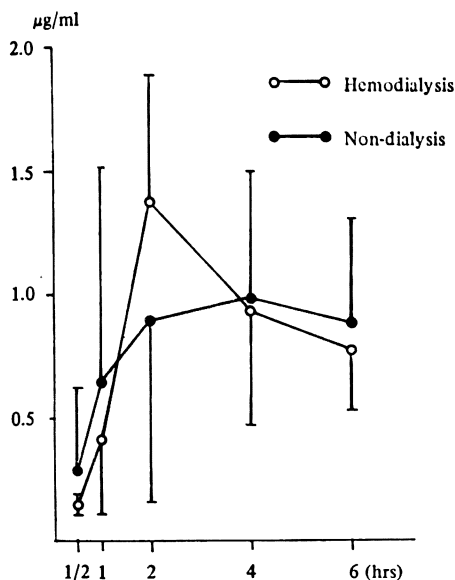
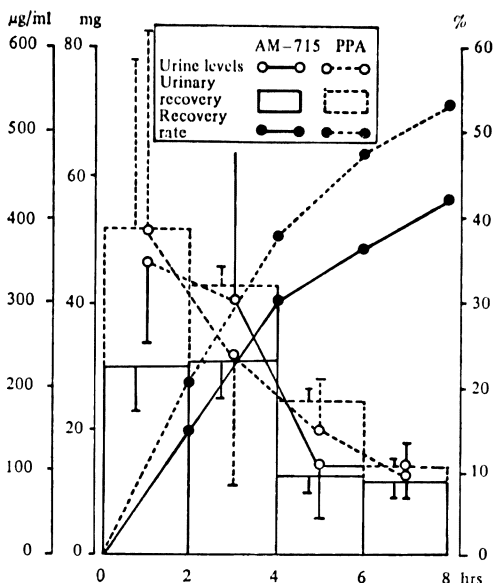


Fig. 16 Urinary excretion of AM-715 and PPA in healthy volunteers (N=3), cross over, after an oral administration [at fasting



1回投与時の血中濃度測定を cross over 法で比較した際に、同時に投与後0～2, 2～4, 4～6, 6～8時間の尿中AM-715, NA濃度をそれぞれ測定し尿中回収率(0～8時間)を求めた。

(2) 成績

a) 健常成人志願者における尿中濃度および尿中回収率

健常成人3名におけるAM-715およびPPAの尿中濃度および8時間までの尿中回収率をTable 6およびFig. 16に示した。AM-715の尿中濃度は0～2時間尿で最も高く348 µg/mlに達し、以後漸減したが6～8時間尿でも109 µg/mlの高い濃度が維持されていた。また8時間までの尿中回収率は42.6%であった。一方のPPAの尿中濃度も0～2時間尿が最も高く383 µg/mlに達し、以後漸減し6～8時間尿で103 µg/mlであった。また尿中回収率も53.4%とAM-715に比較して高かった。

b) 高齢志願者における尿中濃度および尿中回収率

高齢者におけるAM-715投与後の尿中濃度および尿中回収率をTable 7およびFig. 17に示した。尿中濃度は2～4時間尿に最高濃度148.6 µg/mlが認められ、投与後8時間までの尿中回収率は16.4%であり、健常成人のそれと比較すると約1/2程度であった。NA 200 mg投与後の尿中濃度および尿中回収率をTable 8に示した。尿中NA濃度は0～2時間で最高濃度59.3 µg/mlであ

り0～8時間尿における尿中回収率は5.7%ときわめて低かった。なお、1000 mg投与後の尿中濃度の測定は行なわなかった。

また健常成人男子および高齢志願者におけるいずれの試験においても、投与前および投与終了時の臨床検査値に異常は全く認められなかった。

3. 臨床成績

1) 対象

内科領域の尿路感染症15例(急性膀胱炎8例, 急性腎盂腎炎1例, 慢性腎盂腎炎1例, 尿路感染症4例および無症候性細菌尿1例)および気管支拡張症に細菌感染を合併した3例, 合計18例にAM-715を臨床使用した。症例はTable 9に示したが年齢は14～80歳(平均39歳)に分布し, 男性5例, 女性13例であった。

2) 使用方法ならびに使用期間

本剤の1日使用量は200～600 mg(1錠中100 mg含有錠剤を使用)で2～3回に分割投与した。1日使用量200 mgおよび600 mg使用例は各1例で残りの16例はすべて300 mg投与例であった。使用期間は2～14日間(平均8日間), 総量は0.6～8.4 gであった。

3) 臨床効果判定基準

臨床効果の判定基準は使用開始3日以内に自他覚所見の改善を認め, かつ細菌学的検査で起炎菌が除去されたものを著効, 自覚症状が4～7日で改善し, かつ細菌学

Table 6 Urinary excretion of AM-715 and PPA in healthy volunteers (N=3) after an oral administration at fasting

Durg	Case	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8 hrs	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
AM-715 200 mg	K.S.	284	38.6	180	25.6	89	12.2	135	13.0	89.4	44.7
	M.S.	300	25.2	240	28.8	57	9.9	86	14.3	78.2	39.1
	N.A.	460	25.8	500	38.0	184	15.1	107	9.0	87.9	44.0
	Mean	348	29.9	307	30.8	110	12.4	109	12.1	85.2	42.6
	\pm SD	± 97	± 7.6	± 170	± 6.4	± 66	± 2.6	± 25	± 2.8	± 6.1	± 3.1
PPA 250 mg	K.S.	453	77.1	163	44.9	81	21.9	64	12.3	156.2	62.5
	M.S.	120	24.5	135	39.4	177	24.6	114	13.5	102.0	40.8
	N.A.	576	53.6	420	44.5	192	27.7	130	16.1	141.9	56.8
	Mean	383	51.7	239	42.9	150	24.7	103	14.0	133.4	53.4
	\pm SD	± 236	± 26.3	± 157	± 3.1	± 60	± 2.9	± 34	± 1.9	± 28.1	± 11.3

Table 7 Urinary excretion of AM-715 in aged volunteers (N=5) after an oral administration at fasting

Drug	Case	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8 hrs	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
AM-715 200 mg	H. S.	134	7.8	67	11.0	52	7.8	16	6.2	32.8	16.4
	I. S.	55	6.8	70	7.0	29	6.0	14	7.0	26.8	13.4
	T.M.	114	4.6	292	10.6	106	11.2	84	8.8	35.2	17.6
	Y. S.	45	15.8	126	12.0	63	7.2	15	6.0	41.0	20.5
	M.K.	136	8.4	188	6.4	116	8.0	82	5.8	28.6	14.3
	Mean	96.8	8.7	148.6	9.4	73.2	8.0	42.2	6.8	32.8	16.4
\pm SD	± 43.7	± 4.2	± 94.2	± 2.5	± 36.8	± 1.9	± 37.3	± 1.2	± 5.6	± 2.8	

Table 8 Urinary excretion of NA in aged volunteers (N=4) after an oral administration at fasting

Durg	Case	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8 hrs	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
NA 200 mg	I. S.	59	6.8	37	5.8	32	5.2	11	2.2	20.0	10.0
	T.M.	112	5.0	92	2.4	34	3.0	18	2.2	12.6	6.3
	Y. S.	36	5.6	16	3.4	ND	—	ND	—	9.0	4.5
	M.K.	30	1.8	38	2.4	ND	—	ND	—	4.2	2.1
	Mean	59.3	4.8	45.8	3.5	16.5	2.1	7.3	1.1	11.5	5.7
\pm SD	± 37.3	± 2.1	± 32.5	± 1.6	± 19.1	± 2.5	± 4.4	± 1.3	± 6.7	± 3.3	

ND: <10 $\mu\text{g/ml}$ (Cup method, *E. coli* NIHJ JC-2)

的検査でも起炎菌が7日以内に除去されたものを有効、それ以上の日数を要しながらも改善のみられたものをやや有効、まったく改善の認められなかったか、あるいは悪化したものを無効と判定した。

4) 臨床効果

Table 10 にその成績を一括した。尿路感染症 15 例中効果判定しえたのは 13 例で、著効 3 例、有効 8 例(有効率 84.6%)、無効 2 例の成績であった。判定不能例はいずれも投与後の細菌検査が施行できなかったものであった。一方、気管支拡張症に細菌感染を合併した 3 例では、いずれも無効と判定された。

起炎菌別の有効率については Table 11 に示した。*E. coli* によるもの 11 例では 100% の除菌効果が得られ、測定された MIC も 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。*K. pneumoniae* 2 株は慢性腎盂腎炎および気管支拡張症から分離されたものであったが、2 株とも除去しえなかった。他に *P. aeruginosa* の 1 例も除去しえず、*H. influenzae* では 2 株中 1 株消失、*P. mirabilis* の 1 株は除去できた。

5) 副作用

18 例中 1 例(女性 37 歳) 1 日 300 mg 分 3 投与例に 2 日目に悪心の訴えがあったが、投薬中止で速かに消失した。

臨床検査成績では血液検査、肝機能および腎機能検査のいずれにおいても本剤使用前後に異常を認めなかった(Table 12, Fig. 18)。なお、本剤投与前から s-GOT、

s-GPT の高い 1 例(No. 18) に使用したが、増悪は認められなかった。また、投与前から BUN 61.4, Ccr 5.8 と腎機能障害のある 1 例(NO. 8) に本剤を投与したが、投与後に増悪傾向はみられず、むしろ低下していた。

II. 考察ならびに結語

AM-715 は quinolinecarboxylic acid 系薬剤で、構造中にフッ素と piperazine 環を有する経口用合成抗菌剤である。*In vitro* の抗菌活性も他の同系薬剤と比較して一段と強力であり、かつ抗菌スペクトラムがグラム陽性菌にまで拡大されている。しかし、腸管からの吸収は他剤に比べて悪い。

本剤の抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床症例についてわれわれの検討した成績をまとめると以下の通りである。

1. 抗菌力

AM-715 の臨床分離株に対するわれわれの抗菌力測定成績では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus* のいずれに対しても、AM-715 は対照薬の PPA および MLX より優れていたが、*S. marcescens* に対しては MLX が最も優れ、次いで AM-715, PPA の順であった。

三橋ら³⁾の全国集計でも、*E. coli* (995 株), *K. pneumoniae* (949 株), *P. aeruginosa* (872 株), *P. mirabilis* (387 株) および Indole positive *Proteus* (657 株) で同様な結果が報告されている。しかし、*S. marcescens* に対してはわれわれの成績と異なり、他の菌に対すると同様 AM-715 が最も優れ、MLX より 2 管程度高い抗菌力があると報告されている。われわれの成績は臨床分離の 10 株のみを対象にしたものであり、MLX と AM-715 の抗菌力も一管程度の差しかないので、成績の不一致をわざわざ云々する必要もない。

なお、グラム陽性菌に対する *in vitro* の抗菌力については、これまでの諸家の報告から、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* などに対しても AM-715 は同系薬剤の中では最も優れた抗菌力を有しており、本剤の特徴といえよう。

また、五島ら³⁾はマウスの感染防禦実験で、 1.2×10^5 cells/mouse の *P. aeruginosa* E7 に対する AM-715, MLX および PPA の ED₅₀ を、それぞれ 3.0, 4.0, 24 mg/mouse と報告しており、*in vivo* でも本剤の有効性が証明されている。

2. 吸収・排泄

1) 血中濃度

健常成人に本剤 200 mg を空腹時経口投与したとき、血中濃度は 1 時間で peak 値 1.14 $\mu\text{g/ml}$ に達し、血中半減期は 2.74 時間であった。PPA のそれと比較すると、

Fig. 17 Urinary excretion of AM-715 in aged volunteers (N=5)

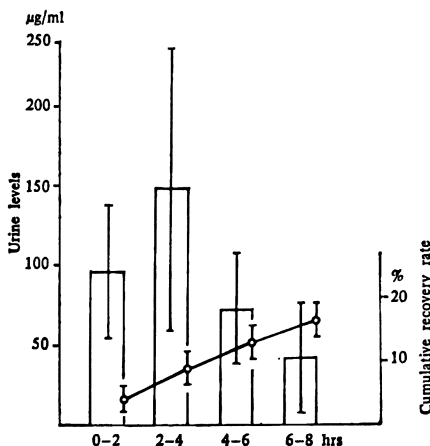


Table 9 Clinical response to AM-715

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Bacteria		Evaluation		Side effect
				Complication	Dose (mg/day)	Duration (day)	Species	MIC 10 ⁶	Bacteriological	Clinical	
1	I. J.	30	F	Acute cystitis	300	7	<i>P. mirabilis</i> >10 ⁸	0.05	Eradicated	Excellent	-
				-			-				
2	S. A.	37	F	Acute cystitis	300	2	<i>E. coli</i> >10 ⁸	0.1	Inevaluable	Inevaluable	Nausea
				-			ND				
3	N. A.	32	F	Acute pyelonephritis	300	8	<i>E. coli</i> >10 ⁸	0.2	Eradicated	Good	-
				-			-				
4	Y. M.	61	F	Chronic pyelonephritis	300	12	<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁸	25	Persisted	Poor	-
				Ureterolith			<i>K. pneumoniae</i> >10 ⁸				
5	S. U.	50	M	Acute cystitis	300	7	<i>E. coli</i>	0.2	Eradicated	Excellent	-
				-			-				
6	A. Y.	62	F	Acute cystitis	300	7	<i>E. coli</i>	0.39	Eradicated	Good	-
				D.M.			-				
7	T. S.	21	F	Acute cystitis	300	7	<i>E. coli</i>		Eradicated	Good	-
				-			-				
8	Y. G.	43	F	UTI	300	7	<i>E. coli</i>	0.39	Eradicated	Good	-
				CRF			-				
9	K. Y.	62	F	Asymptomatic bacteriuria	600	14	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	Inevaluable	Inevaluable	-
				Urolithiasis			ND				
10	M. M.	28	M	Infected bronchiectasis	300	5	<i>H. influenzae</i>		Eradicated	Poor	-
				-			-				
11	Y. O.	20	F	Acute cystitis	300	7	<i>E. coli</i>		Eradicated	Excellent	-
				-			-				
12	H. S.	21	F	Acute cystitis	300	7	<i>E. coli</i>		Eradicated	Good	-
				-			-				
13	K. K.	46	M	Acute cystitis	300	7	<i>E. coli</i>		Eradicated	Good	-
				-			-				
14	M. T.	14	F	UTI	200	7	<i>E. coli</i>		Eradicated	Poor	-
				Aortitis synd.			-				
15	N. O.	22	F	UTI	300	7	<i>E. coli</i>		Eradicated	Good	-
				Nephrotic synd.			-				
16	N. H.	80	F	UTI	300	7	<i>E. coli</i>		Eradicated	Good	-
				Pulmonary fibrosis			-				
17	H. S.	36	M	Infected bronchiectasis	300	14	<i>H. influenzae</i>		Persisted	Poor	-
				Pulmonary fibrosis		<i>P. aeruginosa</i>					
						<i>H. influenzae</i>					
						<i>P. aeruginosa</i>					
18	H. K.	68	M	Infected bronchiectasis	300	8	<i>K. pneumoniae</i>		Persisted	Poor	-
				C.O.P.D.		<i>K. pneumoniae</i>					

Before
After

Table 10 Clinical response to AM-715

	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Inevaluable
RTI						
Infected bronchiectasis	3				3	
UTI						
Acute cystitis	8	3	4			1
Acute pyelonephritis	1		1			
Chronic pyelonephritis	1				1	
Asymptomatic bacteriuria	1					1
Urinary tract infection	4		3		1	
Total	18	3	8		5	2

Table 11 Bacteriological response to AM-715

Organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	11	11	
<i>K. pneumoniae</i>	2		2
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>H. influenzae</i>	2	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
Total	17	13	4

PPA では2時間で peak 値 1.66 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中半減期は4.36時間と AM-715 が PPA に較べてやや短かった。

高齢志願者に本剤 200 mg を空腹時経口投与したときの成績を健康成人の成績と比較すると、高齢者では血中半減期はやや延長し、最高血中濃度 (C_{max}) は高くなり、それに達する時間 (T_{max}) は遅れ、血中濃度曲線下面積 (AUC) は約 1.5 倍増加していた。

血液透析を行っている患者で、透析時および非透析時の血中濃度を比較すると、透析時では C_{max} が投与2時間に認められ 1.38 $\mu\text{g/ml}$ であったが、非透析時では投与後徐々に上昇し、2~6時間で約 0.9~1.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められ、血中からの減少はほとんど認められず、血中半減期の計算ができなかった。腎不全患者での本剤

連用には注意が必要である。

2) 尿中排泄

健康成人に AM-715 200 mg 空腹時投与の尿中濃度は、PPA 250 mg 投与のそれと比較すると、両剤とも 0~2 時間に peak があり、AM-715 348 $\mu\text{g/ml}$ 、PPA 383 $\mu\text{g/ml}$ となり、2~4 時間値、4~6 時間値と両剤とも時間の経過とともに徐々に低下している。また、0~8 時間の尿中回収率は AM-715 では 42.6%、PPA では 53.4% と AM-715 が PPA に比較してやや低かった。

高齢者に 200 mg 空腹時投与の AM-715 最高尿中濃度は健康成人に比べやや遅れ、2~4 時間尿に最高濃度 148.6 $\mu\text{g/ml}$ が認められ、投与後 8 時間までの尿中回収率でも 16.4% と健康人のそれと比較すると約 1/2 以下に低下していた。高齢者の場合では吸収の遅れが T_{max}

Table 12 Laboratory findings before and after AM-715 administration

No.	Case	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT		GPT		ALP		BUN (mg/dl)		Ccr (mg/dl)	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	I. J.	30	F	453	444	7300	6500			20	22	18	16	1.2	1.2	12.0	12.1	0.9	0.9
2	S. A.	37	F	451		6200				14		14		2.1		12.1			0.6
3	N. A.	32	F	464	479	6400	6800			12	12	10	13	1.3	1.3	12.7	12.0	0.8	0.8
4	Y. K.	61	F	449	430	8100	7400			22	29	28	26	2.8	2.6	11.9	13.1	0.6	0.8
5	S. U.	50	M	540	538					18	15	17	16	1.9	1.8	13.0	10.0	0.6	0.5
6	A. Y.	62	F	449	424			16.7	14.5	15	14	16	14	2.5	2.3	24.3	20.0	0.6	0.5
7	T. S.	21	F	416	420				23.3	17	21	13	15			15.2	14.0	0.6	0.6
8	Y. G.	43	F	283	275			35.8	40.0	16	13	15	9			61.4	49.8	5.8	5.2
9	K. Y.	62	F	427	429			18.5	19.0	21	20	22	24			15.0	13.0	0.6	0.7
10	M. M.	28	F	556	553			35.6	28.2	15	19	12	16			11.5	10.0	0.9	0.8
11	Y. O.	20	F	450				26.4		10		10		1.3		13.0	10.4	0.7	0.8
12	H. S.	21	F	422				23.9		16		14		1.3		12.9			0.6
13	K. K.	46	M	483	468			19.7	21.8	18	17	31	28	1.7	1.7	15.0	10.0	0.7	0.8
14	M. T.	14	F	454	445			40.0	38.8	16		14		1.5		14.5	18.2	0.7	1.4
15	N. O.	22	F	452	385			27.1	32.4	14	13	13	10	1.3	1.3	15.0	11.0	0.6	0.6
16	N. H.	80	F	533	538			13.4	14.2	17		15		1.7		13.0			0.9
17	H. S.	36	M	456	459			31.7	29.3	16	14	14	15	2.3	2.4	12.5	11.8	0.6	0.7
18	H. K.	68	M	364	366			13.3	13.4	67	57	36	41	2.4	3.2	7.7	6.3	0.9	0.7

B: before, A: after

を遅らせ、さらに尿中回収時間も遅れることが示唆された。

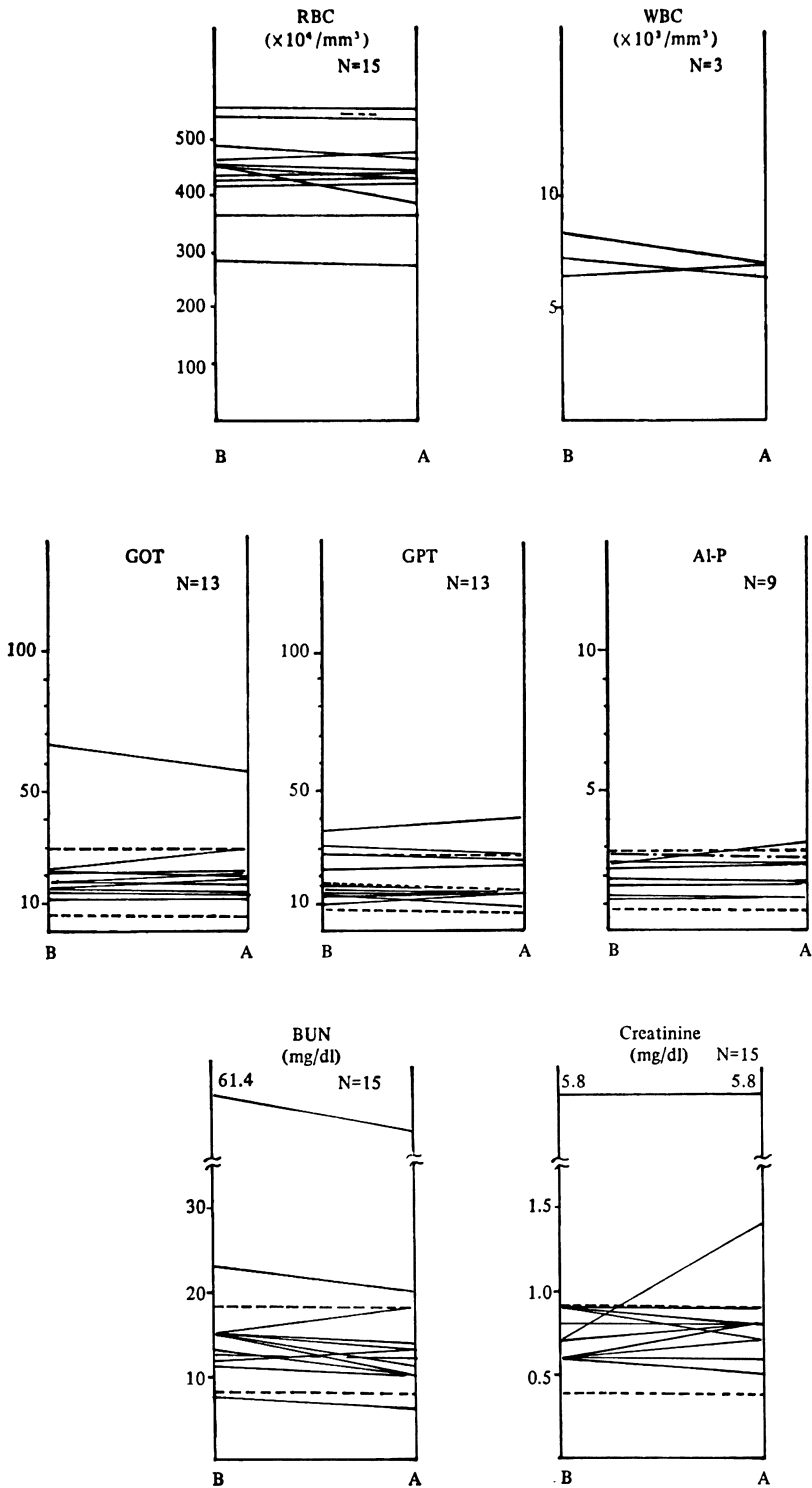
3. 臨床成績

AM-715 を尿路感染症15例、呼吸器感染症3例の18症例に1日200~600mg、2~14日間、総量0.6~8.4gが使用された。全症例での有効率をみると著効3例、有効8例、無効5例、判定不能2例、有効率68.8%の成績であった。尿路感染症の15例を対象にした場合では著効3例、有効8例、判定不能2例で、有効率84.6%であった。呼吸器感染症の3例はいずれも無効であったが、これら症例はいずれも気管支拡張症に感染を合併した症

例で、いずれも他剤の治療に抵抗をした難治症例であった。本剤使用量は300mg/dayであり、AM-715の血中濃度ならびに喀痰中移行からみて投与量に問題があったようにも思われる。

菌種別にみると *E. coli* が11例中全例、*P. mirabilis* 1例中1例、*H. influenzae* 2例中1例が除菌された。起炎菌が存続した3例は呼吸器感染症の2例 (*K. pneumoniae* の1例、*H. influenzae* と *P. aeruginosa* の混合感染の1例) ならびに慢性腎盂腎炎の1例 (*K. pneumoniae*) であった。AM-715 で除菌されなかった *K. pneumoniae* の MIC は25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 18 Laboratory findings before and after AM-715 administration



この様に *E. coli* による尿路感染症では100%の除菌効果を示し、優れた有効性が証明された。他の菌種によるものでは症例数が少なくはっきりしたことは言えないが、*in vitro* の抗菌力から考え、その有効性が大いに期待される。

副作用は1例(急性膀胱炎)に軽度の悪心がみられたが、投薬中止で速かに消失した。また、臨床検査成績にも異常は認められず、その有用性が示唆された。

以上の諸成績より、本剤は尿路感染症に対して極めて有用性の高い薬剤と推察された。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：MIC測定法改訂案。Chemotherapy 22: 1126, 1974
- 2) Pipemidic acid 濃度測定小委員会：Pipemidic acid の生物学的定量法。PPA研究会記録
- 3) 第28回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム III。AM-715，東京，1980
- 4) ITO, A.; K. HIRAI, M. INOUE, H. KOGA, S. SUZUE, T. IRIKURA & S. MITSUHASHI, *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. Antimicrob. Agents & Chemoth. 17: 103~108, 1980

CLINICAL STUDIES ON AM-715

YASUSHI UEDA

The Jikei University, School of Medicine

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,
YOSHINORI IHARA, TOSHIO HOHJO and TADASHI MIYAHARA

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

Studies on AM-715, a new quinolinecarboxylic acid derivative, were carried out with respect to its antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy, and the following results were obtained.

1. AM-715 was more potent than PPA and MLX in antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* and indole positive *Proteus*, except *S. marcescens*.

2. Peak serum concentration of AM-715 in healthy adult volunteer was 1.14 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour after a single oral dose of 200mg. The half life of AM-715 in serum was found to be 2.74 hours.

Peak urinary concentration of AM-715 in above examination was 348 $\mu\text{g/ml}$ at 0~2 hours after administration and was still over 100 $\mu\text{g/ml}$ at 6~8 hours. Urinary recovery rate was 42.6% within 8 hours.

3. Serum concentration of AM-715 in aged volunteer reached the peak of 1.29 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours after a single oral dose of 200mg and maintained longer than that in healthy adult volunteer.

Urinary concentration of AM-715 in above examination reached the peak of 148.6 $\mu\text{g/ml}$ at 2~4 hours. Urinary recovery rate was 16.4% within 8 hours.

4. Clinical efficacy rate in 15 cases with urinary tract infection was 84.6%, but it was 0% in 3 cases with respiratory tract infections.

5. As to the untoward reactions of AM-715, nausea was observed in one case, but no abnormality in laboratory findings was observed.