

AM-715 に関する基礎的検討

熊坂 義裕・中 畑 久・今村 憲市・武部 和夫

弘前大学医学部第三内科学教室

(主任：武部和夫教授)

新キノリンカルボン酸系合成抗菌剤 AM-715 について、若干の基礎的検討を行ない以下の結果を得た。

臨床分離 7 菌種における AM-715 の MIC は 10^6 cells/ml 接種において *E. coli* では $0.10\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* では $0.20\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* では $0.10\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* では $0.10\sim 50\ \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* では $0.39\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$, *P. cepacia* では $12.5\ \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* では $0.78\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ に分布した。AM-715 の MIC は *P. cepacia* を除いて、nalidixic acid, pipemidic acid に比し、かなり優れていた。

健康成人男子 5 名に cross over 法にて空腹時と非空腹時に AM-715 200 mg を 1 回経口投与した際の血中濃度のピークは、空腹時で $0.46\ \mu\text{g/ml}$, 非空腹時で $0.32\ \mu\text{g/ml}$, 尿中濃度のピークは空腹時で $320.0\ \mu\text{g/ml}$, 非空腹時で $206.0\ \mu\text{g/ml}$, 8 時間までの尿中回収率は空腹時で 28.3%, 非空腹時で 19.9% であった。

AM-715 は杏林製薬(株)中央研究所で開発された新しいキノリンカルボン酸系の合成抗菌剤で、6 位にフッ素、7 位にピペラジン環を有し、化学名は 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid である。

本剤は従来のナリジクス酸系薬剤に比し抗菌活性が強く、グラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌にもすぐれた抗菌力を示し、特に緑膿菌には同系薬剤では強いとされている。また本剤は経口投与により吸収され血清中および尿中濃度は従来の同系薬剤に比しやや劣るが、抗菌力が強いために有用性が期待される薬剤で、しかも毒性は低いとされている。

今回、我々は本剤について若干の基礎的検討を行なったので報告する。

実験材料および実験方法

1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli* (19株), *K. pneumoniae* (20株), *P. mirabilis* (21株), *S. marcescens* (20株), *P. aeruginosa* (20株), *P. cepacia* (20株), *S. aureus* (20株) K における AM-715 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定は、日本化学療法学会標準法により、Heart Infusion Agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法により行ない、接種菌量は Trypticase Soy Broth (BBL) 1 夜培養液を原液とし、その 100 倍希釈液との 2 段階について実施した。同時に nalidixic acid (NA), pipemidic acid

(PPA) の MIC を測定し本剤の抗菌力と比較した。

2. 血中濃度、尿中濃度および尿中回収率

健康成人男子 5 名に cross over 法により、空腹時群と非空腹時群に分けて、AM-715 200 mg を 1 回経口投与し、血中濃度 (投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 時間の値) および尿中濃度 (投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間尿の値)、さらに投与 8 時間後までの尿中回収率を測定した。測定は、*E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌としたペーパーディスク法によって行ない、また標準曲線は、血中濃度測定の場合はヒト血清 (Consera 日水) を用い、尿中濃度測定の場合は pH 7.0 M/15 リン酸緩衝液を用いて作成した。なお尿は前述の緩衝液で 200 倍希釈して実験に供した。

成 績

1. 抗菌力

(a) *E. coli* (19株)

原液接種時の AM-715 の MIC のピーク値は $0.39\ \mu\text{g/ml}$ で、全株 $6.25\ \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。NA, PPA と比較し 3 管から 4 管優れており、両剤耐性菌にも AM-715 は優れた抗菌力を示した。100 倍希釈液接種では 3 剤とも 1~2 管抗菌力が優れたが、原液接種時と同様の傾向を示した (Fig. 1, 2)。

(b) *K. pneumoniae* (20株)

原液接種時の AM-715 の MIC のピーク値は $0.78\ \mu\text{g/ml}$ で、全株 $12.5\ \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。NA に比較し約 5 管、PPA に比較し 3 から 4 管優れた抗菌力

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* 19 strains to AM-715, NA and PPA

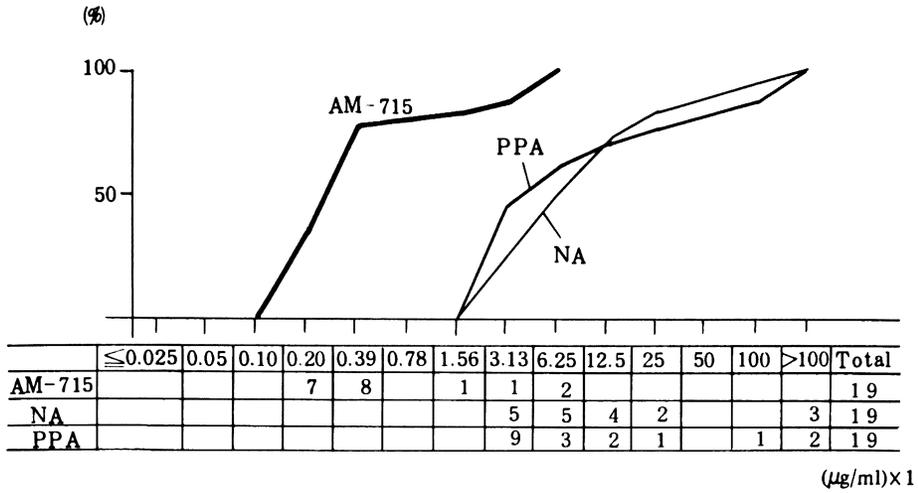
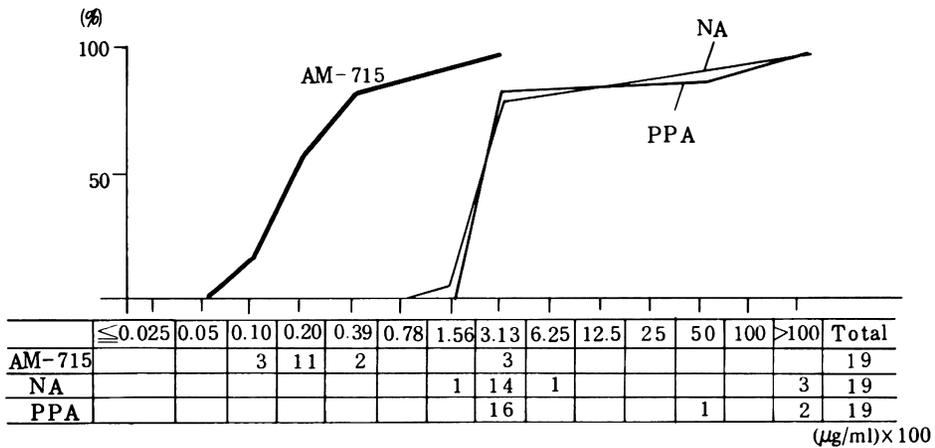


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* 19 strains to AM-715, NA and PPA



を示した。100倍希釈液接種でも同様の傾向を示した (Fig. 3, 4)。

(c) *P. mirabilis* (21株)

原液接種時の AM-715 の MIC のピーク値は 0.39 μg/ml で、全株 6.25 μg/ml 以下の感受性を示した。NA, PPA に比較し 3 から 5 管優れた抗菌力を示した。100倍希釈液接種でも同様の傾向を示した (Fig. 5, 6)。

(d) *S. marcescens* (20株)

原液接種時の AM-715 の MIC のピーク値は 0.78 μg/ml と 50 μg/ml の 2 峰性で、0.39 μg/ml から 100 μg/ml に分布する感受性を示した。NA, PPA に比較し 2 から

3 管優れた抗菌力を示した。100倍希釈液接種でも同様の傾向を示した (Fig. 7, 8)。

(e) *P. aeruginosa* (20株)

原液接種時の AM-715 の MIC は 0.39 μg/ml から 3.13 μg/ml に分布し、NA が全株 100 μg/ml 以上、PPA が 12.5 μg/ml から 100 μg/ml に分布したのに比較し、かなり優れていた。100倍希釈液接種時も同様の傾向を示した (Fig. 9, 10)。

(f) *P. cepacia* (20株)

原液接種時の AM-715 の MIC は 6.25 μg/ml から 25 μg/ml に分布し、NA とほぼ同等で、PPA と比較し 2

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* 20 strains to AM-715, NA and PPA

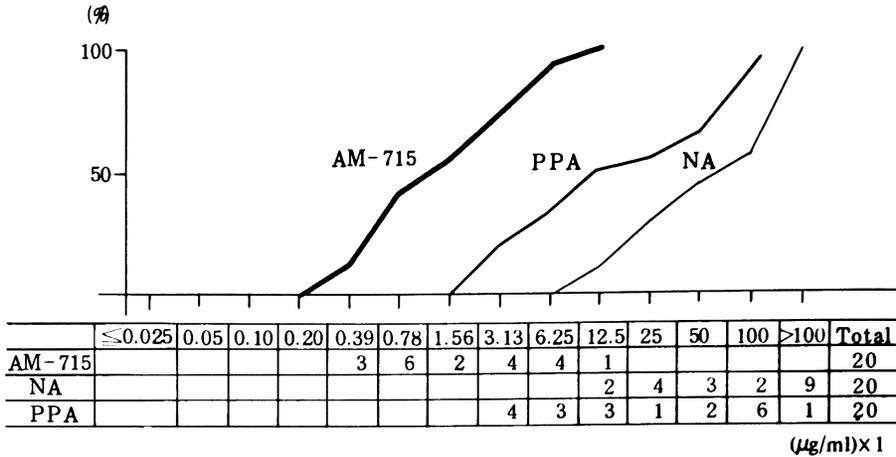
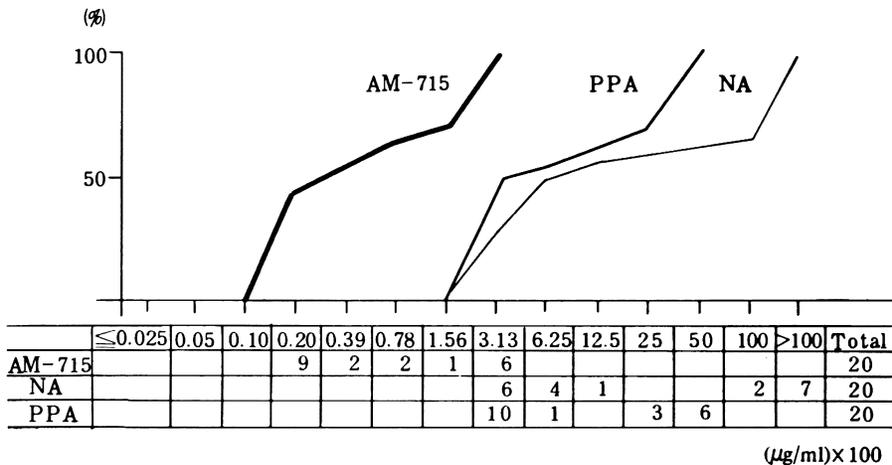


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *K. pneumoniae* 20 strains to AM-715, NA and PPA



から3管優れた抗菌力を示した。100倍希釈液接種でも同様の傾向を示した (Fig. 11, 12)。

(g) *S. aureus* (20株)

原液接種時の AM-715 の MIC は 1.56 μg/ml から 6.25 μg/ml に分布し、NA, PPA に比較し4管から5管優れた抗菌力を示した。100倍希釈液接種でも同様の傾向を示した (Fig. 13, 14)。

2. 血中濃度, 尿中濃度および尿中回収率

空腹時の血中濃度は、1時間にピークのあったものが2名 (平均 0.52 μg/ml)、2時間値にあったものが3名 (平均 0.42 μg/ml) で、平均 0.46 μg/ml であった。また尿中濃度は、0~2時間にピークのあったものが3名 (平

均 394.7 μg/ml)、2~4時間尿にあったものが2名 (平均 208.0 μg/ml) で平均 320.0 μg/ml であった。投与8時間までの尿中回収率の平均は 28.3% であった。非空腹時の血中濃度は1時間にピークのあったものが2名 (平均 0.38 μg/ml)、2時間値にあったものが3名 (平均 0.28 μg/ml) で平均 0.32 μg/ml であり、空腹時に比較し低値を示した。また尿中濃度は、0~2時間にピークのあったものが3名 (平均 257.3 μg/ml)、2~4時間尿にあったものが2名 (平均 129.0 μg/ml) で、平均 206.0 μg/ml であり空腹時に比較し低値を示した。投与8時間までの尿中回収率の平均は 19.9% で、空腹時に比較し低値を示した。なお5名の Volunteer において、自・他覚的に

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. mirabilis* 21 strains to AM-715, NA and PPA

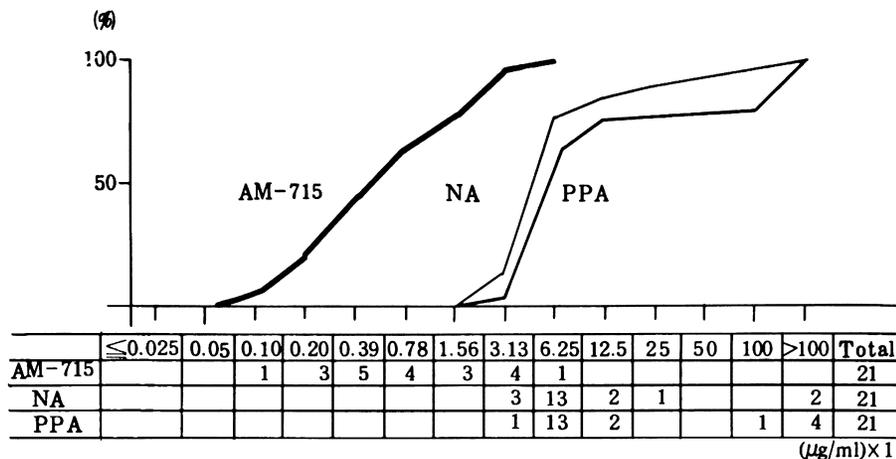
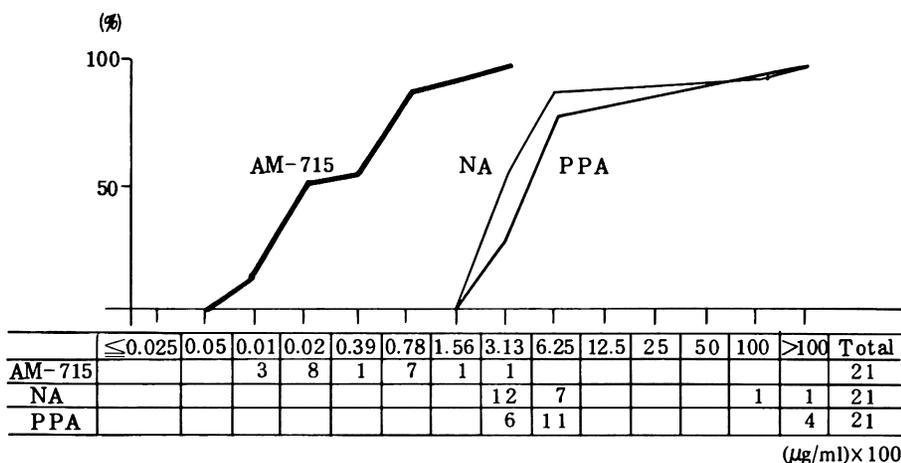


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. mirabilis* 21 strains to AM-715, NA and PPA



副作用を認めたものはなかった (Table 1, Fig. 15)。

考 察

AM-715 は、多くのグラム陰性菌ならびにグラム陽性球菌にもすぐれた抗菌力を有し、特に *P. aeruginosa* にも強い抗菌力を有するとされている。

我々の検討でも、AM-715 は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *S. aureus* に、nalidixic acid (NA), pipemidic acid (PPA) より 3 から 5 管、*P. aeruginosa* には NA より 7 から 8 管、PPA より 4 から 5 管優れた抗菌力を示した。*P. cepacia* には、NA とほぼ同等の抗菌力であった。本剤は NA, PPA 耐性菌に対して優

れた抗菌力を有し、特に *P. aeruginosa* や *S. aureus* にも強い抗菌力を発揮するなど、多くの有用性が示唆される。

AM-715 は血清中濃度、尿中回収率が同系薬剤より低いとされている。

我々の検討でも血清中濃度のピーク値の平均は 0.46 µg/ml であり、同系薬剤に比較し低い値であった。また尿中濃度のピーク値の平均は 320.0 µg/ml であり、同系薬剤に比較しやや低い値であった。しかし、本剤の抗菌力の強さを考えるならば、血清中、尿中ともに抗菌力を示すには十分な濃度と考えられる。Cross over 法にて実施した食事の影響は、非空腹時には血中・尿中濃度ともに空腹時に比し、若干低い値であったが、抗菌活性を示

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens* 20 strains to AM-715, NA and PPA

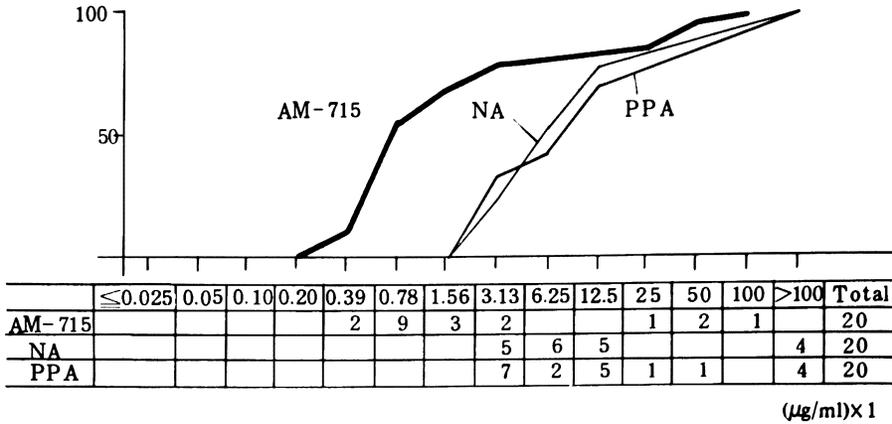
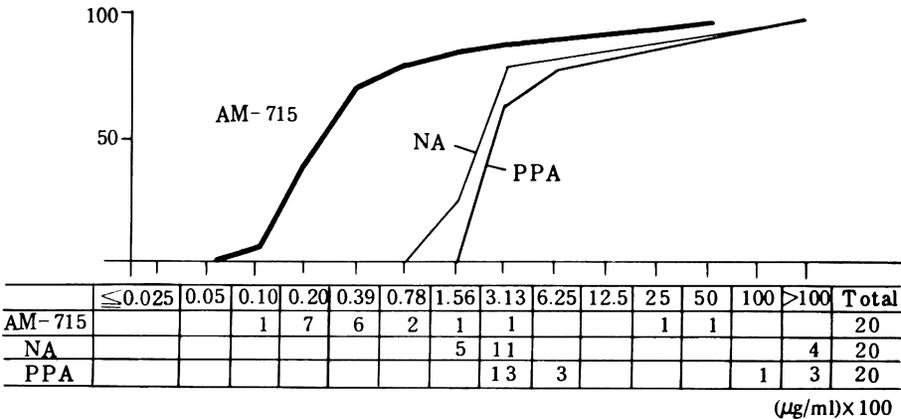


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. marcescens* 20 strains to AM-715, NA and PPA



すには十分な濃度であり、食後の服用であっても臨床効果には影響が出ない事が示唆された。

以上の基礎的検討より、本剤は、既存の合成抗菌剤や経口抗生剤に伍して、充分臨床上有用性が期待できるものとする。

文 献

- 1) 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
- 2) 上田 泰，松本文夫，斉藤 篤，大森雅久，柴 孝也，山路武久，井原裕宣，山本寛八郎：AB-206 に関する臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-4):252~259, 1978

- 3) 黒田泰二，山中 望，荒川創一，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における cinoxacin の基礎と臨床。Chemotherapy 28 (S-4): 272~289, 1980

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* 20 strains to AM-715, NA and PPA

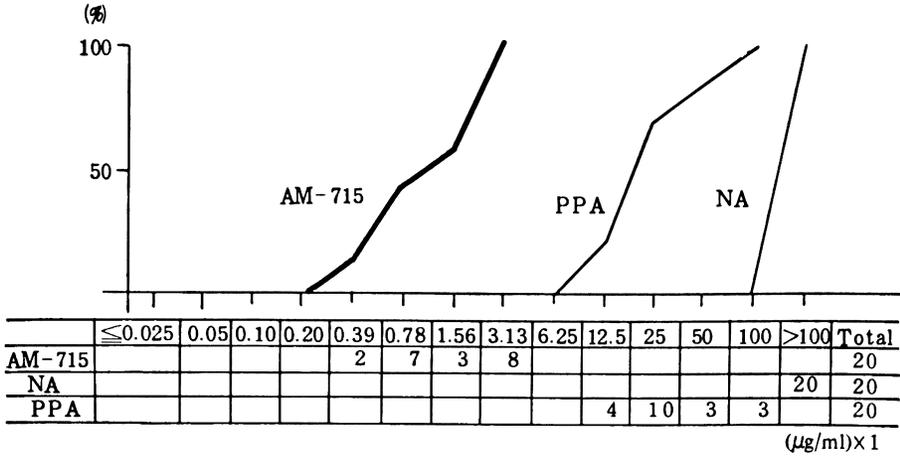


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* 20 strains to AM-715, NA and PPA

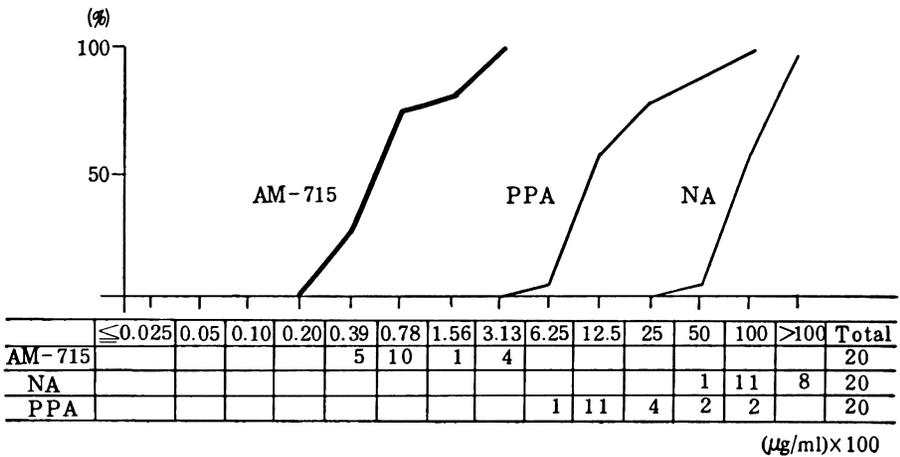


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. cepacia* 20 strains to AM-715, NA and PPA

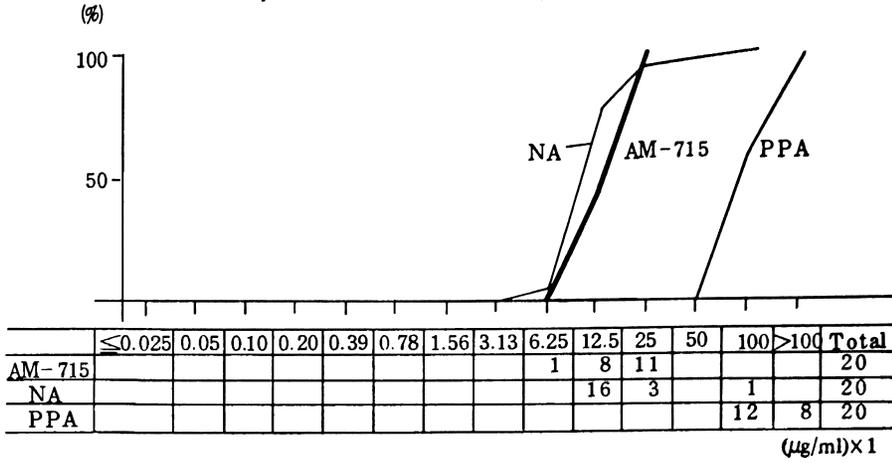


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. cepacia* 20 strains to AM-715, NA and PPA

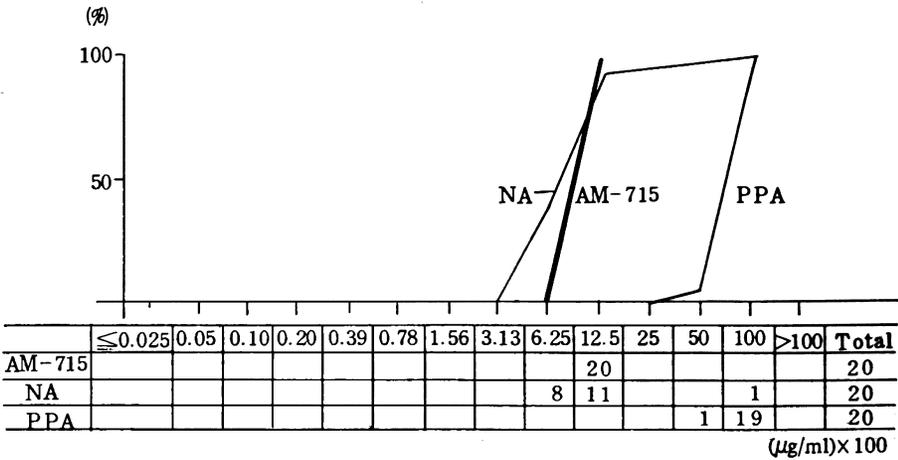


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. aureus* 20 strains to AM-715, NA and PPA

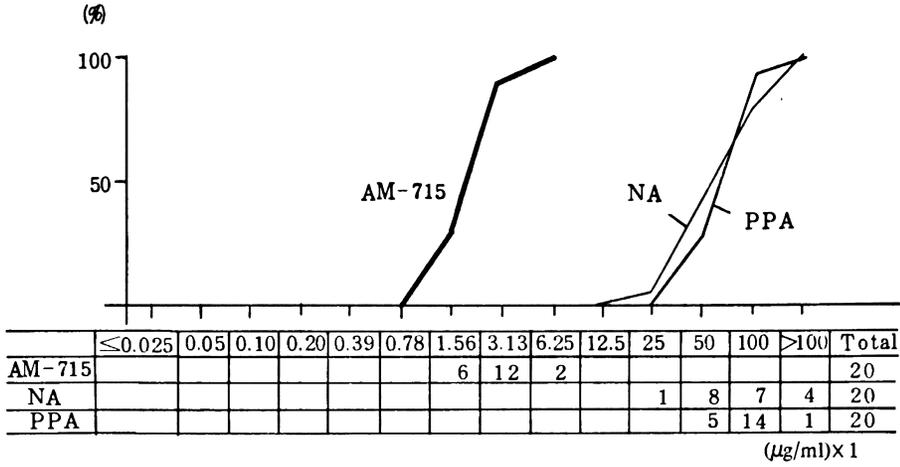


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. aureus* 20 strains to AM-715, NA and PPA

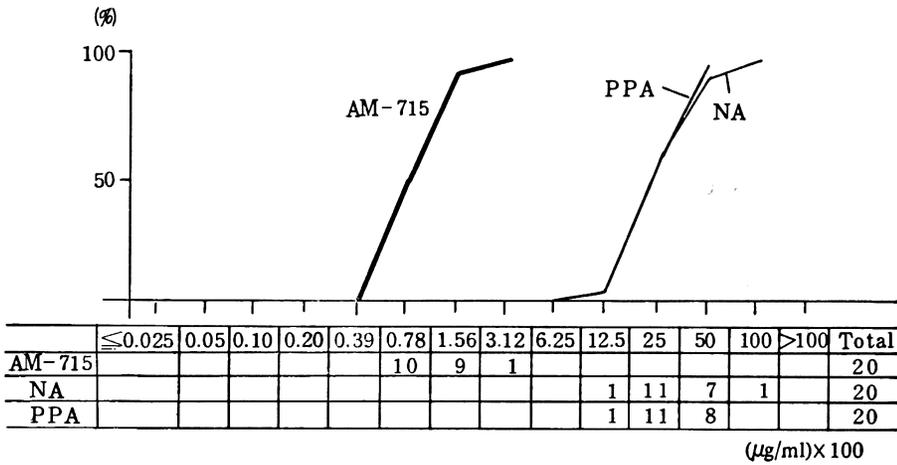
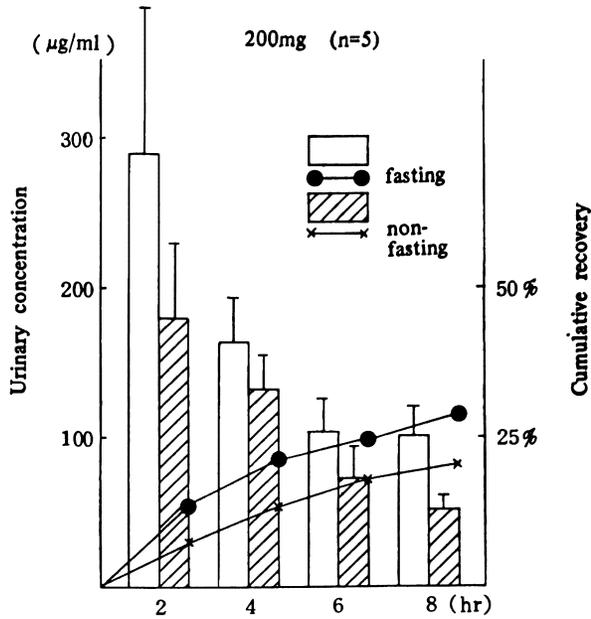


Fig. 15 Urinary excretion of AM-715 in healthy male adults
(200mg/person, p.o. single administration)



Group	Volunteer	Urinary excretion				Recovery	
		(µg/ml)	0-2h	2-4h	4-6h		6-8h
fasting	O.U.35y.M.	µg/ml	640	164	80	50	41.1mg
		mg	25.6	8.2	4.8	2.5	20.6%
	T.O.31y.M.	µg/ml	68	176	66	128	70.6mg
		mg	24.5	24.6	11.9	9.6	35.3%
	Y.K.28y.M.	µg/ml	84	48	82	156	37.5mg
		mg	10.9	10.6	8.2	7.8	18.7%
H.N.26y.M.	µg/ml	460	184	180	78	61.5mg	
	mg	36.8	11.0	9.0	4.7	30.7%	
H.K.26y.M.	µg/ml	200	240	102	108	72.5mg	
	mg	35.0	24.0	8.1	5.4	36.2%	
non-fasting	O.U.35y.M.	µg/ml	240	104	46	88	41.6mg
		mg	21.6	5.2	6.0	8.8	20.8%
	T.O.31y.M.	µg/ml	56	102	52	30	34.4mg
		mg	10.6	10.2	9.4	4.2	17.2%
	Y.K.28y.M.	µg/ml	312	220	88	64	36.4mg
		mg	9.4	13.2	7.4	6.4	18.2%
	H.N.26y.M.	µg/ml	80	156	142	52	36.4mg
		mg	8.0	15.6	9.9	2.9	18.2%
	A.K.26y.M.	µg/ml	220	92	32	32	50.2mg
		mg	26.4	16.1	4.8	3.2	25.1%

Table 1 Plasma levels of AM-715 in healthy male adults
(200mg/person, p.o. single administration)

Group	Volunteer	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		1/2	1	2	4	6	8 (hr)
fasting	O.U.35y.M.57kg.	0.40	0.64	0.30	0.16	≤ 0.14	≤ 0.14
	T.O.31y.M.69kg.	≤ 0.14	0.15	0.44	0.34	0.21	0.20
	Y.K.28y.M.65kg.	≤ 0.14	0.40	0.52	0.20	0.16	0.15
	H.N.26y.M.68kg.	0.31	0.40	0.27	≤ 0.14	≤ 0.14	≤ 0.14
	A.K.26y.M.67kg.	≤ 0.14	0.21	0.29	0.17	≤ 0.14	≤ 0.14
non-fasting	O.U.35y.M.57kg.	0.43	0.55	0.18	0.15	≤ 0.14	≤ 0.14
	T.O.31y.M.69kg.	≤ 0.14	≤ 0.14	0.20	≤ 0.14	≤ 0.14	≤ 0.14
	Y.K.28y.M.65kg.	≤ 0.14	0.30	0.42	0.18	0.17	0.15
	H.N.26y.M.68kg.	≤ 0.14	0.15	0.23	0.15	≤ 0.14	≤ 0.14
	A.K.26y.M.67kg.	≤ 0.14	0.21	0.16	≤ 0.14	≤ 0.14	≤ 0.14

FUDAMENTAL STUDY ON AM-715

YOSHIHIRO KUMASAKA, HISASHI NAKAHATA, KENICHI IMAMURA and KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine
(Director: Prof. KAZUO TAKEBE)

Fundamental study on AM-715, a new chemotherapeutic agent, was carried out and following results were obtained.

1) Antibacterial activities:

The MICs of AM-715 against clinical isolated *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *S. aureus* were examined. Range of MIC (10^6 cells/ml) was 0.10~3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae*, 0.10~3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa*, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *P. cepacia* and 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *S. aureus*. The antibacterial activity of AM-715 was much stronger than those of nalidixic acid and pipemidic acid against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *S. aureus*, and it was much stronger against nalidixic acid resistant strains and pipemidic acid resistant strains of them.

2) Plasma levels and urinary recovery rate:

AM-715 was orally given to 5 healthy male adults at a time of fasting and non-fasting in a single dose of 200 mg. At a time of fasting, the plasma levels peaked at 0.46 $\mu\text{g/ml}$ and urinary levels reached a peak of 320 $\mu\text{g/ml}$. The urinary recovery rate during the first 8 hrs. averaged 28.3%.

At a time of non-fasting, the plasma levels peaked at 0.32 $\mu\text{g/ml}$ and urinary levels reached a peak of 206 $\mu\text{g/ml}$. The urinary recovery rate during the first 8 hrs. averaged 19.9%.