

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) にかんする臨床的研究

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎
 山路武久・北條敏夫・加地正伸
 奥田新一郎・南雲久美子・宮原 正
 東京慈恵会医科大学第二内科

上田 泰
 東京慈恵会医科大学

新しく開発されたキノロンカルボン酸系合成抗菌剤 BAY o 9867 について、その抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *P. aeruginosa* 各50株に対する本剤の抗菌力は、*E. coli* に対して ENX より優れ、OFLX, NFLX とほぼ同等、*P. aeruginosa* に対しては ENX, OFLX, NFLX より優れていた。

2. 吸収・排泄

健康成人に本剤および NFLX 200 mg を cross over 法にて単回経口投与した場合、本剤の血中濃度は1時間後にピーク (平均1.08 $\mu\text{g/ml}$) を示し、以後3.18時間の血中半減期をもって減少した。NFLX と比較して、本剤の血中濃度はやや高値を示した。また、24時間までの本剤の尿中回収率は平均38.9%で、NFLX の25.8%に比べて良好であった。

腎機能障害者では、本剤の血中半減期は、4.26~9.56時間と健康人に比し延長を認めた。

3. 臨床成績

内科領域における感染症7例に本剤を1日300~600 mg, 7~15日間使用し、著効1例、有効3例、やや有効3例の結果を得た。細菌学的効果は、菌検出された4例では、全例が除菌された。副作用として軟便が1例にみられた。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) はバイエル社で開発された1位に Cyclopropyl 基を有するキノロンカルボン酸系の新合成抗菌剤である。BAY o 9867 はグラム陽・陰性菌に対して抗菌力を示し、抗菌作用点は DNA gyrase であって、殺菌効果がすぐれているといわれる。広域性とすぐれた抗菌力および良好な組織内移行によって、臨床効果が期待されるという¹⁻³⁾。

われわれは BAY o 9867 にかんする抗菌力、吸収・排泄などについて基礎的検討を行うとともに、内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みたので、それらの成績を以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (50株), *Pseudomonas aeruginosa* (50株) に対する BAY o 9867 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により、平板希釈法にて測定した。接種菌量はブイオン37℃1夜培養菌液 (原液) および、その100倍希釈液 (100倍希釈液) のそ

れぞれ1白金耳であり、24時間培養後に発育が完全に阻止された最低濃度を MIC とした。なお、同時に Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX), ならびに Enoxacin (ENX) の MIC を測定し、本剤のそれと比較した。

2. 成 績

検討した2菌種のグラム陰性桿菌に対する BAY o 9867 の抗菌力および他の同系薬剤との相関は Fig. 1~6 に示すとおりである。

E. coli 50株に対する BAY o 9867 の MIC 分布は、原液および100倍希釈液接種で最高値はともに0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり、最高値で発育が阻止される株数はそれぞれ42株 (84%) および40株 (80%) であった。100倍希釈液接種でみた本剤の *E. coli* に対する抗菌力は ENX より1~3段階すぐれ、NFLX, OFLX とほぼ同等の成績であった (Fig. 1~3)。

P. aeruginosa 50株に対する MIC は原液接種で0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$, 100倍希釈液接種で0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その最高値はそれぞれ0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で

あった。この成績は検試薬剤中最もすぐれたものであり、NFLXより1～2段階、OFLXより3～4段階、ENXより2～3段階小さなMIC分布を示した (Fig. 4～6)。

II. 血中濃度ならびに尿中排泄

1. 対象ならびに測定方法

BAY o 9867 および NFLX の200 mg を空腹時にそれぞれ1回内服させた際の血中濃度ならびに尿中排泄を健康成人志願者5名を対象として cross over 法により測定した (Table 1)。また腎機能障害者3名に本剤200 mg を空腹時に1回内服させた際の血中濃度ならびに尿中排泄も併せて測定した (Table 2)。血中ならびに尿中濃度の測定は *E. coli* Kp 株を検定菌とした Agar well 法によった。

血中濃度は内服後1, 2, 4, 6, 8 (健康成人のみ)、12, 24時間後に採血した。同時に内服後0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12 (腎障害者は6～12)、12～24時間尿について、それぞれの尿中濃度を測定し、これに各時間帯の尿量を乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から尿中回収率を求めた。ついで、各剤の血中濃度値をもとに、one compartment open model にしたがって、薬動学的定数を算出した。

2. 成績

1) 健康成人

志願者5名を対象に行った BAY o 9867, NFLX 各200 mg 内服後の血中濃度推移は Table 3, Fig. 7 に示すとおりである。

BAY o 9867 は、内服後1時間で最高値平均1.08 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以下漸減して12時間後には0.07 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後には測定限界値以下となった。一方、NFLX は1時間後の最高値でも0.80 $\mu\text{g/ml}$ であり、8時間後に0.14 $\mu\text{g/ml}$, 12時間以降は全例が測定限界値以下であった。

以上のような測定値から求めた薬動学的定数は Table 4 のとおりである。血中半減期 ($T_{1/2}$) は BAY o 9867 内服時に平均3.18時間、NFLX のそれは3.79時間であり、ほぼ同等の傾向がみられた。血中濃度曲線下面積 (AUC) は BAY o 9867 での4.31 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ に対して NFLX では4.44 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ とほぼ同等の bioavailability を示した。

BAY o 9867 および NFLX それぞれ200 mg を内服したときの各尿中濃度、尿中排泄量ならびに尿中回収率は Table 5, 6, Fig. 8 のとおりである。尿中には BAY o 9867 の方が NFLX より高濃度に排泄され、24時間までの尿中回収率も BAY o 9867 の38.9%に対して、NFLX では25.8%にとどまった。

2) 腎機能障害者

Creatinine clearance (Ccr) 64.2 ml/min の軽度腎機能障害者1名 (TT 例), 25.0 ml/min, 10 ml/min 以下の高度腎機能障害者2名 (KS 例, TA 例) を対象として、空腹時に BAY o 9867 200 mg を内服した際の血中濃度推移は Table 7, Fig. 9 に示すとおりである。

Ccr 64.2 ml/min の TT 例では、内服1時間後に最高値1.97 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後は漸減したが12時間後0.18 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後でも0.03 $\mu\text{g/ml}$ と測定可能であり、その際の血中半減期は4.26時間であった。

KS 例 (Ccr 25.0 ml/min) では内服1時間後に0.48 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後に最高値0.83 $\mu\text{g/ml}$ に達し、それ以後血中半減期5.22時間で漸減して12時間後に0.37 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後にも0.07 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。

TA 例 (Ccr 10 ml/min 以下) では、内服1時間後に2.02 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後に最高値3.28 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後は漸減したが12時間後に1.57 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後に0.69 $\mu\text{g/ml}$ であり、その際の血中半減期は9.56時間であった。

上記の腎機能障害者3例が BAY o 9867 200 mg を内服したときの各尿中濃度、尿中排泄量および尿中回収率は Table 8, Fig. 10 のとおりである。24時間までに TT 例 (Ccr 64.2 ml/min) で32.6%, KS 例 (Ccr 25.0 ml/min) で13.9%が尿中に回収され、TA 例 (Ccr 10 ml/min 以下) では0.04%の回収率にとどまった。

III. 臨床成績

1. 対象

内科領域の諸感染症7例 (呼吸器感染症3例, 尿路感染症4例) に BAY o 9867 を臨床使用した。年齢分布は29～66才 (平均45.6才), 性別は男性2例, 女性5例である。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の1日使用量は300～600 mg であり、原則として1日3回に分割して食後に内服させた。使用期間は7～15日間、使用総量は2.1～8.4 g である。

3. 臨床成績

本剤を臨床使用した成績は Table 9 に示すとおりである。臨床効果は著効1例, 有効3例, やや有効3例であり、有効率は57.1%であった。細菌学的効果を判定しえた5例はすべて原因菌が消失し、消失率は100%であった。

臨床的な副作用は1例 (症例 K.I.) で軟便を認めた。その際にも本剤の内服継続は可能であり、中止後はすみやかに改善した。また、本剤使用前後の臨床検査成績は Table 10 に示すとおりである。確認しえた範囲では、本剤の使用による臨床検査値の異常変動はみられなかった。

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to BAY o 9867

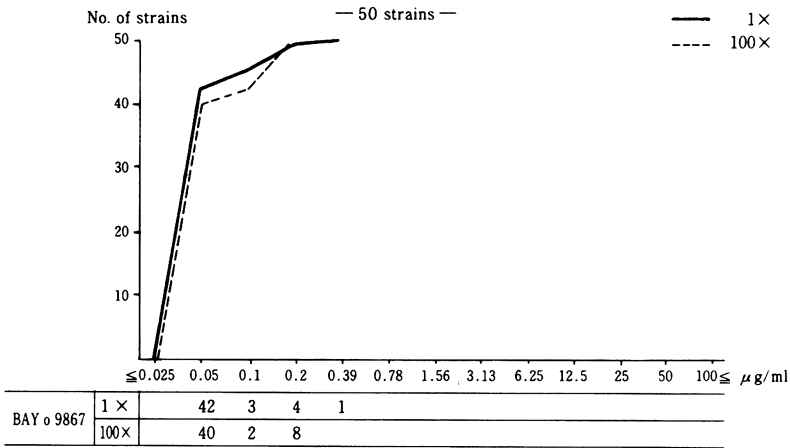


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to BAY o 9867

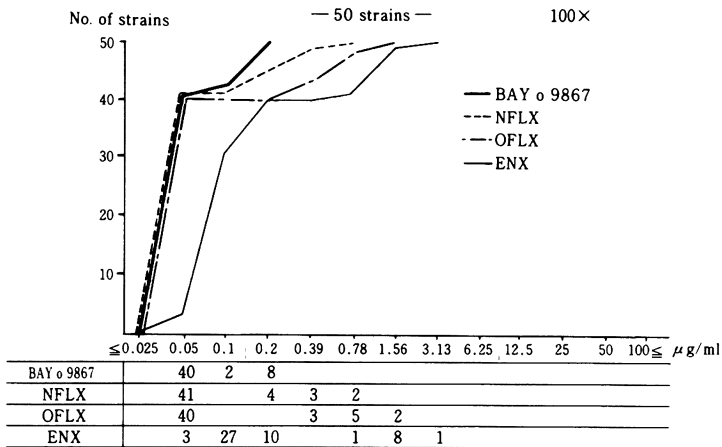


Fig. 3 Correlagram between BAY o 9867 and NFLX or OFLX

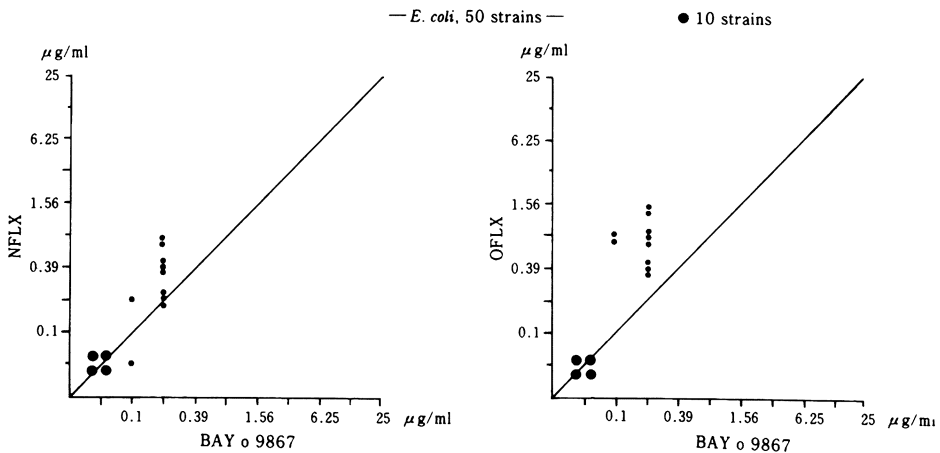


Fig. 4 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BAY o 9867

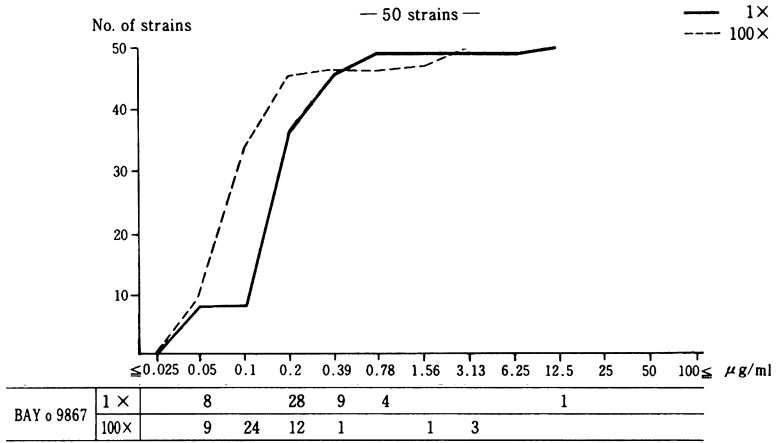


Fig. 5 Susceptibility of *P. aeruginosa* to BAY o 9867

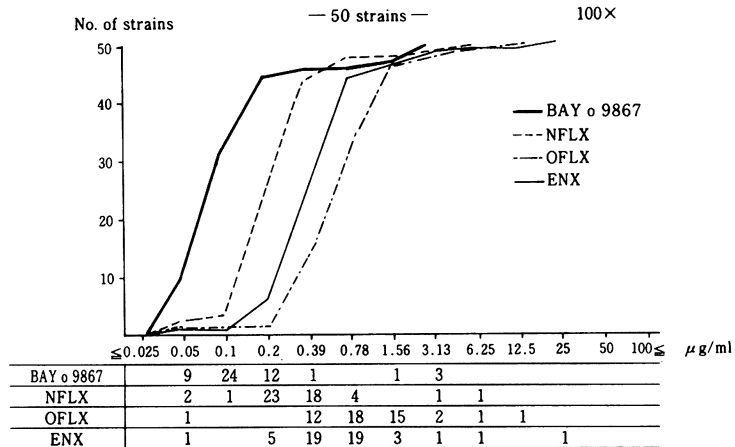


Fig. 6 Correlogram between BAY o 9867 and NFLX or OFLX

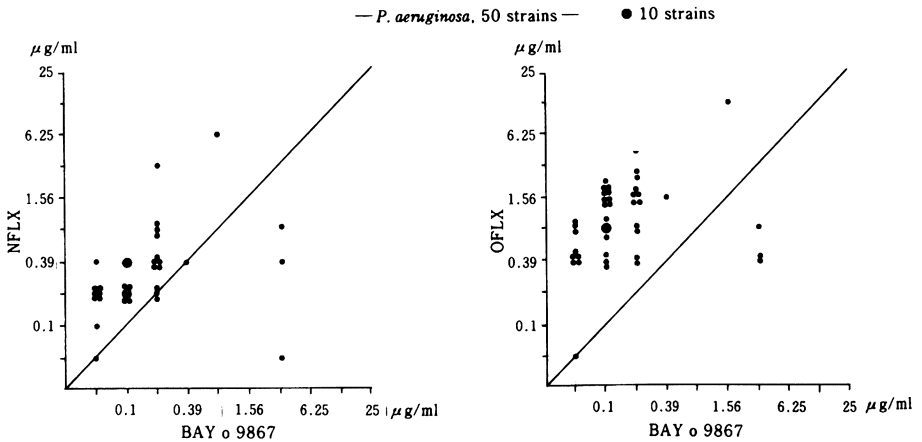


Table 1 Summary of healthy volunteers

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)
1	K. M.	23	M	68.7
2	T. H.	22	M	65.8
3	M. A.	20	M	68.9
4	H. S.	21	M	58.6
5	T. S.	20	M	61.1

Table 2 Summary of patients with renal impairment

No.	Case	Age (yrs)	Sex	B. W. (kg)	Ccr (ml/min)
1	T. T.	83	M	55	64.2
2	K. S.	77	M	47	25.0
3	T. A.	77	F	49	<10

Table 3 Serum levels of BAY o 9867 and Norfloxacin in healthy volunteers

BAY o 9867

200mg per os, fasting

No.	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$) of BAY o 9867							T 1/2 (hr)
		1	2	4	6	8	12	24	
1	K. M.	1.02	0.56	0.41	0.25	0.14	0.06	—	3.01
2	T. H.	0.95	0.60	0.33	0.25	0.14	0.07	—	3.26
3	M. A.	1.19	0.63	0.46	0.26	0.14	0.06	—	2.84
4	H. S.	0.86	0.55	0.41	0.22	0.12	0.10	—	3.76
5	T. S.	1.40	0.80	0.47	0.36	0.20	0.08	—	3.04
Mean \pm SE		1.08 ± 0.10	0.63 ± 0.05	0.42 ± 0.03	0.27 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.07 ± 0.01	—	3.18 ± 0.16

— : Not detected

Norfloxacin

200mg per os, fasting

No.	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$) of Norfloxacin							T 1/2 (hr)
		1	2	4	6	8	12	24	
1	K. M.	0.83	0.73	0.46	0.29	0.22	—	—	3.42
2	T. H.	0.73	0.55	0.38	0.28	—	—	—	4.11
3	M. A.	0.84	0.53	0.39	0.26	0.23	—	—	4.76
4	H. S.	0.58	0.49	0.34	0.20	—	—	—	3.09
5	T. S.	1.04	0.75	0.55	0.39	0.23	—	—	3.56
Mean \pm SE		0.80 ± 0.08	0.61 ± 0.05	0.42 ± 0.04	0.28 ± 0.03	0.14 ± 0.06	—	—	3.79 ± 0.29

— : Not detected

Fig. 7 Serum levels of BAY o 9867 and Norfloxacin in healthy volunteers (Cross over)

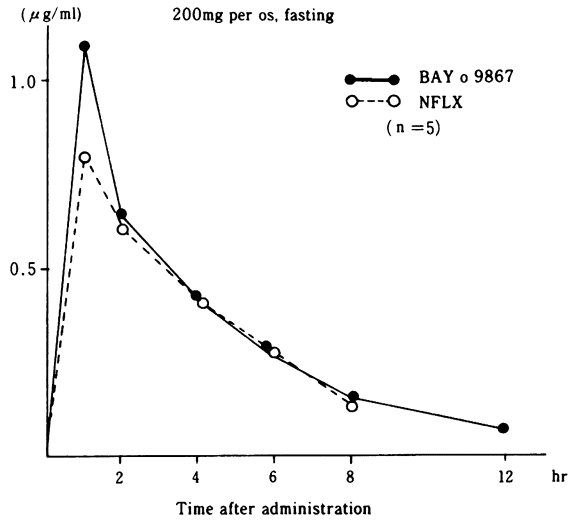


Table 4 Pharmacokinetic parameters for BAY o 9867 and NFLX calculated by one compartment open model from serum levels following a single oral administration under fasting in healthy male volunteers

BAY o 9867		200mg, p.o. (fasting)		
No.	Case	T 1/2 (hr)	AUC 0-∞(µg·hr/ml)	Cmax (µg/ml)
1	K. M.	3.01	3.98	1.02
2	T. H.	3.26	3.88	0.95
3	M. A.	2.84	4.35	1.19
4	H. S.	3.76	3.94	0.86
5	T. S.	3.04	5.38	1.40
Mean±SE		3.18 ±0.16	4.31 ±0.28	1.08 ±0.10

Mean serum levels' curve (n=5) 3.09 hr 4.30 µg·hr/ml

NFLX		200mg, p.o. (fasting)		
No.	Case	T 1/2 (hr)	AUC 0-∞(µg·hr/ml)	Cmax (µg/ml)
1	K. M.	3.42	4.67	0.83
2	T. H.	4.11	4.24	0.73
3	M. A.	4.76	4.65	0.84
4	H. S.	3.09	3.11	0.58
5	T. S.	3.56	5.53	1.04
Mean±SE		3.79 ±0.29	4.44 ±0.39	0.80 ±0.08

Mean serum levels' curve (n=5) 2.88hr 3.89 µg·hr/ml

Table 5 Urinary excretion of BAY o 9867 in healthy volunteers

BAY o 9867		200mg per os, fasting							
No.	Case	Urine level & recovery	Time after administration of BAY o 9867 (hr)						Cumulative recovery(%) 0 ~ 24 (hr)
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24	
1	K. M.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	206.9	33.5	59.7	38.6	12.6	3.8	41.6
		Recovery (%)	21.8	5.9	6.2	3.7	2.7	1.3	
2	T. H.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	474.9	175.3	103.4	71.0	6.4	10.6	37.1
		Recovery (%)	16.6	8.4	5.1	2.4	1.3	3.3	
3	M. A.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	222.4	149.2	69.6	39.8	19.6	8.0	43.7
		Recovery (%)	22.9	9.4	3.4	2.4	3.5	2.1	
4	H. S.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	124.9	62.4	52.5	46.5	10.6	2.6	31.5
		Recovery (%)	12.7	7.7	4.4	2.1	2.7	1.9	
5	T. S.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	541.6	243.1	156.0	85.5	34.6	7.1	40.8
		Recovery (%)	18.4	8.8	4.6	3.5	3.5	2.0	
Mean \pm SE		Level ($\mu\text{g/ml}$)	314.1 ± 81.6	132.7 ± 38.1	88.2 ± 19.1	56.3 ± 9.4	16.8 ± 4.9	6.4 ± 1.4	38.9 ± 2.1
		Recovery (%)	18.5 ± 1.8	8.0 ± 0.6	4.7 ± 0.5	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.4	2.1 ± 0.3	

Table 6 Urinary excretion of Norfloxacin in healthy volunteers

Norfloxacin		200mg per os, fasting							
No.	Case	Urine level & recovery	Time after administration of Norfloxacin (hr)						Cumulative recovery(%) 0 ~ 24 (hr)
			0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 12	12 ~ 24	
1	K. M.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	54.5	67.9	43.7	28.0	15.4	1.3	33.9
		Recovery (%)	11.4	9.2	4.6	3.7	4.3	0.7	
2	T. H.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	149.8	68.9	41.4	22.5	10.7	4.3	22.9
		Recovery (%)	8.2	5.7	3.0	1.8	2.5	1.7	
3	M. A.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	98.3	27.0	78.4	44.9	20.8	0.7	28.6
		Recovery (%)	11.2	5.7	4.0	2.2	5.1	0.4	
4	H. S.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	51.2	31.8	17.8	11.3	4.7	0.7	21.6
		Recovery (%)	7.7	7.5	2.6	2.0	1.3	0.5	
5	T. S.	Level ($\mu\text{g/ml}$)	123.8	57.6	31.3	32.8	17.0	1.5	22.2
		Recovery (%)	7.7	5.8	2.4	2.7	2.9	0.7	
Mean \pm SE		Level ($\mu\text{g/ml}$)	95.5 ± 19.2	50.6 ± 8.9	42.5 ± 10.1	27.9 ± 5.6	13.7 ± 2.8	1.7 ± 0.7	25.8 ± 2.4
		Recovery (%)	9.2 ± 0.8	6.8 ± 0.7	3.3 ± 0.4	2.5 ± 0.3	3.2 ± 0.7	0.8 ± 0.2	

Fig. 8 Urinary excretion of BAY o 9867 and Norfloxacin in healthy volunteers (Cross over)

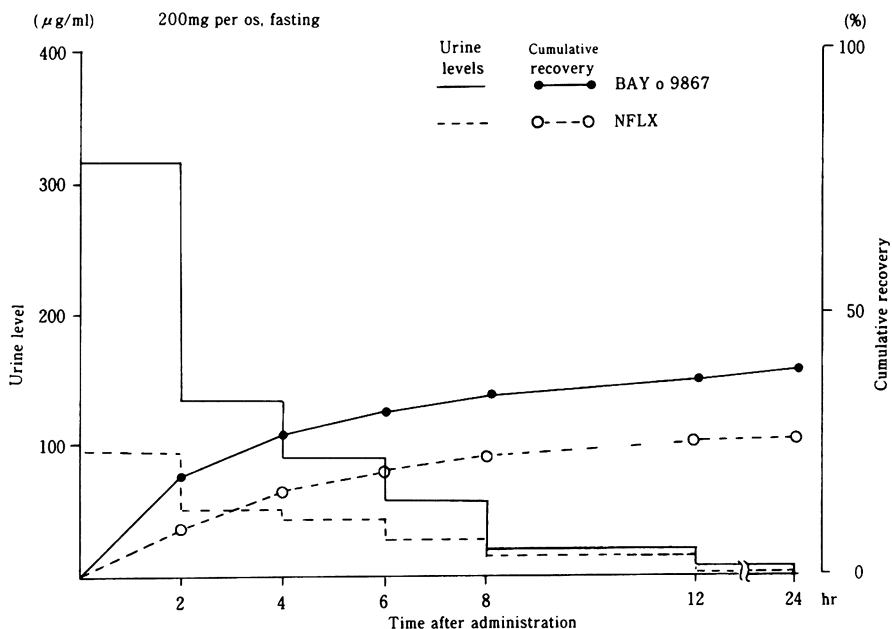


Table 7 Serum levels of BAY o 9867 in patients with renal impairment

No.	Case	Ccr (ml/min)	Serum levels (µg/ml)						T 1/2 (hr)
			1	2	4	6	12	24 hr	
1	T. T.	64.2	1.97	1.18	0.72	0.47	0.18	0.03	4.26
2	K. S.	25.0	0.48	0.35	0.83	0.75	0.37	0.07	5.22
3	T. A.	<10	2.02	3.28	3.04	2.42	1.57	0.69	9.56

Fig. 9 Serum levels of BAY o 9867 in patients with renal impairment

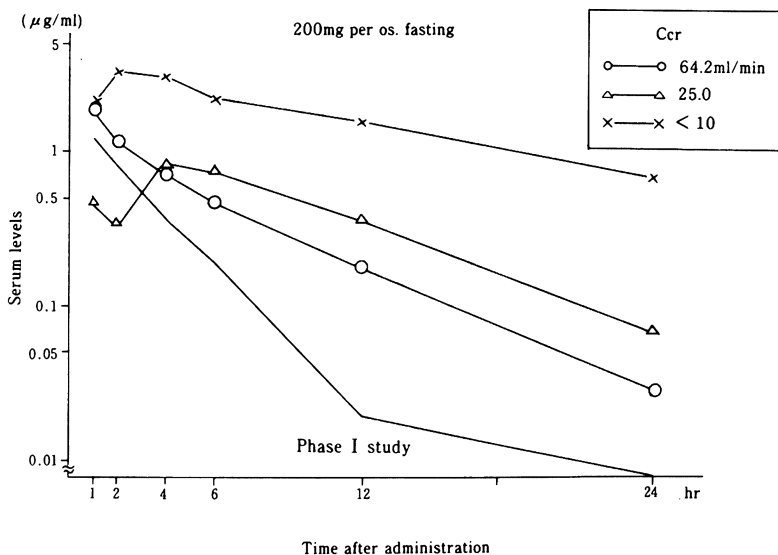
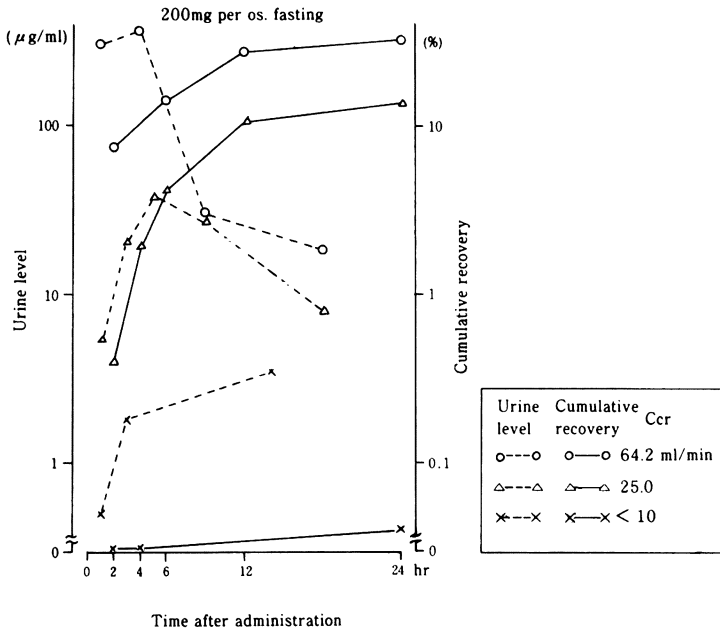


Table 8 Urinary excretion of BAY o 9867 in patients with renal impairment

No.	Case	Ccr (ml/min)	Urine level & recovery	Time after administration (hr)					Cumulative recovery(%) 0~24 (hr)
				0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	
1	T. T.	64.2	Level ($\mu\text{g/ml}$)	307.9	376.8		31.4	18.7	32.6
			Recovery (%)	7.7	6.6		13.7	4.6	
2	K. S.	25.0	Level ($\mu\text{g/ml}$)	5.5	22.0	39.0	27.8	8.0	13.9
			Recovery (%)	0.4	1.6	2.3	6.4	3.2	
3	T. A.	< 10	Level ($\mu\text{g/ml}$)	0.5	1.8	3.5		0.04	
			Recovery (%)	0.001	0.002	0.037			

Fig. 10 Urinary excretion of BAY o 9867 in patients with renal impairment



また、さきの腎機能障害者に本剤200 mgを空腹時1回内服させた際の臨床検査成績にも、特記すべき異常変動は認められなかった (Table 11)。

IV. 考 察

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発された、キノロンカルボン酸系の経口用合成抗菌剤である。

今回、われわれはBAY o 9867の抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果について諸検討を加えたので、以下それらの成績をもとに若干の考察を試みる。

1. 抗菌力

BAY o 9867は嫌気性菌を含むグラム陽性菌、陰性菌に対して幅広い抗菌力を示し、NFLX, OFLX, ENXな

どより2~4倍の強い抗菌力を有するといわれている。

われわれの検討でも、臨床分離のグラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力はNFLXと同等かそれより優れていた。すなわち *E. coli* は0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* は0.1 $\mu\text{g/ml}$ にMICの最高値があり、それ以下でそれぞれ80%、66%の株が発育を阻止された。これらの成績は *E. coli* に対してENXよりすぐれ、NFLX, OFLXと同等であり、*P. aeruginosa* には他の3剤よりすぐれたものであった。なお、BAY o 9867のMICは接種菌量の変動による影響をほとんど受けなかった。

従来、本系剤は *P. aeruginosa* 感染症の際に選択される機会は少なかったが、BAY o 9867はすぐれた抗菌力を発揮することから、今後の臨床使用に際しその効果が

Table 9 Clinical results with BAY o 9867

No.	Case	Age/Sex	Clinical diagnosis	Organisms	BAY o 9867		Response		Side effects	Remarks
					Daily dose	Duration	Clinical	Bacteriological		
1	M. O.	45/F	Chronic bronchitis	N.D	600 mg	15 days	Fair	Inevaluable	—	
2	Y. H.	44/M	Chronic bronchitis	N.D	600	15	Fair	Inevaluable	—	
3	H. S.	40/M	Infected bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	600	12	Fair	Eradicated	—	
4	Y. T.	66/F	Acute cystitis	<i>S. aureus</i>	300	7	Good	Eradicated	—	DM Hypertension
5	R. H.	29/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	300	7	Excellent	Eradicated	—	
6	K. I.	47/F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	300	7	Good	Eradicated	Soft stool	Iron deficiency anemia
7	K. I.	48/F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	600	7	Good	Eradicated	—	Iron deficiency anemia

Table 10 Laboratory findings before and after BAY o 9867 administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/L)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	M. O.	B A	382	12.0	29.9	12	5	1.0	9	0.6
2	Y. H.	B A	488 468	15.5 15.2	34.2 31.2	16 14	7 8	2.5 2.8	14 12	0.8 0.8
3	H. S.	B A	475 454	13.9 13.2	33.5 29.3	12 11	6 6	2.7 2.1	12 12	0.9 1.0
4	Y. T.	B A	459 445	13.9 13.4	21.2 19.6	13 13	11 14	1.7 1.5	19 17	0.8 0.7
5	R. H.	B A	408 389	10.4 10.0	26.3 27.7	11 11	6 3	0.8 0.8	10 11	0.6 0.8
6	K. I.	B A	387	9.6	32.6	13 12	8 3	1.5 1.5	22 20	0.9 0.8
7	K. I.	B A	476 413	13.9 11.9	23.1 27.9	25 14	19 12	1.7 1.6	16	0.8

B : Before A : After

Table 11 Laboratory findings before and after BAY o 9867 administration

200mg per os, fasting

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	WBC ($\times 10^3$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLU/L)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	T. T.	B A	464 458	6.0 5.8	14.3 14.1	32.8 29.9	18 16	11 9	2.8 2.6	21 22	0.8 0.7
2	K. S.	B A	344 327	6.1 4.3	10.3 9.7	25.5 22.1	13 14	10 9	3.5 3.1	32 34	1.8 1.8
3	T. A.	B A	288 261	11.0 8.9	9.1 8.2	43.9 40.4	8 7	1 2	2.5 2.0	69 91	12.5 13.9

B : Before A : After

期待される。

2. 吸収・排泄

健康成人に BAY o 9867 200 mg を空腹時に 1 回内服させた際の血中濃度は、内服 1 時間後に最高値 $1.08 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後時間の経過とともに漸減して 12 時間後には $0.07 \mu\text{g/ml}$ となった。一方、同量内服した NFLX は 1 時間後の最高値でも $0.80 \mu\text{g/ml}$ であり、12 時間以降は測定限界値以下であった。

薬動学的定数についての両剤の比較では BAY o 9867 の血中半減期は 3.18 時間、AUC $4.31 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ に対して、NFLX ではそれぞれ 3.79 時間、 $4.44 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で両剤ともほとんど同様の bioavailability を示した。

本剤 200 mg 内服時の尿中濃度、尿中回収率は 0 ~ 2 時間でそれぞれ $314.1 \mu\text{g/ml}$ 、18.5% であり、同量内服した際の NFLX の $95.5 \mu\text{g/ml}$ 、9.2% に比して尿中に高濃度で、かつ高率に排泄された。24 時間尿中回収率も BAY o 9867 では 38.9% で、NFLX の 25.8% にくらべて良好であった。

ついで、腎機能障害者 3 名に対し BAY o 9867 200 mg を空腹時に 1 回内服させた際の血中濃度、尿中濃度を測定した。軽度の腎機能障害者 (Ccr 64.2 ml/min) では内服 1 時間後に最高値 $1.97 \mu\text{g/ml}$ に達し、血中半減期 (T 1/2) は 4.26 時間であった。一方、高度腎機能障害者の Ccr 25.0 ml/min の例では最高値は内服 4 時間後に $0.83 \mu\text{g/ml}$ 、Ccr 10 ml/min 以下の例では 2 時間後に $3.28 \mu\text{g/ml}$ に達し、T 1/2 はそれぞれ 5.22 時間、9.56 時間と明らかに腎機能障害度により血中半減期の延長を認めた。腎機能障害者における体内動態は今後の課題であるが、NFLX⁴⁾ でみられたように本剤においても腎機能障害度により最高値の上昇と、それにともなう血中半減期の延長を認める排泄様式からみて、腎機能障害者に連用すると血中に蓄積する可能性が推察される。本系剤に共通してみられる副作用³⁾ にも関連して、腎機能障害者に臨床使用する際には細心の注意が必要であろう。

BAY o 9867 の血中濃度に対する胆汁・喀痰中濃度比

はそれぞれ 10、0.2~0.25 であり、また、動物を用いた組織内濃度の検討では腎、肝がもっとも高く、ついで皮膚、肺の順となり、いずれも血中濃度を上回ることが知られている^{1,3)}。先に述べた抗菌力とも関連して内科系諸感染症に対するすぐれた有用性が示唆される。

3. 臨床成績

内科領域の感染症 7 例に BAY o 9867 を 1 日 300 ~ 600 mg、7 ~ 15 日間使用した結果、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 3 例、有効率 57.1% の成績をえた。しかし、呼吸器感染症 3 例では、全例やや有効の成績にとどまった。一方、尿路感染症 4 例では、著効 1 例、有効 3 例の全例で有効以上の成績をあげ、しかも、これら症例からの検出菌に対する細菌学的効果は *S. aureus* 1 株、*E. coli* 3 株のいずれもが除菌された。

今回の検討では副作用および臨床検査値異常として、1 例に軟便の出現をみたにすぎなかったが、本系剤の副作用³⁾ は消化器症状のほか、神経症状、アレルギー症状などがあげられており、今後とも注意深い観察が必要であろう。

文 献

- 1) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム I。BAY o 9867 (Ciprofloxacin)、岡山、1984
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & L. J. EDWARDS: *In vitro* activity of BAY o 9867, a new quinoline derivative, compared with those of other antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23: 559 ~ 564, 1983
- 3) 松本文夫: 新しい抗菌薬の使い方—ピリドンカルボン酸。治療, 67: 797 ~ 801, 1985
- 4) 上田 泰, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 宮原 正: AM 715 に関する臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4): 202 ~ 218, 1981

CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI,
SHINICHIRO OKUDA, KUMIKO NANGU and TADASHI MIYAHARA
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

YASUSHI UEDA
The Jikei University School of Medicine

Fundamental and clinical studies on BAY o 9867, a new quinolone carboxylic acid derivative were performed and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity

BAY o 9867 was as active as NFLX and OFLX, and more active than ENX against *E. coli*, while the most active agent tested against *P. aeruginosa*.

2. Pharmacokinetic study

After a single oral administration of BAY o 9867 and NFLX 200mg, each in a cross over manner mean serum levels of BAY o 9867 peaked at 1.08 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after administration and decreased gradually with its half life of 3.18 hours. The mean serum levels of BAY o 9867 were slightly higher than those of NFLX. The mean urinary recovery rate of BAY o 9867 within 24 hours was 38.9%, whereas that of NFLX was 25.8%. The half life of BAY o 9867 was 4.26 to 9.56 hours in patients with renal impairment.

3. Clinical evaluation

BAY o 9867 was administered to 7 patients with various infections in the field of internal medicine. The clinical response was "excellent" in 1 case, "good" in 3 cases and "fair" in 3 cases. As to the adverse reaction, soft stool was observed in 1 case.