

BAY o 9867 の泌尿器科領域における基礎的・臨床的研究

山下拓郎・岡部 勉・吉住 修・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任・江藤耕作教授)

新しく開発された quinolonecarboxylic acid 誘導体である BAY o 9867 (Ciprofloxacin) について吸収と排泄に関する基礎的検討, ならびに臨床的検討を行い, 次の結果を得た。

基礎的検討として, 健康成人 3 例, 腎不全患者 (Ccr = 7.5 ml/min) 1 例に本剤 100 mg を食後単回投与し, 最高血中濃度は, 健康人で 1 時間後に $0.58 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$, 腎不全患者は約 4 時間後に $0.65 \mu\text{g/ml}$ の値をとった。尿中排泄では, 健康人が 2 ~ 4 時間に最高尿中濃度 $69.4 \pm 15.8 \mu\text{g/ml}$ を示し, 24 時間尿中排泄率は $40.4 \pm 8.0\%$, 一方腎不全患者は 2 ~ 4 時間に最高尿中濃度 $20.9 \mu\text{g/ml}$, 尿中排泄率 5.6% と低値を示した。

臨床的検討では急性単純性尿路感染症で総合有効率 100%, 慢性複雑性尿路感染症で総合有効率 60% であった。細菌学的効果では急性単純性尿路感染症で投与前に分離された 3 菌種 6 株すべてが消失し, 慢性複雑性尿路感染症では 14 菌種 29 株中 21 株が消失し, 72% の消失率であった。副作用に関しては自覚的にも血液生化学検査でも異常はみとめなかった。

西ドイツ・バイエル社で開発された新しい quinolonecarboxylic acid 誘導体である BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は, 分子量 385.82 で, Fig. 1 に示す構造式を有する物質である。

本剤の, 健康人, 及び腎不全患者での吸収, 排泄の基礎的検討を行い, また泌尿器科領域感染症に対する臨床効果, 副作用, 有用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

吸収, 排泄試験は健康成人男子 3 名, 腎不全患者 1 名 (Ccr = 7.5 ml/min) に本剤 100 mg を食後単回経口投与し, 血清中濃度, 尿中濃度, および投与後 24 時間までの尿中排泄率を測定した。測定には *E. coli* Kp 株を検定菌

とする Agar Well 法を用いた。

2. 臨床的検討

久留米大学病院泌尿器科入院及び外来患者の内, 急性単純性尿路感染症 10 例, 複雑性尿路感染症 26 例に, 原則として 1 回 200 mg を 1 日 3 回計 600 mg 食後経口投与した。投与期間は原則として急性単純性は 3 日間, 慢性複雑性は 5 日間とした。

臨床効果の判定は, UTI 薬効評価基準¹⁾にしたがって判定した。また薬剤投与前後の血液生化学的検査値の推移, 自覚的副作用の有無を検討した。

II. 成績

1. 基礎的検討

Fig. 2 は BAY o 9867 100 mg 経口投与後の血清中濃度の成績を示したもので, Fig. 3 は尿中濃度及び尿中排泄率を示している。

最高血中濃度は, 健康人で 1 時間後に $0.58 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$, 腎不全患者は約 4 時間後に $0.65 \mu\text{g/ml}$ の値をとった。

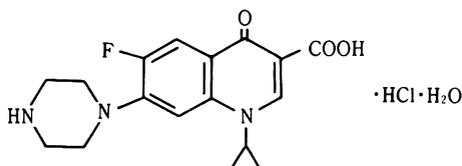
尿中排泄では, 健康人が 2 ~ 4 時間に最高尿中濃度 $69.4 \pm 15.8 \mu\text{g/ml}$ を示し, 24 時間尿中排泄率は $40.4 \pm 8.0\%$, 一方腎不全患者は 2 ~ 4 時間に最高尿中濃度 $20.9 \mu\text{g/ml}$, 尿中排泄率 5.6% と低値を示した。

2. 臨床的検討

1) 慢性複雑性尿路感染症

症例の一覧を Table 1 に示した。この内 UTI 薬効評価基準に合致したものが 20 例で, それらの総合臨床効果

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867



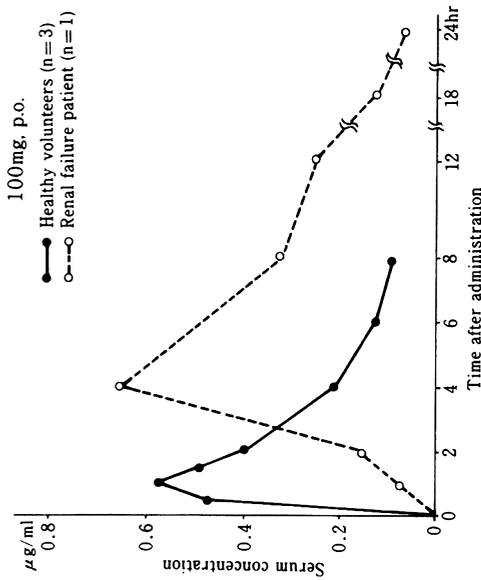
Code number : BAY o 9867

Chemical name : 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolonecarboxylic acid-hydrochloride-monohydrate

M.F. : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

M.W. : 385.82

Fig. 2 Serum concentrations of BAY o 9867 after a single administration

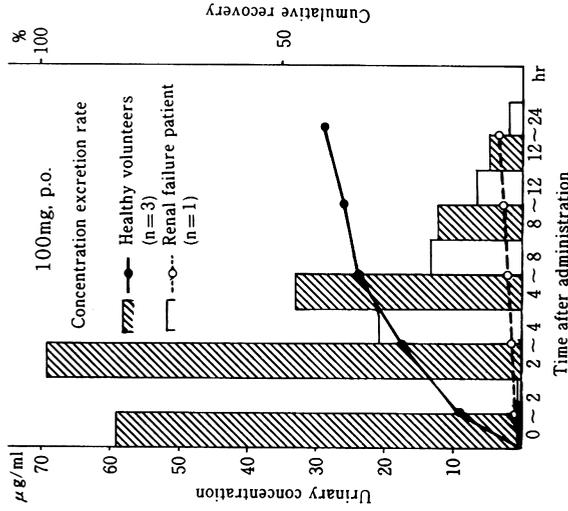


Time after administration (hr)	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12	18	24
Healthy volunteers*	0.48 ± 0.25	0.58 ± 0.09	0.49 ± 0.05	0.40 ± 0.03	0.21 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01	N.D.
Renal failure patient	0.07	0.15	0.65	0.32	0.25	0.12	0.06			

* Mean ± S.E.

(µg/ml)

Fig. 3 Urinary excretion of BAY o 9867 after a single administration



Time after administration (hr)	0-2	2-4	4-8	8-12	12-24
Urinary concentration (µg/ml)	59.4 ± 11.0	69.4 ± 15.8	32.8 ± 9.4	12.3 ± 3.1	4.6 ± 1.6
Cumulative urinary excretion rate (%)	12.3 ± 2.0	24.8 ± 4.7	34.1 ± 6.5	37.4 ± 7.5	40.4 ± 8.0
Urinary concentration (µg/ml)	1.3	20.9	13.5	6.9	2.3
Cumulative urinary excretion rate (%)	0.1	1.4	3.4	4.2	5.6

* Mean ± S.E.

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter (Route)	UTI Group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects	
						mg × /day	Route		Duration days	Species	Count	UTI		Dr.
1	69	F	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	Poor	Fair	(-)
2	56	F	C. C. P. Radiation cystitis	Urethra	G-5	200×3	P. O.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. phlymthica</i> <i>P. vulgaris</i> (-)	10 ⁶ 0	Excellent	Excellent	(-)
3	56	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁵ 0	Excellent	Excellent	(-)
4	81	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	(-)
5	71	M	C. C. C. Prostatic stone	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	+	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ 0	Excellent	Excellent	(-)
6	55	F	C. C. C. Radiation cystitis	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	+	<i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁶ 0	Excellent	Excellent	(-)
7	55	M	C. C. P. Renal stone	(-)	G-6	200×3	P. O.	5	#	<i>S. faecalis</i> <i>P. vesicularis</i> (-)	10 ⁴ 0	Moderate	Excellent	(-)
8	46	F	C. C. P. Renal stone	(-)	G-6	200×3	P. O.	5	#	<i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵ 10 ¹	Moderate	Good	(-)
9	81	F	C. C. C. Neurogenic bladder	Urethra	G-1	200×3	P. O.	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ 10 ⁵	Poor	Fair	(-)
10	63	F	C. C. C. Neurogenic bladder	Urethra	G-5	200×3	P. O.	5	#	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ³	Poor	Fair	(-)
11	76	M	C. C. C. B. P. H. Neurogenic bladder	Urethra	G-5	200×3	P. O.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i> sp. (-)	10 ⁷ 0	Moderate	Good	(-)
12	64	F	C. C. C. Neurogenic bladder	Urethra	G-5	200×3	P. O.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> sp. (-)	10 ⁷ 0	Excellent	Excellent	(-)
13	41	M	C. C. C. Neurogenic bladder	Urethra	G-5	200×3	P. O.	5	#	<i>Proteus</i> sp. <i>Streptococcus</i> sp. (-)	10 ⁷ 0	Moderate	Fair	(-)

C. C. C. : Chronic complicated cystitis C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 1 - 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter (Route)	UTI Group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
						mg × /day	Route	Duration days		Species	Count	UTI	Dr.	
14	70	F	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	+	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ 10 ³	Poor	Good	(-)
15	64	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	#	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁶ 0	Moderate	Excellent	(-)
16	80	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-6	200×3	P. O.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ 10 ⁵	Poor	Fair	(-)
17	77	F	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	#	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁶ 0	Excellent	Excellent	(-)
18	58	F	C. C. C. Lt. ureteral stone	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ³	Poor	Fair	(-)
19	79	M	C. C. C. Urethral stricture	(-)	G-4	200×3	P. O.	7	#	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp.	10 ⁴ 10 ³	Poor	Fair	(-)
20	68	M	C. C. C. Prostate krebs	(-)	G-4	200×3	P. O.	7	+	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁷ 0	Excellent	Excellent	(-)
21	69	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-2	200×3	P. O.	5	#	(-) (-)	0 0		Fair	(-)
22	84	M	C. C. C. B. P. H.	(-)	G-4	200×3	P. O.	4	-	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ³ 0		Excellent	(-)
23	77	M	C. C. C. Bladder stone	Urethra	G-1	200×3	P. O.	5	#	(-) <i>Candida</i>	0 10 ⁴		Good	(-)
24	45	M	C. C. C. Renal stone	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶		Good	(-)
25	36	F	C. C. C. Vagino vesical fistula	(-)	G-4	200×3	P. O.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵			(-)
26	75	F	C. C. P. Renal stone	(-)	G-6	200×3	P. O.	5	#	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ¹		Good	(-)

C. C. C. : Chronic complicated cystitis C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

を Table 2 に示した。

著効 7 例, 有効 5 例, 無効 8 例で, 著効, 有効をあわせた総合有効率は, 20 例中 12 例, 60% であった。これを疾患病態群別にみた成績が Table 3 である。単独菌感染 12 例および複数菌感染 8 例の有効率は, それぞれ 50%, 75% であった。

細菌学的効果では, Table 4 に示すごとく投与前尿より 14 菌種 29 株が分離され, *P. mirabilis* 2 株中 2 株, *K. pneumoniae* 2 株中 2 株, *P. aeruginosa* 6 株中 1 株, *S. marcescens* 2 株中 1 株, *S. faecalis* 6 株中 1 株, *Staphylococcus* sp. 1 株中 1 株を除き, 29 株中 21 株が本剤投与後消失しており, 72% の消失率であった。投与後出現菌は, *S. marcescens* 1 株, *Candida* 1 株であった。

2) 急性単純性尿路感染症

Table 5 に症例の一覧を示した。UTI 薬効評価基準に合致した 6 例の総合臨床効果を Table 6 に示した。著効 4 例, 有効 2 例で総合有効率は, 6 例中 6 例, 100% であった。

細菌学的効果では, Table 7 に示すごとく, *Staphylococcus* sp. 1 株, *E. coli* 4 株, *P. mirabilis* 1 株が分離され, すべて消失している。なお投与後出現菌は認めなかった。

本剤によると思われる副作用は慢性複雑性 26 例, 急性単純性 10 例のいずれにも認められず, 血液生化学的検査で投与前後に本剤によるものと思われる異常値を示したものはなかった (Table 8)。

Ⅲ. 考 察

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で開発された 1 位に cyclopropyl 基を有するキノリンカルボン酸系の新合成経口抗菌剤である。本剤は殺菌的に作用し, 嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌

に対して幅広く優れた抗菌力を有し, ほとんどの菌種で同系統の Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin より 2~4 倍強い抗菌力を示した。体内動態的には血中濃度は用量依存的に上昇し, 血中半減期はほぼ 3~5 時間で, 尿中には 24 時間で約 40~50% 回収されるとされている²⁾。

今回我々が行った吸収排泄試験は食後 100 mg 1 回投与で行い, 健康人での最高血中濃度は $0.58 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ で, そのピークは投与後 1 時間にあり, $T_{1/2\beta} = 4.77$ hr であった。これは他 6 施設の結果とはほぼ同様の結果である²⁾。また尿中濃度, 尿中排泄率をみると, 尿中濃度のピーク値は 2~4 時間で $69.4 \mu\text{g/ml}$ と新薬シンポジウムでの報告より若干のピーク時の遅れと, ピーク値の低下を認めた。

一方, 腎不全患者における本剤の血中半減期は, 6.44 hr と健康成人の 4.77 hr に比し延長しており, 24 時間後においても $0.06 \mu\text{g/ml}$ の血中残存がみられた。尿中排泄率は, 健康成人で 24 時間までに $40.4 \pm 8.0\%$ であるのに対して, 腎不全患者では 24 時間までに 5.6% と低かった。この成績は, 腎不全患者の尿路感染症に対し不都合といえるが, 尿中濃度のピークが 2~4 時間で $20.9 \mu\text{g/ml}$, また 4~8 時間でも $13.5 \mu\text{g/ml}$ 程度維持されていることを考慮するとこのような腎不全患者に対しても本剤の効果はある程度期待できる。腎不全患者への反復投与した場合の蓄積の度合, あるいは透析施行による本剤の除去効果等についてはこれからの検討が待たれる。

臨床効果検討では, 急性単純性尿路感染症に対しては UTI 薬効評価基準による判定で著効 66%, 有効率 100% とすぐれた成績であった。

複雑性尿路感染症に対しても, 同じく有効率 60% と良好な成績であり, その除菌率も 72% と満足し得るもので, 特に *P. aeruginosa* 6 株中 5 株が除菌されていることは

Table 2 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
		Eliminated	7	3	1
Decreased			1		1 (5%)
Replaced				2	2 (10%)
Unchanged		3	1	2	6 (30%)
Efficacy on pyuria		10 (50%)	5 (25%)	5 (25%)	Case total 20
Excellent		7 (35%)			Overall effectiveness rate 12/20 (60%)
Moderate		5 (25%)			
Poor or Failed		8 (40%)			

Table 3 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 classified by type of infection

Group		No. of cases	Clinical efficacy			Overall effectiveness rate
			Excellent	Moderate	Poor	
Single infection	1st group (catheter indwelt)	1 (5%)			1	0 (0%)
	2nd group (post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	11 (55%)	5	1	5	6 (55%)
	Sub total	12 (60%)	5	1	6	6 (50%)
Mixed infection	5th group (catheter indwelt)	5 (25%)	2	2	1	4 (80%)
	6th group (No catheter indwelt)	3 (15%)		2	1	2 (67%)
	Sub total	8 (40%)	2	4	2	6 (75%)
Total		20 (100%)	7	5	8	12 (60%)

Table 4 Bacteriological response to BAY o 9867 in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	0 (0%)	2
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0
<i>Proteus</i> sp.	1	1 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	0 (0%)	2
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	5 (83%)	1
<i>P. vesicularis</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. plymuthica</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	0 (0%)	1
<i>S. faecalis</i>	6	5 (83%)	1
<i>Streptococcus</i> sp.	2	2 (100%)	0
Total	29	21 (72%)	8

*Persisted : Regardless of bacterial count

Table 5 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with BAY o 9867

No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
				mg×/day	Route	Duration days		Species	Count	UTI	Dr.	
27	61	F	Hemorrhagic cystitis	200 × 3	P. O.	6	+ —	<i>P. mirabilis</i> (—)	10 ⁴ 0	Moderate	Good	(—)
28	18	F	A. U. C.	200 × 3	P. O.	3	## —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁵ 0	Excellent	Excellent	(—)
29	20	F	A. U. C.	200 × 3	P. O.	7	## ±	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷ 0	Moderate	Excellent	(—)
30	23	F	A. U. C.	200 × 3	P. O.	7	## —	<i>Staphylococcus</i> sp. (—)	10 ⁴ 0	Excellent	Excellent	(—)
31	48	F	Hemorrhagic cystitis	200 × 3	P. O.	7	## —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷ 0	Excellent	Excellent	(—)
32	27	F	A. U. P.	200 × 3	P. O.	7	+ —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷ 0	Excellent	Excellent	(—)
33	54	F	A. U. C.	200 × 3	P. O.	5	— —	<i>A. anitratus</i> <i>P. maltophilia</i> (—)	10 ⁴ 0		Good	(—)
34	40	F	A. U. C.	200 × 3	P. O.	3	## —	(—) (—)	0 0		Good	(—)
35	24	M	A. U. C.	200 × 3	P. O.	3	— —	<i>S. epidermidis</i> (—)	10 ³ 0		Excellent	(—)
36	34	F	A. U. C.	200 × 3	P. O.	3	— —	<i>Klebsiella</i> (—)	10 ³ 0		Excellent	(—)

A. U. C. : Acute uncomplicated cystitis

A. U. P. : Acute uncomplicated pyelonephritis

Table 6 Overall clinical efficacy of BAY o 9867 in acute uncomplicated UTI (200mg×3/day)

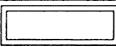
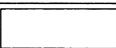
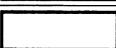
Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	4	1					1			6 (100%)
	Decreased·Replaced										
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		5 (83.3%)						1 (16.7%)			Case total 6
Efficacy on pyuria		5 (83.3%)			1 (16.7%)						
	Excellent				4 (66.7%)			Overall effectiveness rate 6/6 (100%)			
	Moderate				2 (33.3%)						
	Poor or Failed				0						

Table 7 Bacteriological response to BAY o 9867 in uncomplicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1 (100%)		
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
Total	6	6 (100%)		

特筆すべきものとする。

当教室の松岡ら³⁾が同じキノリノカルボン酸系抗菌剤であるNFLXを、急性単純性膀胱炎18例、慢性複雑性尿路感染症14例に対し使用し各々94.0%、36.0%の有効率であったと報告しているが、この成績と比較して本剤はより良好な成績を示している。

複雑性尿路感染症340例の本剤の全国集計での総合有効率78.5%と比較して、著者らの成績は幾分低くなっている。このことは全国集計で比較的良好な成績であった第一群(67.7%)、第二群(68.4%)、第三群(80.9%)の症例が少なかった事にも原因があると考えられる。

副作用に関しては36例すべて自覚的異常は認めず、血液生化学的検査で投与前後に本剤によるものと思われる変動もみうけられなかったが、この成績のみで本剤の安全性を断言することはできない。しかし全国集計では2575例中77例(3.0%)に副作用の発現をみているが、重篤なものはなく、その58%が消化器症状であった。

熊沢⁴⁾によるQuinolone系抗菌剤の副作用集計ではNA

6.47%、PA 7.05%、PPA 6.85%、MLX 7.24%、CINX 3.64%の自覚的副作用の発現率である。これらの副作用発現率と比較しても本剤の副作用発現率は低く、本剤の安全性は高いものと思われる。以上のことより本剤は尿路感染症に対してかなり有用かつ安全な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28(2): 324~341, 1980
- 2) 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
- 3) 松岡 啓, 江藤耕作, 境 優一, 吉住 修, 宮原茂: 尿路感染症に対するAM-715の検討。Chemotherapy 29(S-4): 622~630, 1981
- 4) 熊沢浄一: Cinoxacinの副作用—各種尿路感染症906例の検討—。Chemotherapy 28(S-4): 368~376, 1980

Table 8 Laboratory test

No.	RBC ($\times 10^4/mm^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($/mm^3$)		Platelet ($\times 10^4/mm^3$)		S-COT (K.U.)		S-GPT (K.U.)		Al-P (K.A.)		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
1	425	343	12.9	9.8	38.0	32.2	5,000	4,900	33.7	—	16.0	16.0	5.0	6.0	11	10	12.0	11.0	0.7	0.7	
2	377	405	11.5	10.9	34.0	34.1	4,500	5,800	21.0	28.5	16	16	9.9	9.9	9.5	11	13.2	10.9	0.7	0.9	
3	495	467	15.5	15.1	45.8	43.0	8,700	4,900	17.4	17.2	30.4	25.3	41.1	27.7	5.9	5.0	19.1	15.3	0.8	0.9	
4	410	429	13.1	14.1	39.7	42.0	6,500	6,300	14.9	—	14.6	15.9	8.4	9.1	10.7	12.0	18.8	20.5	1.0	1.4	
5	409	393	13.2	12.5	38.8	36.9	17,700	10,300	24.7	26.1	15.8	20.2	12.3	16.6	9.9	9.6	16.3	13.9	1.0	0.9	
6	430	423	13.9	13.5	41.5	39.5	5,600	5,100	21.4	22.5	19.1	22.5	7.5	7.8	10.2	9.8	18.6	19.0	1.0	0.9	
7	431	436	14.2	14.2	41.6	41.8	7,500	5,900	23.4	24.0	28	29	17	17	8.0	9.0	16	14	1.1	0.9	
8	413	401	12.0	11.8	37.5	36.9	6,800	6,900	25.9	28.6	13.4	13.3	8.2	7.3	10.5	8.8	11.2	10.0	0.8	0.8	
9	423	383	13.4	12.2	40.7	36.6	5,400	5,000	—	—	15	14	8	8	7.4	7.6	9.7	9.0	0.7	0.6	
10	423	452	12.8	13.2	38.9	39.0	4,600	5,000	—	—	15	12	9	13	8	8	9.7	9.0	0.7	0.6	
11	327	430	9.9	10.0	30.2	32.9	3,200	4,300	19.8	21.2	13	12	9	8	5.8	6.4	14.2	15.5	1.0	1.1	
12	379	363	12.7	12.2	38.2	36.7	5,500	4,200	20.3	20.5	56	47	61	57	3.8	3.3	13.4	14.2	0.8	0.7	
13	432	403	13.3	12.5	40.4	37.8	9,200	7,500	—	—	11	16.8	6	7	10.6	9.5	19.3	16.8	1.0	1.0	
14	385	410	11.5	12.1	35.9	37.0	4,000	3,500	16.7	18.6	20.3	26.0	9.6	14.0	8.5	9.0	16.4	15.3	0.7	0.6	
15	441	459	14.2	14.9	42.6	44.2	4,200	3,600	33.9	32.4	28	35	14	19	9.1	9.9	11.2	12.3	1.0	0.9	
16	417	386	13.6	11.6	42.4	35.0	6,300	5,500	19.4	24.0	25.2	14.6	19.2	7.2	6.4	4.8	14.9	15.5	0.8	0.9	
17	407	438	12.2	12.0	37.0	42.0	6,100	4,900	—	—	73	82	64	66	5.0	4.9	14.1	12.1	1.3	1.2	
18	438	401	13.6	12.6	37.1	34.7	6,600	5,800	—	—	32	29	24	21	10.5	9.4	17.7	12.4	0.5	0.5	
19	381	390	12.1	12.1	35.6	36.3	6,700	9,300	27.4	27.2	20	43	17	23	7.9	7.5	26.5	26.2	1.1	1.0	
20	402	384	12.2	11.8	36.5	34.6	7,700	5,400	22.7	22.0	12	15	6	12	5.0	4.5	16.6	14.3	0.9	0.9	
21	456	418	13.6	12.8	41.7	37.7	5,500	5,600	—	—	31.0	26	33.0	33.0	5.3	4.7	10.9	20.3	1.2	1.2	
22	375	363	12.6	12.2	38.9	37.1	16,300	5,600	12.6	23.3	48	31	44	27	8.2	9.0	16.3	19.8	1.3	1.4	
23	430	432	13.3	13.5	39.7	39.6	7,000	6,500	12.3	20.0	26	28	13	14	6.1	7.2	27.6	25.0	1.4	1.5	
24	500	504	15.6	15.6	47.9	48.3	8,000	5,700	20.9	22.4	46.0	21.6	69.5	18.8	9.8	9.1	12.3	14.4	1.0	1.0	
25	406	403	12.0	11.5	35.9	34.0	5,300	4,800	22.4	21.5	38.2	37.0	16.1	17.0	4.8	5.0	13.2	12.0	0.7	0.6	
26	420	417	13.7	13.7	41.9	40.5	3,900	4,100	18.2	19.2	26	46	14	24	8.0	8.7	17.3	15.7	0.7	0.7	
27	387	353	13.7	12.4	39.6	36.1	7,400	5,800	21.0	23.3	72.4	—	54.6	—	7.3	—	17.9	—	1.1	—	
28	402	454	13.0	13.0	38.2	41.5	5,700	4,200	—	—	13.8	15.2	4.9	6.6	5.7	6.3	13.8	17.5	0.6	0.6	
29	434	427	13.2	12.9	38.6	38.3	5,700	6,000	19.4	22.3	15.0	16.0	11.0	9	5.8	5.4	10.5	11.2	0.9	0.9	
30	424	431	12.9	13.2	38.6	39.3	5,400	6,000	26.1	26.4	15.0	13.0	6.0	9.0	5.8	5.6	9.3	12.3	0.9	0.9	
31	437	421	13.1	12.7	39.7	37.9	5,000	2,300	18.6	21.0	36.0	38.0	36.0	32.0	14.5	15.9	12.1	9.4	0.9	0.9	
32	472	463	13.0	13.0	40.0	39.4	5,700	6,100	28.8	29.1	19.0	12.0	15.0	9.0	7.3	12.0	7.6	5.2	0.8	0.7	
33	398	414	12.9	13.5	38.1	39.5	3,900	5,700	24.2	27.7	22.4	16.8	18.6	14.7	10.3	10.3	16.7	15.1	0.8	0.9	
34	425	432	11.9	11.8	35.1	36.2	4,100	3,800	20.3	20.2	14.0	16.0	8.0	9.0	5.7	5.0	10.3	11.8	1.0	1.1	
35	483	511	15.3	16.3	46.5	48.7	8,000	7,600	30.7	31.7	30.0	19.0	39.0	33.0	8.5	8.5	12.0	11.9	1.1	1.0	
36	398	412	12.2	12.1	36.0	37.4	10,300	6,500	24.3	22.2	19.0	18.0	17.0	14.0	3.3	3.3	7.5	11.0	0.9	1.0	

B : Before A : After

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON BAY o 9867
IN URINARY TRACT INFECTION

TAKURO YAMASHITA, TSUTOMU OKABE,

OSAMU YOSHIZUMI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Chief : Prof. KOSAKU ETO)

Fundamental and clinical studies on BAY o 9867, a new oral antimicrobial agent of quinolinecarboxylic acid derivative, were performed and the following results were obtained.

1. Serum levels and urinary recovery rate :

BAY o 9867 was orally given to 3 healthy male volunteers and a patient with chronic renal failure ($C_{cr} = 7.5$ ml/min) at a time of non-fasting in a single dose of 100 mg. The peak of mean serum level of BAY o 9867 was $0.58 \mu\text{g/ml}$ at 1 hour after the oral administration in the former and $0.65 \mu\text{g/ml}$ at 4 hours after in the latter. The urinary recovery rates during 24 hours were 40.4% in the former and 5.6% in the latter.

2. Clinical study :

BAY o 9867 was effective in 100% of 6 patients with acute uncomplicated urinary infection (according to the Criteria for Evaluation of the Drug Efficacy for UTI) and 60% of 20 patients with complicated urinary tract infection. The rate of bacterial elimination was 100% in the former and 72% in the latter. No subjective side effects and abnormal changes of laboratory examinations were observed.