

NY-198のヒトにおける薬物速度論的研究

高橋 悟・長山 義明・辻野大二郎・内藤 悟・染谷 一彦

聖マリアンナ医科大学第三内科

山田 秀雄・尾熊 隆嘉・島村 健治

塩野義製薬株式会社研究所

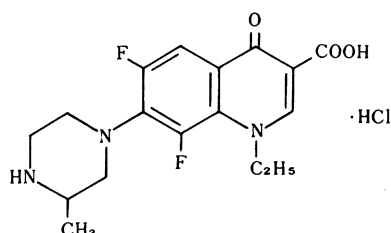
新キノロン剤 NY-198について、7名の健康成人男子志願者を対象に、1回200mg、1日3回、7日間+1回(計22回)連続投薬し、血中動態、尿中排泄、糞中濃度ならびに安全性について検討した。なお NY-198の濃度測定は Bioassay 法を用いた。

平均血清中濃度のピークは1回目、7回目、22回目のいずれの場合も服薬後1時間にみられ、その値はそれぞれ1.72 μ g/ml、2.67 μ g/ml、2.84 μ g/mlであった。血清中濃度推移においては、いずれの場合も消失で2相性の推移を示し、 β 相の半減期平均値はそれぞれ7.2時間、9.6時間、8.6時間であった。1回目の血清中濃度の結果でシミュレートすると4回目までは血清中濃度の上昇傾向がみられたが、それ以後は定常状態になることが示された。さらに7回目および22回目の実測値とそれらのシミュレート値を比較すると両者はよく一致しており、連続服薬時においても線形性が保たれていることが示された。

服薬後8時間までの尿中回収率平均値は1回目37.9%、7回目65.8%、22回目65.0%であった。糞便中濃度平均値は2日目138 μ g/g、4日目322 μ g/g、6日目313 μ g/g、8日目283 μ g/g、最終服薬後3日目10 μ g/gであった。

自覚症状および各種臨床検査において NY-198使用に関連すると考えられる異常所見は認められなかった。

NY-198は北陸製薬株式会社で合成され、塩野義製薬と共同開発されているピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤である。その化学構造は Fig. 1 に示すごとくである。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有する¹⁻⁵⁾。



1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

本剤は、中島ら⁶⁾により、臨床第 I 相試験において単回服薬20~400mg、連続服薬1回200mg 1日2回および1回300mg 1日3回の安全性と薬物動態が報告されている。

今回、我々は本剤の主要臨床用量と考えられる1回200mg 1日3回連続服薬での、ヒトにおける安全性と薬物速度論的な検討を行なった。

I 試験方法

1. 被験者

被験者は Table 1 に示した健康成人男子7名で、年齢は26~45歳、体重は58~87kg、身長は165~181cmに分布していた。

被験者は、いずれも医師による診察および各種臨床検査にもとづき本試験に適すると判定されたヒトを選んだ。試験に先立ち、被験者には薬剤の種類、薬理作用、副作用および試験の意義内容などについて十分な説明をしたのち、文書にて同意を得た。これら被験者は本人の自由意志により、いつでも試験を辞退できることが保証された。

Table 1. Volunteers for the study on NY-198

No.	Volunter	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
1	Y. N.	M	27	72	172
2	M. Y.	M	30	87	181
3	Y. N.	M	31	75	175
4	K. I.	M	26	63	168
5	M. Y.	M	27	74	174
6	T. T.	M	26	58	173
7	Y. A.	M	45	73	165
Mean			30.3	71.7	172.6
± S. D.			6.8	9.3	5.1

Table 2. Clinical laboratory test items

Peripheral blood	RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet, Reticulocyte, WBC, WBC differentiation
Blood chemistry	Total protein, Protein fraction, Total bilirubin, Indirect bilirubin, GOT, GPT, LDH, ALP, LAP, γ-GTP, Total cholesterol, Tri- glyceride, Creatinine, BUN, Uric acid, Na, K, Cl
Urinalysis	PH, Color, Occult blood, Protein, Sugar, Urobilinogen, Bilirubin, Ketone, Sediment

Item	Before	Time after first administration (days)								Time after final administration (days)	
		1	2	3	4	5	6	7	8	3	7
Administration		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑		
Clinical signs and symptoms	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○
Laboratory test	○								○		○
Blood		○		○					○		
Sampling Urine		○		○					○		
Feces			○		○		○		○	○	

Fig. 2. Schedule for examination

2. 試験薬剤
試験薬剤は北陸製薬で製剤化された1カプセル中NY-198 100mgを含有する白色カプセル剤を使用した。

3. 使用量, 使用方法
服薬量は1回200mgで, 1日3回, 7日間と8日目の朝の服薬まで計22回反復服薬した。1日目, 3日目, 8日目の朝は空腹時に, それ以外は食後にかまずに微温湯100mlにて服薬した。

4. 検査スケジュール
本試験における服薬, 採血, 採尿, 採糞および各種の検査は Fig. 2, Fig. 3 のスケジュールに従い実施した。

5. 忍容性試験方法
忍容性試験は Fig. 2 のスケジュールに従い実施した。医師の診察により被験者の自覚症状, アレルギー症状および排便状況を調査し, Table 2 に示した各種臨床検査を行なった。

6. 濃度測定用試料の作成
血清, 尿および糞中濃度測定用検体は Fig. 2, Fig. 3 のスケジュールに従って採取した。検体は採取後速やかに凍結し, 測定時まで-20℃以下で保存した。

7. 薬物濃度測定方法
薬物濃度測定は, *E. coli* NIHJ JC-2を検定菌としたBioassay法で実施した。測定法の概略を Fig. 4 に示した。

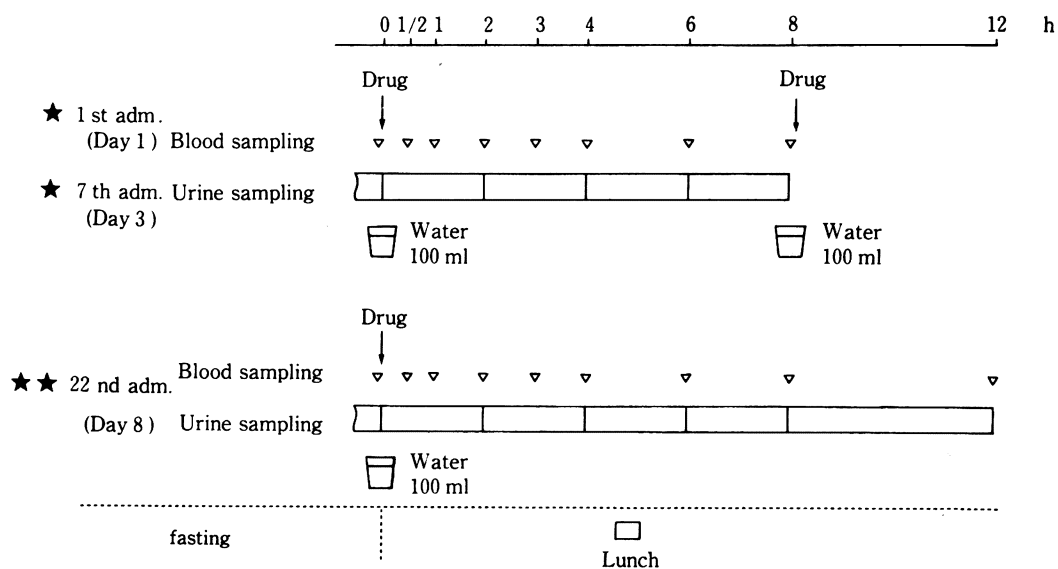
8. 薬物速度論的解析
血清中濃度の解析は吸収のラグタイム(τ)を含む一次吸収過程をもつ two-compartment model を想定し, NONLIN プログラム⁷⁾を用い次式へのあてはめにて行なった。

$$C = -(A + B) e^{-kab(t-\tau)} + Ae^{-\alpha(t-\tau)} + Be^{-\beta(t-\tau)}$$

ここで, kab は吸収の速度定数, α, β はそれぞれ分布および消失の速度定数である。

II 試験成績

1. 忍容性試験成績
試験期間中, 自覚的異常を訴えるものはなく, また臨床検査の結果も Table 3-1, Table 3-2 に示すご



(Conditions of determination)

Test organism

Strain: *E. coli* NIHJ JC-2

Suspension of the test organism: Heart Infusion Agar Slant

Medium (Nissui) is cultured overnight and suspended in 5ml of physiological saline (ca. 10^6 CFU/ml)

Plate

Medium: Mueller Hinton Agar Medium (Difco)

Container: Petri dish measuring 90mm in diameter

Amount of medium: Seed layer 10ml

Inoculum size: ca. 10^6 CFU/ml

Standard Solution

Undiluted solution: 1mg of the Reference Standard (potency) ml of aqueous solution

Diluted solution:

Serum; Consera (Nissui)

Urine; 1/15M phosphate buffer (pH 7.0)

Feces; 1/15M phosphate buffer (pH 7.0)

Operation procedure

Culture: 37°C, 18~20h

Fig. 3. Sampling intervals of blood and urine

とく本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

2. 血清中濃度

血清中濃度の測定結果を Table 4 に示す。最高血中濃度は、初回、7 回目、22 回目投薬において、ほとんどの症例（1 例を除く）において NY-198 200mg 服薬後 30 分～1 時間にみられ、その平均値はそれぞれ $1.94\mu\text{g/ml}$ 、 $2.83\mu\text{g/ml}$ 、 $3.12\mu\text{g/ml}$ であった。平均血清中濃度のピークはいずれの場合も服薬後 1 時間にみられ、その値はそれぞれ $1.72\mu\text{g/ml}$ 、 $2.67\mu\text{g/ml}$ 、 $2.84\mu\text{g/ml}$ であった。

これらの測定値にもとづき、算出した薬物速度論パラ

メーターを Table 5 に示す。 β 相の半減期平均値は、初回 7.2 時間、7 回目 9.6 時間、22 回目 8.6 時間であり、AUC はそれぞれ $12.9\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、 $13.3\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、 $13.0\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

Fig. 5 は、初回服薬時の血清中濃度の平均値について、最小二乗法解析により得られたパラメーターを用いて NY-198 200mg を 8 時間間隔で 22 回反復服薬する場合の血清中濃度のシミュレーションカーブを描いたもので、これに初回、7 回目、22 回目に得られた測定値の平均をプロットしたものである。初回の血清中濃度の結果でシ

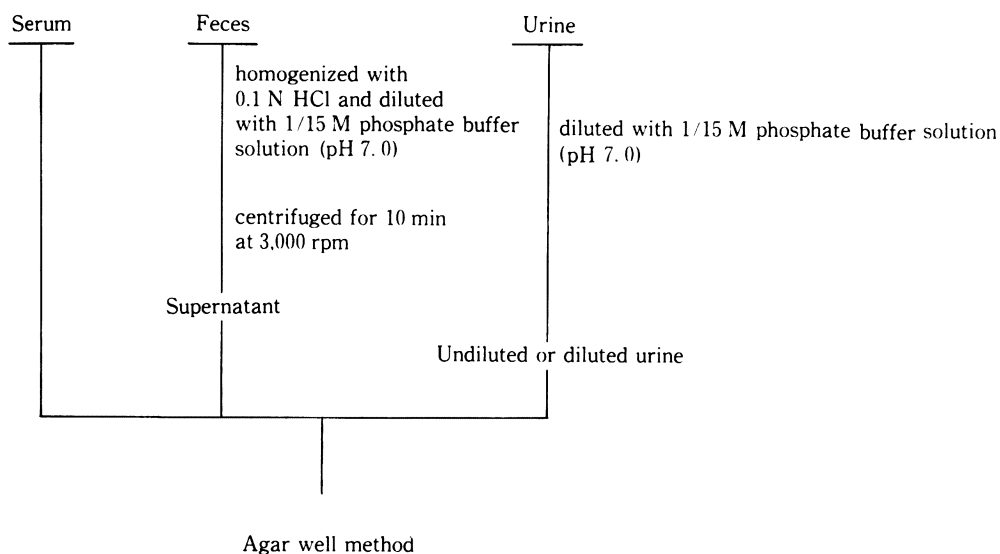


Fig. 4. Determination of NY-198 concentration by bioassay

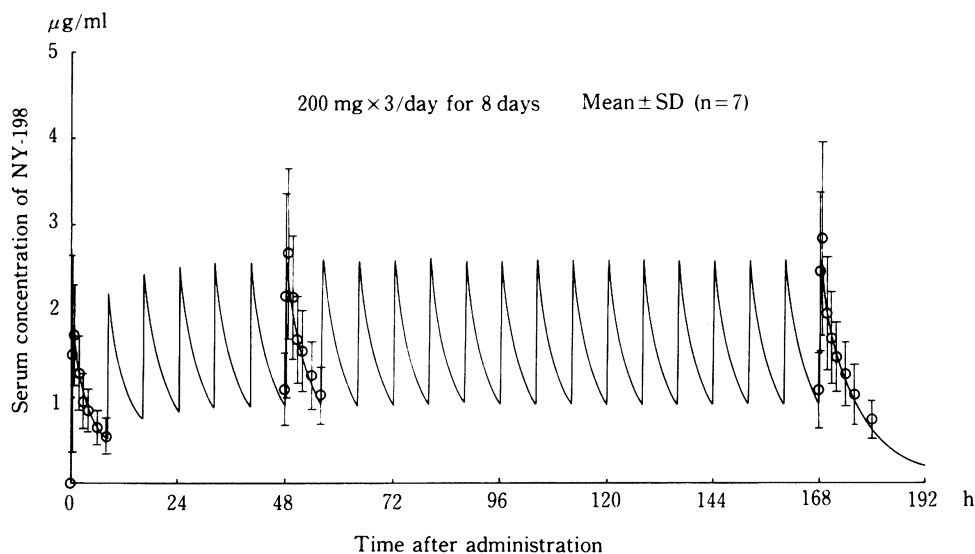


Fig. 5. Simulation curve and measured values of serum concentration after multiple oral administration of NY-198

ミュレートすると4回目までは血清中濃度の上昇がみられたが、それ以後は定常状態になることが示された。さらに7回目および22回の実測値とそれらのシミュレート値を比較すると両者はよく一致していた。

3. 尿中排泄

尿中濃度および累積尿中回収率の成績を Table 6 に示す。

最高尿中濃度は、初回、7回目、22回目投薬いずれも

主に服薬後0～2時間尿あるいは2～4時間尿にみられ、その平均値はそれぞれ309 μ g/ml, 512 μ g/ml, 541 μ g/mlであった。平均尿中濃度のピークは服薬後0～2時間尿にみられ、その値はそれぞれ261 μ g/ml, 466 μ g/ml, 460 μ g/mlであり、以後減少し6～8時間尿においては、それぞれ209 μ g/ml, 298 μ g/ml, 316 μ g/mlの濃度を示した。

7回目服薬直前の尿中濃度の平均値は369 μ g/ml, 22回目のそれは358 μ g/mlであった。服薬後8時間までの累積

Table 3-1. Laboratory findings before and after multiple oral administration of NY-198

Item		Normal range	1*			2*			3*			4*		
			B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2
Hematology	RBC (10 ⁴ /mm ³)	410~530	498	466	483	549	533	547	510	515	521	524	462	491
	Hb. (g/dl)	14 ~ 18	15.0	14.3	14.6	16.1	15.6	15.8	14.9	15.0	15.2	16.4	14.4	15.4
	Ht. (%)	40 ~ 48	45.0	42.0	43.4	47.3	45.9	46.8	44.4	44.7	45.0	48.8	43.0	45.4
	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	13 ~ 40	29.6	25.9	29.2	15.3	15.5	14.2	15.0	15.3	15.6	24.6	22.7	26.2
	Reti. (%)	2 ~ 23	33	22	21	16	13	9	14	13	6	16	12	13
	WBC (10 ³ /mm ³)	4,000~8,000	5,200	5,600	4,900	5,100	3,900	6,100	6,600	6,200	7,000	7,400	6,700	6,800
	WBC fraction (%)													
	Stab.	3 ~ 5	8	8	5	5	3	4	5	3	9	7	3	15
	Seg.	45 ~ 55	59	51	48	39	33	35	54	44	39	45	41	45
	Eosino	2 ~ 4	0	2	3	1	4	4	2	8	7	3	5	4
Blood chemistry	Baso	0 ~ 1	5	1	2	2	3	1	0	0	1	2	0	3
	Mono	4 ~ 7	2	7	5	8	2	6	7	4	7	7	9	3
	Lymph.	25 ~ 45	26	31	37	46	55	50	32	41	37	36	42	30
	Total protein (g/dl)	6.5~8.3	8.0	7.9	7.9	7.7	7.7	7.7	7.6	7.9	8.1	8.3	7.3	8.1
	Albumin (g/dl)	54.4~68.2	64.1	65.4	66.2	66.0	65.7	65.4	64.9	64.5	65.4	62.8	66.0	63.3
	α_1	2.1~3.7	2.3	2.5	2.0	2.6	2.6	2.3	2.0	2.0	1.8	2.5	2.2	2.2
	α_2	5.9~11.9	7.5	6.9	6.6	6.2	6.2	6.6	5.3	5.1	5.0	8.6	7.9	8.9
	β	7.3~11.5	12.2	12.3	11.8	10.9	11.3	11.6	8.6	9.5	8.8	10.3	9.4	10.1
	γ	11.9~22.7	13.6	12.6	13.0	14.0	14.0	14.0	18.9	18.7	18.5	15.6	14.2	15.3
	Total bilirubin(mg/dl)	0.4~1.2	0.9	1.2	0.7	0.8	0.9	0.4	1.2	1.1	1.0	0.5	0.9	0.3
	Indirect bilirubin (mg/dl)	0.1~0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
	GOT (U)	8 ~ 24	10	10	9	14	12	16	14	15	12	16	11	14
	GPT (U)	4 ~ 23	14	13	11	17	14	17	20	22	21	9	9	9
	LDH (U)	180~350	244	237	222	307	239	272	269	278	255	251	193	237
	Al-P (U)	80 ~260	203	193	192	139	130	131	86	88	87	225	188	229
	LAP (U)	28 ~ 59	36	36	34	42	35	39	31	37	38	52	43	47
	γ -GTP (mU/ml)	3 ~ 40	17	14	12	44	34	33	16	20	19	34	35	36
	Ch. E. (ΔpH)	0.6~1.1	1.4	1.3	1.4	1.5	1.4	1.4	1.1	1.1	1.1	1.0	0.8	0.9
	Total choleste.(mg/dl)	115~250	196	183	197	243	212	216	177	199	197	222	192	200
	Triglyceride (mg/dl)	42 ~155	125	130	94	108	144	142	84	88	79	154	85	257
	Creatinine (mg/dl)	0.6~1.1	1.0	1.1	1.2	1.1	1.2	1.3	1.1	1.3	1.2	1.6	1.4	1.5
	BUN (mg/dl)	7 ~ 20	14	18	20	19	12	12	9	11	12	21	16	21
	Uric acid (mg/dl)	3.0~7.0	6.9	6.6	6.9	9.4	8.4	9.3	6.8	8.0	7.1	8.1	6.0	8.0
	Na (mEq/L)	134~147	141	142	142	140	143	142	142	143	143	143	143	142
	K (mEq/L)	3.1~4.8	4.3	4.0	4.6	4.0	3.9	4.0	3.7	4.1	4.4	4.8	3.9	4.3
	Cl (mEq/L)	97 ~109	101	106	102	102	104	103	100	103	101	99	104	101
Urinalysis	Color		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	pH	4.5~8.0	7.0	6.5	6.0	6.0	5.5	6.0	6.0	8.5	5.5	6.0	6.0	6.0
	Occult blood	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Protein	—	±	±	±	1+	±	1+	±	±	±	±	±	±
	Sugar	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Urobilinogen	±	±	1+	1+	1+	±	1+	±	±	1+	1+	±	+1
	Bilirubin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Ketone	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Sediment (/hpf)													
	RBC	0~1/1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	WBC	0~5/1	1~2/1	1/1~2	1/10	1~3/1	1~2/1	1/1~2	1~2/1	1~2/1	1~2/1	1~2/1	1/1~2	2~3/1
	Epithelium	0~15/1	—	—	5~6/1	—	—	—	1~2/1	1~2/1	1~2/1	—	—	—

B: 1 week before first administration, A-1: day of final administration, A-2: 1 week after final administration

Y: yellow

*: volunteer No.

Table 3-2. Laboratory findings before and after multiple oral administration of NY-198

Item			Normal range	5*			6*			7*		
				B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2
Hematology	RBC	(10 ⁴ /mm ³)	410~530	540	522	545	477	446	453	527	526	535
	Hb.	(g/dl)	14 ~ 18	16.5	16.0	16.6	14.0	13.4	13.6	15.6	15.5	16.0
	Ht.	(%)	40 ~ 48	48.8	47.6	49.4	43.0	40.1	40.6	46.4	46.3	47.6
	Platelet	(10 ⁴ /mm ³)	13 ~ 40	31.5	28.5	34.0	28.2	26.3	26.1	18.5	18.8	20.3
	Reti.	(%)	2 ~ 23	15	10	10	6	4	3	20	12	13
	WBC	(10 ³ /mm ³)	4,000~8,000	8,300	6,900	6,400	4,600	4,600	4,800	5,800	6,300	6,500
	WBC fraction (%)											
	Stab.		3 ~ 5	8	4	7	6	6	6	4	12	11
	Seg.		45 ~ 55	66	55	66	40	37	51	45	50	50
	Eosino		2 ~ 4	1	1	1	5	5	3	2	8	4
Blood chemistry	Baso		0 ~ 1	1	0	1	0	3	4	0	3	2
	Mono		4 ~ 7	5	11	1	3	5	7	9	5	7
	Lymph.		25 ~ 45	19	29	24	46	45	29	40	23	28
	Total protein	(g/dl)	6.5~8.3	7.7	7.8	8.2	7.9	7.8	7.9	7.4	7.1	7.5
	Albumin	(g/dl)	54.4~68.2	66.1	66.0	67.0	64.1	64.2	65.7	67.6	68.7	68.0
	α ₁		2.1~3.7	2.4	2.3	2.1	2.5	2.4	2.1	2.7	2.5	2.4
	α ₂		5.9~11.9	6.9	6.6	6.4	6.7	7.1	6.8	7.0	6.7	7.3
	β		7.3~11.5	11.2	11.1	10.4	9.3	8.8	8.5	10.8	10.6	10.9
	γ		11.9~22.7	13.2	13.7	13.9	17.2	17.3	16.5	11.6	11.2	11.2
	Total bilirubin	(mg/dl)	0.4~1.2	0.4	0.9	0.3	0.6	0.6	0.3	0.4	0.7	0.8
	Indirect bilirubin	(mg/dl)	0.1~0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	GOT	(U)	8 ~ 24	7	13	12	13	9	9	12	14	13
	GPT	(U)	4 ~ 23	6	9	7	11	6	6	16	17	17
	LDH	(U)	180~350	271	306	288	217	204	225	353	350	318
	Al-P	(U)	80 ~260	163	142	163	130	126	129	151	134	134
	LAP	(U)	28 ~ 59	31	38	39	132	34	34	37	44	37
	γ-GTP	(mU/ml)	3 ~ 40	16	17	16	8	7	8	24	25	29
	Ch. E.	(ΔpH)	0.6~1.1	1.3	1.3	1.4	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	1.1
	Total cholest.	(mg/dl)	115~250	195	195	197	193	191	187	251	263	266
	Triglyceride	(mg/dl)	42 ~155	125	143	131	109	62	69	242	171	204
	Creatinine	(mg/dl)	0.6~1.1	1.3	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9	1.4	1.3	1.4
	BUN	(mg/dl)	7 ~ 20	15	18	19	13	14	16	14	14	14
	Uric acid	(mg/dl)	3.0~7.0	5.0	5.0	5.7	6.8	6.1	6.4	7.1	7.2	7.7
	Na	(mEq/L)	134~147	141	140	142	142	146	142	146	143	142
	K	(mEq/L)	3.1~4.8	4.2	3.9	4.3	4.5	4.1	4.5	4.4	4.0	4.3
	Cl	(mEq/L)	97 ~109	101	102	101	103	107	102	103	106	102
Urinalysis	Color			Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	pH		4.5~8.0	7.0	6.0	6.5	6.0	5.5	6.0	6.0	5.5	5.5
	Occult blood		—	—	—	—	2+	—	—	—	—	±
	Protein		—	±	±	±	±	±	—	±	—	±
	Sugar		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Urobilinogen		±	1+	±	±	±	±	±	±	±	±
	Bilirubin		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Ketone		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Sediment	RBC	0~1/1	—	—	—	2~3/1	—	1~2/1	—	—	1/2~3
	(/hpf)	WBC	0~5/1	3~4/1	1~2/1	—	6~7/1	1~2/1	2~3/1	1/1~2/1	1~2/1	2~3/1
		Epithelium	0~15/1	—	—	1/10	5~6/1	—	1~2/1	—	—	5~6/1

B : 1 week before first administration, A-1: day of final administration, A-2: 1 week after final administration
Y : yellow
* : volunteer No.

Table 4. Serum concentration of NY-198 after multiple oral administration

Multiple administration	Volunteer No.	Time after administration (h) $\mu\text{g/ml}$								
		Before	$1/2$	1	2	3	4	6	8	12
1st. administration (Day 1)	1	0	2.10	1.40	1.55	1.05	0.86	0.68	0.56	N. T.
	2	0	0.82	1.37	0.99	0.69	0.61	0.50	0.38	N. T.
	3	0	0.12	0.76	0.63	0.52	0.49	0.36	0.28	N. T.
	4	0	1.84	1.93	1.04	0.86	0.90	0.68	0.51	N. T.
	5	0	0.14	1.96	1.44	1.00	0.80	0.54	0.46	N. T.
	6	0	2.68	2.23	1.94	1.53	1.22	0.96	0.87	N. T.
	7	0	2.80	2.41	1.37	1.08	1.05	0.81	0.77	N. T.
	Mean $\pm$ S. D.	0	1.50 1.14	1.72 0.56	1.28 0.43	0.96 0.32	0.85 0.25	0.65 0.20	0.55 0.21	
7th. administration (Day 3)	1	0.79	1.98	1.97	1.85	1.47	1.29	1.00	0.82	N. T.
	2	0.74	1.98	2.07	1.41	1.11	1.01	0.90	0.69	N. T.
	3	0.86	0.90	1.59	1.61	1.28	1.29	1.18	0.95	N. T.
	4	1.10	3.41	2.37	1.79	1.63	1.63	1.28	1.01	N. T.
	5	0.81	0.86	2.69	2.16	1.54	1.22	0.91	0.79	N. T.
	6	1.66	4.00	4.22	3.08	2.49	2.18	1.83	1.61	N. T.
	7	1.73	2.12	3.81	3.21	2.20	2.15	1.75	1.36	N. T.
	Mean $\pm$ S. D.	1.10 0.42	2.18 1.18	2.67 0.98	2.16 0.71	1.67 0.50	1.54 0.47	1.26 0.39	1.03 0.33	
22nd. administration (Day 8)	1	0.91	3.58	2.52	1.78	1.59	1.29	1.08	0.84	0.67
	2	0.72	0.98	1.97	1.41	1.06	0.99	0.86	0.69	0.52
	3	0.51	2.12	1.65	1.20	1.12	1.04	1.01	0.79	0.57
	4	1.46	2.25	3.76	2.71	2.31	1.94	1.74	1.38	1.05
	5	0.85	1.91	2.21	2.00	1.61	1.34	1.00	0.78	0.53
	6	1.67	3.04	4.85	2.80	2.42	1.92	1.73	1.59	0.96
	7	1.41	3.37	2.92	2.13	1.74	1.76	1.49	1.11	0.90
	Mean $\pm$ S. D.	1.08 0.44	2.46 0.92	2.84 1.12	2.00 0.61	1.69 0.53	1.47 0.40	1.27 0.37	1.03 0.35	0.74 0.22

N. T. : not tested

尿中回収率平均値は、初回37.9%、7回目65.8%、22回目65.0%であった。

4. 糞中濃度

糞中濃度は Table 7 に示したごとく、その平均値は、服薬 2 日目 $138\mu\text{g/g}$ 、4 日目 $322\mu\text{g/g}$ 、6 日目 $313\mu\text{g/g}$ 、8 日目 $283\mu\text{g/g}$ および最終服薬後 3 日目 $10\mu\text{g/g}$ であった。

III 考 察

新経口キノロン剤 NY-198 200mg 1 日 2 回および 1 回 300mg 1 日 3 回 7 日間連続服薬での安全性と薬物速度論的検討は、中島ら⁹⁾によってなされている。

今回、我々は本剤の主要臨床用量と予想される 1 回 200mg 1 日 3 回、8 日間 (22 回) 連続服薬での安全性と薬物速度論的検討を行なった。

安全性では、自他覚的所見および臨床検査値に本剤にもとづくと考えられる異常は認められなかった。

平均血清中濃度のピークは、初回、7 回目、22 回目ともに服薬後 1 時間に観察され、その平均値は初回 $1.72\mu\text{g/ml}$ に比べて、7 回目は $2.67\mu\text{g/ml}$ と上昇したが、22 回目は $2.84\mu\text{g/ml}$ とほぼ一定した。

いずれの時点も消失で 2 相性の血清中濃度推移を示し、 β 相の半減期平均値はそれぞれ 7.2 時間、9.6 時間、8.6 時間であった。

Table 5. Pharmacokinetic parameters of NY-198 in volunteers following multiple oral administration

Multiple administration	Volunteer No.	A $\mu\text{g/ml}$	B $\mu\text{g/ml}$	k_{ab} h^{-1}	α h^{-1}	β h^{-1}	τ h	$t_{1/2(\beta)}$ h	$\text{AUC}_{0-\infty}$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$
1st administration (Day 1)	Mean(7) *	1.647	1.208	3.472	0.939	0.105	0.17	6.60	12.4
	1	2.910	1.460	8.100	3.200	0.126	0.36	5.50	12.0
	2	1.585	0.652	3.646	0.829	0.066	0.34	10.50	11.2
	3	0.047	0.769	9.525	0.655	0.139	0.48	4.99	5.5
	4	10.983	1.081	3.275	2.375	0.095	0.22	7.29	12.3
	5	1.928	1.041	4.410	0.822	0.117	0.49	5.92	10.6
	6	1.118	1.793	16.662	0.559	0.105	0.12	6.60	19.0
	7	5.918	1.254	3.769	1.612	0.070	0.13	9.90	19.7
	Mean $\pm$ S. D.	3.498 3.784	1.150 0.394	7.055 4.885	1.436 1.012	0.103 0.028	0.31 0.15	7.24 2.16	12.9 5.0
7th administration (Day 3)	Mean(7) *	1.306	0.841	4.081	0.513	0.075	0.29	9.24	13.2
	1	18.635	1.438	2.606	2.534	0.129	0.01	5.37	10.8
	2	2.131	0.537	4.215	1.066	0.068	0.24	10.19	9.3
	3	0.102	0.805	3.645	1.404	0.077	0.69	9.00	10.3
	4	5.065	1.239	5.684	2.772	0.098	0.10	7.07	13.4
	5	3.523	0.435	3.013	0.755	0.055	0.49	12.60	11.3
	6	3.860	1.033	4.267	0.917	0.061	0.24	11.36	20.0
	7	2.302	0.740	5.292	0.360	0.061	0.44	11.36	18.0
	Mean $\pm$ S. D.	5.088 6.176	0.890 0.366	4.103 1.125	1.401 0.914	0.078 0.026	0.32 0.24	9.56 2.59	13.3 4.1
22nd administration (Day 8)	Mean(7) *	2.235	0.926	5.463	1.149	0.081	0.34	8.56	12.8
	1	20.259	1.338	3.850	2.974	0.117	0.00	5.92	12.6
	2	1.712	0.537	7.381	1.443	0.071	0.48	9.76	8.4
	3	2.607	0.565	4.838	1.845	0.068	0.00	10.19	9.1
	4	2.301	0.805	7.140	0.643	0.059	0.45	11.75	16.8
	5	9.741	1.049	1.268	0.993	0.106	0.05	6.54	11.2
	6	11.495	1.439	4.261	2.204	0.088	0.43	7.88	18.6
	7	3.334	1.091	4.381	1.431	0.082	0.04	8.45	14.6
	Mean $\pm$ S. D.	7.350 6.897	0.975 0.355	4.731 2.080	1.648 0.778	0.084 0.021	0.21 0.23	8.64 2.07	13.0 3.8

*: Mean serum concentration of 7 volunteers

我々の成績による初回の平均血清中濃度のピーク値と半減期平均値は、本剤1回200mg空腹時単回服薬のそれら⁹⁾(ピーク値 $1.69\mu\text{g/ml}$ 、半減期7.95時間)とはほぼ一致していた。初回投薬時の血清中濃度の結果でシミュレートすると4回目までは血清中濃度の上昇傾向がみられた

が、それ以後は定常状態になることが示された。7回目および22回目の実測値とそれらのシミュレート値と比較すると両者はよく一致しており、連続服薬時においてNY-198の体内動態は薬物速度論的に線形性が保たれていることが示された。

Table 6. Urinary excretion of NY-198 after multiple oral administration

Multiple administration	Volunteer No.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative urinary recovery (%)				
		Time after administration (h)						Time after administration (h)				
		Before	0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	0~2	0~4	0~6	0~8	0~12
1st administration (Day 1)	1	0	288	325	384	334	N. T.	13.2	25.4	35.2	42.6	N. T.
	2	0	240	252	183	242	N. T.	11.6	22.2	29.5	35.1	N. T.
	3	0	103	149	45	44	N. T.	6.8	15.4	22.0	27.8	N. T.
	4	0	357	220	142	170	N. T.	11.5	21.6	29.6	36.4	N. T.
	5	0	203	129	191	144	N. T.	14.0	22.0	32.4	41.1	N. T.
	6	0	351	529	299	354	N. T.	13.4	25.9	34.9	42.3	N. T.
	7	0	288	211	257	173	N. T.	13.2	22.7	31.9	40.0	N. T.
	Mean	0	261	259	214	209		12.0	22.2	30.8	37.9	
	$\pm$ S. D.	0	89	135	110	110		2.5	3.4	4.5	5.3	
7th administration (Day 3)	1	62	282	577	433	305	N. T.	23.6	43.8	59.4	70.2	N. T.
	2	277	520	396	245	387	N. T.	23.1	39.2	51.7	65.4	N. T.
	3	178	255	282	241	188	N. T.	21.2	39.3	54.1	69.2	N. T.
	4	633	734	574	357	406	N. T.	28.6	31.1	37.1	47.5	N. T.
	5	186	437	308	104	168	N. T.	24.9	46.3	56.3	61.1	N. T.
	6	889	649	644	405	396	N. T.	27.4	44.8	61.0	74.3	N. T.
	7	355	385	381	308	236	N. T.	22.4	42.3	59.3	73.2	N. T.
	Mean	369	466	452	299	298		24.5	41.0	54.1	65.8	
	$\pm$ S. D.	292	180	144	113	102		2.7	5.1	8.2	9.3	
22nd administration (Day 8)	1	400	497	692	675	368	277	27.2	43.1	57.0	68.7	86.7
	2	102	167	396	280	277	194	19.7	37.4	50.9	63.2	83.7
	3	111	266	237	172	107	141	20.3	34.1	47.2	59.7	75.7
	4	621	762	437	263	459	110	15.0	26.8	42.6	55.6	79.0
	5	442	537	470	201	232	120	23.3	44.8	61.6	75.4	94.7
	6	669	669	811	527	538	342	24.2	42.2	56.1	69.7	92.3
	7	161	325	249	284	229	158	21.4	37.0	50.4	62.5	83.3
	Mean	358	460	470	343	316	192	21.6	37.9	52.3	65.0	85.1
	$\pm$ S. D.	238	218	214	186	148	87	3.9	6.2	6.4	6.7	6.8

N. T. : not tested

服薬後8時間まで2時間毎の尿中濃度平均値が、初回約210~260 $\mu\text{g/ml}$ に比較して7回目および22回目約300~470 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示したのは、Table 5に示すごとく消失相の半減期が6~7時間と比較的長く、8時間の投薬間隔では十分体内から消失しきらないためである。その結果7回目、22回目の服薬直前の尿中濃度平均値が

約360~370 $\mu\text{g/ml}$ と高い値になったものと思われる。従って7回目、22回目の高い値は前回までの服薬の排泄残が加算されたものと考えられる。しかしながら、定常状態と思われる7回目、22回目服薬でのこれらの値はほぼ一致していた。

また、累積尿中回収率において、服薬後8時間までの

Table 7. Fecal concentration of NY-198 after multiple oral administration

Volunteer No.	Time after first administration (days) $\mu\text{g/g}$				Time after final administration (days) $\mu\text{g/g}$
	2	4	6	8	3
1	155	287	201	349	1
2	238	243	199	268	1
3	11	188	313	139	38
4	166	248	309	341	11
5	12	254	225	229	6
6	22	454	360	347	6
7	359	581	581	309	5
Mean	138	322	313	283	10
$\pm$ S. D.	132	141	134	78	13

回収率平均値が初回約40%に比べて、7回目および22回目約65%と高値を示したのも、同じ理由によると思われる。

糞中濃度の平均値は、服薬中の2日目、4日目、6日目、および8日目で約140~320 $\mu\text{g/g}$ と高値を示したが、終了後3日目では10 $\mu\text{g/g}$ であった。

以上の結果から、NY-198は、1回200mg 1日3回、8日間（22回）連続服薬によって安定した血清中濃度、尿中排泄がみられ、蓄積性もなく安全性のある薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 八木典幸, 桶崎英一, 小川信男, 越中栄一, 加藤日出男, 伊藤安夫: 新規キノロンカルボン酸誘導体の合成

及びその抗菌活性。日本薬学会第105回講演要旨集: 521, 金沢, 1985

- 2) HIROSE, T.; E. OKEZAKI, H. KATO, Y. ITO, M. INOUE & S. MITSUHASHI: A new antimicrobial agent of quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 195, Minneapolis, 1985
- 3) KATO, H.; O. NAGATA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, Y. ITO, T. TERASAKI & A. TSUJI: NY-198, a new antimicrobial agent of quinolone. Program and Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 195, Minneapolis, 1985
- 4) HIROSE, T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI: Antibacterial activity of NY-198. Abstracts of the International Symposium on New Quinolones: 36, Geneva, 1986
- 5) SAITO, A.; O. NAGATA, Y. TAKAHARA, E. OKEZAKI, T. YAMADA, & Y. ITO: Enterohepatic circulation of a new quinolone, NY-198. Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 175, New Orleans, 1986
- 6) 中島光好, 植村俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 金丸光隆, 久保信治, 高原義男, 桶崎英一, 永田治: NY-198の第I相臨床試験。Chemotherapy 36 (S-2): 201~239, 1988
- 7) C. M. METZLER et al.: A users manual for NONLIN and associated programs. The Upjohn CO., Mich. 1974
- 8) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(3), NY-198. 1987, 盛岡

PHARMACOKINETICS OF NY-198

SATORU TAKAHASHI, YOSHIKI NAGAYAMA, DAIJIRO TSUJINO, SATORU NAITO and KAZUHIKO SOMEYA
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, St. Marianna University, Kawasaki

HIDEO YAMADA, TAKAYOSHI OGUMA and KENJI SHIMAMURA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd., Osaka

NY-198, a new synthetic antimicrobial agent, was administered orally at 200mg t.i.d. for eight days (22 times in all) to seven healthy male adult volunteers to investigate the safety and pharmacokinetic properties of the drug.

Peak levels of the mean serum concentration were 1.72 $\mu\text{g/ml}$ for the first, 2.67 $\mu\text{g/ml}$ for the seventh and 2.84 $\mu\text{g/ml}$ for the 22nd administration, and were each achieved at 1 h.

Mean values of biological half-life ($t_{1/2\beta}$) were 7.2 h for the first, 9.6 h for the seventh and 8.6 h for the 22nd administration.

The serum concentration-time curve, simulated using parameters obtained by analysis of the data after the first administration, shows that concentration increases until the fourth administration and then remains at a steady state.

Moreover, the simulated values were comparable with the observed values at the seventh and 22nd administrations, suggesting linearity in the drug's pharmacokinetics during multiple dosing.

Mean values of urinary recovery during the 0~8 h interval were 37.9% for the first, 65.8% for the seventh and 65.0% for the 22nd administration.

Mean values of fecal concentration were 138 $\mu\text{g/g}$ for the second day, 322 $\mu\text{g/g}$ for the fourth day, 313 $\mu\text{g/g}$ for the sixth day, 283 $\mu\text{g/g}$ for the eighth day during administration and 10 $\mu\text{g/g}$ for the third day after the last administration.

No side-effects, notable adverse reactions or abnormal laboratory data were noted during multiple administration.