

眼科領域における NY-198 の臨床的・基礎的検討

矢田 浩二・清水 千尋・石綿 丈嗣・徳田 久弥

杏林大学医学部眼科学教室

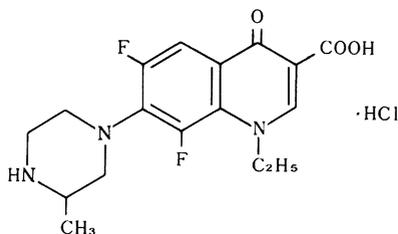
馬詰 良比古

公立阿伎留病院眼科

キノロンカルボン酸系の新合成抗菌剤である NY-198 を 17 例の麦粒腫、涙囊炎、瞼板腺炎などの眼
部感染症に 1 回 100~200mg を 1 日 3 回経口投与し 3~8 日間にて、ほとんどの症例に効果を認め、著
効 10 例、有効 6 例、やや有効 1 例の 94% の有効率であった。副作用としては 1 例に軽度の胃痛が認め
られたが、投与中止には至らなかった。

また本剤 200mg を健康成人に食後 1 回経口投与した際のヒト涙液内濃度を検討したところ 2 時間付
近にそのピークがあり、 $0.98 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$ を示した。この移行濃度は本剤の *Staphylococcus aureus*
の臨床分離株に対する MIC のピークが $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあることにより、本剤は瞼板腺炎、麦粒腫、涙囊
炎などの外眼部感染症に対し高い有用性を示すと思われる。

NY-198 は、北陸製薬株式会社研究所で開発された Fig. 1 に示した様な化学構造式を有するキノロンカルボン酸系の新合成抗菌剤である。本剤は他のニューキノロン系抗菌剤同様グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く、優れた抗菌力を有し、経口剤として眼科領域で期待されている薬剤の一つである¹⁻³⁾。今回、我々は NY-198 を外眼部感染症に使用する機会を得たのでその成績について報告すると共に、ヒトでの涙液内移行についても検討したので併せて報告する。



Chemical name
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

I 試験方法

当科を訪れた外来患者を対象とし、NY-198 1 回 100~200mg を 1 日 3 回食後経口投与を原則とした。また対象は

原則として成人とし、重症例もしくは重篤な合併症を有する患者は対象より除外した。臨床効果の判定基準としては、3 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを著効、7 日以内に治癒または著しい症状の改善をみたものを有効、7 日以後になっても症状の改善をみないものは無効とした。

一方、涙液内移行については、健康成人に NY-198 200mg を食後 1 回投与し、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 時間に涙液と血液を同時に採取した。1 人の被検者からは、0.5~6 時間のいずれか 2~4 点を選び採取した。また涙液の採取では 0.5ml を得るようにし、血液は 3~5ml を 1 回採取量とした。

測定は *Escherichia coli* NIHJ JC-2 株を検定菌としたカップ法によった。

II 臨床治験成績

NY-198 を 17 例の外眼部疾患に使用した。その内訳と、投与方法、総投与量、臨床効果、副作用は、Table 1 に示す通りである。投与量は $100\text{mg} \times 3$ (300mg)/day としたもの 3 例で、他は全て $200\text{mg} \times 3$ (600mg)/day であった。

瞼板腺炎、麦粒腫の計 13 例では 1 例を除き、有効以上であり、このうち著効は 7 例で 54% を占めた。

急性涙囊炎の 2 例では、1 例は 4 日で治癒しているが他の 1 例は、治癒までに 8 日と今回の 17 例中最も長期にわたって投与されている。しかしこの症例は慢性涙囊炎

Table 1-1. Clinical effect of NY-198

Case No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment of NY-198			Isolated organism Before After	Effect		Side-effects
					Daily dose (mg × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	S. K.	30	M	Hordeolum	200 × 3	3	1.8	<i>S. epidermidis</i> <i>A.woffii</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
2	M. N.	36	M	Hordeolum	200 × 3	4	1.8	<i>S. epidermidis</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
3	N. O.	35	M	Hordeolum	100 × 3	3	0.9	<i>S. epidermidis</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
4	O. M.	17	M	Hordeolum	100 × 3	6	1.8	(-) (-)	Good	Unknown	(-)
5	R. O.	16	F	Hordeolum	100 × 3	6	1.8	<i>S. epidermidis</i> (-)	Excellent	Eradicated	(-)
6	T. T.	35	M	Hordeolum	200 × 3	7	3.6	<i>S. aureus</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
7	M. S.	64	F	Acute dacryocystitis	200 × 3	8	4.2	<i>S. epidermidis</i> (-)	Good	Eradicated	(-)
8	Y. M.	61	F	Acute dacryocystitis	200 × 3	4	2.4	<i>Corynebacterium</i> sp. (-)	Excellent	Eradicated	(-)
9	S. K.	34	M	Meibomitis	200 × 3	3	1.2	N. D. N. D.	Excellent	Unknown	(-)

Table 1-2. Clinical effect of NY-198

Case No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment of NY-198			Isolated organism Before After	Effect		Side-effects
					Daily dose (mg × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
10	T. Y.	41	M	Meibomitis	200 × 3	7	4.2	N. D. N. D.	Excellent	Unknown	(-)
11	K. T.	22	M	Meibomitis	200 × 3	3	1.8	<i>P. putida</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>A. faecalis</i>	Excellent	Replaced	(-)
12	A. Y.	21	F	Meibomitis	200 × 3	6	3.0	N. D. <i>Pseudomonas</i> sp.	Excellent	Unknown	Stomachache
13	F. S.	62	F	Meibomitis	200 × 3	6	3.0	<i>S. aureus</i> (-)	Excellent	Eradicated	(-)
14	K. T.	31	M	Meibomitis	200 × 3	7	3.6	(-) (-)	Fair	Unknown	(-)
15	N. T.	34	F	Meibomitis	200 × 3	4	2.4	<i>Corynebacterium</i> sp. (-)	Excellent	Eradicated	(-)
16	Y. T.	21	F	Corneal infiltration	200 × 3	5	3.0	N. D. N. D.	Excellent	Unknown	(-)
17	Y. Z.	80	F	Lid abscess	200 × 3	6	3.6	<i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i> (-)	Excellent	Eradicated	(-)

Table 2. Tear fluid and serum levels of NY-198 after a single oral administration of 200mg in healthy subjects

Time after administration (h)		0	0.5	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0
Tear fluid level ($\mu\text{g/ml}$)	n	0	2	5	5	4	3	3
	Mean \pm S.D.	0	0.45	0.97 \pm 0.40	0.98 \pm 0.27	0.62 \pm 0.009	0.80 \pm 0.007	0.55 \pm 0.004
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	n	0	2	5	5	5	2	3
	Mean \pm S.D.	0	0.43	1.11 \pm 0.54	1.25 \pm 0.14	1.03 \pm 0.20	1.12	0.80 \pm 0.004
Tear/Serum ratio		0	1.05	0.87	0.78	0.60	0.71	0.69

の急性増悪と考えられる症例であり、本疾患の性質上、治癒まで1週間以上要するのは、やむを得ないと思われる。検出菌は *Staphylococcus aureus* (2株), *Staphylococcus epidermidis* (6株), *Corynebacterium* sp. (2株), 等であるが、再検できた11症例については1例のみ本剤投与後 *Alcaligenes faecalis* に菌交代があった以外はすべて消失している。

副作用は、1例に、投与2日後に軽度の胃痛が出現したが、投与中止には至らなかった。

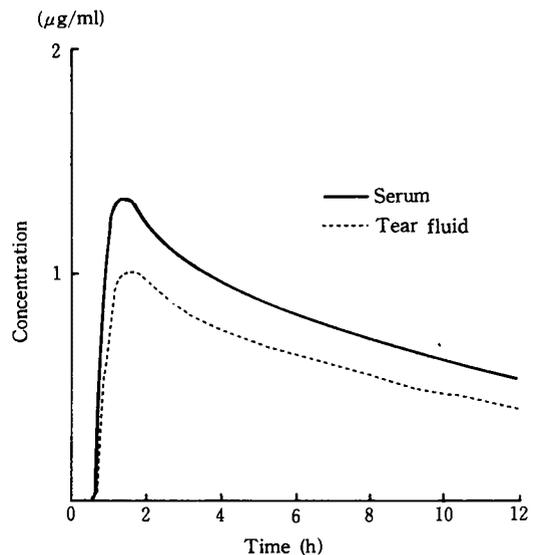
III ヒト涙液内移行

NY-198を200mg 1回経口投与した際の涙液内濃度と血清内濃度を測定し、比較検討した。

経口投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6時間の各点の平均値と涙血比を Table 2 に示す。各点のn数は2~5である。NY-198は投与後30分より血液、涙液に移行しはじめ、共に6時間まで移行がみられた。濃度のピークは共に2時間にあり、血液では(1.25 \pm 0.14 $\mu\text{g/ml}$)、涙液では(0.98 \pm 0.27 $\mu\text{g/ml}$)を示した。これらの値は *S. aureus* 臨床分離株764株に対する本剤のMICのピーク0.78 $\mu\text{g/ml}$ と⁴⁾比較して、十分な効力を発揮出来る濃度と言える。各時間の値を two compartment model で解析し求めた simulation curve と各種 parameter を Fig. 2 に示す。これによれば本剤は比較的早期より血清および涙液内に移行し、 $T_{1/2}(\beta)$, AUCの値からも明らかのように、良好な移行が長時間持続すると言える。

IV 考 察

従来、外眼部感染症に対する外来治療の主体であった cephalixin (CEX) をはじめとするセフェム系の内服薬は耐性株の増加によりその有効性は以前に比べ、かなり失われてきている。これに対応するが如く、近年グラム陽性およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を示す新キノロンカルボン酸系の抗菌剤、即ちオフロキサシン (OFLX)⁵⁾、エノキサシン (ENX)⁶⁾、シプロフロキサシ



Parameter	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (β) (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Serum	1.33	1.44	9.2	16.5
Tear	1.02	1.58	9.2	12.71

Fig. 2. Tear fluid and serum levels of NY-198 after a single oral administration of 200mg in healthy subjects

ン (CPFX)⁷⁾等が開発されて薬剤選択の幅が大きく拡大した。しかもこれらの薬剤はいずれも極めて良好な涙液内移行を示す特徴を有することが明らかになった。

今回我々が検討した NY-198も涙液内移行は良好で本剤投与後2時間に平均0.98 \pm 0.27 $\mu\text{g/ml}$ の移行であった。この移行は従来我々の検討した OFLX, CPFX に比してほぼその中間に位置する良好な成績であった (Table 3)。また臨床的にも麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、眼瞼膿瘍などの17例に使用し94.1%の高い有効率が

Table 3. Comparison of maximum serum and tear fluid levels after administration of 200mg

Drug	Item	Maximum level ($\mu\text{g/ml}$)	
		Serum	Tear
OFLX		2.24	1.36
CPFX		1.16	0.75
NY-198		1.25	0.98

得られており本剤の *in vitro* の成績を十分反映した成績であった。以上より本剤は外眼部感染症に対して他の新キノロン系抗菌剤同様第一選択の抗菌剤であると考えられる。ただ外来治療時に注意したいのは、本系統の抗菌剤とフェンブフェンなどの非ステロイド性鎮痛消炎剤を併用することにより痙攣などの副反応の出現がみられることが近年報告されているのでこの点を考慮しての治療が必要と考える。

文 献

- 1) 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.

- 2) 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
- 3) HIROSE, T.; M. INOUE & S. MITSUHASHI : Antibacterial activity of NY-198, Abstracts of the International Symposium on New Quinolones 36, Geneva, 1986
- 4) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (3), NY-198. 盛岡, 1987
- 5) 徳田久弥, 有本啓三, 清水千尋 : 眼科領域における DL-8280の臨床的, 実験的検討. Chemotherapy 32(S-1) : 1056~1058, 1984
- 6) 徳田久弥, 有本啓三, 清水千尋 : 眼科領域における AT-2266の臨床的, 実験的検討. Chemotherapy 32 (S-3) : 1084~1087, 1984
- 7) 矢田浩二, 清水千尋, 宮崎美子, 徳田久弥 : 眼科学領域における BAYo9867 (ciprofloxacin)の臨床的・基礎的検討. Chemotherapy 33 (S-7) : 1022~1024, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198 IN OPHTHALMOLOGY

KOJI YATA, CHIHIRO SHIMIZU, TAKETSUGU ISHIWATA and HISAYA TOKUDA

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University, Tokyo

YOSHIHIKO UMAZUME

Department of Ophthalmology, Akiru Hospital, Tokyo

We performed basic and clinical studies on NY-198, a new quinoline derivative for oral use, in the field of ophthalmology.

1) NY-198 was administered orally in a daily dose of 300mg or 600mg to 17 patients with various eye infections, including hordeolum 6, acute dacryocystitis 2, meibomitis 7, corneal ulcer 1, and lid abscess 1. Clinical results were excellent in 10, good in 6, and fair in 1, the total efficacy rate being 94.4%.

2) We measured NY-198 concentrations in both serum and tear fluid 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, and 6.0 hours after a single oral dose of 200mg. The average peak serum and tear levels were $1.25\mu\text{g/ml} \pm 0.14$ and $0.98\mu\text{g/ml} \pm 0.27$ at 2 h after treatment. This tear level was considered effective in external eye infections (meibomitis, hordeolum, dacryocystitis, etc.) caused by *S. aureus*.

3) No side-effects or abnormal clinical laboratory findings due to NY-198 were observed, with the exception of stomach-ache in one patient.