

NY-198の基礎的・臨床的研究

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

小田柿栄之輔・篠原正英・福原育夫

北海道大学 第二内科

富沢磨須美

北海道健康保険北辰病院 内科

中山 一朗

札幌鉄道病院 内科

佐藤 清

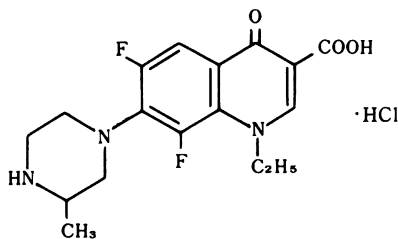
北大病院 検査部

NY-198はピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤である。臨床分離の7菌種175株について、 10^6 cells/mlでMICを測定した。その分布域の主たるものは、*Staphylococcus aureus* 0.4~3.1 μ g/ml, *Escherichia coli* 0.4 μ g/ml以下, *Klebsiella* sp. 0.2~1.6 μ g/ml, *Proteus mirabilis* 0.2~0.8 μ g/ml, *Morganella morganii* 0.8 μ g/ml以下, *Serratia marcescens* 0.39 μ g/ml以下と1.6~12.5 μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 1.6~12.5 μ g/mlであった。比較した norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX) などと同等か1~2倍, 抗菌力が低かった。

6名の健康成人男子にNY-198を200mg空腹時単回投与し、その体内動態を検討した。薬動学的パラメーターは、生物学的定量値ではCmax 2.08 μ g/ml, Tmax 0.88h, T $\frac{1}{2}$ β 6.52h, AUC 11.47 μ g·h/mlであった。尿中排泄率は24時間で70.8%であり、HPLCによる定量で、ほとんどが未変化体であったが、代謝物として glucuronide が認められた。

呼吸器感染症17例、尿路感染症11例の28例にNY-198, 1日, 300mgまたは600mgを分3, 4~10日間の使用で臨床効果の検討を行なった。著効7例, 有効21例と全例に良好な効果を認めた。特に副作用はなく、好酸球増多が1例あった。NY-198の有効性と安全性が確認された。

NY-198は北陸製薬㈱中央研究所で合成されたピリドンカルボン酸系誘導体で、その化学構造はFig. 1に示す



C₁₇H₁₉F₂N₃O₃·HCl
M.W. : 387.81

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

如くキノリン環の6, 8位にフッ素, 7位に3-メチルピペラジン有する新しい経口合成抗菌剤である。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である。またその抗菌活性は同系薬剤である norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) および enoxacin (ENX) に比して、*in vitro* ではほぼ同等、*in vivo* では、これらの薬剤より優れたものであった¹⁾。このNY-198について、抗菌力、体内動態および臨床成績についての検討を行なったので報告する。

I 方 法

1) 抗菌力

臨床材料より分離した *Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella* sp. 27株, *Proteus*

mirabilis 20株, *Morganella morganii* 20株, *Serratia marcescens* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株の7菌種合計175株について, 日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量 10^6 cells/mlでMICを測定した。比較薬剤として, NFLX, OFLX, ENX などについても同様の測定を行なった。菌接種はミクロプランター MIT-Pを用いた。

2) 体内動態

6名の健康成人男子(年齢21~35歳, 平均25歳, 身長168~177cm, 平均174cm, 体重56~90kg, 平均70.5kg)にNY-198, 200mg(100mgカプセル2カプセル)を空腹時に経口投与し, 血中濃度および尿中排泄を測定した。採血は, 投与前, 投与後0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間に行ない, 採尿は投与後2, 4, 6, 8, 12, 24時間にそれまでの総量を回収した。薬剤濃度測定は, 生物学的定量法と高速液体クロマトグラフィー法(以下HPLCと略す)とで行なった。生物学的定量法は*E. coli* NIHJを検定菌として薄層平板ディスク法で行なった。測定用培地はミューラーヒントン寒天培地(Difco, pH7.0)を用いた。標準曲線はブール血清およびpH7.0リン酸緩衝液で作成し, それぞれ血清および尿中濃度を測定した。またHPLCによる測定は北陸製薬中央研究所において行なった。装置としてBIP-I型ポンプ(日本分光), 710型自動注入装置(Waters), FP-210型分光蛍光光度計(日本分光), C-RIBデータ処理装置(島津)を用い励起波長280nm, 蛍光波長455nmに設定, カラムはNucleosil 10C₁₈(Nagel)を用い, 移動相はアセトニトリル-0.05Mクエン酸水溶液-1M酢酸アンモニウム水溶液(22:77:1, V/V%), を流速1.5ml/minで使用した。

測定成績より, two-compartment open modelを用いてpharmacokinetic parametersを算出した。

また本剤投与前と投与後24時間の血液について, GOT, GPT, AL-P, γ -GTP, LAP, BUN およびS-Crなどを測定した。

3) 臨床成績

1986年2月より10月までに受診した感染症患者28例についてNY-198の臨床効果の検討を行なった。症例は呼吸器感染症17例(急性気管支炎5例, 急性扁桃炎7例, 慢性気管支炎5例), 尿路感染症11例(急性膀胱炎7例, 慢性膀胱炎4例)であった。男6例, 女22例で, 年齢は19~78歳で, 平均53.6歳であった。NY-198は経口投与で, 1日300mg分3, 12例, 600mg分3, 16例で, 投与期間は4~10日間であるが, 7日間が最も多く16例, 4日間6例, 10日間3例, 5日間2例, 9日間1例であった。効果判定は, 細菌学的効果と臨床効果でみた。

細菌学的効果は, 投与前に検出された菌の推移をみて,

菌消失, 菌減少, 菌交代および菌不変の4段階で判定を行なった。呼吸器感染症においては喀痰中の細菌をみたが, 本剤投与後, 喀痰の喀出が無くなり, 細菌学的検査を行なえなくなったものが菌消失と判定した。臨床効果は, 自覚症状の改善と細菌学的効果との総合判定で, 主治医により, 著効, 有効, やや有効および無効の4段階で判定を行なった。

臨床的副作用については, 本剤によると思われる症状を嚴重に観察した。また, 本剤投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球, 血小板), 肝機能検査(GOT, GPT, AL-P, T-Bil), 腎機能検査(BUN, S-Cr)などの測定を行なった。

II 結 果

1) 抗菌力

各菌種に対する各薬剤のMICの成績をFig. 2に示した。NY-198の*S. aureus*に対するMICは大部分が0.4~6.3 μ g/mlに分布し, 0.8 μ g/mlにピークがあった。NFLX, OFLXより1管ほど低いが, ENXと同等であった。*E. coli*に対しては0.4 μ g/ml以下と1.6~3.1 μ g/mlの2相性であった。OFLXより1管ほど低かった。*Klebsiella* sp.は0.2~1.6 μ g/mlに分布し, 多くは0.2 μ g/mlであった。*P. mirabilis*は0.2~0.8 μ g/mlであった。*M. morganii*は0.8 μ g/ml以下であった。これら3菌種はNFLXとOFLXより若干劣るが, ENXと同等であった。*S. marcescens*は12.5 μ g/ml以下に広く分布し, 他の3剤も同様の傾向であった。*P. aeruginosa*は1.6~12.5 μ g/mlに分布し, 他の3剤より2管ほど低い成績であった。

2) 体内動態

NY-198 200mgを空腹時経口投与後の血中濃度の推移については生物学的定量法の成績をTable 1, HPLCの成績をTable 2およびこれらを図示したものをFig. 3に示した。両測定法の成績はほぼ同等の値であった。ピーク値に達する時間は個人差があり0.5~1.5時間で, 最高血中濃度は1.20~2.55 μ g/mlであった。生物学的定量法で12時間, HPLCで24時間まで測定可能であった。生物学的定量法とHPLCのPharmacokinetic parameterをそれぞれTable 3, Table 4に示した。生物学的定量法, HPLCそれぞれ6例の平均でCmax2.08, 1.67 μ g/ml, Tmax0.88, 0.95h, T_{1/2} β 6.52, 7.35h, AUC11.47, 11.11 μ g $\cdot$ h/mlであった。

尿中排泄について, 6例の平均値で, 生物学的定量法の成績をTable 5, HPLCの成績をTable 6, およびこれらを図示したものをFig. 4に示した。両測定法の成績はほぼ同等の値を示した。投与後2時間までの尿中濃度は160.7, 170.5 μ g/mlであった。そして, 8時間まで

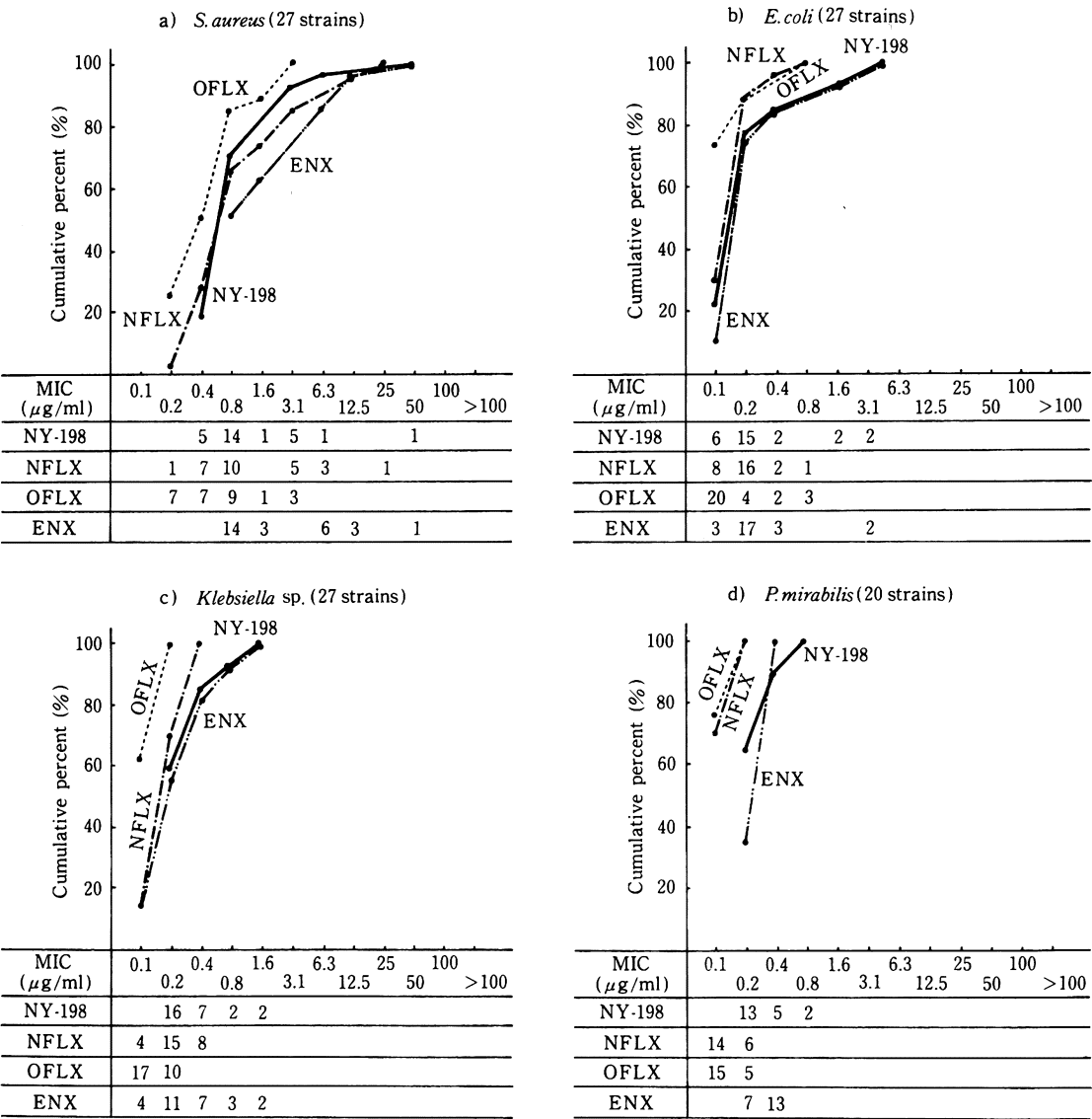


Fig. 2-1. Susceptibility of clinical isolates to NY-198 and other quinolones

が平均でそれぞれ約100μg/ml以上の濃度を示した。尿中排泄率は、24時間まで70.82、70.58%であった。

HPLCでは代謝物として、glucuronideが測定され、主なものであった。24時間までの glucuronide の排泄率は投与量の8.46%であった。

各例における本剤投与前後の血液生化学的検査の結果を Fig. 5 に示したが、特に異常変動は認められなかった。

3) 臨床成績

臨床成績の概要を Table 7 に示した。症例23と24は同一症例であるが受診時期が3カ月以上離れておりそれ

ぞれ1例として扱った。疾患別の臨床効果を Table 8 に示した。呼吸器感染症17例においては著効6例、有効11例と、全例有効以上であった。急性気管支炎5例、慢性気管支炎5例は、いずれも有効で、急性扁桃炎7例は6例著効と良い効果を示した。尿路感染症11例においては著効1例、有効10例で、全例有効以上であった。急性膀胱炎7例は著効1例、有効6例、慢性膀胱炎4例は全て有効であった。

細菌学的効果の成績を Table 9 に示した。菌を検出し得た症例は23例であり、本剤投与により22例において菌消失が認められ、消失率は95.7%であった。呼吸器感染

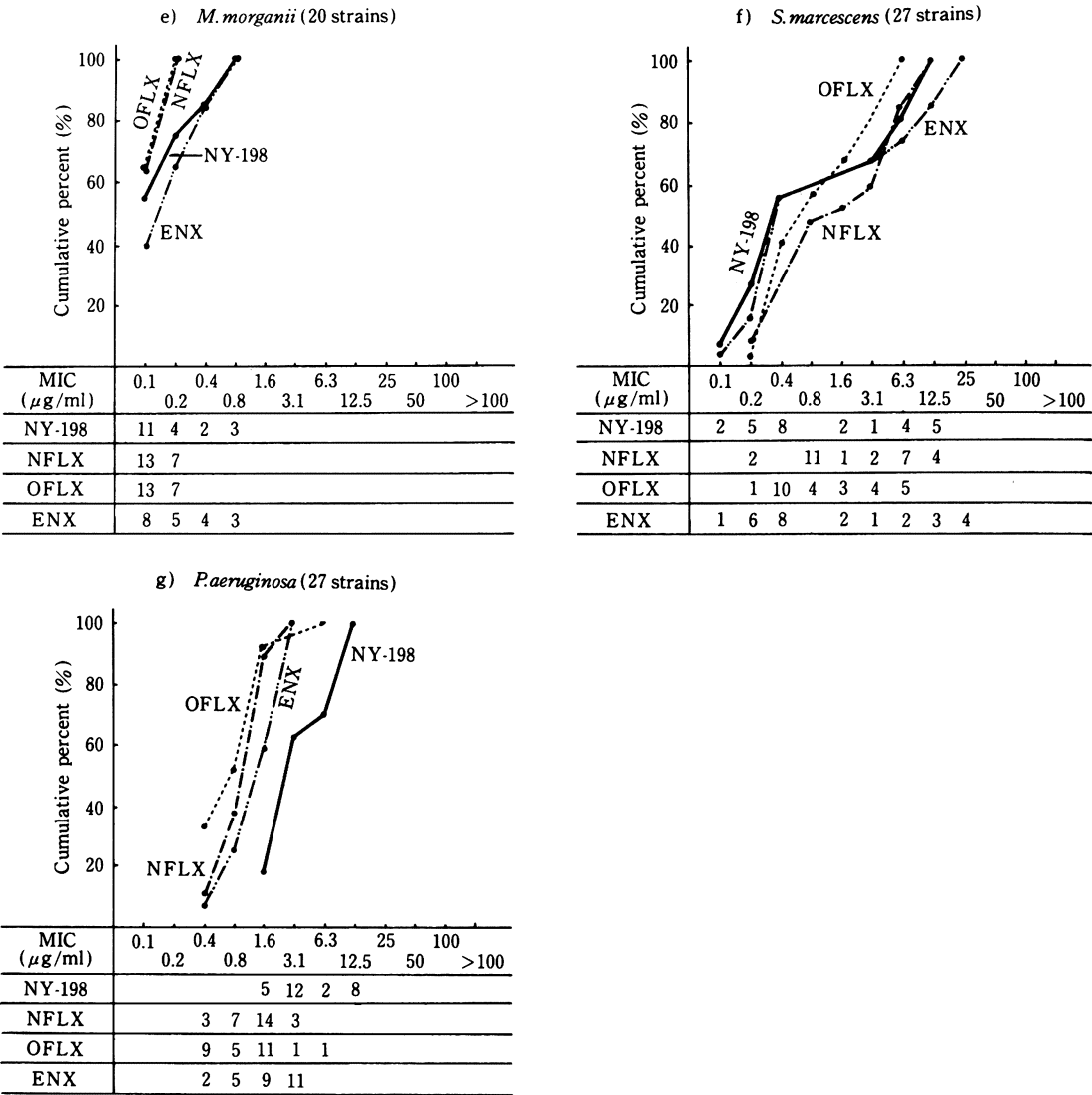


Fig. 2-2. Susceptibility of clinical isolates to NY-198 and other quinolones

症においては *Haemophilus influenzae* および *S. aureus* が主に検出されたが、本剤投与によりこれらは全て除菌された。尿路感染症においては7例より *E. coli* が検出され、6例は消失したが、1例は減少したにとどまった。

全例において臨床的副作用は認められなかった。また本剤投与前後に測定した臨床検査値を Table 10に示した。症例18で軽度の好酸球増多(380→624/mm³)を認めた。

III 考 察

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は近年、急速な進歩

を遂げ、従来使用されてきた nalidixic acid(NA)や pipemidic acid(PPA)などに比して、抗菌スペクトルが拡大しグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示すようになり、その抗菌作用も強力になった薬剤が開発され、臨床において繁用されてきている。NFLX, OFLX および ENX などであるが、これらはニューキノロン剤とも呼ばれており、各種感染症に対して経口投与で優れた効果が認められている。

NY-198は新しく合成されたピリドンカルボン酸系経口合成抗菌剤で、その構造上の特徴はキノリン環の6位および8位にフッ素があり、7位に3-メチルピペラジン

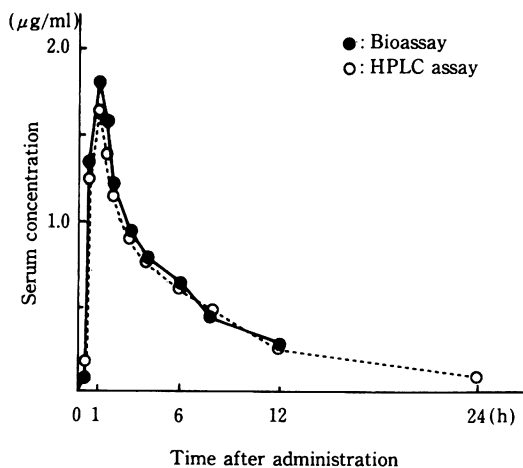


Fig. 3. Mean serum concentration of NY-198 in 6 healthy volunteers after a single oral administration of 200mg (in fasting state)

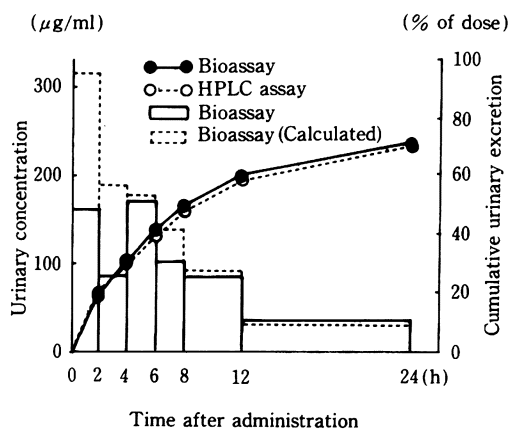


Fig. 4. Mean urinary excretion of NY-198 in 6 healthy volunteers after a single oral administration of 200mg (in fasting state)

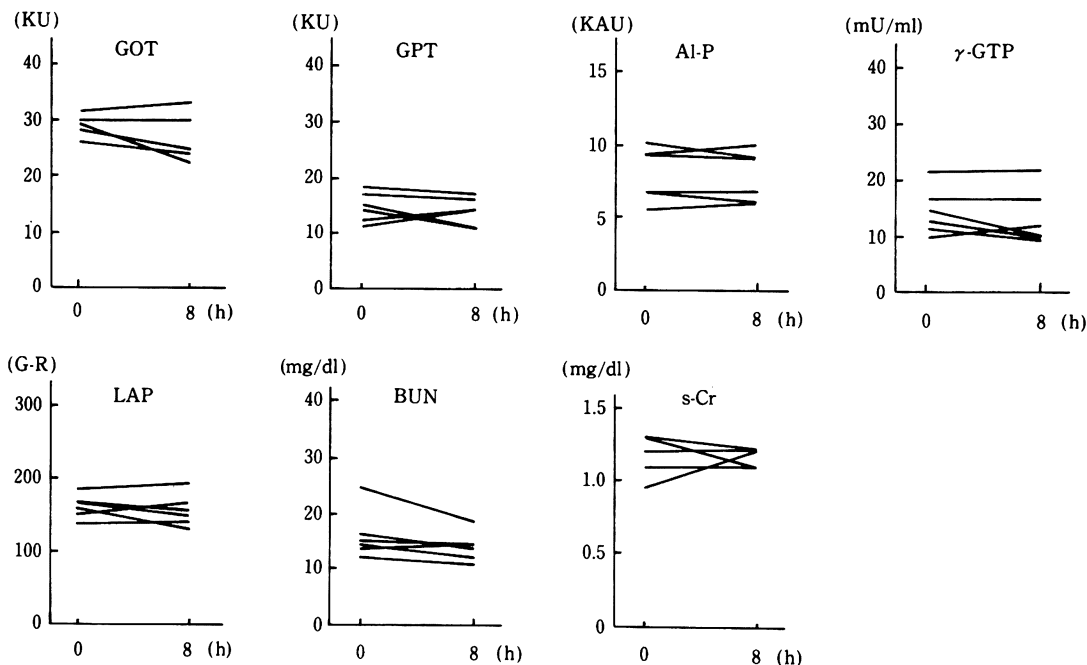


Fig. 5. Laboratory findings in 6 healthy volunteers before and after administration of NY-198 (in fasting state)

抗菌力の増強, 吸収の増大および代謝的安定性の向上が認められた¹⁾。

この NY-198 の抗菌力を臨床分離の 7 菌種 175 株でみたが, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *P. mirabilis*, *M. morganii*, などは, その多くのものが, MIC が $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, その抗菌力の強さが確認された。比較し

た NFLX, OFLX, ENX などとはほぼ同等と考えられた。*S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては, MIC はまだ十分とは言えなかった。

NY-198 を健康成人男子に空腹時 200mg を単回投与し, 吸収および排泄をみた。薬動学的パラメーターで, $T_{\text{max}} 0.88 \text{ h}$ は, 本剤の吸収の良さを示しており,

Table 1. Serum concentration of NY-198 in 6 healthy volunteers after a single oral administration of 200mg (in fasting state)

Case	Age	Weight (kg)	Height (cm)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
				0.25*	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24hr
A	35	80	177	N. D.	2.15	1.80	1.70	1.15	0.86	0.76	0.62	0.43	0.27	N. D.
B	24	68	172	N. D.	0.32	1.15	1.55	1.17	0.84	0.74	0.58	0.37	0.23	N. D.
C	26	65	176	N. D.	0.72	2.55	1.65	1.32	0.96	0.92	0.68	0.56	0.39	N. D.
D	23	56	168	N. D.	1.80	2.50	1.75	1.25	1.10	0.86	0.63	0.46	0.28	N. D.
E	21	90	176	N. D.	0.76	1.05	1.20	0.92	0.82	0.62	0.56	0.37	0.20	N. D.
F	21	64	175	0.50	2.35	1.70	1.65	1.30	0.94	0.84	0.76	0.50	0.30	N. D.
Mean				0.08	1.35	1.79	1.58	1.19	0.92	0.79	0.64	0.45	0.28	—
$\pm$ S.E.					0.35	0.26	0.08	0.06	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	

*: time after administration (h)

[Bioassay]

N.D.: not detected ($<0.20\mu\text{g/ml}$)

Table 2. Serum concentration of NY-198 in 6 healthy volunteers after a single oral administration of 200mg (in fasting state)

Case	Age	Weight (kg)	Height (cm)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
				0.25*	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24h
A	35	80	177	0.19	1.99	1.56	1.46	1.13	0.86	0.75	0.61	0.44	0.27	0.09
B	24	68	172	0.04	0.27	1.19	1.35	1.16	0.86	0.70	0.55	0.40	0.22	0.06
C	26	65	176	0.15	0.58	2.29	1.51	1.23	0.95	0.82	0.62	0.54	0.35	0.11
D	23	56	168	0.15	1.58	2.14	1.53	1.17	0.97	0.83	0.63	0.45	0.27	0.07
E	21	90	176	0.04	0.77	1.03	1.02	0.88	0.72	0.63	0.49	0.36	0.20	0.06
F	21	64	175	0.53	2.27	1.56	1.27	1.15	0.93	0.83	0.67	0.55	0.31	0.09
Mean				0.18	1.24	1.63	1.36	1.12	0.88	0.76	0.60	0.46	0.27	0.08
$\pm$ S.E.				0.07	0.33	0.20	0.08	0.05	0.04	0.03	0.03	0.03	0.02	0.01

*: time after administration (h)

[HPLC assay]

Cmax $2.08\mu\text{g/ml}$ も十分な血中濃度を示している。著者らは、すでにOFLX²⁾, ENX³⁾, ciprofloxacin (CPFX)⁴⁾などで体内動態をみているが、Cmaxはこれらと近似の成績である。T $_{1/2}\beta$ は生物学的定量法で6.52h, HPLCで7.35hであった。HPLCが長いのは、24時間値が得られているためで、こちらの方が精度が高い。7時間以上のT $_{1/2}$ はニューキノロン剤の中でもっとも長いものである。臨床使用上、1日の投与回数に影響を及ぼすものとする。尿中排泄率は、24時間で約70%と、良い尿中移行を示した。HPLCによる尿中濃度の測定では大部分が未変化体で排泄されており、代謝物としての glucur-

onideは10%以下であった。この試験の前後に測定した臨床検査値に異常変動もなく、本剤の忍容性も確認された。

呼吸器感染症17例および尿路感染症11例について本剤の臨床効果をみた結果では、全例有効以上で、良い結果が得られた。細菌学的効果でも、1例 *E.coli* が減少したにとどまったが、他は全例菌消失をみた。

本剤による臨床的副作用はなく、投与前後における臨床検査値の異常変動は、1例に軽度の好酸球増多をみたのみであった。これらの臨床成績は NY-198の有用性の良さを示している。

Table 3. Pharmacokinetic parameters of NY-198 calculated by two compartment open model in 6 healthy volunteers

Case	A	B	K _a (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	T ₀ (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	T ^{1/2} β (h)	AUC (μg·h/ml)	V _d (l/kg)
A	1.89	0.97	8.31	0.85	0.099	0.25	2.19	0.60	7.01	11.72	2.16
B	5.11	1.02	1.73	1.20	0.118	0.42	1.37	1.35	5.85	9.37	2.65
C	3.11	0.95	6.89	1.23	0.065	0.47	2.60	0.82	10.67	16.65	2.85
D	5.38	1.46	5.26	2.18	0.145	0.39	2.82	0.75	4.77	11.26	2.19
E	4.24	1.08	1.72	1.32	0.133	0.17	1.12	1.19	5.20	8.19	2.03
F	2.00	1.36	12.79	2.16	0.124	0.34	2.37	0.55	5.59	11.61	2.17
Mean	3.62	1.14	6.12	1.49	0.114	0.34	2.08	0.88	6.52	11.47	2.34
± S.E.	0.62	0.09	1.72	0.22	0.012	0.05	0.28	0.13	0.89	1.19	0.13

model equation : $C = Ae^{-\alpha(t-T_0)} + Be^{-\beta(t-T_0)} - (A+B)e^{-K_a(t-T_0)}$

[Bioassay]

T₀ : lag time

Table 4. Pharmacokinetic parameters of NY-198 calculated by two compartment open model in 6 healthy volunteers

Case	A	B	K _a (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	T ₀ (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	T ^{1/2} β (h)	AUC (μg·h/ml)	V _d (l/kg)
A	1.39	1.33	7.17	1.59	0.130	0.23	1.85	0.60	5.34	10.72	1.79
B	4.44	0.73	1.21	0.75	0.086	0.29	1.25	1.56	8.03	10.03	3.40
C	3.80	0.89	1.96	0.90	0.076	0.27	1.72	1.17	9.16	13.58	2.99
D	6.10	1.18	2.79	1.62	0.114	0.24	2.05	0.82	6.06	11.50	2.72
E	0.86	0.38	4.30	0.24	0.075	0.24	1.03	1.01	9.23	8.38	3.53
F	2.09	1.29	7.07	1.70	0.110	0.21	2.11	0.56	6.28	12.42	2.28
Mean	3.11	0.97	4.08	1.13	0.099	0.25	1.67	0.95	7.35	11.11	2.79
± S.E.	0.82	0.15	1.05	0.24	0.009	0.01	0.18	0.15	0.69	0.75	0.27

model equation : $C = Ae^{-\alpha(t-T_0)} + Be^{-\beta(t-T_0)} - (A+B)e^{-K_a(t-T_0)}$

[HPLC assay]

T₀ : lag time

Table 5. Mean urinary excretion of NY-198 in 6 healthy volunteers after a single oral administration of 200mg (in fasting state)

Mean ± S.E.

Item	0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~12h	12~24h
Urine volume (ml)	264.7 ±44.9	303.3 ±56.2	135 ±17.6	229.2 ±70.9	283.3 ±51.3	617.7 ±48.5
Concentration (μg/ml)	160.7 ±22.5	85.7 ±13.2	170.5 ±25.9	102.4 ±19.7	83.8 ±11.1	35.2 ±3.7
Recovery (mg)	37.80 ±1.99	22.55 ±0.78	21.21 ±1.57	16.57 ±1.05	21.82 ±2.49	21.69 ±2.42
Cumulative recovery (% of dose)	18.90 ±0.99	30.17 ±1.22	40.78 ±1.60	49.06 ±1.64	59.97 ±1.24	70.82 ±1.08

[Bioassay]

Table 6. Mean urinary excretion of NY-198 in 6 healthy volunteers after a single oral administration of 200mg (in fasting state)

Mean $\pm$ S.E.

Item		0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~12h	12~24h
Urine volume (ml)		264.7 ± 44.9	303.3 ± 56.2	135 ± 17.6	229.2 ± 70.9	283.3 ± 51.3	617.7 ± 48.5
Concentration* ($\mu\text{g/ml}$)		170.5 ± 34.5	87.3 ± 18.3	148.9 ± 17.3	99.3 ± 20.2	86.2 ± 13.6	40.7 ± 4.9
Recovery* (mg)		38.39 ± 1.89	21.86 ± 1.65	18.78 ± 0.88	15.72 ± 0.55	21.19 ± 0.34	25.22 ± 3.27
Cumulative recovery (% of dose)	unchanged	19.20 ± 0.95	30.13 ± 1.59	39.52 ± 1.86	47.37 ± 1.99	57.97 ± 2.02	70.58 ± 2.76
	glucuronide	2.68 ± 0.16	4.33 ± 0.29	5.56 ± 0.27	6.53 ± 0.32	7.52 ± 0.30	8.46 ± 0.42

*: unchanged

(HPLC assay)

Table 8. Clinical efficacy of NY-198 treatment in various infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Respiratory tract infections	17	6	11		
Acute bronchitis	5		5		
Acute tonsillitis	7	6	1		
Chronic bronchitis	5		5		
Urinary tract infections	11	1	10		
Acute cystitis	7	1	6		
Chronic cystitis	4		4		
Total	28	7	21		

Table 9. Bacteriological response to NY-198 treatment

Organism	No. of cases	Bacteriological response			
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged
<i>S. aureus</i>	5	5			
<i>S. epidermidis</i>	1	1			
<i>S. pyogenes</i>	1	1			
<i>E. coli</i>	8	7	1		
<i>H. influenzae</i>	4	4			
<i>E. coli</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	1				
<i>E. coli</i>	1	1			
<i>K. pneumoniae</i>	1				
<i>C. freundii</i>	1	1			
<i>E. aerogenes</i>	1				
<i>C. freundii</i>	1	1			
<i>Hafnia</i>					
Total	23	22	1		

Table 7-1. Clinical summary of NY-198 treatment on R.T.I.

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect		Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Response		Side-effects
						Before	After			Bacteriological	Clinic 1	
1	F.K.	71	M	Acute bronchitis	Hypertension	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	100 × 3	7	Eradicated	Good	—
2	N.C.	56	F	Acute bronchitis	Diabetes mellitus Chronic pancreatitis	Normal flora	—	100 × 3	7	Unknown	Good	—
3	S.T.	58	M	Acute bronchitis	Coronary arteriosclerosis Arrhythmia	<i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	—	100 × 3	5	Eradicated	Good	—
4	N.S.	56	M	Acute bronchitis	—	Normal flora	—	200 × 3	9	Unknown	Good	—
5	O.N.	49	F	Acute bronchitis	Diabetes mellitus Cholecystopathy Chronic pancreatitis Hypertension	Normal flora	—	100 × 3	5	Unknown	Good	—
6	S.R.	35	F	Acute tonsillitis	—	<i>S. aureus</i>	—	200 × 3	4	Eradicated	Excellent	—
7	U.S.	41	F	Acute tonsillitis	—	<i>S. aureus</i>	—	200 × 3	4	Eradicated	Excellent	—
8	F.K.	19	F	Acute tonsillitis	—	<i>S. aureus</i>	—	200 × 3	4	Eradicated	Excellent	—
9	N.R.	48	F	Acute tonsillitis	—	<i>S. aureus</i>	—	200 × 3	4	Eradicated	Excellent	—

Table 7-2. Clinical summary of NY-198 treatment on R.T.I.

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect		Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Response		Side-effects
						Before	After			Bacteriological	Clinical	
10	E. K.	24	M	Acute tonsillitis	—	<i>S. pyogenes</i>	—	200 × 3	4	Eradicated	Excellent	—
11	I. F.	23	F	Acute tonsillitis	—	<i>S. aureus</i>	—	200 × 3	4	Eradicated	Excellent	—
12	A. N.	54	F	Acute tonsillitis	Diabetes mellitus Cholecystopathy Hyperlipemia	—	—	200 × 3	7	Unknown	Good	—
13	N. S.	53	F	Chronic bronchitis	Bronchiectasia	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200 × 3	10	Eradicated	Good	—
14	K. K.	69	F	Chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200 × 3	10	Eradicated	Good	—
15	K. T.	54	M	Chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	200 × 3	10	Eradicated	Good	—
16	K. M.	71	F	Chronic bronchitis	Bronchial asthma Hypertension	Normal flora	—	100 × 3	7	Unknown	Good	—
17	N. Y.	69	M	Chronic bronchitis	Atrial fibrillation Hyperthyroidism Cerebral infarction	<i>E. coli</i>	—	200 × 3	7	Eradicated	Good	—

Table 7-3. Clinical summary of NY-198 treatment on U.T.I.

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriological effect*		Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Response		Side-effects
						Before	After			Bacteriological	Clinical	
18	K. K.	72	F	Acute cystitis	Hypertension Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	200 × 3	7	Eradicated	Good	—
19	A. N.	53	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Cholelithiasis Hyperlipemia	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	200 × 3	7	Eradicated	Good	—
20	S. T.	73	F	Acute cystitis	Chronic pancreatitis Cholelithiasis Hypertension	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	—	200 × 3	7	Eradicated	Excellent	—
21	O. S.	61	F	Acute cystitis	Articular rheumatism	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	100 × 3	7	Eradicated	Good	—
22	A. C.	61	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Cholecystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	100 × 3	7	Eradicated	Good	—
23	H. H.	31	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Diabetic retinopathy	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	100 × 3	7	Eradicated	Good	—
24	H. H.	31	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Diabetic retinopathy	<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	100 × 3	7	Eradicated	Good	—
25	I. Y.	78	F	Chronic cystitis	Coronary insufficiency Cerebral arteriosclerosis Hyperuricemia	<i>C. freundii</i> 10 ⁵ <i>E. aerogenes</i> 10 ⁵	—	100 × 3	7	Eradicated	Good	—
26	I. M.	71	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Cerebral infarction	<i>Hafnia</i> 10 ⁵ <i>C. freundii</i> 10 ⁵	—	200 × 3	7	Eradicated	Good	—
27	H. T.	70	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Hyperlipemia Cerebral infarction	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	—	100 × 3	7	Eradicated	Good	—
28	S. I.	50	F	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Coronary arteriosclerosis	<i>E. coli</i> 10 ⁶	<i>E. coli</i> 10 ⁴	100 × 3	7	Decreased	Good	—

* 10ⁿ : 10ⁿ CFU/ml

Table 10-1. Laboratory findings of 28 patients before and after NY-198 treatment

Case No.	Name	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Eosinophils (%)		Platelets ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (KAU, IU)		T-Bil (mg/dl)		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	A	B	A
1	F. K.	71	M	414	422	13.5	13.9	39.5	40.0	8600	4600	2	1	22.0	22.4	21	14	12	8	11.8	10.0	0.48	0.49	19.2	14.5	1.20	1.16
2	N. C.	56	F	409	505	12.6	12.3	39.2	37.4	10900	4900	1	3	18.8	17.6	13	9	15	9	5.6	5.9	0.50	0.48	19.7	22.2	0.78	0.76
3	S. T.	58	M	475	475	15.0	14.9	45.3	45.5	9500	5700	1	1	28.1	29.0	23	25	19	24	7.3	8.2	0.62	0.72	20.9	23.6	0.97	0.97
4	N. S.	56	M	486	491	14.7	14.8	41.6	41.7	9800	6900	1	3	18.8	20.5	22	26	18	24	164	155	0.5	0.4	11.0	10.5	0.9	0.8
5	O. N.	49	F	518	500	14.8	14.5	45.2	44.3	8500	5500	1	2	22.0	21.0	15	27	9	22	6.0	6.0	0.70	1.08	12.5	11.8	0.78	0.76
6	S. R.	35	F	431	442	14.0	14.2	41.2	41.7	10100	7200	1	2	18.5	17.8	23	28	21	26	130	141	0.5	0.4	11.0	10.0	0.8	0.8
7	U. S.	41	F	461	478	13.4	14.0	39.5	40.5	9800	6900	1	3	17.0	18.2	18	24	14	19	135	141	0.4	0.5	10.7	10.5	0.8	0.8
8	F. K.	19	F	436	444	13.8	13.9	40.2	40.1	10100	7200	1	1	18.0	21.2	15	16	12	15	126	132	0.4	0.4	10.0	11.0	0.8	0.8
9	N. R.	48	F	446	451	13.8	14.1	40.2	40.8	10500	7600	1	2	16.8	18.8	17	18	16	12	156	148	0.5	0.5	10.5	10.0	0.8	0.8
10	E. K.	24	M	475	480	14.8	14.9	41.6	41.8	10100	6900	1	2	18.5	17.3	14	11	9	10	137	140	0.4	0.4	10.0	10.0	0.8	0.8
11	I. F.	23	F	451	456	14.0	14.0	40.8	40.9	10500	7400	1	3	17.5	19.0	17	20	11	12	142	136	0.5	0.4	10.2	10.0	0.8	0.8
12	A. N.	54	F	521	518	15.0	15.0	43.3	42.0	9000	8200	2	2	19.2	18.8	23	26	27	24	5.2	5.3	0.54		11.1	10.7	0.70	0.70
13	N. S.	53	F	421	430	13.6	13.7	39.8	40.3	9700	7100	2	3	17.0	18.2	26	28	23	24	174	165	0.5	0.4	11.2	11.0	0.9	0.9
14	K. K.	69	F	427	419	13.9	13.8	39.5	39.2	10000	7300	2	3	17.7	18.4	19	24	24	28	162	160	0.4	0.4	11.2	11.0	0.8	0.8

B : Before treatment A : After treatment

Table 10-2. Laboratory findings of 28 patients before and after NY-198 treatment

Case No.	Name	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Eosinophils (%)		Platelets ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		AI-P (KAU, IU)		T-Bil (mg/dl)		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	A	B	A
15	K. T.	54	M	467	458	14.3	14.2	40.8	40.3	10200	7500	1	2	19.3	18.5	21	26	18	24	150	162	0.4	0.4	10.0	10.5	0.8	0.9
16	K. M.	71	F	520	484	15.8	15.5	45.7	41.0	8600	5800	4	2	24.1	21.6	14	11	8	7	5.1	4.7	0.66	0.68	19.3	15.2	0.77	0.82
17	N. Y.	69	M	554	561	14.6	15.0	43.8	44.8	9600	7400	2	2			21	22	23	22	9.6	9.2			20.0	17.7	0.92	0.97
18	K. K.	72	F	416	414	12.8	13.0	37.7	36.0	9500	7800	4	8	22.6	21.8	18	18	15	17	14.4	12.7			32.6	23.3	1.38	1.32
19	A. N.	53	F	520	496	15.3	14.3	42.5	41.9	8100	6100	2	2	18.5	19.2	21	26	24	28	5.4	5.6	0.52	0.56	9.2	10.8	0.68	0.72
20	S. T.	73	F	422	426	12.8	13.1	38.0	38.6	6100	4200	1	2	17.4	19.2	12	11	5	8	7.2	7.4	0.53	0.53	16.7	14.3	0.95	1.01
21	O. S.	61	F	428	449	10.8	11.4	32.4	33.9	5900	6300	2	2	31.1	33.9	15	18	8	11	10.0	9.2	0.44	0.42	13.6	15.1	0.59	0.58
22	A. C.	61	F	413	449	11.7	12.7	35.7	38.5	8400	4800	3	1	26.1	28.0	18	21	16	17	6.7	6.6	0.64	0.66	21.0	19.9	0.84	0.92
23	H. H.	31	F	432	421	12.8	12.6	37.5	36.8	8900	8000	3	2		19.8	18	20	16	19	5.0	5.3	0.56	0.58	11.6	15.6	0.88	0.96
24	H. H.	31	F	425	418	12.6	12.3	36.4	36.1	8100	6200	1	3			20	13	18	8	5.0	4.2	0.58	0.58	15.6	20.5	1.06	0.96
25	I. Y.	78	F	449	413	14.2	13.5	43.0	40.0	4900	5000	2	1	18.5	17.2	16	15			4.4	4.5	0.49	0.59	19.6	14.7	0.73	0.71
26	I. M.	71	F	410	424	13.7	13.7	38.7	39.9	6100	4700	2	2	22.2	20.8	18	16	11	13	9.4	9.8	0.52	0.44	9.9	8.2	0.81	0.80
27	H. T.	70	F	472	479	12.7	13.0	37.0	40.0	5200	5200	5	3	19.8	20.6	20	17	15	10	9.8	10.7	0.43	0.48	14.7	23.3	0.83	0.87
28	S. I.	50	F	448	460	13.2	13.3	39.7	41.0	5100	5700	5	3			29	32	45	26	7.4	8.5			17.6	20.6	0.86	0.95

B : Before treatment A : After treatment

以上, NY-198について抗菌力, 体内動態, 臨床成績などについて検討を行ない, 本剤の基礎的特徴と臨床における有効性, 安全性, そして有用性を認めた。本剤は, 臨床上高い評価を期待し得る薬剤である。

文 献

1) 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
 2) 斎藤 玲 他: ピリドンカルボン酸系新合成抗菌剤 DL-8280の研究. *Chemotherapy* 32 (S-1): 150~162, 1984
 3) 斎藤 玲 他: AT-2266の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-3): 359~373, 1984
 4) 斎藤 玲 他: BAYo 9867 (Ciprofloxacin) に関する研究. *Chemotherapy* 33 (S-7): 189~202, 1985

STUDIES ON NY-198

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo

EINOSUKE ODAGAKI, MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

MASAMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Hokushin Hospital, Sapporo

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital, Sapporo

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital, Sapporo

NY-198 is a new synthetic pyridone carboxylic acid antimicrobial agent. The MICs of NY-198 against clinical isolates, using the plate dilution method, were: 0.4-3.1 $\mu\text{g/ml}$ against 27 strains of *S. aureus*, $\leq 0.4 \mu\text{g/ml}$ against 27 strains of *E. coli*, 0.2-1.6 $\mu\text{g/ml}$ against 27 strains of *Klebsiella* sp., 0.2-0.8 $\mu\text{g/ml}$ against 20 strains of *P. mirabilis*, $\leq 0.8 \mu\text{g/ml}$ against 20 strains of *M. morganii*, $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ and 1.6-12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 27 strains of *S. marcescens* and 1.6-12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 27 strains of *P. aeruginosa*.

NY-198 was similar or inferior by one to two dilution factors to norfloxacin, ofloxacin and enoxacin.

The pharmacokinetics of NY-198 were studied in 6 healthy volunteers after a single oral administration of 200mg in a fasting state. Serum and urinary levels of NY-198 were measured by bioassay. The pharmacokinetic parameters of NY-198 were calculated using a two-compartment open model as follows: C_{max} 2.08 $\mu\text{g/ml}$, T_{max} 0.88 h, $T_{1/2\beta}$ 6.52 h and AUC 11.47 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. The urinary excretion rate of NY-198 was about 70.8% within 24 h. HPLC revealed a trace of glucuronide in the urine.

Twenty-eight patients with bacterial infection, 17 cases of respiratory and 11 of urinary tract infection, were treated with NY-198 at 300-600mg t.i.d. for 4-10 days. The clinical effect was excellent in 7 cases and good in 21. No side-effects were observed, although slight eosinophilia was noticed in one case.