

NY-198にかんする臨床的研究

加地正伸・斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久
柴 孝也・山路武久・北條敏夫・奥田新一郎
堀 誠治・三枝幹文・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

新しく開発された合成抗菌剤の NY-198 について基礎的ならびに臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

健康成人男子に本剤 200mg を空腹時に 1 回内服させたときの最高血中濃度は 1 時間後に得られ、その値は $1.66\mu\text{g/ml}$ であり、血中半減期は 8.47 時間、血中濃度曲線下面積は $13.33\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ を示した。この成績は同量内服時の enoxacin (ENX) に比して最高血中濃度は高く、かつ bioavailability においてすぐれていた。本剤の 24 時間尿中回収率は 79.45% であり ENX の 59.57% に比して良好であった。

本剤 200mg を食後に 1 回内服させたときの最高血中濃度は 3 時間後にえられ、その値は $1.36\mu\text{g/ml}$ と空腹内服時に比して低値を示した。しかし、血中半減期、血中濃度曲線下面積、尿中排泄は空腹内服時に比して同程度であった。

また、本剤 200mg を probenecid 1000mg と併用した際には、非併用時に比して高い血中濃度推移を示し、血中半減期は延長、血中濃度曲線下面積は増大、24 時間尿中回収率は 57.30% と低値を示した。

本剤を内科領域の諸感染症 10 例に 1 日 300~600mg、3~12 日間使用し、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 1 例、有効率 90% の成績を得た。原因菌として検出した 2 株 (*Escherichia coli*) は、いずれも除菌し得た。

副作用および臨床検査値異常としては、食思不振ならびに GOT の軽度上昇を各々 1 例認めたにすぎなかった。

以上より、NY-198 は内科領域の諸感染症にとって有用性の高い合成抗菌剤であると結論された。

NY-198 は北陸製薬株式会社で新規合成された経口用抗菌剤で、キノロンカルボン酸を基本骨格に、1 位にエチル基、6 位および 8 位にフッ素原子ならびに 7 位に 3-メチルピペラジノ基を有している。

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広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有し、かつ内服後の吸収、体内分布、排泄にもみるべき特徴があるとされている¹⁾。

われわれは NY-198 にかんする吸収、排泄などについて基礎的研究を行なうとともに、内科領域の諸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 血中濃度ならびに尿中排泄

1. 対象ならびに測定方法

NY-198 200mg または enoxacin (ENX) 200mg を 12 時間絶食、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男性志願者 6 名 (Table 1) を対象とした cross over 法により測定した。また、NY-198 の血中濃度、尿中排泄におよぼす食事の影響を検討するため、十分な休薬期間において同一被検者 6 名に食後 1 時間で NY-198 200mg を 1 回内服させた際の血中濃度ならびに尿中排泄を測定した。採血時間は両剤とも内服前、内服後 30 分、1、2、3、4、6、8、12、24 時間である。血中濃度と同時に NY-198、ENX 内服後 0~2、2~4、4~6、6~8、8~12、12~24 時間の各尿について尿中濃度を測定し、これに各時間帯での尿量

Table 1. Summary of healthy volunteers

No.	Case	Sex	Age (yrs)	BH (cm)	BW (kg)
1	T. H.	Male	22	169.0	66.2
2	M. A.	Male	22	165.7	74.7
3	S. Y.	Male	22	179.9	71.8
4	K. S.	Male	22	171.1	82.9
5	K. K.	Male	21	172.8	79.1
6	N. I.	Male	22	168.5	60.8
Mean			21.8	171.2	72.6
± S D			± 0.4	± 4.9	± 8.2

を乗じて尿中排泄量を算出し、使用量との比から24時間累積尿中回収率を求めた。

ついて、probenecidがNY-198の血中濃度、尿中排泄におよぼす影響を検討する目的で同一被検者6名に12時間絶食後空腹時probenecid 1000mgを投与し、その30分後にNY-198 200mgを1回内服させた際のNY-198の血中濃度および尿中濃度を前記の時間帯で測定し、probenecid非併用時のそれと比較した。

NY-198およびENXの各濃度測定は*Escherichia coli* Kp株を検定菌としたpaper disk法により測定した。

NY-198およびENXの血中濃度については、two compartment modelにより薬動学的解析を行なった。

2. 成績

1) NY-198とENXの血中濃度、尿中排泄の比較
健康成人を対象に、空腹時にNY-198およびENXを各200mg内服させた際の血中濃度推移はTable 2, Fig. 1に示す通りである。NY-198内服30分後の本剤の平均血中濃度は $0.99\mu\text{g/ml}$ 、1時間後に最高値の $1.66\mu\text{g/ml}$ が得られ、以後2時間値 $1.15\mu\text{g/ml}$ 、3時間値 $0.95\mu\text{g/ml}$ 、4時間値 $0.84\mu\text{g/ml}$ 、6時間値 $0.66\mu\text{g/ml}$ 、8時間値 $0.54\mu\text{g/ml}$ 、12時間値 $0.35\mu\text{g/ml}$ と漸減して、24時間値は測定限界($0.11\mu\text{g/ml}$)未滿に低下した。ENXは内服30分後に最高値 $1.21\mu\text{g/ml}$ をとり、その後の経過ではNY-198より低濃度で漸減推移し、12時間値は測定限界($0.15\mu\text{g/ml}$)未滿に低下した。

両剤の薬動学的パラメーターはTable 3に示すとおりである。NY-198では最高血中濃度(Cmax) $1.78\mu\text{g/ml}$ 、最高血中到達時間(Tmax) 0.9時間、血中半減期($T_{1/2\beta}$) 8.47時間、血中濃度曲線下面積(AUC) $13.33\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、ENXではそれぞれ $1.56\mu\text{g/ml}$ 、0.6時間、4.56時間、 $6.11\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ となり、各パラメーターともにNY-198が高値を示した。

この際の尿中濃度、尿中回収率をTable 4, Fig. 2に示す。尿中濃度についてみると、0~2時間尿ではNY-198で $246.84\mu\text{g/ml}$ 、ENXで $381.42\mu\text{g/ml}$ とENXの方が高濃度を示したが、2~4時間尿ではNY-198で $166.66\mu\text{g/ml}$ 、ENXで $137.47\mu\text{g/ml}$ とNY-198の方が高濃度を示し、以後24時間までNY-198の方がENXより高い尿中濃度を示した。24時間までの尿中回収率もNY-198で79.45%、ENXで59.57%で有意差をもってNY-198の方が高値を示した。

2) NY-198の血中濃度、尿中排泄におよぼす食事の影響

食後約1時間にNY-198を200mg内服させた際の血中濃度推移をTable 5, Fig. 3に示す。食後約1時間にてNY-198を内服した際の本剤の平均血中濃度は、本剤内服後30分値 $0.02\mu\text{g/ml}$ 、1時間値 $0.11\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 $0.66\mu\text{g/ml}$ となり、3時間後に最高値の $1.36\mu\text{g/ml}$ を呈したのち、4時間後に $1.29\mu\text{g/ml}$ 、6時間後に $0.82\mu\text{g/ml}$ 、8時間後に $0.62\mu\text{g/ml}$ 、12時間後に $0.39\mu\text{g/ml}$ と漸減して24時間後には測定限界($0.11\mu\text{g/ml}$)未滿に低下した。この際の薬動学的パラメーターをTable 6に示す。本剤の食後内服時のパラメーターはCmax $1.35\mu\text{g/ml}$ 、Tmax 3.2h、 $T_{1/2\beta}$ 7.77h、AUC $12.90\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ を呈し、空腹内服時のそれに比して、Cmax、 $T_{1/2\beta}$ 、AUCは低値を、Tmaxは高値を示した。

尿中濃度、尿中回収率をTable 7, Fig. 4に示す。本剤の最高尿中濃度は空腹内服時で $246.84\mu\text{g/ml}$ (0~2時間)、食後では $243.13\mu\text{g/ml}$ (2~4時間)と同等の濃度を示した。24時間までの尿中回収率についても、空腹内服時79.45%、食後のそれは78.39%と同等の回収率を示した。

3) NY-198の血中濃度、尿中排泄におよぼすprobenecidの影響

NY-198 200mg空腹時内服30分前にprobenecid 1000mgを前投与した際のNY-198の血中濃度推移をTable 8, Fig. 5に示す。probenecid併用時のNY-198の平均血中濃度はNY-198内服後30分値 $0.81\mu\text{g/ml}$ で、1時間後に最高値 $1.86\mu\text{g/ml}$ が得られ、以後2時間値 $1.43\mu\text{g/ml}$ 、3時間値 $1.33\mu\text{g/ml}$ 、4時間値 $1.22\mu\text{g/ml}$ 、6時間値 $1.02\mu\text{g/ml}$ 、8時間値 $0.89\mu\text{g/ml}$ 、12時間値 $0.69\mu\text{g/ml}$ と漸減して24時間値は $0.23\mu\text{g/ml}$ に低下し、内服後1時間以降の経過ではprobenecid非併用時に比して血中濃度は有意差をもって高値を示した。この際の薬動学的パラメーターをTable 9に示す。Cmax、Tmax、 $T_{1/2\beta}$ 、AUCの各パラメーターいずれもprobenecid併用時の方が非併用時より高値を示した。

尿中濃度、尿中回収率はTable 10, Fig. 6に示すとおりである。本剤の最高尿中濃度は、probenecid併用時で

Table 2. Plasma levels of NY-198 and ENX in healthy volunteers
[cross over (n=6), 200mg, per os, fasting]

	Case No.	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)								
		1/2	1	2	3	4	6	8	12	24 h
NY-198 200mg	1	0.44	1.65	1.11	0.91	0.81	0.62	0.52	0.32	N.D.
	2	0.85	1.98	1.01	0.85	0.76	0.59	0.48	0.28	N.D.
	3	1.75	1.94	1.38	1.12	1.02	0.70	0.61	0.37	N.D.
	4	0.83	1.45	1.13	0.89	0.80	0.67	0.55	0.35	0.12
	5	0.41	1.34	1.23	1.01	0.89	0.71	0.56	0.41	N.D.
	6	1.66	1.58	1.05	0.90	0.76	0.68	0.53	0.38	N.D.
	Mean \pm SE	0.99 ± 0.24	1.66 ± 0.11	1.15 ± 0.06	0.95 ± 0.04	0.84 ± 0.04	0.66 ± 0.02	0.54 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.02 ± 0.02
ENX 200mg	1	1.09	0.89	0.77	0.61	0.52	0.39	0.29	N.D.	N.D.
	2	0.63	1.63	0.78	0.66	0.47	0.37	0.24	N.D.	N.D.
	3	1.23	1.16	0.73	0.54	0.43	0.35	0.21	N.D.	N.D.
	4	0.73	1.02	0.92	0.66	0.48	0.36	0.24	N.D.	N.D.
	5	1.49	0.95	0.62	0.47	0.42	0.28	0.17	N.D.	N.D.
	6	2.08	1.30	0.76	0.64	0.49	0.34	0.24	N.D.	N.D.
	Mean \pm SE	1.21 ± 0.22	1.16 ± 0.11	0.76 ± 0.04	0.60 ± 0.03	0.47 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.23 ± 0.02	N.D.	N.D.

N.D. : not detected

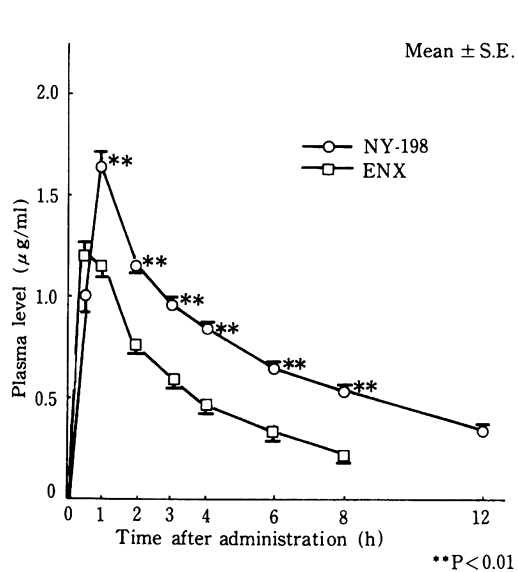


Fig. 1. Plasma levels of NY-198 and ENX in healthy volunteers [cross-over (n=6), 200mg, per os, fasting]

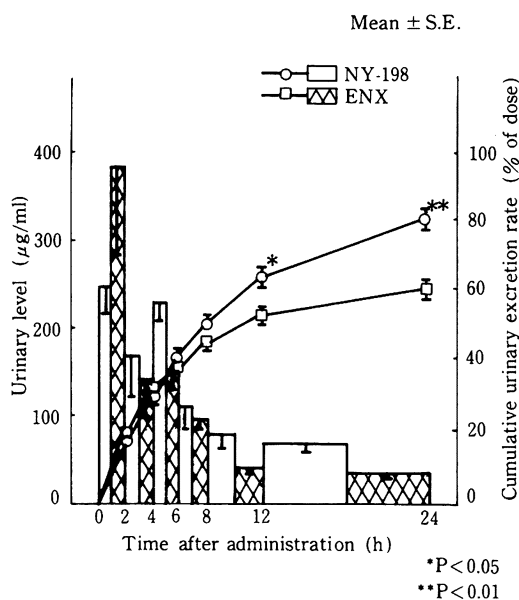


Fig. 2. Urinary excretion of NY-198 and ENX in healthy volunteers [cross over (n=6), 200mg, per os, fasting]

Table 3. Pharmacokinetic parameters of NY-198 and ENX in healthy volunteers
[cross over (n=6), 200mg, per os, fasting]

	Case No.	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T _{1/2β} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
NY-198	1	1.69	0.9	6.34	11.16
	2	2.36	0.7	5.90	10.52
	3	2.07	0.7	5.32	12.71
	4	1.44	1.0	12.54	16.61
	5	1.36	1.2	13.45	16.35
	6	1.73	0.6	7.24	12.64
	Mean \pm SE	1.78 \pm 0.16	0.9 \pm 0.1	8.47 \pm 1.46	13.33 \pm 1.05
ENX	1	1.04	0.6	5.29	6.65
	2	1.94	0.7	3.69	5.90
	3	1.27	0.7	4.42	5.80
	4	1.04	1.2	6.83	6.71
	5	1.77	0.3	3.67	5.16
	6	2.28	0.3	3.45	6.45
	Mean \pm SE	1.56 \pm 0.21	0.6 \pm 0.1	4.56 \pm 0.53	6.11 \pm 0.25

の86.68 $\mu\text{g/ml}$ (12~24時間)を呈し, probenecid 非併用時で246.84 $\mu\text{g/ml}$ (0~2時間)に比して低値を示した。また, 24時間までの尿中回収率についても, probenecid 併用時で57.30%を呈し, probenecid 併用時での79.45%に比して有意差をもって低値を示した。

II 臨床成績

1. 対象

内科系諸感染症のうち, 急性気管支炎3例, 慢性気道感染症2例 (感染を伴った気管支拡張症および気管支喘息各1例), 肺炎1例, 感染を伴った肺うっ血症1例の呼吸器感染症および急性膀胱炎2例, 急性大腸炎1例の計10例について NY-198を患者の同意を得て使用した。年齢分布は20~85歳で, 男性, 女性各5例であった。

2. 使用方法ならびに使用期間

本剤の1日使用量は300~600mgで, 9例は3分割, 1例は2分割にて食後約30分以内服させた。使用期間は3~12日間であり, その間効果判定に影響する他の抗菌剤は使用しなかった。

3. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤の使用開始後3日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効, 7日以内のものを有効とし, それ以上の日数を要しながらも改善が認められたものをやや有効, まったく改善が認められないか, または悪化したものを無効とした。

4. 成績

1) 臨床効果ならびに細菌学的効果

各症例における NY-198の臨床効果ならびに細菌学的効果は Table11, 12に示すとおりである。

呼吸器感染症においては, 急性気管支炎で3例とも有効, 感染を伴った気管支拡張症の1例で有効, 感染を伴った気管支喘息の1例でやや有効, 肺炎ならびに肺うっ血を伴う呼吸器感染症の各1例で有効であった。呼吸器感染症では全例とも起因菌を検出し得ず, 細菌学的効果は不明であった。

急性膀胱炎の2例では著効1例, 有効1例であった。この2例においては, いずれも *E. coli* が起因菌として検出されたが, 本剤内服により消失した。

急性大腸炎の1例は有効であった。本剤では起因菌を検出し得ず, 細菌学的効果は不明であった。

2) 副作用

今回検討した10例では, 食思不振 (症例 No. 1) を1例認めた以外, 他覚症状は認められなかった。症例1では, 本剤300mg/日内服12日目に食思不振を認めたが, 同時期に eprazinone を併用していた。同日, 臨床症状が改善傾向にあったため, NY-198および eprazinone の内服を中止したところ, 食思不振はその後2~3日で消失改善した。

本剤使用前後の臨床検査成績は Table13のとおりであった。症例3において本剤投与前 GOT 値22mU/ml が投与1日後38mU/mlと軽度上昇を示したが, その後の追跡調査は未受診のため行なえなかった。その他とくに本剤内服によると思われる臨床検査値の異常変動は検査し得た範囲では認められなかった。

Table 4. Urinary excretion of NY-198 and ENX in healthy volunteers
 (cross over (n=6), 200mg, per os, fasting)

Case No.	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		12 ~ 24		0 ~ 24 h	
	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)
NY-198 200mg	1	275.94	22.35	71.32	14.62	190.49	6.48	50.27	10.26	40.18	13.60	48.36	6.02	73.33
	2	184.33	22.64	123.54	12.85	182.06	11.74	52.37	10.61	43.61	12.73	69.16	14.80	85.37
	3	254.80	18.73	320.74	15.56	277.13	7.76	88.41	12.02	108.96	14.00	76.03	18.02	86.09
	4	157.25	12.74	39.69	10.24	172.14	10.93	83.05	8.93	96.16	13.94	57.83	20.30	77.08
	5	227.79	12.30	145.83	12.32	236.29	11.11	196.63	9.63	63.17	15.16	78.87	17.55	78.07
	6	380.40	16.74	298.34	11.06	300.13	10.65	181.96	8.19	109.43	12.58	66.10	17.52	76.74
Mean \pm SE	246.84 \pm 32.14	17.58 \pm 1.84	166.66 \pm 47.86	12.78 \pm 0.83	226.37 \pm 21.84	9.78 \pm 0.87	108.78 \pm 26.30	9.94 \pm 0.55	76.92 \pm 13.04	13.67 \pm 5.58	66.06 \pm 4.67	15.70 \pm 6.41	79.45 \pm 2.09	
ENX 200mg	1	551.43	21.51	148.55	14.19	250.49	8.77	117.48	7.28	34.56	9.16	35.70	8.89	69.80
	2	144.15	20.61	101.31	14.18	202.90	9.33	123.70	7.79	40.61	9.75	35.62	8.25	69.91
	3	460.31	18.64	330.56	10.25	182.61	6.21	121.33	6.61	40.53	6.75	33.61	6.67	55.12
	4	764.58	14.91	111.61	11.44	58.43	7.89	80.99	8.10	26.88	7.71	38.16	8.11	58.16
	5	236.36	18.91	66.19	9.10	136.90	7.39	29.74	4.83	28.79	6.41	25.97	4.35	50.99
	6	131.70	18.44	66.62	9.83	115.76	6.25	83.29	6.54	67.02	6.37	25.58	6.01	53.44
Mean \pm SE	381.42 \pm 103.54	18.84 \pm 0.93	137.47 \pm 40.61	11.50 \pm 0.90	157.85 \pm 27.88	7.64 \pm 0.52	92.75 \pm 14.82	6.86 \pm 0.48	39.73 \pm 5.94	7.69 \pm 3.14	32.44 \pm 2.17	7.05 \pm 0.69	59.57 \pm 3.39	

UL : urine level RR : recovery rate

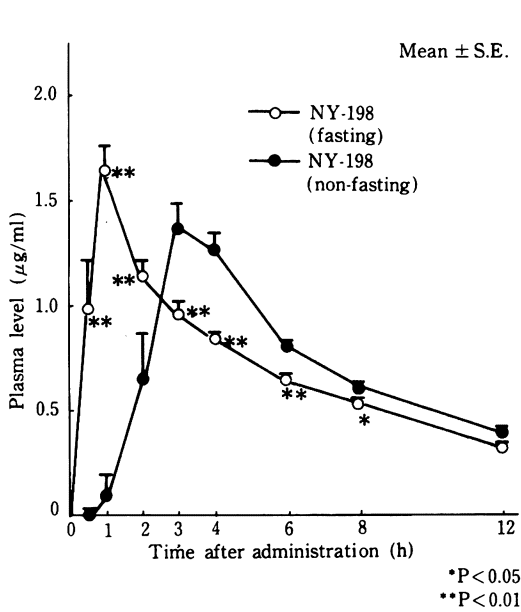


Fig. 3. Plasma levels of NY-198 in fasting and non-fasting healthy volunteers (200mg, (n=6), per os)

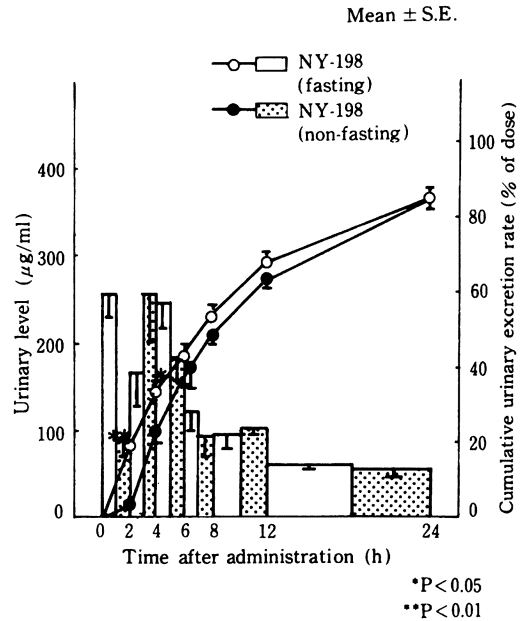


Fig. 4. Urinary excretion of NY-198 in fasting and non-fasting volunteers (200mg, (n=6), per os)

Table 5. Plasma level of NY-198 in fasting and non-fasting healthy volunteers (200mg (n=6), per os)

	Case No.	Plasma levels (µg/ml)								
		1/2	1	2	3	4	6	8	12	24h
NY-198 200mg non-fasting	1	N. D.	N. D.	0.16	0.96	1.09	0.84	0.69	0.47	0.13
	2	N. D.	0.14	1.13	1.52	1.20	0.91	0.64	0.41	N. D.
	3	0.11	0.50	0.92	1.31	1.21	0.74	0.58	0.37	N. D.
	4	N. D.	N. D.	0.20	1.37	1.33	0.87	0.62	0.42	N. D.
	5	N. D.	N. D.	0.27	1.68	1.62	0.81	0.61	0.32	N. D.
	6	N. D.	N. D.	1.25	1.32	1.27	0.73	0.60	0.33	N. D.
	Mean ± SE	0.02 ± 0.02	0.11 ± 0.08	0.66 ± 0.20	1.36 ± 0.10	1.29 ± 0.07	0.82 ± 0.03	0.62 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.02 ± 0.02
NY-198 200mg fasting	1	0.44	1.65	1.11	0.91	0.81	0.62	0.52	0.32	N. D.
	2	0.85	1.98	1.01	0.85	0.76	0.59	0.48	0.28	N. D.
	3	1.75	1.94	1.38	1.12	1.02	0.70	0.61	0.37	N. D.
	4	0.83	1.45	1.13	0.89	0.88	0.67	0.55	0.35	0.12
	5	0.41	1.34	1.23	1.01	0.89	0.71	0.56	0.41	N. D.
	6	1.66	1.58	1.05	0.90	0.76	0.68	0.53	0.38	N. D.
	Mean ± SE	0.99 ± 0.24	1.66 ± 0.11	1.15 ± 0.06	0.95 ± 0.04	0.84 ± 0.04	0.66 ± 0.02	0.54 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.02 ± 0.02

N. D. : not detected

Table 6. Pharmacokinetic parameters of NY-198 in fasting and non-fasting in healthy volunteers (cross over (n=6), 200mg, per os)

	Case No.	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T $^{1/2}\beta$ (h)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
NY-198 200mg non-fasting	1	1.06	3.7	4.80	13.11
	2	1.34	2.9	4.97	12.25
	3	1.17	3.1	4.40	10.76
	4	1.41	3.3	13.71	15.96
	5	1.73	3.2	5.88	10.79
	6	1.37	2.7	12.87	14.51
	Mean \pm SE		1.35 \pm 0.09	3.2 \pm 0.1	7.77 \pm 1.76
NY-198 200mg fasting	1	1.69	0.8	6.34	11.16
	2	2.36	0.7	5.90	10.52
	3	2.07	0.7	5.32	12.71
	4	1.44	1.0	12.54	16.61
	5	1.36	1.2	13.45	16.35
	6	1.73	0.6	7.24	12.64
	Mean \pm SE		1.78 \pm 0.16	0.9 \pm 0.1	8.47 \pm 1.46

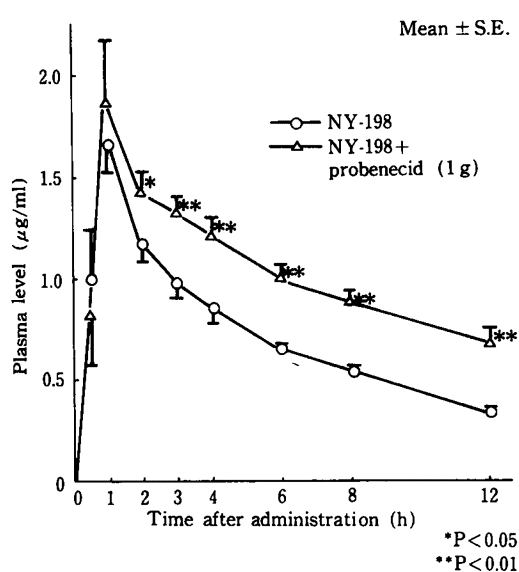


Fig. 5. Plasma level of NY-198 in healthy volunteers [200mg, (n=6), per os, fasting]

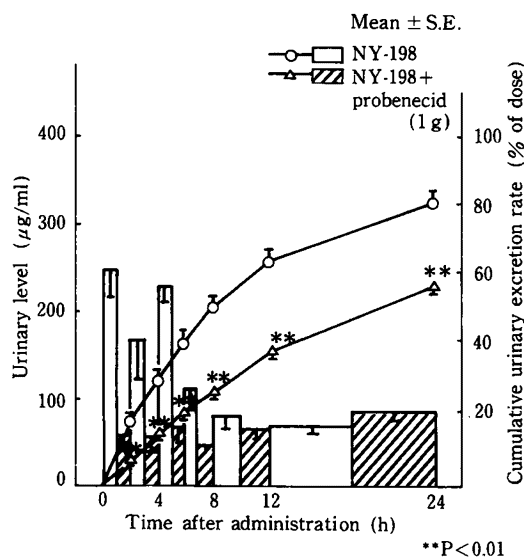


Fig. 6. Urinary excretion of NY-198 in healthy volunteers [200mg, (n=6), per os, fasting]

III 考 案

NY-198は北陸製薬株式会社で新しく合成された経口の抗菌剤である。

今回、われわれはNY-198の吸収・排泄ならびに臨床効果について諸検討を加えたので、以下これらの成績を

もとに若干の考察を試みる。

1. 吸収・排泄

健康成人にNY-198 200mg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1.66 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後時間の経過とともに漸減して24時間後には測定限界値以下となった。一方、同量内服時のENXは30

Table 7. Urinary excretion of NY-198 in fasting and non-fasting healthy volunteers
 (200mg (n=6), per os)

Case No.	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		12 ~ 24		0 ~ 24h	
	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)	UL (μ g/ml)	RR (%)
1	19.33	1.20	61.92	13.00	198.16	14.64	34.76	9.00	126.05	13.24	53.97	21.37		72.45
2	152.98	6.88	399.76	21.99	161.09	12.81	66.49	11.77	99.14	15.57	87.43	19.80		88.82
3	175.04	8.31	348.62	17.08	276.67	15.36	172.58	10.70	115.49	14.78	56.57	20.08		86.31
4	96.14	0.37	88.28	15.76	127.56	13.39	39.42	10.30	72.90	14.14	47.70	17.89		72.85
5	39.89	1.72	273.58	16.96	143.67	19.40	46.23	11.14	43.02	12.99	68.31	17.18		79.39
6	61.37	3.34	298.60	16.42	182.25	11.85	100.49	10.05	104.39	14.09	55.19	14.74		70.49
Mean \pm SE	90.79 \pm 25.53	3.72 \pm 1.29	243.13 \pm 56.70	16.87 \pm 1.19	180.24 \pm 21.51	14.57 \pm 1.09	76.66 \pm 21.56	10.49 \pm 0.39	93.50 \pm 12.47	14.14 \pm 0.39	61.53 \pm 5.86	18.51 \pm 0.98		78.39 \pm 3.17
1	275.94	22.35	71.32	14.62	190.49	6.48	50.27	10.26	40.18	13.60	48.36	6.02		73.33
2	184.83	22.64	123.54	12.85	182.06	11.74	52.37	10.61	43.61	12.73	69.16	14.80		85.37
3	254.80	18.73	320.74	15.56	277.13	7.76	88.41	12.02	108.96	14.00	76.03	18.02		86.09
4	157.25	12.74	39.69	10.24	172.14	10.93	83.05	8.93	96.16	13.94	57.83	20.30		77.08
5	227.79	12.30	145.83	12.32	236.29	11.11	196.63	9.63	63.17	15.16	78.87	17.55		78.07
6	380.40	16.74	298.34	11.06	300.13	10.65	181.96	8.19	109.43	12.58	66.10	17.52		76.74
Mean \pm SE	246.84 \pm 32.14	17.58 \pm 1.84	166.66 \pm 47.86	12.78 \pm 0.83	226.37 \pm 21.84	9.78 \pm 0.87	108.78 \pm 26.30	9.94 \pm 0.55	76.92 \pm 13.04	13.67 \pm 0.39	66.06 \pm 4.67	15.70 \pm 2.06		79.45 \pm 2.09

UL : urine levels RR : recovery rate

Table 8. Plasma levels of NY-198 in healthy volunteers
(200mg (n=6), per os, fasting)

	Case No.	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)								
		1/2	1	2	3	4	6	8	12	24h
NY-198 200mg with probenecid	1	0.98	1.50	1.33	1.13	1.12	0.95	0.84	0.49	0.29
	2	N. D.	0.96	1.03	1.26	1.04	0.98	0.93	0.71	0.26
	3	0.47	1.42	1.42	1.18	1.05	1.00	0.78	0.63	0.23
	4	0.99	2.29	1.64	1.32	1.18	0.99	0.84	0.65	0.23
	5	1.55	2.08	1.52	1.44	1.29	1.02	0.83	0.58	0.11
	6	0.87	2.90	1.61	1.64	1.62	1.18	1.14	1.02	0.28
	Mean \pm SE	0.81 ± 0.21	1.86 ± 0.29	1.43 ± 0.09	1.33 ± 0.08	1.22 ± 0.09	1.02 ± 0.03	0.89 ± 0.05	0.69 ± 0.07	0.23 ± 0.03
NY-198 200mg alone	1	0.44	1.65	1.11	0.91	0.81	0.62	0.52	0.32	N. D.
	2	0.85	1.98	1.01	0.85	0.76	0.59	0.48	0.28	N. D.
	3	1.75	1.94	1.38	1.12	1.02	0.78	0.61	0.37	N. D.
	4	0.83	1.45	1.13	0.89	0.80	0.67	0.55	0.35	0.12
	5	0.41	1.34	1.23	1.01	0.89	0.71	0.56	0.41	N. D.
	6	1.66	1.58	1.05	0.90	0.76	0.68	0.53	0.38	N. D.
	Mean \pm SE	0.99 ± 0.24	1.66 ± 0.11	1.15 ± 0.06	0.95 ± 0.04	0.84 ± 0.04	0.66 ± 0.02	0.54 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.02 ± 0.02

N. D. : not detected

Table 9. Pharmacokinetic parameters of NY-198 in healthy volunteers
(cross-over (n=6), 200mg, per os, with and without probenecid)

	Case No.	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T $^{1/2}\beta$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
NY-198 with probenecid	1	1.47	1.03	8.61	18.26
	2	1.18	2.71	10.65	21.57
	3	1.48	1.31	9.83	19.53
	4	2.07	1.00	9.87	21.53
	5	2.07	0.81	7.22	18.51
	6	2.84	0.93	11.60	30.80
	Mean \pm SE		1.85 \pm 0.25	1.30 \pm 0.29	9.63 \pm 0.63
NY-198 alone	1	1.69	0.87	6.34	11.16
	2	2.36	0.74	5.90	10.52
	3	2.07	0.74	5.32	12.71
	4	1.44	0.96	12.54	16.61
	5	1.36	1.18	13.45	16.35
	6	1.73	0.64	7.24	12.64
	Mean \pm SE		1.78 \pm 0.16	0.86 \pm 0.08	8.47 \pm 1.46

分後に最高値1.21 $\mu\text{g/ml}$ 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比較では、NY-198 200mg内服時の血中半減期T $_{1/2}$ (β 相) 8.47h, AUC 13.33 $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}$

h/mlに対してENX200mg内服時にはそれぞれ4.56h, 6.11 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ でNY-198の方が血中半減期が長く、かつすぐれたbioavailabilityを示した。NY-198は同系他剤norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), cipro-

Table 10. Urinary excretion of NY-198 in healthy volunteers
 [cross-over (n=6), 200mg, per os, with and without probenecid]

Case No.	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		12 ~ 24		0 ~ 24 h	
	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)
NY-198 with probenecid	1	119.23	9.78	36.18	5.90	4.85	33.63	5.87	98.88	9.25	118.39	18.35	54.00	
	2	20.35	5.07	42.47	7.26	50.74	51.61	6.50	67.33	11.95	108.20	21.96	60.25	
	3	49.09	9.03	136.92	8.28	60.35	5.64	49.51	6.04	51.73	52.18	20.64	59.92	
	4	64.60	7.11	31.78	5.56	63.34	6.81	28.97	5.85	39.83	72.87	18.03	52.00	
	5	29.11	10.26	34.70	7.15	114.35	6.92	61.66	5.64	69.58	87.44	17.36	60.62	
	6	45.96	9.65	54.43	6.78	79.94	7.03	60.86	5.57	72.39	10.06	80.97	17.89	56.98
Mean \pm SE	54.72 \pm 14.38	8.48 \pm 0.82	56.08 \pm 16.50	6.82 \pm 0.40	65.80 \pm 12.11	6.46 \pm 0.41	47.71 \pm 5.59	5.91 \pm 0.14	66.62 \pm 8.21	10.58 \pm 0.71	86.68 \pm 9.80	19.04 \pm 0.77	57.30 \pm 1.48	
NY-198 alone	1	275.94	22.35	71.32	14.62	190.49	6.48	50.27	10.26	40.18	48.36	6.02	73.33	
	2	184.83	22.64	123.55	12.35	182.06	11.74	52.37	10.61	40.61	69.16	14.80	85.37	
	3	254.80	18.73	320.74	15.56	277.13	7.76	88.41	12.02	108.96	76.03	18.02	86.09	
	4	157.25	12.74	39.69	10.24	172.14	10.93	83.05	8.93	96.16	57.83	20.30	77.08	
	5	227.79	12.30	145.83	12.32	236.29	11.11	196.63	9.63	63.17	78.87	17.55	78.07	
	6	380.40	16.74	298.34	11.06	300.13	10.65	181.96	8.19	109.43	12.58	66.10	17.52	76.74
Mean \pm SE	246.84 \pm 32.14	17.58 \pm 1.84	166.66 \pm 47.86	12.69 \pm 0.83	226.37 \pm 21.84	9.78 \pm 0.87	108.78 \pm 26.30	9.94 \pm 0.55	76.92 \pm 13.04	13.67 \pm 0.39	66.06 \pm 4.67	15.70 \pm 2.06	79.45 \pm 2.09	

UL : urine level RR : recovery rate

Table 11. Therapeutic results with NY-198

No.	Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Isolated organism	NY-198			Response		Side-effects	Remarks
					Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological		
1	T. T.	57/M	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	12	3.6	Good	Inevaluable	Anorexia	
2	H. K.	36/M	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	7	2.1	Good	Inevaluable	—	
3	O. M.	43/M	Acute bronchitis	N. D.	100 × 3	7	2.1	Good	Inevaluable	—	
4	C. N.	62/F	Bronchiectasis with infection	N. D.	100 × 3	7	2.1	Good	Inevaluable	—	
5	T. U.	68/F	Bronchial asthma with infection	N. D.	100 × 3	10	3.0	Fair	Inevaluable	—	Gastric ulcer
6	S. T.	85/F	Pneumonia	N. D.	100 × 3	11	3.3	Good	Inevaluable	—	CHF
7	H. K.	64/M	Infection with pulmonary congestion	N. D.	200 × 3	10	6.0	Good	Inevaluable	—	Af
8	M. S.	21/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	200 × 2	3	1.2	Excellent	Eradicated	—	
9	M. S.	20/F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	100 × 3	4	1.2	Good	Eradicated	—	
10	N. C.	23/M	Acute enteritis	N. D.	100 × 3	4	1.2	Good	Inevaluable	—	

N. D. : not detected

Table 12. Clinical response to NY-198 treatment

Clinical diagnosis	No. of case	Clinical response					Rate of efficacy
		Excellent	Good	Fair	Poor	Inevaluable	
RTI	Acute bronchitis	3		3			3/3
	COPD with infection	2		1	1		1/2
	Pneumonia	1		1			1/1
	Infection with pulmonary congestion	1		1			1/1
Acute cystitis	2	1	1			2/2	
Acute enteritis	1		1			1/1	

Table 13. Laboratory data before and after NY-198 administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLu/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	T.T.	B	444	13.6	18.8	14	5	1.9	19	1.0
		A	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	H.K.	B	493	15.2	36.1	15	4	0.8	14	1.1
		A	485	15.0	32.8	18	7	0.9	13	1.0
3	O.M.	B	461	15.7	33.7	22	13	2.0	13	0.8
		A	469	15.7	30.7	38	23	2.0	15	0.9
4	C.N.	B	378	10.2	22.0	23	11	2.6	17	0.8
		A	350	10.0	21.9	23	12	2.8	18	0.8
5	T.U.	B	422	13.3	35.5	16	8	3.7	15	0.8
		A	423	13.2	27.9	17	8	3.7	18	0.6
6	S.T.	B	439	14.3	10.6	20	8	1.8	16	0.9
		A	408	13.3	14.2	16	4	2.1	23	0.8
7	H.K.	B	450	14.8	21.3	14	3	2.8	15	0.9
		A	442	14.5	20.9	21	8	2.6	11	0.9
8	M.S.	B	404	12.9	27.5	13	3	1.1	16	0.8
		A	406	12.8	28.3	10	2	1.0	18	0.8
9	M.S.	B	481	13.3	27.5	11	2	1.4	18	0.8
		A	484	13.3	30.4	10	3	1.3	16	0.9
10	N.C.	B	503	15.9	25.9	15	7	1.9	21	1.0
		A	486	15.1	24.8	14	8	1.9	21	1.0

B : Before A : After N.D. : not done

floxacin (CPFX) の200mg内服時の血中半減期がおよそ3時間前後である²⁻⁴⁾のに比しても、長い血中半減期を有している。

健康成人におけるNY-198 200mg空腹内服時における最高尿中濃度、0~24時間尿中回収率はそれぞれ246.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、79.45%であり、同量を空腹内服した際のENX

の381.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、59.57%に比して最高尿中濃度は低い傾向を示したが、尿中回収率は有意差をもって高値を示し、尿中排泄はきわめて良好であることが確認された。

NY-198の血中濃度、尿中排泄におよぼす食事の影響についてみると、本剤を食後内服した際にはTmax 3.2 hで空腹時の0.9hに比して延長し、またCmax 1.35

$\mu\text{g/ml}$ は空腹時の $1.78\mu\text{g/ml}$ に比して低下した。一般的に同系他剤が食事の影響を受けにくいのに対して、本剤では食事により吸収が遅延する傾向がみられ、日常の診察においても注意を必要としよう。

NY-198の血中濃度、尿中排泄におよぼすprobenecidの影響についてみると、NY-198のprobenecid併用時のCmax, Tmax, 24時間尿中回収率はそれぞれ $1.85\mu\text{g/ml}$, 1.30h, 57.30%に対して非併用時にはそれぞれ $1.78\mu\text{g/ml}$, 0.86h, 79.45%であった。probenecid併用時には非併用時に比してCmax, Tmaxともに高値をとり、逆に24時間尿中回収率は低値をとった。これはNY-198の腎排泄様式が、糸球体濾過によるのみならず、尿細管分泌にも依存していることを示唆している。ENXではprobenecidによる影響はほとんど認められず、糸球体排泄が主であることが報告されている⁵⁾。本剤はこれとは異なった腎排泄機序を有していると考えられ興味深い成績を得た。

以上、吸収・排泄にかんするNY-198の特徴は、好吸収にもとづく高い血中濃度とすぐれたbioavailability, 高い尿中濃度と尿中回収率が得られることであり、吸収は食事により遅延し、また尿中排泄はprobenecid併用により低下が認められる点にあると思われる。

腎障害患者における体内動態は今後に残された課題であるが、NFLXやCPFXでみられるように、本剤でもまたその排泄様式からみて、腎障害時に使用すれば血中に蓄積する可能性があるものと推察される。本系剤に共通してみられる痙攣にも関連して、腎機能障害時の用法には細心の注意が必要であろう。

2. 臨床成績

NY-198を内科領域の諸感染症10例に1日300~600mg, 3~12日間使用した結果、著効1例(10.0%), 有効8例(80.0%), やや有効1例(10.0%), 有効率90.0%の成績を得た。呼吸器感染症7例のうちやや有効にとどまった感染を伴った気管支喘息の1例を除き、他の6例で有効以上の成績をあげ得たことは、従来の同系他剤で

の成績に比しても優れていると考えられる。尿路感染症2例では、著効~有効の成績を得ており、また細菌学的検討において起因菌の*E. coli*も除菌され、有用性が認められた。急性大腸炎1例でも有効の成績を得た。

副作用および臨床検査値異常としては、1例に食思不振を認め本剤との関係が疑われたが、同時期にeprazinoneも内服しており、原因は確定できない。また、1例でGOTが軽度上昇を示したが、追跡調査が行なえなかったため本剤との関係は不明である。本系剤の副作用¹⁾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。

以上の諸検討成績より、NY-198は尿路感染症のみならず呼吸器感染症、腸管感染症にも極めて有用性の高い合成抗菌剤であると結論される。

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) 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
- 3) 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣, 加地正伸, 奥田新一郎, 三枝幹文, 宮原 正: DL-8280にかんする臨床的研究. *Chemotherapy* 32(S-1): 225~238, 1984
- 4) 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, 上田 泰: BAYo 9867 (Ciprofloxacin)にかんする臨床的研究. *Chemotherapy* 33(S-7): 305~316, 1985
- 5) 柴 孝也, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 山路武久, 井原裕宣, 加地正伸, 三枝幹文, 宮原 正, 上田 泰: AT-2266に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 32(S-3): 406~416, 1984

CLINICAL STUDIES ON NY-198

MASANOBU KAJI, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI, TOSHIO HOJO, SHINICHIRO OKUDA, SEIJI HORI, MOTOFUMI SAEGUSA,
and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine, Tokyo

We performed basic and clinical studies on NY-198, a new quinolonecarboxylic acid derivative, and obtained the following results.

When 200mg of NY-198 was administered orally to 6 healthy male volunteers in a fasting state, C_{max} was $1.66\mu\text{g/ml}$ 1 h afterwards, $T_{1/2}$ was 8.47 h and the AUC was $13.33\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. When the same volunteers were given ENX, C_{max} was lower than that of NY-198.

In bioavailability, NY-198 was superior to ENX. The urinary recovery rate of NY-198 within 24 h was 79.5% of the dose; that of ENX was only 59.6%.

The C_{max} of NY-198 administered after a meal to the same volunteers was $1.36\mu\text{g/ml}$ 3 h afterwards, which was lower than that in the fasting state. But $T_{1/2}$, AUC and urinary excretion were not influenced by the meal.

As to coadministration with probenecid, $T_{1/2}$ was longer, the AUC larger, and the urinary recovery rate 57.3% within 24 h, lower than the values after NY-198 alone.

The drug was administered to 10 patients with internal infections in a daily dose of 300-600mg for 3-12 days.

The clinical results were excellent in 1, good in 8 and fair in 1. The efficacy rate was 90.0%. There were adverse reactions to NY-198 in two patients: anorexia in one and a slight elevation of GOT in the other.

In conclusion, NY-198 is a useful synthetic antibacterial agent for the treatment of internal infections.