

NY-198の基礎的、臨床的研究

山作房之輔・鈴木康稔・宇野勝次*

水原郷病院内科・薬剤科*

健康成人被検者5名にNY-198と ofloxacin (OFLX) を空腹時にそれぞれ200mgずつ内服させ、血清中、尿中濃度を HPLC で測定して比較した。平均血清中濃度のピークはNY-198 2.21, OFLX は 2.36 μ g/mlで、Cmax はそれぞれ2.30, 2.83 μ g/ml, Tmax は0.81および1.04時間、T $\frac{1}{2}$ β はNY-198 6.78, OFLX 5.49時間、AUC は14.12ならびに15.52 μ g \cdot h/mlであった。その際の12時間後までの平均尿中回収率はNY-198 62.5, OFLX 64.0%であった。以上の結果、NY-198の血中動態はOFLX に極めて類似して優れており、同等の臨床効果を期待しようと思われた。

NY-198を右足膿疱症1例、慢性気管支炎1例、急性腎盂腎炎5例に用い、全例に有効で、副作用、臨床検査値異常を認めなかった。

NY-198と ofloxacin (OFLX) は quinoline 系のピリドンカルボン酸系抗菌剤で、いずれも広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力をもっている。私どもはそれぞれ200mgを同一の健康成人被検者5名に内服させ、その際の体内動態を比較検討した。また、NY-198を7例の感染症患者に使用した。

I 対象と方法

1. 対象

対象は Table 1 に示した。実験の目的を説明し同意を得た健康成人男子被検者5名で、試験前に血液検査(赤血球数, Hb, Ht, 白血球数, 血液像), 血液生化学的検査(ビリルビン値, GOT, GPT, Al-P, LDH, LAP, γ -GTP, Ch-E, Na, K, Cl, Ca, P, BUN, S-Cr, Ccr, アミラーゼ, 総蛋白, 尿酸, TC, TG, β -LP), 検尿(蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣)を行ない、全例異常のないことを確認した。

2. 薬剤投与方法

被検者には前夜9時以降の食事を禁じ、翌朝7時頃にそれぞれ約200mlの水と共に内服させた。なお、各試験の間隔は1週間以上おいた。

3. 採血, 採尿法

採血は内服前, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間後に、採尿は内服前, 2, 4, 6, 8, 12時間後に行ない、血清を分離後、尿とともに測定まで-20°C以下に保管した。

4. 体内濃度測定法

OFLX は津村¹⁾の方法により、(株)スペシャル・レフ

Table 1. Summary of healthy male volunteers

Subjects	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)
1. I. O.	20	169.5	62.0
2. Y. S.	20	165.7	59.5
3. N. H.	20	181.5	65.0
4. M. K.	20	173.0	52.0
5. N. Y.	21	177.0	53.0
Mean \pm S. E.	20.2 \pm 0.2	173.3 \pm 2.5	58.3 \pm 2.3

ァレンス・ラボラトリーに依頼し、NY-198は桶崎²⁾の方法により北陸製薬株式会社中央研究所においてそれぞれ高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により測定した。

5. 薬動力学的解析

血清中濃度の実測値について北陸製薬中央研究所に依頼して、two-compartment open model を用いて薬動力学的パラメーターを算出した。

6. 臨床例

1986年7月から1987年3月の間に水原郷病院内科を受診した患者7例である。

II 成績

1. 血清中濃度

各薬剤の被検者ごとの測定値と平均値を Fig. 1 に示した。OFLX の血清中濃度のピークは0.5時間後が3例、

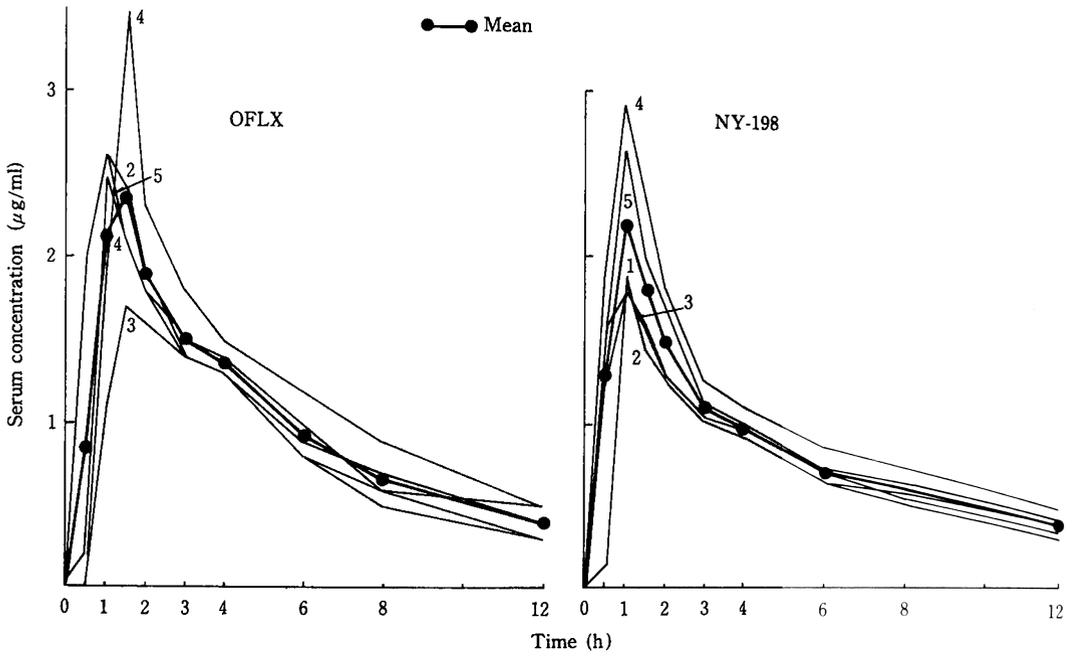


Fig. 1. Serum concentrations of OFLX and NY-198 after a single 200mg p. o. administration in fasting state by HPLC

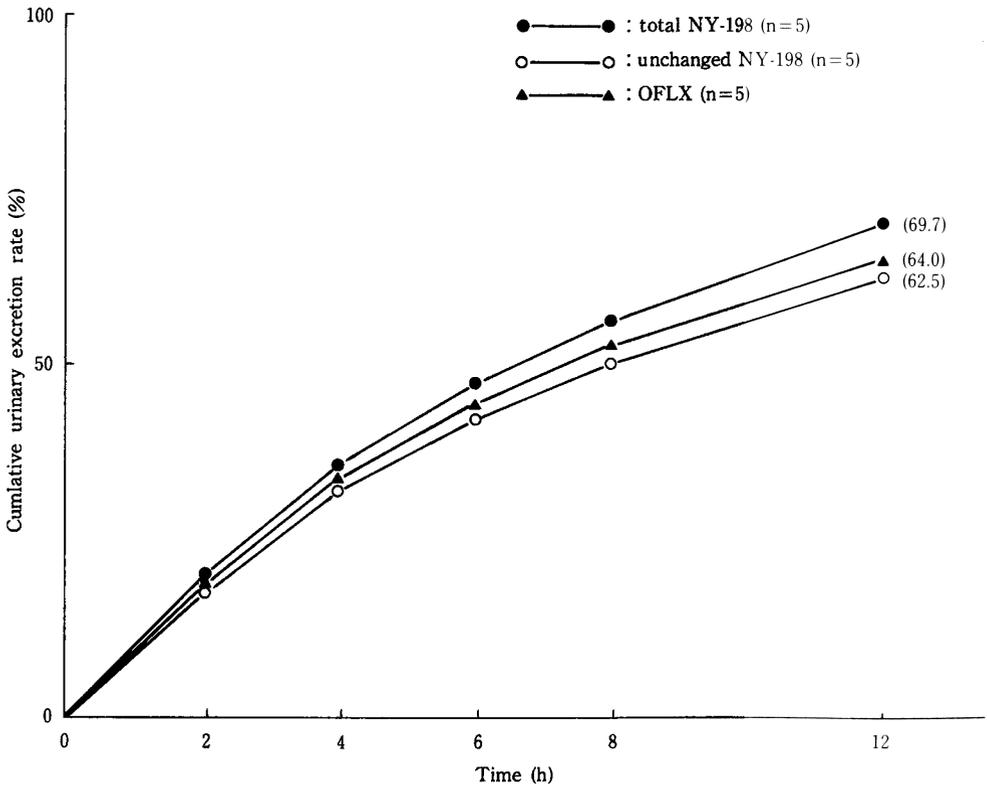


Fig. 2. Mean urinary excretion rate of OFLX and NY-198 after a single 200mg p. o. administration in fasting state by HPLC

Table 2. Mean urinary concentrations of OFLX, NY-198 and its metabolites after a single 200mg p.o. administration in fasting state by HPLC ($\mu\text{g/ml}$)

Time	OFLX	NY-198	M-II	M-III	M-IV	M-V	M-VI
0-2 h	575.18 \pm 52.41	529.68 \pm 162.95	64.48 \pm 19.87*	0.24 \pm 0.06*	0.11 \pm 0.03*	0.36 \pm 0.12*	0.24 \pm 0.07*
2-4 h	280.52 \pm 112.87	154.18 \pm 53.41	18.54 \pm 6.19	0.11 \pm 0.03	0.07 \pm 0.02	0.21 \pm 0.07	0.10 \pm 0.03
4-6 h	217.42 \pm 60.18	162.16 \pm 24.43	18.45 \pm 5.22	0.13 \pm 0.01	0.07 \pm 0.01	0.19 \pm 0.06	0.15 \pm 0.04
6-8 h	160.52 \pm 33.24	136.13 \pm 16.65	13.31 \pm 2.84	0.11 \pm 0.02	0.05 \pm 0.01	0.12 \pm 0.04	0.11 \pm 0.02
8-12 h	103.48 \pm 20.01	74.33 \pm 12.61	8.78 \pm 0.50	0.07 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	0.04 \pm 0.02	0.07 \pm 0.09

* μg equivalent of NY-198/ml

Table 3. Comparison of pharmacokinetic parameters (two-compartment open model)

Drug	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (h)	T _{1/2β} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	K _a (h ⁻¹)	HPLC assay method		
						α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	V _d (l/kg)
NY-198 200mg P. O. Fasting	2.30 \pm 0.23	0.81 \pm 0.03	6.78 \pm 0.43	14.12 \pm 1.14	6.89 \pm 0.93	1.11 \pm 0.93	0.104 \pm 0.007	2.40 \pm 0.09
OFLX 200mg P. O. Fasting	2.83 \pm 0.45	1.04 \pm 0.12	5.49 \pm 0.99	15.52 \pm 0.86	6.17 \pm 0.91	1.80 \pm 0.55	0.139 \pm 0.018	1.71 \pm 0.20

(Mean \pm S. E., n=5)

1時間後が2例で、1.7~3.5 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、12時間後でも0.3~0.5 $\mu\text{g/ml}$ 存在した。NY-198の空腹時内服後の吸収は良好で血清中濃度推移は OFLX に類似で、ピークは全例1時間後にあって、1.80~2.91 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、12時間後でも0.28~0.48 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 尿中回収

両剤の平均尿中回収率を Fig. 2 に示した。12時間後までの平均回収率は OFLX 64.0%、NY-198 62.5%で、ほぼ等しかった。

12時間後まで2時間ごとに測定した両剤の平均尿中濃度を Table 2 に示したが、個々の値は OFLX は60.9~880.3 $\mu\text{g/ml}$ 、NY-198では53.2~1066.9 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。NY-198は体内で代謝をうけて、M II, M III, M IV, M V, M VIの代謝物を生ずるが、Table 2 に示したように尿中には M II が全排泄の10%強を占めるほか、その他の代謝成分は極めて微量で、尿中回収物のほとんど全量が NY-198 と M II であった。

3. 薬動学的解析

Table 3 に両薬剤の血清中濃度から求めた薬動学的パラメーターの平均値を示した。C_{max} は OFLX が 2.83 $\mu\text{g/ml}$ で、NY-198の2.30 $\mu\text{g/ml}$ より大きく、一方、

T_{max} は OFLX の1.04時間に対して NY-198は0.81時間で吸収が速く、T_{1/2 β} は OFLX の5.49時間よりも NY-198の6.78時間の方が長かったが、AUC は OFLX の15.52 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ の方が NY-198の14.12 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ よりも少し大であった。しかし、NY-198の吸収、排泄はこれまでに開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤の中では OFLX に最も類似しており、優れていた。

右足膿疱症1例、慢性気管支炎1例、急性腎盂腎炎5例に NY-198を1日量200mg 1例、300mg 5例、400mg 1例、5ないし10日間で内服させ、Table 4 に示したように全例に有効であった。5例から分離された *Staphylococcus aureus* 1株、*Escherichia coli* 4株は NY-198に感受性であった。Table 5 に示したように臨床的な副作用、臨床検査値異常は認めなかった。

III 考 察

ピリドンカルボン酸系抗菌剤は6位にフッ素を導入した norfloxacin (NFLX) が出現し、グラム陰性菌に対する抗菌力が著しく強化され、その後 quinoline 環、あるいは naphthyridine 環の6位にフッ素を有する、new quinolone 剤が相次いで合成され、OFLX、enoxacin

Table 4. Clinical results of NY-198 treatment

Case	Sex Age	Clinical diagnosis underlying disease	Causative organism	MIC of NY-198 ($\mu\text{g/ml}$)	Administration of NY-198		Clinical effect	Bacteriological effect	
					Daily dose ($\text{mg} \times \text{times}$)	Duration (Days)			
1. M. T.	F 28	Pustule of R. foot	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	0.78 6.25	200 \times 2	5	2.0	Good	Unknown
2. T. S.	M 74	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)			100 \times 3	7	2.1	Good	Unknown
3. T. S.	F 31	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.05	100 \times 3	5	1.5	Good	Eradicated
4. T. W.	F 74	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.05	100 \times 3	10	3.0	Good	Eradicated
5. Y. T.	F 42	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>		100 \times 3	7	2.1	Good	Eradicated
6. H. W.	M 41	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.10	100 \times 3	8	2.4	Good	Eradicated
7. S. H.	F 26	Acute pyelonephritis			100 \times 2	7	1.4	Good	Unknown

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with NY-198

Case	RBC $\times 10^4$		Hb		WBC		Eosino %		GOT		GPT		AI-P (IU)		BUN		S-Cr	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. M. T.	376	377	11.4	11.4	12400	5500			15	17	11	12	117	105	17	17	0.63	0.51
2. T. S.	468	413	13.8	12.5	5400	4400			16	15	7	4	201	171				
3. T. S.	413	389	12.5	11.4	8100	4200	0	0	12	12	7	11	123	135	9		0.56	
4. T. W.	442	366	13.6	11.3	13900	3700	0	1	39	18	33	28	146	139	23	10	0.60	0.54
5. Y. T.	372	352	11.7	10.6	7800	5100			20	25	18	19	162	124	16	16	0.48	
6. H. W.	385	390	12.4	12.3	9900	5900	0	2	64	25	52	38	457	352	9	13	0.73	0.68
7. S. H.	368	370	11.5	11.8	13600	4400	0	0	15	23	10	22	103	101	19	16	0.62	0.58

(ENX), ciprofloxacin (CPFX) について6位の外に8位にもフッ素を有する NY-198が開発された。本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は先発の同系薬剤とほぼ等しく、体内動態の優劣が new quinolone 剤間の臨床効果を左右する大きな要因になると思われた。そこで、これまでの文献的考察により体内動態が最も優れている OFLX を対照薬として健康成人被検者における空腹時内服の吸収排泄について両剤を比較した。

NY-198の空腹時の吸収は良好、速やかで実測した血清中濃度のピークは全例1時間後にあり、Tmaxは 0.81 ± 0.03 時間でOFLXの 1.04 ± 0.12 時間よりも速く、且つばらつきが少なく、Cmaxも 2.30 ± 0.23 時間でOFLXの 2.83 ± 0.45 時間には及ばないがばらつきが少なく、 $T_{1/2\beta}$ は 6.78 ± 0.43 時間でOFLXの 5.49 ± 0.99 時間よりも長く、AUCは $14.12 \pm 1.14 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ でOFLXの $15.52 \pm 0.86 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ に接近した値であった。12時間後までの尿中回収率は62.5%と64.0%で両剤は等しかった。以上の成績から NY-198と OFLX の吸収、排泄は極めて近似で、NFLX³⁾、ENX⁴⁾、CPFX^{5,6)}よりは明らかに優れており、NY-198は OFLX と同等の臨床

効果を期待しうと思われた。

文 献

- 1) 津村光義, 佐藤敬喜, 采猛, 立沢晴男: DL-8280の体内動態, 第1報 Bioassay法と HPLC法によるイヌとサルにおける吸収, 排泄の比較. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1179~1184, 1984
- 2) 桶崎英一, 他: NY-198の体内動態II—HPLC法と Bioassay法によるイヌにおける吸収, 排泄—。 *Chemotherapy* 36 (S-2): 138~143, 1988
- 3) 斉藤篤, 他: DL-8280にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 32 (S-1): 225~238, 1984
- 4) 柴孝也, 他: AT-2266に関する臨床的研究。 *Chemotherapy* 32 (S-3): 406~416, 1984
- 5) 柴孝也, 他: BAYo9867 (Ciprofloxacin) にかんする臨床的研究。 *Chemotherapy* 33 (S-7): 305~315, 1985
- 6) 川島尚志, 他: 尿路感染症に対する BAYo9867 (Ciprofloxacin)の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 33 (S-7): 787~802, 1985

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES ON NY-198

FUSANOSUKE YAMASAKU, YASUTOSHI SUZUKI and KATSUJI UNO*

Department of Internal Medicine and Pharmacy*, Suibarago Hospital, Kitakanbara, Niigata

In a comparative study, we determined serum and urinary levels of NY-198 and ofloxacin by high performance liquid chromatography in five healthy volunteers given a single oral dose of 200mg in the fasting state. Mean peak serum levels were $2.21 \mu\text{g/ml}$ for NY-198 and $2.36 \mu\text{g/ml}$ for ofloxacin. Cmax's were 2.30 and $2.83 \mu\text{g/ml}$, Tmax's 0.81 and 1.04 h, $T_{1/2\beta}$ 6.78 and 5.49 h, AUC's were 14.12 and $15.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, respectively. The 12-h urinary excretion rate was 62.5% for NY-198 and 64.0% for ofloxacin. Pharmacokinetic properties of both drugs were so similar that we expect NY-198 to be nearly equal to ofloxacin in clinical efficacy. NY-198 produced good clinical effect and bacteriological response in six patients with soft tissue, respiratory or urinary tract infection.