

NY-198の高齢者における体内動態と臨床的検討

片山直之・西川政勝・白川 茂

三重大学医学部第二内科

南 信行

三重大学医学部附属病院輸血部

NY-198の体内動態を高齢者を中心に血中濃度と尿中濃度にて検討し、さらに内科的感染症に対する有効性についても検討を加えた。血中濃度は、重篤な肝機能障害及び腎機能障害のない平均年齢75.9歳の患者19例を、尿中濃度は、平均年齢72.6歳の患者10例を対象とした。朝食後にNY-198を200mg経口投与し、血中濃度はtwo compartment open modelにより解析した。最高血中濃度(C_{max})は2.49 μ g/ml、最高血中濃度に達する時間(T_{max})は3.38時間、 β 相の血中半減期(T_{1/2})は13.08時間、血中濃度曲線下面積(AUC)は28.56 μ g \cdot h/mlであった。これらのことから、高齢者の体内動態における本剤の安全性が確認され、臨床的には1回200mg 1日2回の経口投与が基準であり、その抗菌力からみると、通常の感染症では1回100mg 1日2~3回投与でも十分な臨床効果が期待できると思われた。尿中排泄において24時間の累積排泄率が71.3%と良好であったことは、本剤の高齢者における安全性を示している。臨床的検討では5例の高齢者を含めた11例の感染症に対して本剤を投与し、高齢者の5例を含めた10例で著効あるいは有効であった。以上のことから、本剤は高齢者においても新しい抗菌剤としてその臨床的有用性が期待される。

近年、経口抗菌剤の開発は目覚ましく、なかでもニューキノロン薬は、グラム陽性菌から陰性菌にわたる広域な抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を有しているためその有用性が高く評価されている。NY-198は北陸製薬と塩野義製薬により開発された、ピリドンカルボン酸骨格の1位にエチル基、6位、8位にフッ素原子、7位に3-メチルピペラジノ基を有するピリドンカルボン酸系のニューキノロン薬の1つであり、種々薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有し、その各種感染症においての有用性、安全性が得られつつある¹⁾。

一方、高齢化社会を迎えて、抗菌剤も含めあらゆる薬剤の安全性は、成人だけでなく高齢者に対しても確立されなければならない。本稿では、高齢者を中心にNY-198の体内動態を血中濃度と尿中濃度を用いて検討するとともに、その内科領域の感染症に対する臨床的検討も行なった。

I 材料と方法

1. NY-198の体内動態

血中濃度は、同意を得た後、重篤な肝機能障害及び腎機能障害のない年齢63~90歳(平均75.9歳)、体重30~63kg(平均41.2kg)の患者19例(男5例、女14例)を対象とした。午前9時、朝食後にNY-198を200mg経口投与

し、投与前、投与後30分、1、2、3、4、6、8、12、24時間後に採血し、血清中の濃度を測定し、two compartment open modelにより解析した。尿中濃度も同様に、年齢55~82歳(平均72.6歳)、体重35~62kg(平均47.9kg)の患者10例(男5例、女5例)を対象とした。投与直前に排尿の後、投与後2、4、6、8、12、24時間後に採尿し、その濃度を測定した。薬剤濃度の測定はAgar-Well法(寒天穿孔法)にて行なった。検定菌は*Escherichia coli* NIHJ JC-2株を用い、培地はミューラーヒントン寒天培地(Difco, pH7.0)を用いた。標準溶液は、血中濃度測定ではコンセーラ(日水)、尿中濃度測定では1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)を用いた。

2. 症例

呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした。NY-198の投与方法は、1回量200mgとし、1日3回の食後投与を原則とした。投与期間は症状により適宜変更し、5日から14日間であった。NY-198投与前後に、呼吸器感染症では喀痰あるいは咽頭粘液、尿路感染症では尿の細菌培養を施行し、起炎菌の検索を行なった。臨床的効果判定基準は、自覚所見、臨床検査所見に基づき、投与開始後3日以内に症状の著名な改善をみられたものを著効(excellent)、7日以内にみられたものを有効(good)、症状の改善をみとめるものの著効、有効基準に

Table 1. Serum levels of NY-189 after a single oral administration to elderly patients (200mg)

Case No.	Sex	Age	B.W.	Serum level ($\mu\text{g/ml}$) (h)									
				0	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24
1	F	82	38	0	1.04	3.12	4.01	3.41	2.54	2.51	2.05	1.39	0.68
2	F	76	38	0	0.13	0.36	2.11	2.32	2.32	2.00	1.34	0.97	0.34
3	F	90	33	0	0.06	0.70	3.75	5.11	3.50	3.24	2.27	1.60	0.76
4	F	90	46	0	0.01	0.03	0.49	2.02	1.52	1.27	0.80	0.52	0.17
5	F	66	39	0	1.15	1.36	—	2.21	2.17	1.77	1.08	0.61	0.20
6	M	75	37	0	1.26	1.69	2.81	3.29	3.29	2.38	2.24	1.59	0.43
7	F	72	48	0	<0.01	<0.01	0.26	1.63	2.39	—	1.19	0.70	0.22
8	M	71	63	0	0.31	1.25	2.01	2.09	1.91	1.26	0.94	0.51	0.16
9	F	75	44	0	0	0.02	0.67	3.08	2.49	1.96	1.43	0.97	0.45
10	M	65	35	0	<0.01	0.65	1.19	2.24	2.55	2.51	2.10	1.30	0.38
11	F	76	31	0	0.18	0.55	1.16	3.89	2.97	2.38	1.55	0.69	0.17
12	F	68	42	0	<0.01	0.26	1.83	2.61	2.45	1.91	1.51	0.97	0.49
13	F	77	39	0	0.20	1.29	2.05	2.35	2.26	1.32	1.11	0.70	0.25
14	M	72	59	0	0.11	0.74	1.26	1.49	1.40	1.20	1.02	0.69	0.43
15	F	84	43	0	0	4.77	4.86	4.06	2.93	2.45	1.91	1.30	0.47
16	F	63	33	0	0.02	0.34	0.61	2.15	2.03	1.72	1.00	0.50	0.17
17	M	79	50	0	0.10	0.62	2.82	2.55	2.03	1.45	1.08	0.57	0.19
18	F	84	35	0	0.02	0.49	2.38	4.00	3.21	2.82	2.36	1.60	0.69
19	F	77	30	0	0.14	0.96	2.63	4.35	3.92	3.27	2.62	1.50	0.51
Mean		75.9	41.2	0	0.25	1.01	2.05	2.89	2.52	2.08	1.56	0.98	0.38
\pm S.E.					0.09	0.27	0.30	0.23	0.15	0.16	0.13	0.09	0.04

Table 2. Pharmacokinetic parameters of NY-198 (Two compartment open model)

Case (n=19)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (h)	T 1/2 (α) (h)	T 1/2 (β) (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Mean	2.49	3.38	2.52	13.08	28.56
\pm S.E.	0.60	0.82	0.61	3.17	6.93

該当しないものをやや有効 (fair), 症状の改善傾向がみられないか, または増悪したものを無効 (poor) とし, 種々の原因により判定困難な場合および, 副作用により中止せざるを得ない場合を不明 (unevaluable) とした。細菌学的効果は, 菌の消長を中心に観察し, 消失 (eradicated), 減少 (decreased), 不変 (persisted), 菌交代 (exchanged), 不明 (unknown) の5段階にて

評価した。

II 結 果

1. 体内動態

各例の血中濃度の推移を Table 1 に示し, これらの平均を Fig. 1 に示した。血中濃度は1時間後 $1.01 \pm 0.27 \mu\text{g/ml}$, 2時間後 $2.05 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$, 3時間後 $2.89 \pm$

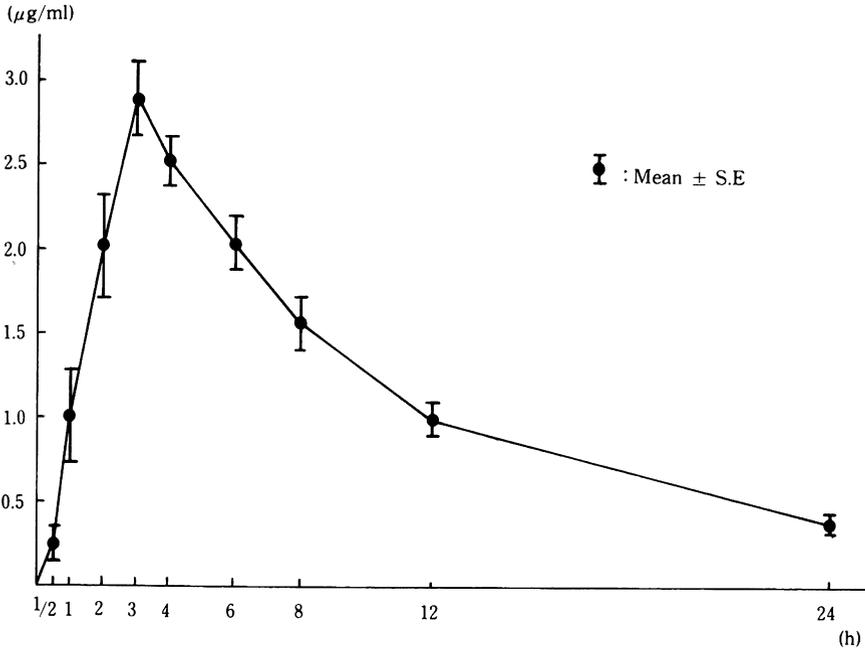


Fig. 1. Serum level of NY-198 after a single oral administration to elderly patients (200mg, n=19)

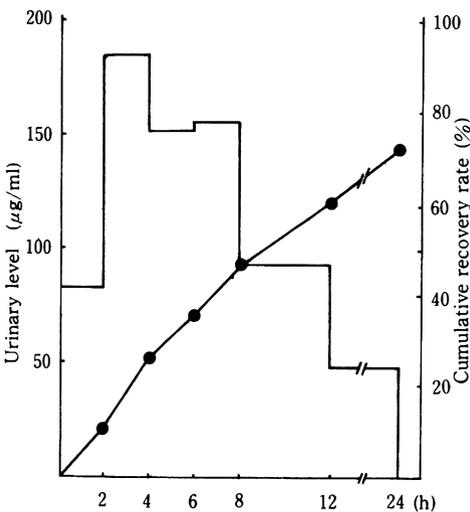


Fig. 2. Urinary excretion of NY-198 after a single oral administration to elderly patients (200mg, n=10)

0.23 µg/ml と peak 値を示し、その後 4 時間後 2.52 ± 0.15 µg/ml, 8 時間後 1.56 ± 0.13 µg/ml, 12 時間後 0.98 ± 0.09 µg/ml, 24 時間後 0.38 ± 0.04 µg/ml と漸減した。これらの成績からの薬動学的パラメーター (two compartment open model) では、最高血中濃度 (Cmax)

は 2.49 µg/ml, 最高血中濃度に達する時間 (Tmax) は 3.38 時間, β 相の血中半減期 (T_{1/2}) は 13.08 時間, 血中濃度曲線下面積 (AUC) は 28.56 µg · h/ml であった (Table 2)。尿中への排泄は、投与後 2 ~ 4 時間でピークに達し、投与後 24 時間までの尿中累積排泄率は 71.3% であった (Fig. 2)。

2. 臨床効果 (Table 3)

年齢は 31 歳から 77 歳で、65 歳以上の高齢者が 5 例含まれており、性別は、男 6 例、女 5 例の計 11 例である。感染症診断名は、急性気管支炎 2 例、急性咽頭周囲膿瘍 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、急性咽頭炎 3 例、急性膀胱炎 2 例、慢性膀胱炎 1 例である。基礎疾患を有していた症例が 5 例含まれているが、いずれもその病態は軽症あるいは寛解中であった。11 例に対する NY-198 の臨床効果は著効が 3 例、有効が 7 例、やや有効が 1 例であった。細菌学的効果は、菌消失が 7 例、減少が 1 例、不明が 3 例であった。不明の 3 例はいずれも有効例であり、投与終了後の細菌学的検査を施行できなかった症例である。1 例は細菌学的効果は消失であったが、尿検査所見の改善が不十分であったため、やや有効とした。自覚症状、臨床検査値において副作用は全例で認められなかった。

Table 3. Clinical summary of NY-198 treatment

Case No.	Age/Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily Dose (mg×days)	Isolated organism	Effect		Side-effects
					Clinical	Bacteriological	
1	70/F	Acute bronchitis (Myelofibrosis)	600×7 300×7	<i>Streptococcus</i>	Good	Decreased	(-)
2	51/F	Acute peripharyngeal abscess	600×7 300×3	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	(-)
3	74/M	Acute exacerbation of chronic bronchitis	600×14	<i>Streptococcus</i>	Good	Unknown	(-)
4	72/M	Acute cystitis (cerebral bleeding)	600×10	<i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	(-)
5	77/M	Acute cystitis (Benign prostatic hypertrophy)	600×7	<i>E. coli</i>	Excellent	Eradicated	(-)
6	50/F	Chronic cystitis (Parkinson's disease)	600×7	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i>	Fair	Eradicated	(-)
7	38/M	Acute bronchitis	600×6	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i>	Excellent	Eradicated	(-)
8	77/F	Acute exacerbation of chronic bronchitis	600×6	<i>S. sanguis</i>	Excellent	Eradicated	(-)
9	31/M	Acute pharyngitis (Aplastic anemia)	600×5	<i>Streptococcus</i>	Good	Unknown	(-)
10	41/M	Acute pharyngitis	600×7	<i>Streptococcus</i>	Good	Unknown	(-)
11	33/F	Acute pharyngitis	600×6	<i>Streptococcus</i> <i>S. aureus</i>	Good	Eradicated	(-)

III 考 察

高齢者の薬物療法では成人と異なり、加齢に伴う諸臓器の機能低下のため薬剤の代謝および排泄の遅延²⁾により副作用が現れやすいと考えられており、高齢者に対する薬用量³⁾は十分に考慮されなければならない。今回、我々は高齢者19例に NY-198 200mgを単回投与し血中濃度および尿中排泄を24時間経時的に観察した。血中濃度は投与後3時間でピーク値2.89 μ g/mlに達し、その後漸減し、8時間で1.56 μ g/ml、12時間で0.98 μ g/mlであった。一方、健常成人での本剤の血中濃度に関しては、two compartment open modelにより充分な解析が行なわれており、軽食摂取後のCmaxは1.57 μ g/ml、Tmaxは2.1時間、T_{1/2}(β 相)は8.31時間で、AUCは12.63 μ g·h/mlである。これらと今回検討した高齢者における血中濃度とを比較すると、Cmaxは0.9 μ g/ml高く、Tmaxは1.3時間延長、T_{1/2}(β 相)は4.8時間延長、AUCは2倍以上であった。すなわち、本剤は高齢者における吸収低下はないと思われ、Cmaxはむしろ健常成人より高値を示した。Cmaxの高値は今回対象とした高齢者の平

均体重が41.2kgと健常成人に比べ低値であったことに起因すると考えられる。尿中排泄においては、排泄の遅延が認められたものの、24時間の累積排泄率が71.3%と良好であったことは、高齢者における安全性の指標となりうると考えられた。これらのことから、NY-198は高齢者においては1回200mg 1日2回の経口投与が基準であり、その抗菌力からみると、通常の感染症では1回100mg 1日2~3回投与でも充分な臨床効果が期待できると思われた。

これらの体内動態を踏まえて5例の高齢者を含めた11例の感染症に対して本剤を1回100mgあるいは200mg、1日3回投与した。その成績は高齢者の5例も含めた10例で著効あるいは有効であった。他の1例はやや有効であったが、本例は慢性膀胱炎の症例で、完全な尿所見の改善が得られなかったものの、細菌は消失し、臨床的には有用であると考えられた。さらに、全例において副作用が認められなかったことも考慮すると、本剤は新しい抗菌剤としてその臨床的有用性が期待される。

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) 勝沼英宇: 老人の薬物療法. 日本老年医学会雑誌 19 (2): 110, 1982
- 3) 吉川政己, 海老沼 広: 老年者薬物療法の問題点. Geriat. Med. 23 (1): 5, 1985

BIOKINETICS OF NY-198 IN ELDERLY PERSONS AND
ITS CLINICAL EFFECTIVENESS

NAOYUKI KATAYAMA, MASAKATSU NISHIKAWA and SHIGERU SHIRAKAWA

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mie University, Tsu

NOBUYUKI MINAMI

Blood Transfusion Service, Faculty of Medicine, Mie University, Tsu

We investigated the biokinetics of NY-198, mainly in elderly persons, determining blood and urine concentrations. We also examined its efficacy against internal infections.

Blood was collected from 19 patients without serious hepatic or renal dysfunction, whose mean age was 75.9 years. Urine was taken from 10 patients whose mean age was 72.6 years. NY-198 (200mg) was orally administered after breakfast and its blood concentration was analyzed by a two-compartment open model.

The maximum blood concentration (C_{max}) was $2.49\mu\text{g/ml}$, the time until C_{max} (T_{max}) 3.38h, the half-life in the blood ($T_{1/2}$) 13.08 h, and the area under the blood concentration curve (AUC) $28.56\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. These results indicate that NY-198 has a potent antibacterial effect in elderly patients when administered twice daily at 200 mg. We also expect that even 100mg two or three times a day will produce a good effect against common clinical infections.

The good urinary excretion of NY-198 (a 24-h cumulative excretion rate of 71.3%) suggests safety and utility in urinary tract infections.

A clinical study in which NY-198 was administered to 11 patients with infections, including 5 elderly persons, yielded excellent or good results in 10 patients, including the 5 elderly ones. These results suggest that NY-198 may find clinical use as a new antibacterial agent for elderly patients.