

NY-198の基礎的、臨床的検討

澤江義郎・熊谷幸雄・石丸敏之

高木宏治・仁保喜之

九州大学第一内科，医療技術短大部

新しく開発されたピリドンカルボン酸系経口抗菌薬である NY-198 について、基礎的、臨床的検討を行なった。

1. 臨床分離菌に対する NY-198 の抗菌力を MIC₈₀ でみると、*Staphylococcus aureus* 0.78, *Enterococcus faecalis* 6.25, *Streptococcus pneumoniae* 50, *Escherichia coli* 0.39, *Klebsiella pneumoniae* 0.78, *Enterobacter cloacae* 1.56, *Enterobacter aerogenes* 0.39, *Serratia marcescens* 1.56, *Proteus mirabilis* 3.13, *Proteus vulgaris* 0.20, *Citrobacter* spp. 0.78, *Pseudomonas aeruginosa* 6.25, その他の *Pseudomonas* spp. 6.25 μg/ml であった。これらの抗菌力は ofloxacin (OFLX) よりも 1 段階、norfloxacin (NFLX) よりもやや劣るが、enoxacin (ENX) とは同等で、pipemidic acid (PPA) よりもはるかに優れたものであった。

2. 健康成人男子 3 名が NY-198 の 200mg を空腹時に内服したときの血清中 NY-198 濃度は平均値で内服 1.5 時間後に 1.43 μg/ml の最高値が得られ、T_{1/2} (β) が 5.72 時間、AUC が 11.17 μg·h/ml であった。このときの 12 時間後までの平均累積尿中排泄率は 58.6% であった。

3. 肺炎 3 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 4 例、慢性気管支炎 2 例、急性扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 4 例、急性膀胱炎 2 例、慢性腎盂腎炎 1 例の計 18 例に NY-198 を 1 日 0.3~0.6g, 3~67 日間使用し、著効 5 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 3 例、有効率 72.2% であった。副作用として口内炎が 1 例に認められ、好酸球増加が 1 例にみられた。

新しく開発されたピリドンカルボン酸系の経口抗菌薬である NY-198 は Fig. 1 に示すような構造のものであり、6 位と 8 位に 2 つのフッ素原子が付き、1 位にエチル基、7 位にメチルピペラジン基を有するものである。その抗菌スペクトルはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く、しかも、殺菌的で強力な抗菌活性があるといわれている¹⁾。また、経口投与により良好な血中濃度が得られ、その半減期は 6~8 時間と長く、組織移行も良好で、しかも尿中に 80% 近くが未変化体のまま排泄されるといわれている¹⁾。

われわれは NY-198 の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに、健康成人に内服させたときの血清中濃度推移および尿中排泄状況を測定した。同時に、NY-198 を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。

I 材料および方法

1. 臨床分離菌株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から、主として昭和 60 年 1 月から昭和 62 年 4 月までの間に分離さ

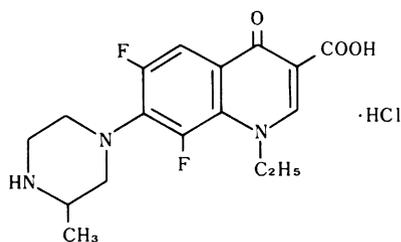


Fig. 1. Chemical structure of NY-198

れた菌株から、*Staphylococcus aureus* 51 株、*Enterococcus faecalis* 48 株、*Streptococcus pneumoniae* 8 株、*Escherichia coli* 49 株、*Klebsiella pneumoniae* 49 株、*Enterobacter cloacae* 25 株、*Enterobacter aerogenes* 13 株、*Serratia marcescens* 28 株、*Proteus mirabilis* 18 株、*Proteus vulgaris* 16 株、*Morganella morganii* 2 株、*Citrobacter* spp. 27 株、*Salmonella typhi* 3 株、*Salmonella paratyphi* B 1 株、B 群 *Salmonella* 1 株、*Shigella flexneri* 2 株、*Shigella sonnei* 1 株、*Aeromonas* sp. 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 48 株、

Table 1. Background of healthy volunteers

Case	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Body surface (m ²)
M. O.	40	M	171	58	1.67
M. S.	37	M	170	75	1.86
J. K.	33	M	166	62	1.68
Mean	36.7		169.0	65.0	1.74
± S. E.	±2.03		±1.53	±5.13	±0.06

Pseudomonas putida 1株, *Pseudomonas cepacia* 4株, *Pseudomonas maltophilia* 5株, ブドウ糖非発酵菌1株の計402株について, 日本化学療法学会標準法に準じてNY-198および対照薬としてのnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), pipemidic acid (PPA)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。なお, 測定培地にはミューラーヒントン寒天培地(BBL)を使用し, 接種菌液は感受性測定用パイオン(日水)による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩液で100倍に希釈したもの(Inoculum size: 10⁸ cells/mlと表示)を用いた。しかし, *S. pneumoniae*の場合には測定培地に馬脱線維血を5%に添加し, 接種菌液にはブレイン・ハートインフュージョン・パイオン(栄研)による培養原液(Inoculum size: 10⁸ cells/mlと表示)を用いた。

2. 血清中および尿中NY-198濃度と尿中排泄率測定

Table 1に示すような本試験参加の同意を得た33歳から40歳の健康成人男子3名に早朝空腹時にNY-198の200mg (100mgカプセル×2)を内服させ, 内服前, 内服後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に約5mlを採血し, 凝固したのち血清を分離した。同時に, 内服前に完全に排尿させ, その一部を採取するとともに, 内服後8時間後までは2時間毎に, さらに12時間後に排尿させ, その尿量を測定したのち, 一部を採取した。これらの血清および尿はNY-198濃度測定時まで-20°Cに保存した。

血清中および尿中NY-198濃度測定は生物学的定量法と化学的定量法(HPLC法)とを併用した。これらの測定法は北陸製薬中央研究所で確定された方法¹⁾によった。とくに, HPLC法ではNY-198の代謝物の有無を調査した。

得られた血清中NY-198濃度の経時的推移について, two compartment open modelによる薬動学的パラメーターを非線形最小二乗法により算出した。

3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連病院内科にて昭和61年9月から昭和62年8月までの間に加療された外来およ

び入院患者の呼吸器感染症15例, 尿路感染症3例の計18例にNY-198を使用した。

NY-198の使用法, 用量は, 原則として1回100mgないし200mgを1日2回あるいは3回, 食後30~60分に内服させた。投与期間は原則として3日以上, 14日以内としたが, 慢性例では30日以上長期間使用することもあった。

臨床効果の判定は自覚症状の改善と胸部X線写真や尿所見や炎症局所所見の改善, 起炎菌の消長, 臨床検査値の正常化などによった。すなわち, 自覚症状が消失し, 炎症局所所見の改善, 起炎菌の消失, 白血球増加の正常化, CRPの陰性化, 赤沈値の正常化などが認められたとき「有効」とし, とくに1週間以内に有効であったとき「著効」とした。自覚症状や炎症局所所見のある程度の改善はみられたが, 起炎菌が残存したり, 臨床検査値の完全な正常化が認められなかったとき「やや有効」とした。これらの自覚症状の改善, 炎症局所所見や臨床検査値の正常化が認められなかったとき「無効」とした。

細菌学的効果の判定は起炎菌の消長を可能な限り追及し, その消長により「菌消失」, 「菌減少」, 「菌残存」, 「菌交代」, 「不明」と判定した。

副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し, その変化の有無を観察した。

II 成績

1. 臨床分離菌に対するNY-198の抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株についてNY-198のMICを測定するとともに, 同時に測定したNFLX, OFLX, ENX, PPAのMICと比較した。

S. aureus 51株では, Fig. 2のように, NY-198は100 μg/ml以上の1株を除くとすべて0.39~1.56 μg/mlにあ

Table 2. Susceptibility of *S. pneumoniae* (8 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

Drug	Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml (μg/ml)								
	MIC ≤0.05	0.20	0.78	3.13	12.5	50	>100		
NY-198	0.10	0.39	1.56	6.25	25	100	4 (50.0)	3 (87.5) (100)	
NFLX					1	1	4	2 (12.5) (25.0) (75.0) (100)	
OFLX				1	3	4		(12.5) (50.0) (100)	
ENX				1	2	3	1	1 (12.5) (37.5) (75.0) (87.5) (100)	
PPA				1				1 (12.5)	6 (25.0) (100)

(): cumulative percent

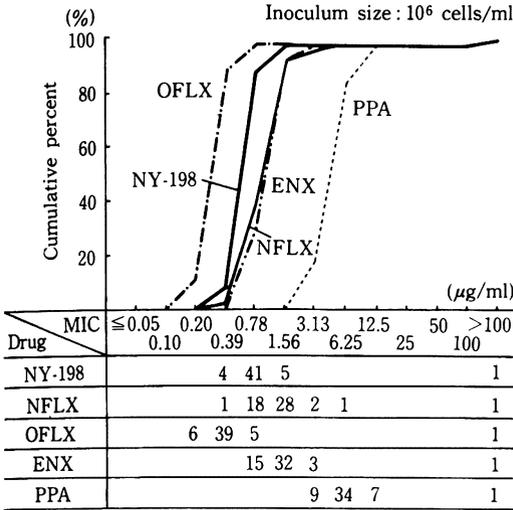


Fig. 2. Susceptibility of *S. aureus* (51 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

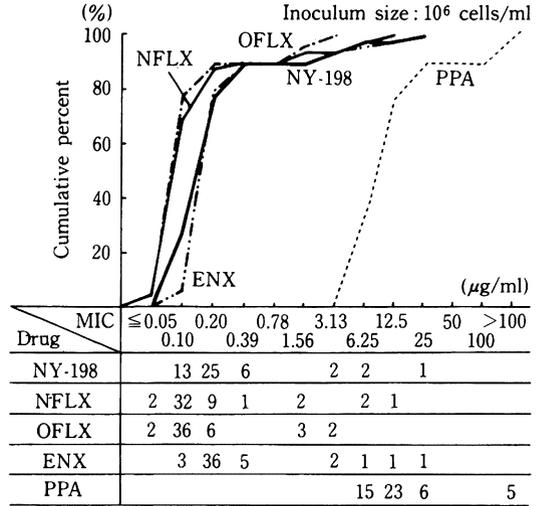


Fig. 4. Susceptibility of *E. coli* (49 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

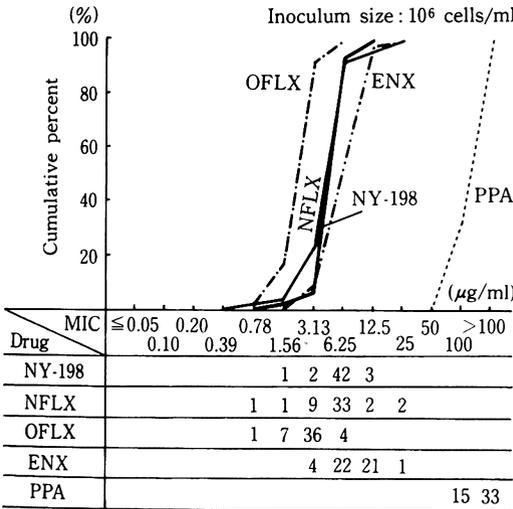


Fig. 3. Susceptibility of *E. faecalis* (48 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

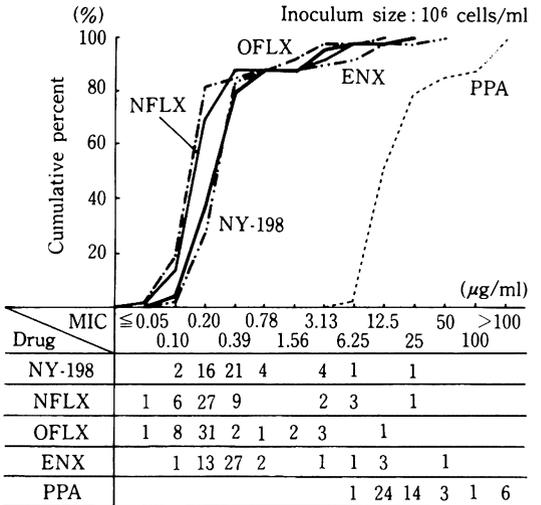


Fig. 5. Susceptibility of *K. pneumoniae* (49 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

り、その大部分が0.78µg/mlであった。これは OFLX に 1段階劣るものの、NFLX, ENX よりも 1段階近く、PPA より 3段階優れた抗菌力であった。

E. faecalis 48株では、Fig. 3のように、NY-198はすべて1.56~12.5µg/mlであり、その大部分が6.25µg/mlであった。これは OFLX に 1段階劣るもののNFLX とはほぼ同等で、ENX よりやや優れ、PPA よりも 4段階以上優れた抗菌力であった。

S. pneumoniae 8株では、Table 2のように、NY-

198は半数が12.5µg/mlで、残りは50µg/mlと100µg/mlと劣っていた。これは OFLX より 2~3段階劣り、ENX にもやや劣るものの、NFLX よりやや優れ、PPA よりも 4段階近く優れた抗菌力であった。

E. coli 49株では、Fig. 4のように、NY-198はすべて25µg/ml以下で、0.10~0.20µg/mlが38株、78%と多く、0.39µg/mlまで加えると90%となり、優れた抗菌力であった。しかし、3.13~6.25µg/mlに4株、25µg/mlが1株と MIC のやや大きい株が10%に認められた。こ

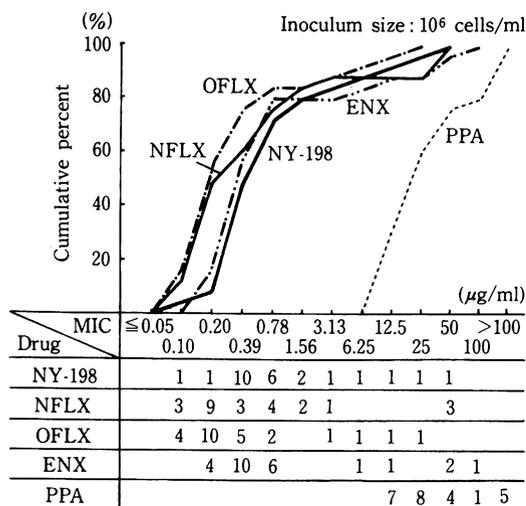


Fig. 6. Susceptibility of *E. cloacae* (25 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

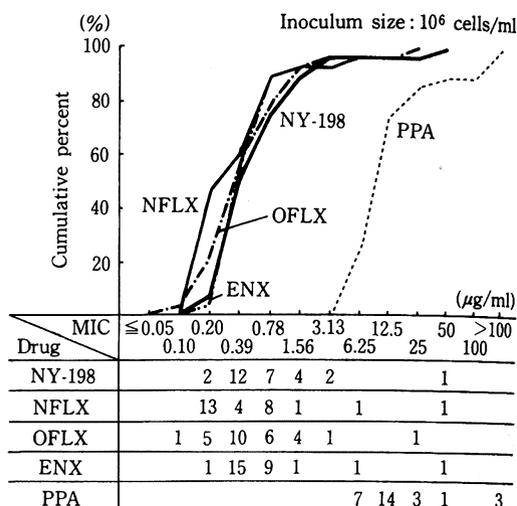


Fig. 8. Susceptibility of *S. marcescens* (28 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

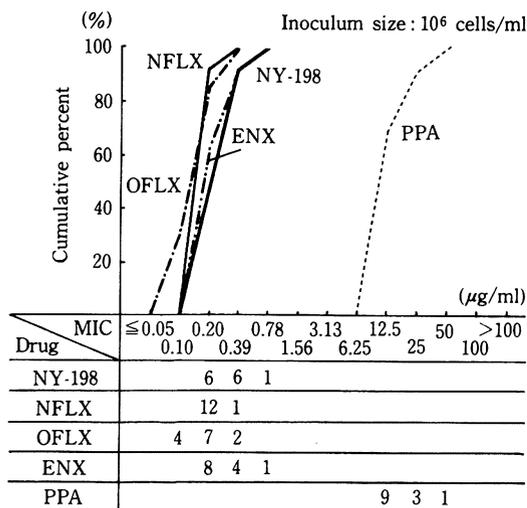


Fig. 7. Susceptibility of *E. aerogenes* (13 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

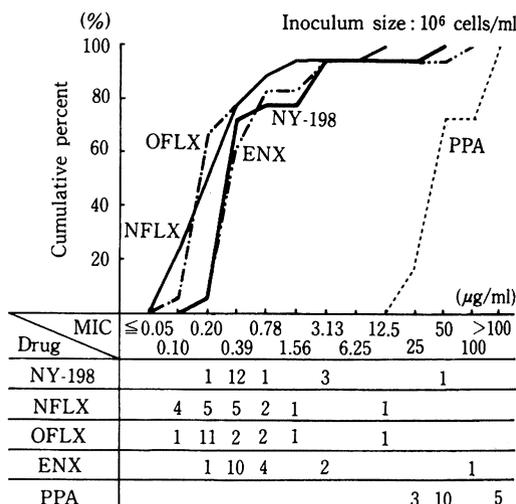


Fig. 9. Susceptibility of *P. mirabilis* (18 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

れは OFLX, NFLX より 1 段階劣るものの, ENX と大差なく, PPA より 6 段階近く優れていた。

K. pneumoniae 49 株では, Fig. 5 のように, NY-198 はすべて 25 µg/ml 以下で, 大部分が 0.20~0.39 µg/ml であり, 0.78 µg/ml 以下が 88% と優れていたが, *E. coli* と同様に残りは 3.13 µg/ml ないしそれ以上のやや大きい MIC であった。これは OFLX や NFLX より 1 段階劣るものの, ENX とほぼ等しく, PPA より 6 段階優れた

抗菌力であった。

E. cloacae 25 株では, Fig. 6 のように, NY-198 は 0.10~50 µg/ml に幅広く分布したが, 0.39~0.78 µg/ml が 16 株, 64% と半数以上を占め, 1.56 µg/ml 以下が 80% であった。これは OFLX, NFLX より 1 段階劣るが ENX とほぼ等しく, PPA よりは 5 段階以上優れた抗菌力であった。

E. aerogenes 13 株では, Fig. 7 のように NY-198 はす

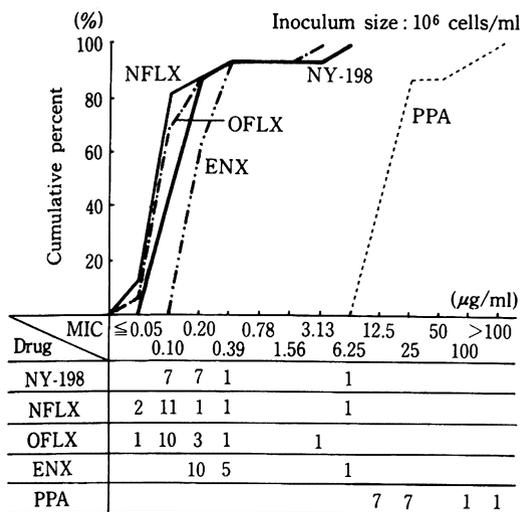


Fig. 10. Susceptibility of *P. vulgaris* (16 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

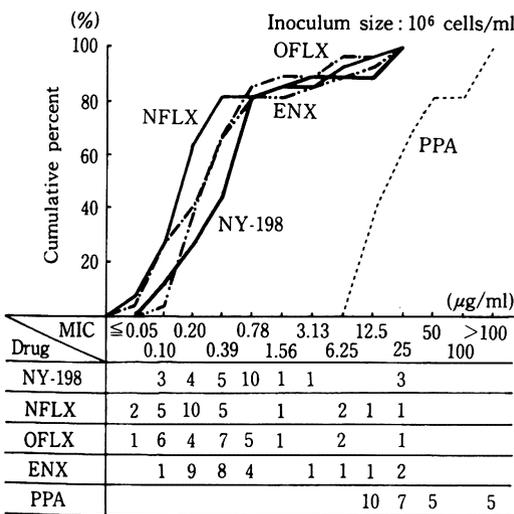


Fig. 11. Susceptibility of *Citrobacter* spp. (27 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

べて0.20~0.78µg/mlで、0.39µg/ml以下が92%であった。これはOFLX, NFLXに1段階劣るものの、ENXとは大差なく、PPAより6段階優れた抗菌力であった。

S. marcescens 28株では、Fig.8のようにNY-198は27株、96%が3.13µg/ml以下であり、0.20~0.78µg/mlが75%と多く、1.56µg/mlを加えると89%であった。なお1株が50µg/mlであった。これはNFLXより1段階

Table 3. Susceptibility of *M. morgani* (2 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml		(µg/ml)											
Drug	MIC	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
NY-198		2											
NFLX		2											
OFLX		2											
ENX			2										
PPA												2	

Table 4. Susceptibility of *Salmonella* spp. (5 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml		(µg/ml)											
Drug	MIC	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
NY-198		1	3			1							
NFLX		3		1		1							
OFLX		4				1							
ENX			4				1						
PPA												2	2

Table 5. Susceptibility of *Shigella* spp. (3 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml		(µg/ml)											
Drug	MIC	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
NY-198				2		1							
NFLX					1	2							
OFLX			2		1								
ENX				2		1							
PPA										1	1		1

劣るものの、OFLX, ENX とほぼ等しく、PPAより5段階優れた抗菌力であった。

P. mirabilis 18株では、Fig.9のように、NY-198は0.39µg/mlが12株、67%と多く、0.78µg/ml以下が78%で、その他に3.13µg/mlが3株、50µg/mlが1株認められた。これはOFLX, NFLXより1段階劣り、ENXとはほぼ等しく、PPAよりは7段階優れた抗菌力であった。

P. vulgaris 16株では、Fig.10のように、NY-198は14株、88%が0.10~0.20µg/mlで、0.39µg/mlまでに94%と優れていたが、6.25µg/mlが1株認められた。これはNFLX, OFLXにやや劣るものの、ENXより1段階、PPAより7段階優れた抗菌力であった。

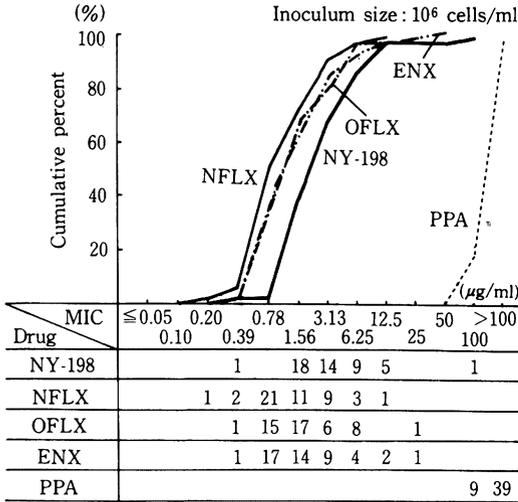


Fig. 12. Susceptibility of *P. aeruginosa* (48 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

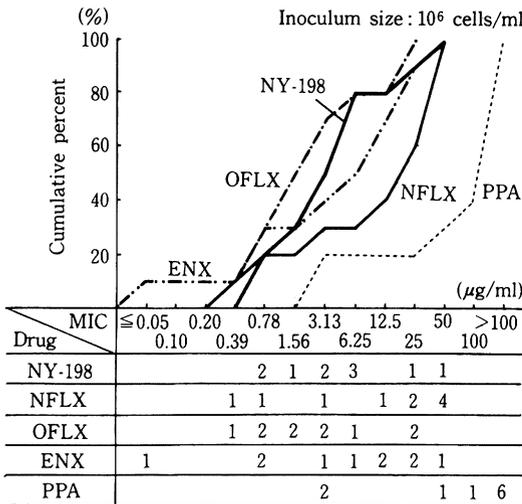


Fig. 13. Susceptibility of other *Pseudomonas* spp. (10 strains) to NY-198, NFLX, OFLX, ENX and PPA

M. morgani 2株では、Table 3のように、NY-198はいずれも0.10µg/mlであり、NFLXより1段階劣るもののOFLXと同等で、ENXより1段階、PPAより8段階優れた抗菌力であった。

Citrobacter spp. 27株では、Fig.11のように、NY-198は22株、81%が0.10~0.78µg/mlで、3.13µg/ml以下が89%であり、残りの3株は25µg/mlであった。これは

NFLXより1段階劣り、OFLX、ENXよりもやや劣るが、PPAより6段階優れた抗菌力であった。

Salmonella spp. 5株では、Table 4のように、NY-198は4株、80%が0.10~0.20µg/mlで、残りの1株が1.56µg/mlであった。これはOFLX、NFLXより1段階劣り、ENXと同等、PPAより7段階以上優れた抗菌力であった。

Shigella spp. 3株では、Table 5のように、NY-198は0.39µg/mlと1.56µg/mlで、OFLXより1段階劣るものの、NFLX、ENXと同等で、PPAより5段階以上優れていた。

Aeromonas sp.の1株はNY-198が0.05µg/ml以下で、NFLX、OFLX、ENXも0.05µg/ml以下で、PPAが0.78µg/mlであった。

P. aeruginosa 48株では、Fig.12のように、NY-198は47株、98%が12.5µg/ml以下で、85%は1.56~6.25µg/mlであった。また、1株が100µg/mlであった。

その他の *Pseudomonas* spp. 10株では、Fig.13のように、NY-198は8株、80%が0.78~6.25µg/mlで、2株が25~50µg/mlであった。これはOFLXよりやや劣るものの、ENX、NFLXより1~3段階、PPAより5段階以上優れた抗菌力であった。

ブドウ糖非酵菌の1株では、NY-198は3.13µg/mlであり、OFLXと同等、ENXの6.25µg/ml、NFLXの25µg/ml、PPAの50µg/mlより優れていた。

2. NY-198の200mg内服時の吸収、排泄

健康成人男子3名にNY-198の200mgを空腹時に内服させたときの血清中NY-198濃度をbioassay法とHPLC法とにより測定した成績がTable 6である。Bioassay値のみみると、内服後30分にM.S.例では1.85µg/mlの最高値となるも、他の2例は未だ測定限界値以下であり、J.K.例は1時間後に1.89µg/mlの最高値となり、M.O.例では2時間後に1.68µg/mlの最高値となった。その後は徐々に減少し、6時間後には0.55~0.80µg/mlで、12時間後も0.24~0.32µg/mlであった。そこで3名の平均値のみみると、内服時から1.5時間後に1.43µg/mlのピーク値となり、8時間後0.48µg/ml、12時間後0.27µg/mlであった。これらの成績からtwo compartment open modelによる薬動学的パラメーターを算出したのがTable 7であり、その平均値のみみるとCmax 1.75µg/ml、Tmax 1.20時間、T½(β)5.72時間、AUC 11.17µg·h/ml、Vd 2.30L/kgで、Tmaxを除いて3名間に著しいバラツキのない数値であった。この薬動学的パラメーターの平均値を使ったシミュレーション曲線はFig.14のようになり、実測値の平均値とよく一致していた。

一方、HPLC法によってもほぼ近似した血清中NY-

Table 6. Serum levels of NY-198 after oral administration of 200mg (Bioassay)

Case	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
M. O.	0	0.00	0.76	1.23	1.68	1.27	1.15	0.80	0.56	0.32
M. S.	0	1.85	1.33	1.22	1.05	0.85	0.77	0.55	0.40	0.24
J. K.	0	0.00	1.89	1.84	1.51	1.09	0.76	0.73	0.49	0.24
Mean	0	0.62	1.33	1.43	1.41	1.07	0.89	0.69	0.48	0.27
\pm S. E.		± 0.62	± 0.33	± 0.21	± 0.19	± 0.12	± 0.13	± 0.07	± 0.05	± 0.03

(HPLC)

Case	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	0 h	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	12 h
M. O.	0	0.09	0.74	1.15	1.61	1.26	1.11	0.91	0.65	0.28
M. S.	0	1.60	1.23	1.18	1.03	0.84	0.74	0.55	0.42	0.25
J. K.	0	0.04	1.64	1.55	1.44	1.02	0.74	0.71	0.52	0.26
Mean	0	0.58	1.20	1.29	1.36	1.04	0.86	0.72	0.53	0.26
\pm S. E.		± 0.51	± 0.26	± 0.13	± 0.17	± 0.12	± 0.12	± 0.10	± 0.07	± 0.01

Table 7. Pharmacokinetic parameters of NY-198 after oral administration by two-compartment open model (Bioassay)

Case	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T ^{1/2} β (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Ka (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	Vd (L/kg)
M. O.	1.52	2.15	6.55	12.30	1.19	0.63	0.106	2.65
M. S.	1.78	0.28	5.17	10.23	14.09	0.79	0.134	1.94
J. K.	1.95	1.17	5.45	10.97	2.96	1.18	0.127	2.31
A. V.	1.75	1.20	5.72	11.17	6.08	0.87	0.122	2.30
\pm S. E.	± 0.13	± 0.54	± 0.42	± 0.61	± 4.04	± 0.16	± 0.008	± 0.21

198濃度が得られており、経時的推移も bioassay 法の場合と同様であった。3名の平均値をみると、2時間後に1.36 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値となり、12時間後も0.26 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、同時に血清中のNY-198の代謝物は殆んど検出されなかった。Bioassay値とHPLC値の相関をみたのがFig.15であるが、両者の間に $r=0.991$ といった非常に良好な相関があり、傾きが0.85とbioassay値の高いところでHPLC値が低くなる傾向にあった。

これら3名の尿中排泄をbioassay法とHPLC法とによりみたのがTable 8である。Bioassay法による成績では、最初の2時間から124~228 $\mu\text{g/ml}$ といった高濃

度となり、12時間後まで、特別に尿量の多かった1検体を除いていずれも110 $\mu\text{g/ml}$ 以上のNY-198濃度が認められた。そこで尿中排泄率は3名の平均値で最初の2時間が16.7%、6時間後までの2時間毎が12.9、10.8%で、6-8時間は6.5%とやや低下するものの、8-12時間が11.7%と同程度の排泄がみられ、12時間後までの平均累積尿中排泄率は58.6%であった。このときの平均累積尿中排泄率と平均尿中NY-198濃度を図示したのがFig.16である。

一方、HPLC法による成績でもbioassay法のものとはほぼ一致したものであったが、12時間後までの平均累積

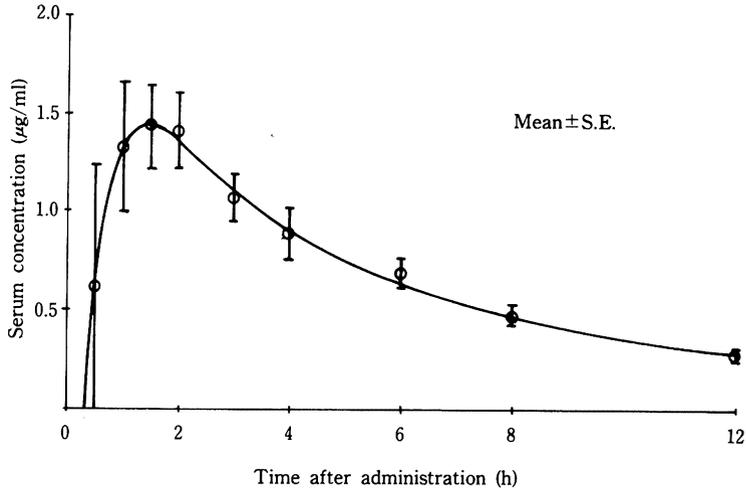


Fig. 14. Mean serum level of NY-198 after oral administration of 200mg fasting (Bioassay)

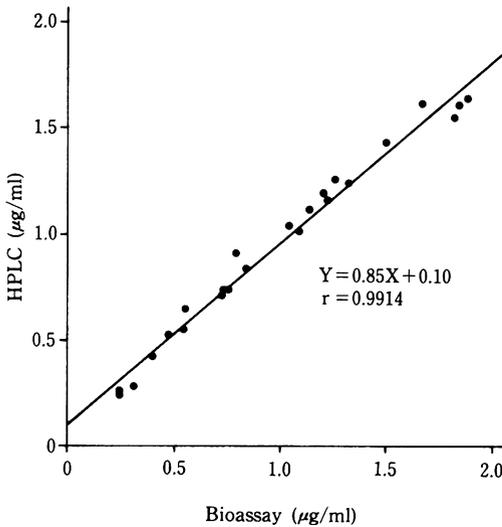


Fig. 15. Correlogram of serum concentrations of NY-198 assayed by bioassay and by HPLC

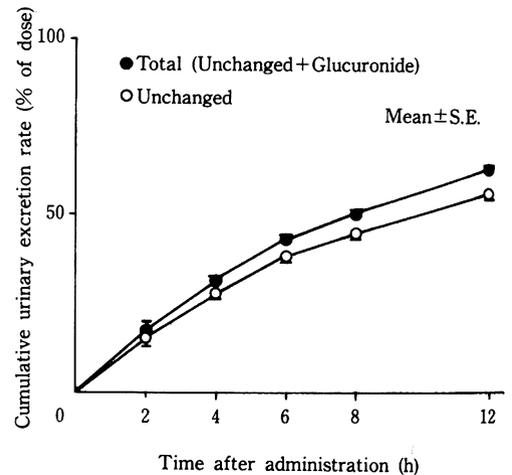


Fig. 17. Mean cumulative urinary excretion rates of unchanged NY-198 and its metabolite (glucuronide) after oral administration of 200mg, fasting (HPLC)

尿中排泄率が55.8%と bioassay 値のときよりやや低値となった。同時に、Fig.17に示すように、尿中にはNY-198の代謝物(グルクロン酸抱合体)が少量ずつ認められ、12時間後には投与量の7%になった。また、Fig.18のように bioassay 法と HPLC 法とによる尿中 NY-198 濃度の間には $r = 0.998$ とした非常に良好な相関があり、傾きも 0.96 と両者がほぼ一致する値であった。

3. 臨床効果と副作用

NY-198を臨床応用した症例は、Table 9に示すよう

に、肺炎3例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎の急性増悪4例、慢性気管支炎2例、急性扁桃炎1例、急性咽頭炎4例、急性膀胱炎2例、慢性腎盂腎炎1例の計18例であったが、急性膀胱炎の1例には膿皮症の合併がみられた。症例は32歳から79歳の男子8例、女子10例で、体重は30kgから70kgであった。これらの症例には何らかの基礎疾患を有していたものが15例と多く、感染症の誘因、難治性の要因となるものであった。

起炎菌としては、呼吸器感染症15例のうち7例は正常

Table 8. Urinary excretion of NY-198 after oral administration of 200mg

(Bioassay)

Case	0 h			0~2h			2~4h			4~6h			6~8h			8~12h			0~12h			
	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	
M.O.	0	104	227.5	11.8	184	164.7	15.2	58	373.2	10.8	50	289.4	7.2	164	145.9	12.0	57.0					
M.S.	0	317	124.2	19.7	122	204.7	12.5	84	259.8	10.9	63	233.3	7.3	188	129.8	12.2	62.6					
J.K.	0	170	219.3	18.6	200	110.8	11.1	112	190.7	10.7	345	28.2	4.9	200	109.6	11.0	56.3					
Mean	0	197.0	190.4	16.7	168.7	160.1	12.9	84.7	274.6	10.8	152.7	183.6	6.5	184.0	128.4	11.7	58.6					
± S.E.		±63.0	±33.1	± 2.5	±23.8	±27.2	± 1.2	±15.6	±53.2	± 0.1	±96.2	±79.4	± 0.8	±10.6	±10.5	± 0.4	± 2.0					

(HPLC)

Case	0 h			0~2h			2~4h			4~6h			6~8h			8~12h			0~12h			
	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	
M.O.	0	104	224.4	11.7	184	152.4	14.0	58	355.4	10.3	50	277.1	6.9	164	138.2	11.3	54.3					
M.S.	0	317	111.0	17.6	122	193.0	11.8	84	244.6	10.3	63	232.9	7.3	188	113.1	10.6	57.6					
J.K.	0	170	209.9	17.8	200	108.8	10.9	112	189.5	10.6	345	31.1	5.4	200	107.2	10.7	55.4					
Mean	0	197.0	181.8	15.7	168.7	151.4	12.2	84.7	263.2	10.4	152.7	180.4	6.5	184.0	119.5	10.9	55.8					
± S.E.		±63.0	±35.6	± 2.0	±23.8	±24.3	± 0.9	±15.6	±48.8	± 0.1	±96.2	±75.7	± 0.6	±10.6	± 9.5	± 0.2	± 1.0					

V : Urine volume (ml), C : Concentration (µg/ml), R : Urinary excretion rate (%)

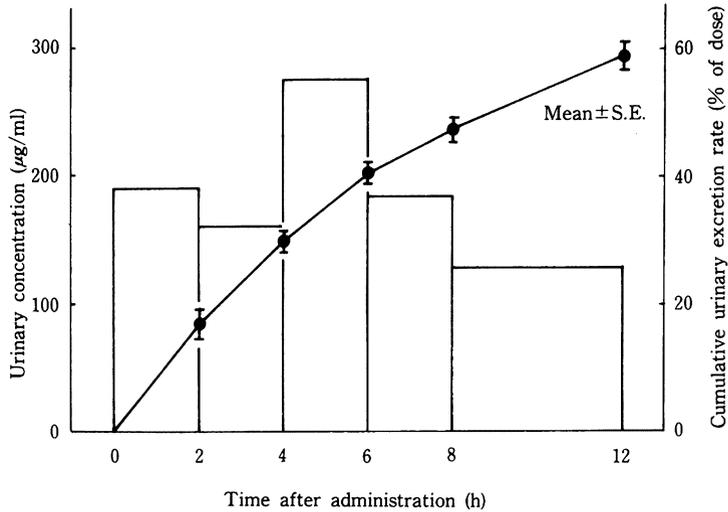


Fig. 16. Mean urinary concentration and mean cumulative urinary excretion rates of NY-198 after oral administration of 200mg, fasting (Bioassay)

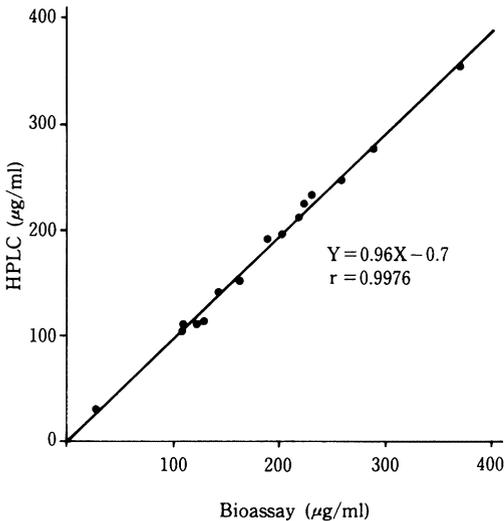


Fig. 18. Correlogram of urinary concentrations of NY-198 assayed by bioassay and by HPLC

菌叢あるいは検討できなかったもので、検出できたものは *S. pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Streptococcus milleri*, *Serratia fonticola*, グラム陰性桿菌と多種にわたっていた。尿路感染症の3例でも *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Streptococcus agalactiae* と種々であった。

NY-198の使用量は1日0.3~0.6g, 分2~3の投与で, 3~67日間の使用であった。しかし, 多くの症例の使

用期間は5~14日であった。その総投与量は0.9~20.1gであった。

臨床効果は肺炎3例では1例がやや有効, 他の2例は無効であり, 急性および慢性気管支炎の急性増悪の5例では著効1例, 有効4例であった。慢性気管支炎の2例では有効, やや有効各1例であった。急性扁桃炎および咽頭炎の5例では著効2例, 有効2例, 無効1例であった。そこで, 呼吸器感染症全体では著効3例, 有効7例, やや有効2例, 無効3例で, 有効率は66.7%であった。尿路感染症の3例では著効2例, 有効1例で, 有効率は100%であった。同時に, 合併していた膿皮症にも著効した。NY-198を使用した18例全体では著効5例, 有効8例, やや有効2例, 無効3例で, 有効率は72.2%であった。起炎菌別臨床効果では, *S. pneumoniae* による2例では有効, やや有効各1例で, *B. catarrhalis* による2例では有効ないし著効であった。また, *S. aureus*, *S. milleri*, *H. influenzae* によるものは有効以上であった。しかし, *S. fonticola* の肺炎では無効, グラム陰性桿菌による慢性気管支炎はやや有効であった。また, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. agalactiae* による尿路感染症はいずれも有効以上であった。

細菌学的効果は *S. pneumoniae* の2例では1例が消失し, 1例は残存した。また, *S. aureus*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. fonticola* は消失したが, *S. milleri*, 呼吸器感染症のグラム陰性桿菌は残存した。また, 尿路感染をひき起した *K. pneumoniae*, *S. agalactiae* は消失し, *E. cloacae* は残存した。この *E. cloacae* の MIC

Table 9. Clinical results of cases treated with NY-198

Case	Age	Sex	B.W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Dose of NY-198 (g × d)	Clinical effect	Bacterial effect	Side-effects	Remarks
1. C. K.	73	F	50	Pneumonia	Old pulm. tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i>	0.4 × 7	Fair	Persisted	—	—
2. S. S.	66	M	43	Pneumonia	Pneumoconiosis	Normal flora	0.6 × 5	Poor	Unknown	—	—
3. M. H.	66	M	40	Pneumonia	Malabsorption	<i>S. fonticola</i>	0.4 × 6	Poor	Superinfected (<i>E. aerogenes</i>)	—	—
4. I. H.	77	M	70	Acute bronchitis	Bronch. asthma Ischemic heart dis.	<i>S. aureus</i>	0.3 × 10	Good	Superinfected (<i>S. pneumoniae</i>)	—	—
5. H. Y.	70	F	55	Acute exacerbation of chr. bronchitis	RA, Hypertension Bronch. asthma	<i>B. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	0.3 × 7	Excellent	Superinfected (<i>S. pneumoniae</i>)	—	—
6. T. Y.	67	F	52	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Hashimoto's dis. Ischemic heart dis. Bronch. asthma	<i>B. catarrhalis</i>	0.4 × 21	Good	Eradicated	—	BMY28100 (Fair)
7. T. O.	72	M	38	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Emphysema Cor pulmonale	Normal flora	0.4 × 14	Good	Unknown	—	—
8. Y. M.	32	M	57	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Bronch. asthma	Normal flora	0.4 × 21 0.3 × 28	Good	Superinfected (<i>S. pneumoniae</i>)	—	7432S (Fair)
9. S. U.	68	F	39	Chronic bronchitis	—	<i>S. pneumoniae</i>	0.4 × 32	Good	Eradicated	—	7432S (Poor)
10. M. S.	77	F	40	Chronic bronchitis	Bronchiectasis RA	GNF gram-negative bacteria	0.3 × 7	Fair	Persisted	Stomatitis	SCE2174 (Poor)
11. T. K.	41	F	54	Acute tonsillitis	—	Normal flora	0.6 × 14	Excellent	Unknown	—	—
12. F. K.	63	F	53	Acute pharyngitis	Behcet's dis.	N. D.	0.3 × 3	Excellent	Unknown	—	—
13. K. A.	38	F	48	Acute pharyngitis	SLE	<i>S. milleri</i>	0.3 × 7	Good	Persisted	—	—
14. H. I.	73	M	48	Acute pharyngitis	Arteriosclerosis TIA	N. D.	0.3 × 11	Good	Unknown	—	—
15. I. G.	54	M	60	Acute pharyngitis	—	Normal flora	0.4 × 5	Poor	Superinfected (<i>S. pneumoniae</i>)	—	—
16. T. U.	79	F	30	Acute cystitis	Anemia	<i>K. pneumoniae</i>	0.3 × 7	Excellent	Eradicated	—	—
17. M. Y.	56	F	45	1) Acute cystitis 2) Pyoderma	Aplastic anemia Diabetes mellitus	1) <i>S. agalactiae</i> 2) N. D.	0.3 × 11	Excellent	1) Eradicated 2) Unknown	—	—
18. G. R.	78	M	40	Chronic pyelonephritis	Metastasis of rectum cancer (catheter⊕)	<i>E. cloacae</i>	0.3 × 67	Good	Persisted	—	T-3262 (Good)

Table 10. Laboratory findings of cases treated with NY-198

Case	AgeSex	Hemanalysis					CRP	ESR (1h)	Antibody		Liver function			Renal function				Urinalysis						
		Hb	RBC	Ht	WBC	N E Th			CAT	MpHA	GOT	GPT	ALP*	T.Bil	BUN	Cr.	Na	K	Cl	Prot.	Sug.			
1. C.K.	73	F	14.2	479	41.5	13,600	86	0	27.2	3+	28	4	>40	17	14	139	0.7	16	0.5	142	4.7	103	—	—
			13.5	481	41.0	8,000	75	6	42.3	2+	47			15	10	117	0.5	16	0.6	140	4.4	100	—	—
2. S.S.	66	M	13.8	437	40.4	9,500	80	0	24.1	6+	67	16	>40	23	15	6.0**	0.3	16	0.6	137	3.8	99	—	—
			14.9	479	43.3	8,900	81	0	35.5	6+	92			37	30	6.9**	0.7	9	0.7				—	—
3. M.H.	66	M	8.0	255	24.2	3,200	66	1	23.3	3+	25	40	>40	17	29	19.4**	0.4	9	0.4	131	3.1	93	—	—
			6.9	220	21.0	5,700	89	0	24.1	1+	9			32	23	12.1**	0.3	9	0.4	134	4.5	99	—	—
4. I.H.	77	M	14.9	517	42.9	9,200	59	2	24.6	4+	18	320	320	26	37	91	0.8	15	1.0	130	4.7	90	±	—
			14.8	537	44.5	8,500	78	2	29.8	1+	28	4	320	30	33	96	0.3	16	1.1	136	5.0	97	—	—
5. H.Y.	70	F	13.5	483	41.9	8,300	59	1	16.4	—	13	4	>40	23	14	88	0.5	23	1.2	140	3.9	100	—	—
			12.7	453	38.5	5,600	69	4	16.9	—	10	32	20	38	46	72	0.4	19	0.9	143	3.4	98	—	—
6. T.Y.	67	F	13.8	459	42.4	10,300	86	1	17.7	1+	10	32	20	26	29	70	0.5	34	1.7	132	5.2	95	—	—
			14.0	462	42.8	11,500			17.6	1+	33	4	>40	40	41	100	0.4	30	1.7	135	5.2	98	—	—
7. T.O.	72	M	12.3	427	39.1	10,600	84	2	41.4	3+	10	32	20	32	26	89	0.3	30	1.7	135	5.2	98	—	—
			12.7	412	38.6	8,200	73	3	29.2	—	64	256	40	17	13	67	0.4	9	0.8	146	3.6	106	—	—
8. Y.M.	32	M	13.5	464	40.7	7,000	82	0	26.3	5+	9	32	40	25	19	85	0.7	16	0.8	144	3.7	105	—	—
			14.3	488	43.0	4,300	51	3	24.5	—	9	32	40	19	14	69	0.4	13	0.8	141	3.5	101	—	—
9. S.U.	68	F	11.5	363	35.1	5,700	60	2	25.9	—	21	32	40	16	10	121	0.6	23	0.8	146	5.1	106	—	—
			10.8	366	35.3	4,200	55	4	21.2	—	37			17	7	128	0.7	17	0.6	142	5.1	105	—	—
10. M.S.	77	F	13.3	530	43.5	9,800	82	1	29.5	1+	21			24	14		1.5	11	1.1	138	3.6	103	+	—
			13.1	508	41.5	9,700	84	3	28.1	3+	40			13	9	7.2**	0.4	10	0.5	138	4.4	104	—	—
11. T.K.	41	F	14.6	503	42.3	10,900	79	0	15.0	6+	45			24	14			10	0.5	138	4.4	104	—	—
			14.4	500	41.5	8,900			15.0	1+	45			13	9	7.2**	0.4	10	0.5	138	4.4	104	—	—
12. F.K.	63	F	14.7	514	43.0	5,400	43	0	18.2	2+	8	4	>40	21	31	130	0.4	12	1.0	140	4.3	106	—	—
			15.2	526	44.0	8,500			20.8	—	3	4	>40	25	31	113	0.5	11	1.0	143	4.5	104	—	—
13. K.A.	38	F	9.0	353	27.9	2,600	64	2	34.2	—	10	32	40	25	20	50	0.4	14	0.6	138	3.7	102	—	—
			9.7	377	29.5	2,400	57	0	30.6	—	6	6	40	25	25	50	0.4	15	0.6	140	3.8	101	—	—
14. H.I.	73	M	15.2	483	45.0	12,500	53	1	22.3	±	6	4	>40	17	29	82	0.3	15	1.0	146	4.2	106	±	—
			15.4	488	46.4	9,200	42	0	21.2	±	24	4	>40	26	25	88	0.4	18	1.1	144	4.5	107	—	—
15. I.G.	54	M	12.2	401	37.4	5,400	41	0	27.7	2+	24	4	>40	24	13	112	0.5	11	1.2	147	4.4	105	—	—
			11.4	359	34.1	9,100	59	0	48.4	4+	88	16	40	16	11	115	0.4	8	1.0	144	4.5	104	—	—
16. T.U.	79	F	9.5	289	29.4	8,100	72	0	15.1	±	20			50	24	5.0**	0.6	21	0.8	140	3.6	104	—	—
			9.5	292	29.6	4,200	71	3	20.2	±	20			37	16	3.9**	0.9	21	1.0	145	3.0	106	—	—
17. M.Y.	56	F	10.3	268	31.4	1,100	43	0	11.3	3+	41			11	10	56	0.5	14	1.1	146	3.6	105	—	—
			11.0	280	32.5	1,900	64	0	11.8	4+	40			10	11	66	0.6	11	1.2	146	3.1	104	—	—
18. G.R.	78	M	8.8	274	28.0	4,900	83	0		1+				49	14	9.1**		21	1.8	137	4.0	113	##	—
			11.8	360	36.0	7,500	95	0		2+				86	23	9.2**		29	1.8				##	—

* IU/L ** King-Armstrong U.

は50 μ g/mlと高値であった。一方、*S. pneumoniae* への菌交代が4例に、*E. aerogenes* への菌交代が1例に認められた。

副作用として1例に口内炎が認められ、その出現率は5.6%であった。NY-198の使用前後の臨床検査値の変動をみたのがTable10であるが、好酸球増加が1例に認められた。また、GOTの上昇が1例にみられたが、これは基礎疾患の変化によるもので、NY-198とは直接関係ないものと考えられた。そのほかに、とくに有意の変動をみたのはなかった。

III 考 察

新しく北陸製薬中央研究所で開発されたフッ素原子が2個挿入されたピリドンカルボン酸系経口抗菌薬であるNY-198について、臨床分離株に対する抗菌力、健康成人での吸収、排泄、臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無などについて検討した。

NY-198はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を有しているといわれる¹⁾。われわれの検討した臨床分離株に対する抗菌力をみると、グラム陽性球菌では *S. aureus* の MIC の98%が0.39~1.56 μ g/mlと優れていたが、すでに100 μ g/ml以上の耐性株が認められたのが注目される。数年前の検討²⁾ではこの様な耐性株は認められておらず、ニュー・キノロン系薬剤が MRSA に優れた抗菌力があるといわれる一方で、MRSA の中からニュー・キノロン耐性菌が出現しやすいという報告もあるためである³⁾。また、セフェム系薬の普及から増加傾向にある *E. faecalis* に対してもすべて1.56~12.5 μ g/mlと比較的優れた抗菌力がある。しかし、*S. pneumoniae* の MIC は接種菌量が 10^8 cells/mlと大きかったこともあり12.5~100 μ g/mlと劣っていた。他施設の成績では3.13~12.5 μ g/mlとなっており、測定法に問題があったかも知れない。それでもNY-198の抗菌力が *S. pneumoniae* に対しては劣ると考えていた方がよいようである。

グラム陰性桿菌では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *Citrobacter* spp., *M. morgani*, *Salmonella* spp. の80~90%のMICが0.10~0.78 μ g/mlと非常に優れた抗菌力であった。それでも、一部は3.13~6.25 μ g/mlであり、25 μ g/mlといった株も散見され、今後の耐性株の動向に興味がある。また、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *Shigella* spp. では多くが0.20~3.13 μ g/mlとやや大きな値となったが、未だ100 μ g/mlないしそれ以上といった耐性株は認められなかった。さらに、*P. aeruginosa* やその他の *Pseudomonas* spp. では大部分が1.56~12.5 μ g/mlで、耐性株はごく僅かであった。これらのNY-198の抗菌力は同時に測定し

たOFLXより1段階、NFLXより僅かに劣っていたが、ENXとはほぼ同等であり、PPAより5~7段階優れていた。このわれわれの成績は全国集計での成績とよく一致していた。同時にわれわれの検討できなかった菌種に対するNY-198の抗菌力をMIC₉₀でみると、*H. influenzae*, *B. catarrhalis* が0.39 μ g/ml, *Acinetobacter calcoaceticus* が3.13 μ g/ml, *Bacteroides fragilis* が12.5 μ g/mlであった。

NY-198の吸収、排泄については、200mgの空腹時内服を健康成人3名について検討したが、bioassay法による成績から得られた薬動学的パラメーターの平均値はCmax 1.75 μ g/ml, Tmax 1.20時間で、T_{1/2}(β)が5.72時間と長いものであった。そのために、AUCは11.17 μ g·h/mlとOFLXに次ぐ大きいものであった⁴⁾。100mgの内服時には1時間後に1.27 μ g/mlのピーク値が得られており、AUCは6.93 μ g·h/mlと良好なdose responseが認められる。食事によって影響を受け、血清中濃度のピークが遅れ、低下する。しかし、AUCにはそれ程の影響はないようである¹⁾。このときの尿中排泄率は12時間後で平均58.6%と良好であった。この値は内服量によって差異はなく、食事による影響も少ないようである¹⁾。HPLCによる化学的定量法でもbioassay法とほぼ一致する成績が得られ、両者の相関係数は0.99から1.00と非常に良好であったが、同時に尿中にNY-198の代謝体が検出され、12時間後までの累積で7%認められた。

NY-198の臨床応用は32歳から79歳の呼吸器感染症15例と尿路感染症3例の計18例に試みた。NY-198の使用量は1日0.3~0.6g、3~67日間であったが、臨床効果は著効5例、有効8例、やや有効2例、無効3例で有効率は72.2%であった。尿路感染症では100%有効であったが、気管支炎および上気道炎は80%以上の有効率で、肺炎の3例では有効なものもなかった。また、合併症としてみられた膿皮症には著効した。内科領域の全国集計でのNY-198の臨床効果をみると、呼吸器感染症全体の有効率は79%で、上気道炎および急性気管支炎の有効率が88~90%と最も良く、慢性気管支炎が75%とやや不良であった。また、肺炎、肺化膿症でも81%と良好な有効率となっていた。1日使用量別の有効率をみると、400mgの分2または分4の投与が最も良好な有効率であったが、われわれの肺炎例は400mgと600mgの例で効果をあげ得なかった。

細菌学的効果をみると、*S. aureus*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*などはNY-198により消失したが、*S. pneumoniae*の消失率は50%で、菌交代として出現してきたものが4例と多く、*S. pneumoniae*にMICが大きかったのをよく反映していると思われた。副作用としてはわれわれの症例では口内炎の1例のみ

で、出現率は5.6%と比較的低率であった。全国集計の全症例での副作用出現率は3.5%であり、その主なものは胃部不快感、下痢などの消化器症状であり、めまい、ふらふら感も少数認められていた。

以上のことから、NY-198は比較的安全で有用な薬剤であるといえ、尿路感染症、呼吸器感染症、皮膚感染症などに有効である。

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) 澤江義郎, 岡田薫, 熊谷幸雄, 柳瀬敏幸: DL-8280の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 466~477, 1984
- 3) 紺野昌俊: 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 特別講演「MRSA」。東京, 1987
- 4) 澤江義郎, 岡田薫, 熊谷幸雄, 石丸敏之, 高木宏治, 菅 朗: NY-198及びT-3262の吸収, 排泄。第35回日本化学療法学会西日本支部総会, No.103, 鹿児島, 1987

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON NY-198

YOSHIRO SAWAE, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAGI and YOSHIYUKI NIHO
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, and School of Health Sciences,
Kyushu University, Fukuoka

We performed laboratory and clinical studies on NY-198, a new quinolonecarboxylic acid, with the following results.

1) Antimicrobial activity

MICs of NY-198 against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. MIC₉₀s of NY-198 were 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus*, 6.25 for *E. faecalis*, 50 for *S. pneumoniae*, 0.39 for *E. coli*, 0.78 for *K. pneumoniae*, 1.56 for *E. cloacae*, 0.39 for *E. aerogenes*, 1.56 for *S. marcescens*, 3.13 for *P. mirabilis*, 0.20 for *P. vulgaris*, 0.78 for *Citrobacter* spp. and 6.25 for *P. aeruginosa* and other *Pseudomonas* spp. These antimicrobial activities of NY-198 were less than those of ofloxacin and norfloxacin and equal to those of enoxacin. NY-198 was much more active than piperidic acid.

2) Serum concentration and urinary excretion

Serum concentration of NY-198 was measured by bioassay in 3 fasting healthy adults given 200 mg of NY-198. The mean peak serum concentration was 1.43 $\mu\text{g/ml}$ at 1.5 h after administration. Its half-life was 5.72 h and AUC was 11.17 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. The mean 12-h urinary excretion rate was 58.6% of the dose.

3) Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 1 with acute bronchitis, 4 with acute exacerbation of chronic bronchitis, 2 with chronic bronchitis, 1 with acute tonsillitis, 4 with acute pharyngitis, 2 with acute cystitis and 1 with chronic pyelonephritis were treated with NY-198 at a daily dose of 300-600 mg for 3-67 days.

Clinical response was excellent in 5, good in 8, fair in 2, and poor in 3 patients. The efficacy rate was 72.2%. Stomatitis was observed in one patient as an adverse reaction, and eosinophilia was noted in another.