

泌尿器科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討

恒川琢司・熊本悦明・西島紀子

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任：熊本悦明教授)

門野雅夫

小樽北生病院泌尿器科

江夏朝松

苫小牧王子総合病院泌尿器科

新しく開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である NY-198 に対し、基礎的・臨床的検討を行なった。

1. 体内動態

腎不全患者 5 例 (軽度障害患者 3 例; Ccr=58.8~72.8ml/min, 中等度障害患者 1 例; Ccr=30.0 ml/min, 高度障害患者 1 例; Ccr=9.8ml/min) に本剤 200 mg を単回投与した。最高血中濃度は、軽度および中等度障害患者で 4 時間後にそれぞれ $1.50 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ と $1.63 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、高度障害患者では 8 時間後に $1.35 \mu\text{g/ml}$ を示した。尿中排泄では、軽度障害患者が 2~4 時間に最高尿中濃度 $184.52 \pm 125.25 \mu\text{g/ml}$, 24 時間尿中排泄率 $59.08 \pm 13.22\%$ を示し、中等度障害患者では 8~12 時間に最高尿中濃度 $72.80 \mu\text{g/ml}$, 24 時間尿中排泄率 16.56% の値をとったが、高度障害患者では 4~6 時間に最高尿中濃度 $19.40 \mu\text{g/ml}$, 24 時間尿中排泄率 5.78% であった。腎機能が悪化するにつれて尿中排泄率が低値になる傾向が認められた。

2. 抗菌力

教室保存の臨床分離株 *Klebsiella pneumoniae* (41株), *Proteus mirabilis* (48株), Indole 陽性 *Proteus* spp. (50株), *Serratia marcescens* (31株) に対し, NY-198, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), cefaclor (CCL) の 6 薬剤の MIC を MIC 2000 システムにて測定し, 比較検討した。本剤の抗菌力は CPFX よりやや劣っていたが, NFLX, OFLX および ENX とほぼ同等であり, CCL よりかなり優れた値を示した。

3. 臨床効果

急性単純性膀胱炎 4 例, 慢性複雑性膀胱炎 22 例, 慢性前立腺炎 5 例の計 31 例を対象として検討を行なった。急性単純性膀胱炎では 3 日投薬にて有効率 100% であり, 慢性複雑性膀胱炎では 5 日投薬にて有効率 77.8% であった。また, 慢性前立腺炎では 5 例中, 有効 1 例, やや有効 4 例であった。副作用については自覚的にも血液生化学検査においても異常は認められなかった。

NY-198 は北陸製薬㈱中央研究所において新規に合成開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。その化学構造は、キノロン骨格の 1 位にエチル基, 6 位と 8 位にフッ素および 7 位に 3-メチルピペラジニル基を有している (Fig. 1)。本剤は、グラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広範囲で強い抗菌活性を有し, 各組織への移行も良好であり, 特に血中半減期が 6~8 時間と長いことを特徴とする薬剤である¹⁾。これらの特徴は尿路感染症の治療において高い有用性が期待される。

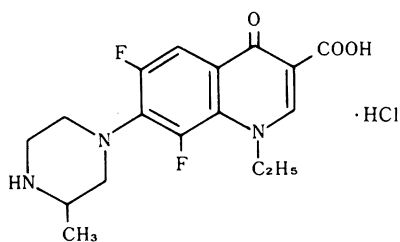


Fig. 1. Chemical Structure of NY-198

今回、我々は本剤に対する基礎的・臨床的検討を行なう機会を得たので、その成績を報告する。

I 方法および対象

1. 吸収・排泄

5名の腎不全患者(軽度障害患者3名; Ccr = 58.8~72.8ml/min, 中等度障害患者1名; Ccr = 30.0ml/min, 高度障害患者1名; Ccr = 9.8ml/min)に本剤200mgを単回経口投与し, 血中濃度, 尿中濃度および投与後24時間までの尿中排泄率を測定した。濃度測定は北陸製薬㈱に依頼し, 高速液体クロマトグラフィー法で測定した。

なお, 尿中濃度は各個人の尿量に大差があるので, すべて1分間1ml尿量に換算した値を用いた。

また, 血中濃度を用いて two compartment theory により, 血中および尿中濃度の simulation curve も算出した。

2. 抗菌力

我々の教室において尿路感染症から分離保存されている *Klebsiella pneumoniae* (41株), *Proteus mirabilis* (48株), Indole 陽性 *Proteus* spp. (50株), *Serratia marcescens* (31株) について, NY-198, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), cefaclor (CCL) の計6薬剤における最小発育阻止濃度(以下 MIC)を MIC 2000 システムにより 10^5 CFU/ml 接種菌量にて測定した。

3. 臨床的検討

1986年3月より1987年2月までの札幌医科大学, 小樽北生病院, 苫小牧王子総合病院の泌尿器科外来および入院患者を対象に本剤を使用した。症例の内訳は急性単純性膀胱炎が4例で年齢は19~69歳, 慢性複雑性膀胱炎が22例で年齢は33~81歳, 慢性前立腺炎が5例で年齢は34~49歳であった。

慢性複雑性膀胱炎を UTI 研究会の疾患者態群に従って分類すると G-1 群が1例, G-2 群が2例, G-4 群が11例, G-5 群が1例, G-6 群が3例, 除外例が4例であった。

投与量および投与期間は原則として急性単純性膀胱炎には1日600mg(分3)を3日または7日間, 慢性複雑性膀胱炎には1日600mg(分3)を5日または10日間としたが, 慢性複雑性膀胱炎のうち4例は7日間投与, 1例は8日間投与となった。また, 慢性前立腺炎は4例で1日600mg(分3)の10~15日間投与を行ない, 1例で300mg(分3)の14日間投与を行なった。臨床効果の判定は主治医判定については全例に行なえたが, 慢性複雑性膀胱炎の場合, UTI 薬効評価基準²⁾による判定は, 判定日の項目について除外となる症例が比較的多く, UTI 薬効

評価基準に合致する症例が少なかったため, 今回は判定日が4~7日目を5日目判定, 10~12日目を10日目判定とし, UTI 薬効評価基準に準拠して判定した。なお, 急性単純性膀胱炎の場合は3日および7日目に同基準を準用して効果判定を行なった。

今回の検討症例から分離された起炎菌に対する MIC 測定は日本化学療法学会標準法³⁾に従って行なった。

II 結果

1. 基礎的検討

1) 吸収・排泄

腎不全患者に NY-198 200mg 経口投与後の血中濃度およびその尿中濃度と尿中排泄率を検討した。

最高血中濃度は, 軽度および中等度障害患者で4時間後にそれぞれ $1.50 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ と $1.63 \mu\text{g/ml}$ の値を示し, 高度障害患者では8時間後に $1.35 \mu\text{g/ml}$ を示した。また, 血中半減期 ($T_{1/2}$) は, 軽度, 中等度および高度障害患者で, それぞれ $8.52 \pm 2.31\text{h}$, 13.11h および 21.00h であった。なお, 比較検討のため中島ら⁴⁾の正常成人男子での測定成績を対照として加えてある (Fig. 2)。

以上の実測値を用いて, two compartment theory により pharmacokinetic parameter を算出した (Table 1)。

それに基づき simulation curve を図示した (Fig. 3)。

一方, 尿中排泄では, 軽度障害患者が2~4時間に最高尿中濃度 $184.52 \pm 125.25 \mu\text{g/ml}$, 24時間尿中排泄率 $59.08 \pm 13.22\%$ を示し, 中等度障害患者では8~12時間に最高尿中濃度 $72.80 \mu\text{g/ml}$, 24時間尿中排泄率 16.56% の値をとったが, 高度障害患者では4~6時間に最高尿中濃度 $19.40 \mu\text{g/ml}$, 24時間尿中排泄率 5.78% であった (Fig. 4)。

さらに血中濃度 simulation より求めた pharmacokinetic parameter を用い, 下記の式より尿中濃度を算出し, 図示した (Fig. 5)。

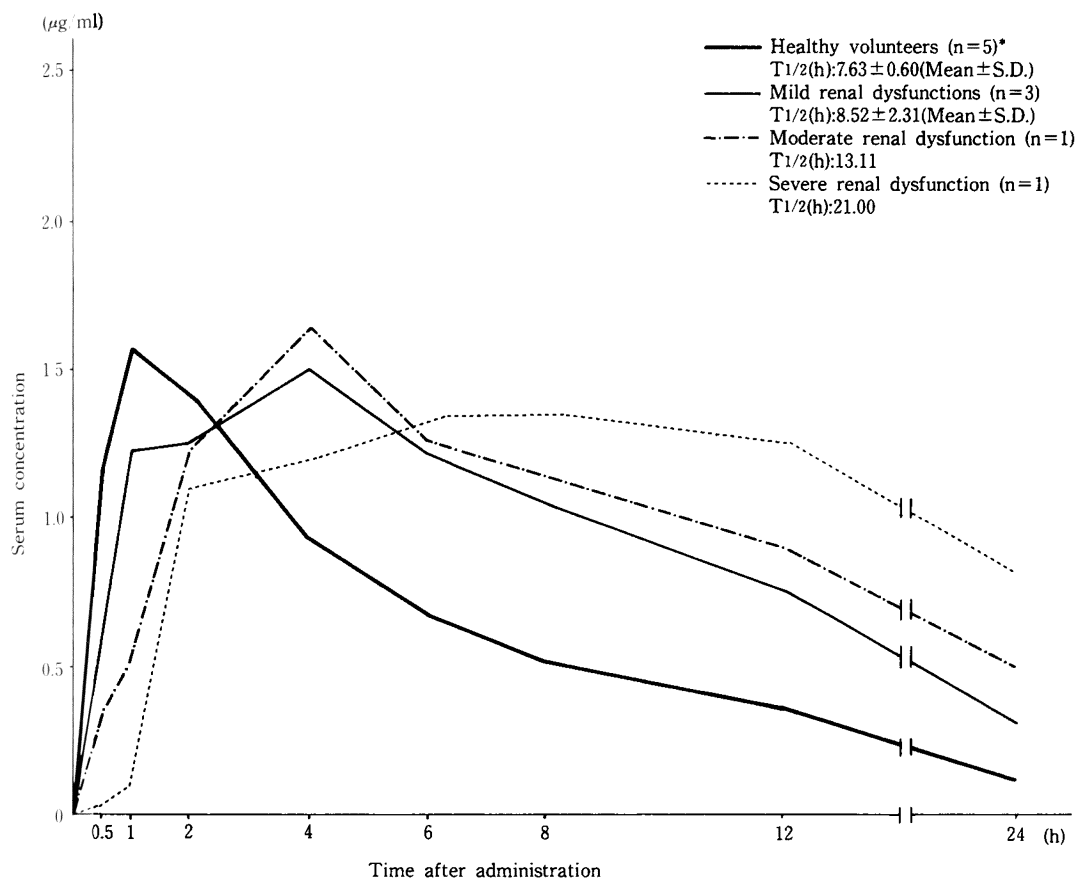
$$\begin{aligned} \text{Curine} = & \frac{D \cdot K_e \cdot K_a}{60} \cdot \frac{K_{21} - \alpha}{(K_a - \alpha) \cdot (\beta - \alpha)} \cdot e^{-\alpha \cdot (t - Tlag)} \\ & + \frac{K_{21} - \beta}{(K_a - \beta) \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta \cdot (t - Tlag)} \\ & + \frac{K_{21} - K_a}{(\alpha - K_a) \cdot (\beta - K_a)} \cdot e^{-K_a \cdot (t - Tlag)} \end{aligned}$$

なお, K_e は尿中排泄速度定数であり,

$$K_e = K_{10} \times \frac{CL_R}{CL_T} \text{より求めた。}$$

この simulation curve と Fig. 4 に示した実測値はほぼ一致した。

NY-198 の $T_{1/2}$ が長い尿中濃度も長時間, 高濃度に持続されている。投与24時間後の尿中濃度は正常人で $26.55 \pm 6.05 \mu\text{g/ml}$, 48時間後で $4.03 \pm 2.51 \mu\text{g/ml}$, 72時



		Mean ± S. D.							
Time after administration (h)		0.5	1	2	4	6	8	12	24
Serum concentration (µg/ml)	Healthy volunteers*	1.28 ±1.21	1.57 ±0.53	1.40 ±0.33	0.92 ±0.23	0.68 ±0.17	0.52 ±0.13	0.35 ±0.11	0.12 ±0.03
	Mild renal dysfunction (Ccr=58.8~72.8ml/min)	0.56 ±0.58	1.23 ±1.05	1.25 ±0.72	1.50 ±0.47	1.21 ±0.22	1.05 ±0.19	0.75 ±0.28	0.30 ±0.17
	Moderate renal dysfunction (Ccr=30.0ml/min)	0.33	0.51	1.22	1.63	1.26	1.14	0.90	0.49
	Severe renal dysfunction (Ccr=9.8ml/min)	0.03	0.10	1.10	1.19	1.33	1.35	1.25	0.81

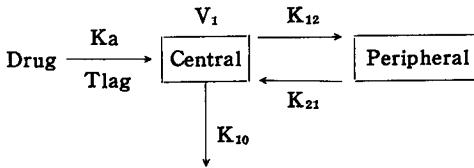
*: These values are cited from phase I data on NY-198 conducted at Hamamatsu University School of Medicine

Fig. 2. Serum levels of NY-198 after a single oral administration in cases with various renal function (200 mg)

Table 1. Pharmacokinetic parameters

	A	B	K _a	α	β	Tlag	AUC	T ^{1/2} β	CL _T	CL _R *	K ₁₀	K ₂₁
Healthy volunteers (n=5)	2.70 ±1.36	1.02 ±0.23	3.69 ±2.95	0.92 ±0.50	0.086 ±0.023	0.30 ±0.09	13.97 ±3.13	8.48 ±2.18	248.7 ±57.3	207.0 ±39.8	0.202 ±0.057	0.402 ±0.245
Mild renal dysfunctions (n=3) (Ccr=58.8 ~ 72.8ml/min)	1.28 ±1.01	1.40 ±0.26	3.16 ±2.52	0.45 ±0.61	0.074 ±0.027	0.59 ±0.35	25.35 ±11.35	10.55 ±4.92	147.3 ±53.3	106.9 ±43.0	0.106 ±0.057	0.286 ±0.355
Moderate renal dysfunction (n=1) (Ccr=30.0ml/min)	2.05	1.64	0.54	0.32	0.055	0.31	29.31	12.58	113.7	25.4	0.079	0.227
Severe renal dysfunction (n=1) (Ccr=9.8ml/min)	0.19	1.76	0.48	0.29	0.033	0.50	49.58	20.84	67.2	7.5	0.035	0.280

$$* : CL_R = \frac{\text{Dose} \times \text{urinary excretion rate (0-24h)} \times 1000}{\text{AUC(0-24h)} \times 60}$$



$$C_p = A \cdot e^{-\alpha \cdot (t - Tlag)} + B \cdot e^{-\beta \cdot (t - Tlag)} - (A + B) \cdot e^{-K_a \cdot (t - Tlag)}$$

K_a : Apparent first-order absorption rate constant

α : Apparent first-order elimination rate constant obtained from the initial phase

β : Apparent first-order elimination rate constant obtained from the terminal phase

F : Fraction of the administered dose absorbed (F=1)

V₁ : Apparent volume of the central compartment

K₁₂, K₂₁ : Apparent first-order intercompartmental transfer rate constants

K₁₀ : Apparent first-order elimination rate constant from the central compartment

Tlag : Lag time preceding initiation of absorption

間後で $0.71 \pm 0.64 \mu\text{g/ml}$ となっている。たとえば Fig. 6 に示すごとく *K. pneumoniae* の41株中38株の MIC が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であることを考えると200mg 単回投与でも3日間はそれら *K. pneumoniae* の MIC を上回る尿中濃度が維持されることが示されている。ことに腎機能障害例においては、72時間後における尿中濃度が軽度障害患者では $1.84 \pm 2.71 \mu\text{g/ml}$ 、中等度 $0.80 \mu\text{g/ml}$ 、高度 $1.23 \mu\text{g/ml}$ とより高濃度に維持されることが示されている。しかも腎障害患者での血中濃度の推移を、simulation curve で見てみると投与後かなり長時間経過した後においても血中濃度は比較的良好に維持され、ことに高度障害例においてはその傾向が著しいことは臨床に注意すべき所見といえよう。

2) 抗菌力 (教室保存臨床分離株に対する MIC の検討)

(a) *K. pneumoniae* (41株)

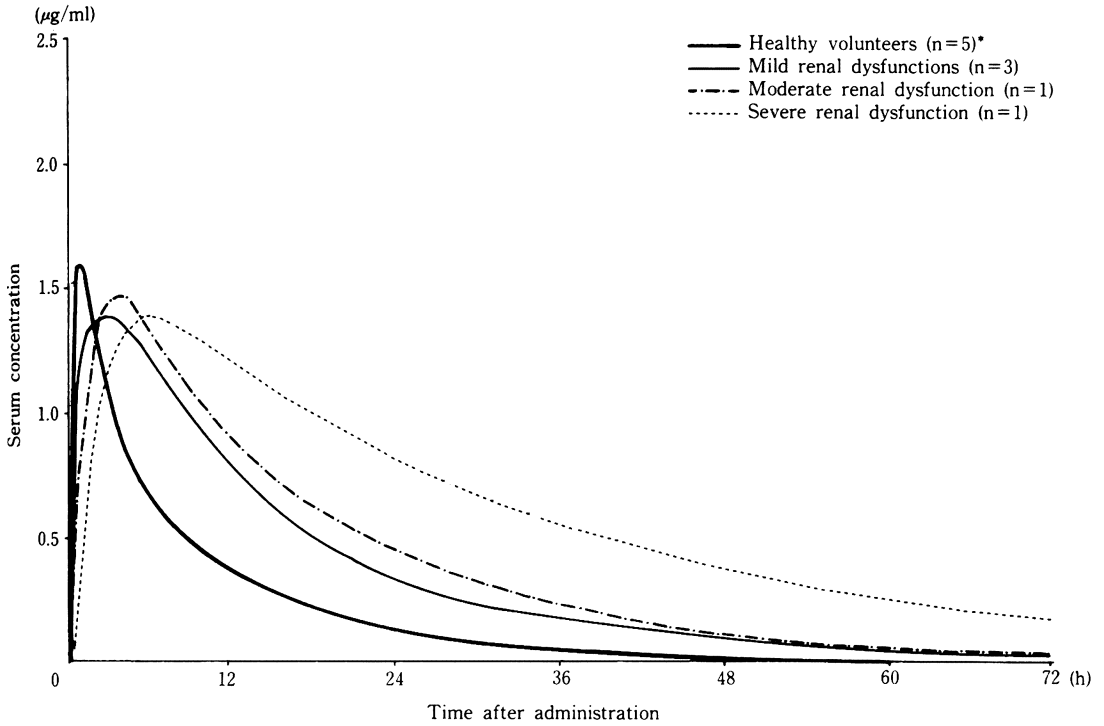
NY-198の MIC 値は $0.1 \mu\text{g/ml}$ にピークを認め、その抗菌力は CPFX よりやや弱かったが、NFLX, OFLX, ENX とほぼ同等、CCL より強い抗菌力を示した。また、MIC_{50,80} 値はいずれも $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 6)。

(b) *P. mirabilis* (48株)

NY-198の MIC 値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に広く分布しており、NFLX, OFLX, CPFX に比べやや弱い抗菌力であったが、ENX とはほぼ同等であり、CCL よりは明らかに優れていた。また、MIC_{50,80} 値はそれぞれ $0.1 \mu\text{g/ml}$ と $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 7)。

(c) Indole 陽性 *Proteus* spp. (50株)

NY-198の MIC 値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に広く分布しており、NFLX, CPFX に比べやや弱い抗菌力であったが、OFLX, ENX とはほぼ同等であり、CCL より明ら

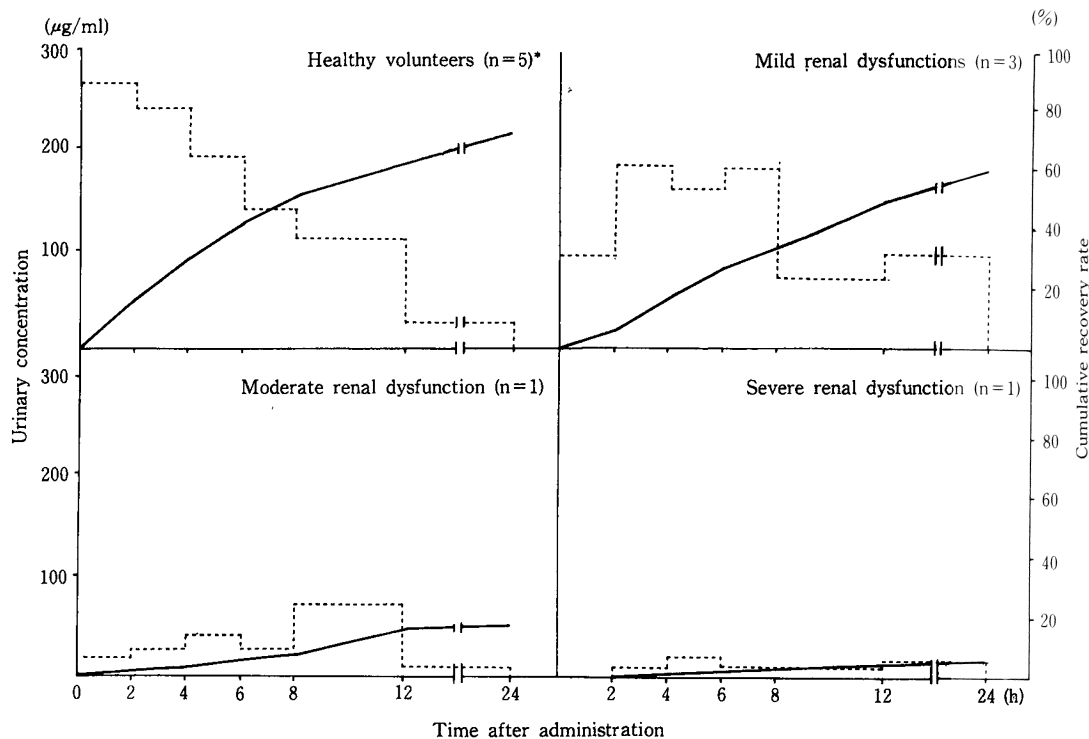


Mean ± S. D.

Time after administration (h)		0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	18	24	48	72
Serum concentration (µg/ml)	Healthy volunteers*	1.23 ±1.09	1.59 ±0.55	1.39 ±0.30	1.13 ±0.29	0.93 ±0.25	0.79 ±0.21	0.69 ±0.17	0.61 ±0.14	0.55 ±0.12	0.45 ±0.09	0.37 ±0.08	0.22 ±0.06	0.14 ±0.05	0.02 ±0.02	0.00 ±0.00
	Mild renal dysfunction (Ccr=58.8~72.8ml/min)	0.56 ±0.57	1.19 ±1.09	1.35 ±0.41	1.38 ±0.11	1.36 ±0.17	1.30 ±0.23	1.23 ±0.25	1.15 ±0.26	1.07 ±0.25	0.92 ±0.24	0.78 ±0.24	0.50 ±0.25	0.33 ±0.24	0.08 ±0.11	0.03 ±0.04
	Moderate renal dysfunction (Ccr=30.0ml/min)	0.22	0.68	1.21	1.42	1.46	1.43	1.36	1.27	1.19	1.03	0.90	0.63	0.45	0.12	0.03
	Severe renal dysfunction (Ccr=9.8ml/min)	0.00	0.36	0.85	1.13	1.28	1.35	1.37	1.36	1.34	1.28	1.20	0.99	0.81	0.36	0.16

*: These values are cited from phase I data on NY-198 conducted at Hamamatsu University School of Medicine

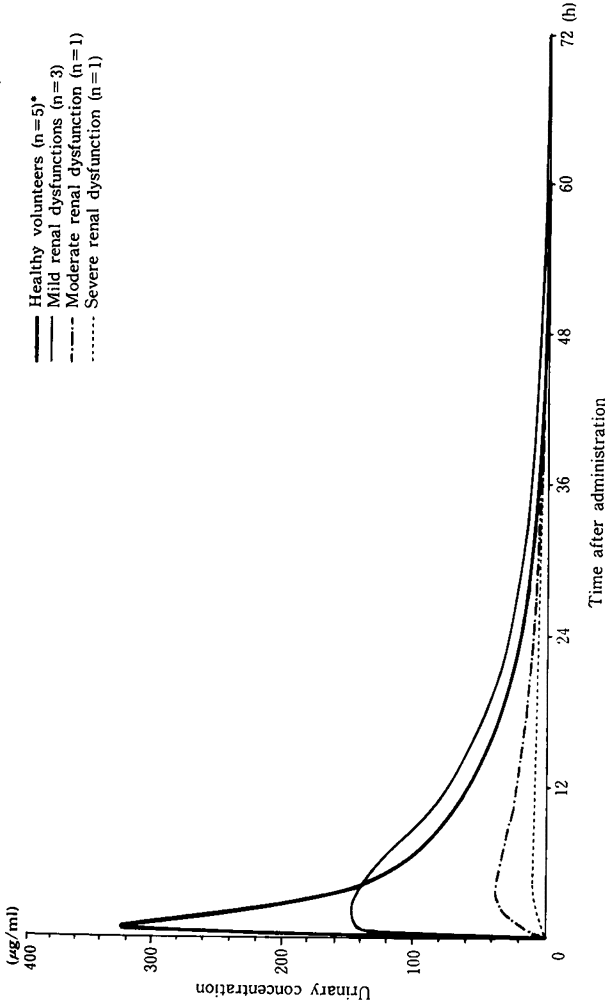
Fig. 3. Simulation curves of serum concentration after a single oral administration of NY-198 in cases with various renal function

Mean \pm S. D.

Time after administration (h)		0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24
Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Healthy volunteers*	266.29 ± 128.61	243.17 ± 28.97	194.39 ± 22.00	140.35 ± 14.39	111.74 ± 45.94	28.98 ± 9.99
	Mild renal dysfunction ($\text{Ccr}=58.8\sim 72.8\text{ml/min}$)	92.66 ± 140.06	184.52 ± 125.25	159.29 ± 133.13	180.46 ± 146.13	68.99 ± 42.53	91.70 ± 19.28
	Moderate renal dysfunction ($\text{Ccr}=30.0\text{ml/min}$)	17.75	25.51	41.40	26.61	72.80	9.53
	Severe renal dysfunction ($\text{Ccr}=9.8\text{ml/min}$)	N. D.	10.22	19.40	11.72	11.62	16.18
Cumulative recovery rate (%)	Healthy volunteers*	15.98 ± 7.72	30.57 ± 8.65	42.23 ± 9.87	50.66 ± 10.26	61.81 ± 8.67	72.24 ± 7.28
	Mild renal dysfunction ($\text{Ccr}=58.8\sim 72.8\text{ml/min}$)	5.56 ± 8.43	16.63 ± 14.15	26.19 ± 7.35	32.81 ± 7.62	48.08 ± 12.24	59.08 ± 13.22
	Moderate renal dysfunction ($\text{Ccr}=30.0\text{ml/min}$)	1.07	2.60	5.08	6.68	15.42	16.56
	Severe renal dysfunction ($\text{Ccr}=9.8\text{ml/min}$)	N. D.	0.61	1.75	2.45	3.84	5.78

*: These values are cited from phase I data on NY-198 conducted at Hamamatsu University School of Medicine

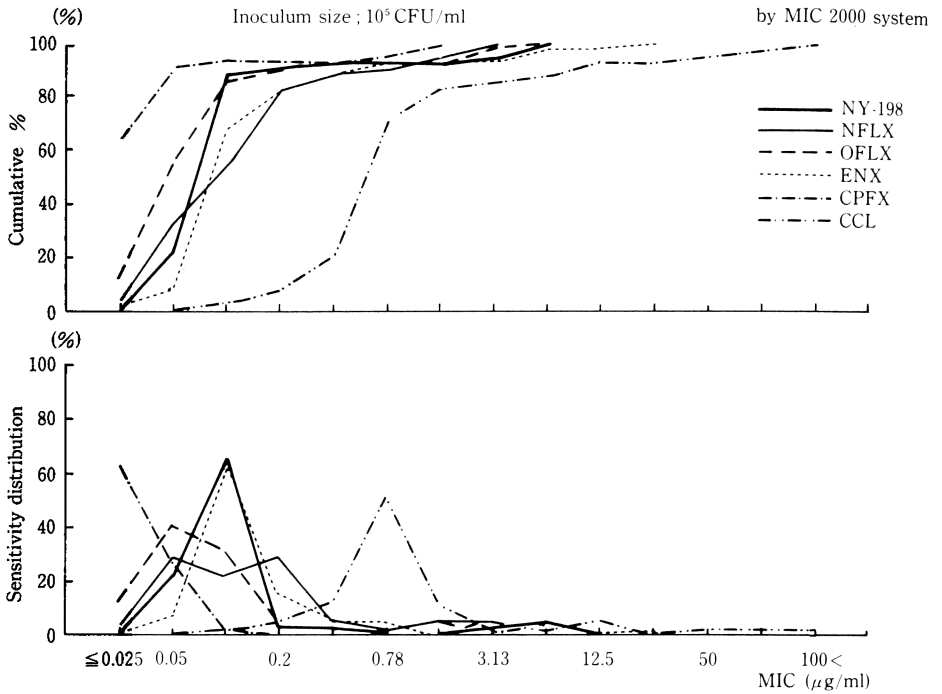
Fig. 4. Urinary excretion of NY-198 after a single oral administration in cases with various renal function (200 mg)



Time after administration (h)	Mean ± S. D.														
	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	18	24	48	72
Healthy volunteers* (n=5)	270.10 ± 258.51	329.90 ± 146.77	275.83 ± 43.53	221.62 ± 21.64	183.28 ± 19.76	156.42 ± 20.49	136.67 ± 19.82	121.33 ± 18.13	108.85 ± 16.04	89.25 ± 11.95	74.16 ± 8.83	43.90 ± 5.98	26.55 ± 6.05	4.03 ± 2.51	0.71 ± 0.64
Mild renal dysfunction (n=3) (Ccr=58.8~72.8ml/min)	69.88 ± 91.80	139.54 ± 165.91	145.41 ± 84.72	144.42 ± 51.40	140.55 ± 41.49	134.01 ± 37.55	125.84 ± 33.82	116.97 ± 29.51	108.05 ± 24.89	91.30 ± 15.98	76.84 ± 8.59	46.51 ± 5.16	29.28 ± 9.45	6.32 ± 6.70	1.84 ± 2.71
Moderate renal dysfunction (n=1) (Ccr=30.0ml/min)	5.54	17.24	30.63	35.98	37.15	36.27	34.47	32.34	30.18	26.22	22.91	15.89	11.33	3.01	0.80
Severe renal dysfunction (n=1) (Ccr=9.8ml/min)	0.00	2.73	6.39	8.46	9.57	10.09	10.26	10.23	10.07	9.58	9.01	7.39	6.05	2.72	1.23

* : These values are cited from phase I data on NY-198 conducted at Hamamatsu University School of Medicine

Fig. 5. Simulation curves of urinary concentration after a single oral administration of NY-198 in cases with various renal function



NY-198	9	27	1	1		1	2						41	
NFLX	1	12	9	12	2	1	2	2					41	
OFLX	5	17	13	2	1			2	1				41	
ENX		3	25	6	2	2			2	1			41	
CPFEX	26	11	1			1	2						41	
CCL			1	2	5	21	5	1	1	2	1	1	1	41

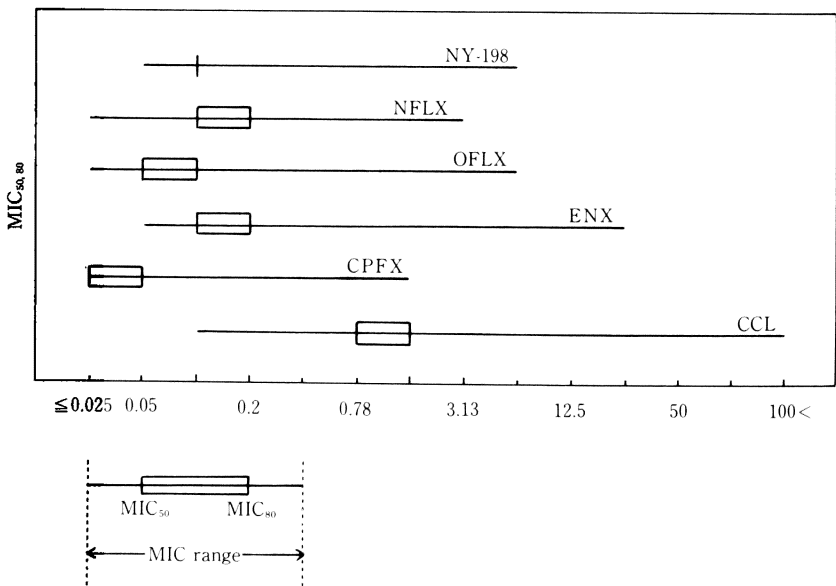
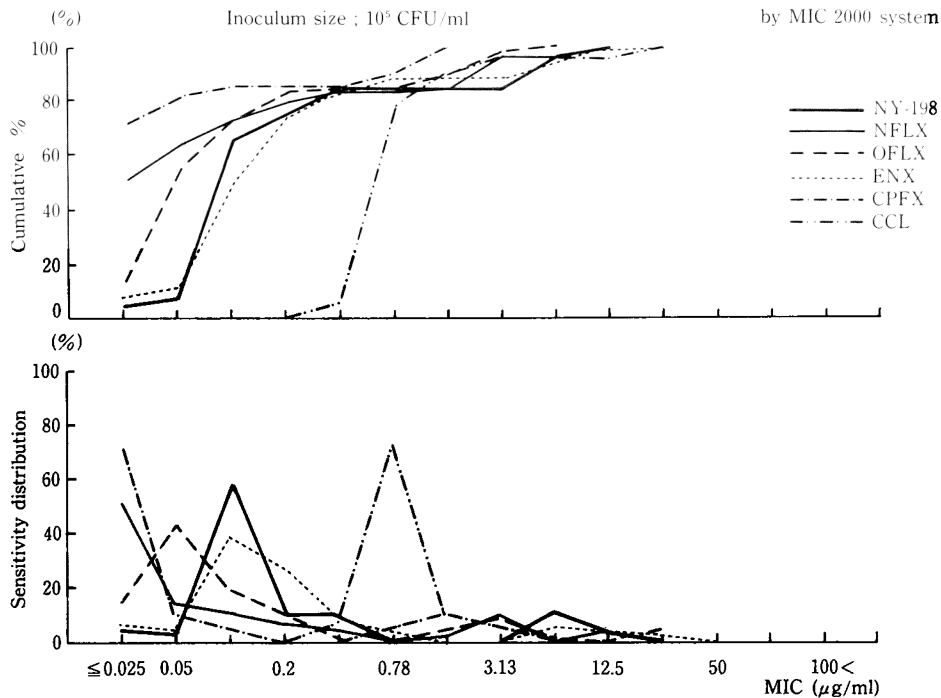


Fig. 6. Antibacterial activity of NY-198 and other antimicrobial agents against *K. pneumoniae* (41 strains)



NY-198	2	1	28	5	5			5	2	48	
NFLX	24	6	5	3	2	1	5	2		48	
OFLX	6	20	9	5	1	2	4	1		48	
ENX	3	2	18	13	4	2		3	2	1	
CPFX	34	5	2			2	5			48	
CCL					3	35	5	3		2	48

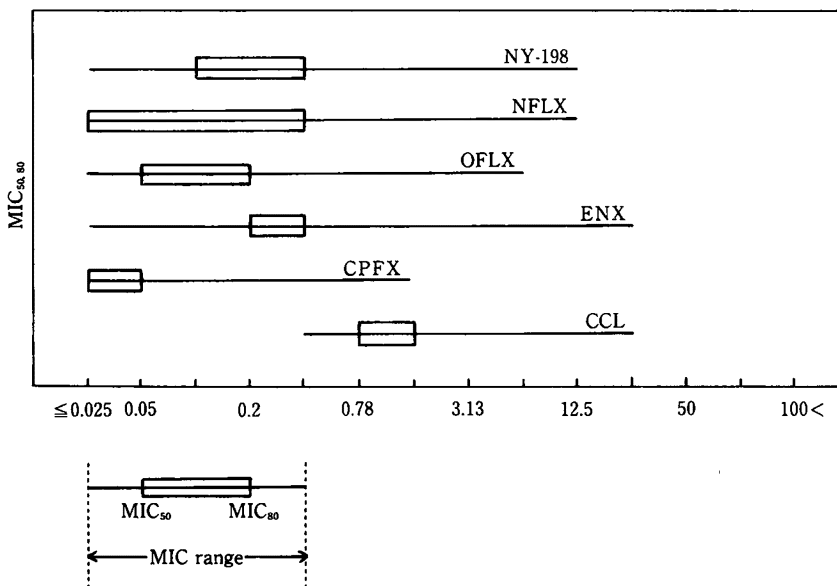


Fig. 7. Antibacterial activity of NY-198 and other antimicrobial agents against *P. mirabilis* (48 strains)

かに優れていた。また、MIC_{50,80}値はそれぞれ0.1 μ g/mlと0.78 μ g/mlであった (Fig. 8)。

(d) *S. marcescens* (31株)

NY-198のMIC値は0.1~50 μ g/mlに幅広く分布しており、NFLX, OFLX, ENX とほぼ同等の抗菌力を示したが、CPFxは本剤より若干優れた成績であった。また、CCLに比べると明らかに優れた抗菌力を示した。MIC_{50,80}値はそれぞれ3.13 μ g/mlと12.5 μ g/mlであった (Fig. 9)。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎に対する臨床効果

急性単純性膀胱炎症例4例の臨床的詳細を示した (Table 2-(1))。主治医判定では全例が著効であり有効率は100%であった。UTI薬効評価基準に準拠した総合臨床効果は、3日目判定の可能な3例中2例が著効で、1例が有効であり、7日目判定の可能な1例は著効であった。投与前の分離菌は3例全例が *Escherichia coli* であったが全株消失した。

2) 慢性複雑性膀胱炎に対する臨床効果

慢性複雑性膀胱炎症例の一覧を示した (Table 2-(2))。主治医判定による臨床効果は、著効7例、有効11例、やや有効1例、無効3例で有効率は81.8%であった。

UTI薬効評価基準に準拠した総合臨床効果判定では、5日目判定の可能な18例で、著効9例、有効5例であり有効率は77.8%であった (Table 3)。同様に10日目判定の可能な11例の総合臨床効果は著効5例、有効3例で有効率は72.7%であった。同一症例における5日目の総合臨床効果は下表に示すごとく、同様であった (Table 4)。

次にUTI病態群別にみた5日目の総合臨床効果を示した (Table 5)。単独感染群14例では著効8例 (57.1%)、有効3例 (21.4%) で有効率78.5%、混合感染群4例では著効1例 (25.0%)、有効2例 (50.0%) で有効率75.0%であり、両群間でその有効率に明らかな差は認められなかった。また、カテーテル留置群2例の有効率は50.0%で、非留置群16例の有効率81.3%に比べてやや低かった。

同様にUTI病態群別にみた10日目の総合臨床効果を示した (Table 6)。単独感染群9例では著効4例 (44.4%)、有効3例 (33.3%) で有効率77.7%、混合感染群2例では著効1例 (50.0%) で有効率50.0%であり、単独感染群に良好な有効率を認めた。また、10日目判定可能例にカテーテル留置例は認めなかった。

次に慢性複雑性膀胱炎症例から起炎菌として分離された14菌種22株に対する5日目判定の細菌学的効果を示した (Table 7)。投与前分離菌22株のうち18株 (82%)

が消失、4株 (18%) が残存しており、残存菌の内訳は *Staphylococcus epidermidis* 1株、*S. marcescens* 1株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株であった。投与後出現菌は *Staphylococcus haemolyticus* 1株、*Streptococcus mitis* 1株、Yeast 2株であった。同様に投与前分離菌10菌種13株に対する10日目判定の細菌学的効果を示す (Table 8)。分離された13株のうち10株 (77%) が消失、3株 (23%) が残存し、残存菌の内訳は、*S. epidermidis* 1株、*S. marcescens* 1株、*A. calcoaceticus* 1株であった。投与後出現菌は *S. epidermidis* 1株であった。

5日目判定時の起炎菌のMICと菌消失率との関連性を示す (Table 9)。MICが ≤ 0.025 ~3.13 μ g/mlの16株では消失率100%、6.25 μ g/mlの3株では消失率67%、25~50 μ g/mlの3株では消失率は0%であった。同様に10日目判定時の起炎菌のMICと菌消失率との関連性を示す (Table 10)。MICが ≤ 0.025 ~3.13 μ g/mlの10株では消失率100%、6.25~25 μ g/mlの3株では消失率は0%であった。

3) 慢性前立腺炎に対する臨床効果

慢性前立腺炎症例の一覧を示した (Table 11)。主治医判定による臨床効果は、有効1例、やや有効4例で有効率は20.0%であった。投与前分離菌は *S. epidermidis* 3株、*Staphylococcus aureus* 1株、*S. haemolyticus* 1株、*Staphylococcus hominis* 1株の計6株であり、投与後残存菌は *S. epidermidis* 1株と *Streptococcus intermedius* 1株であった。

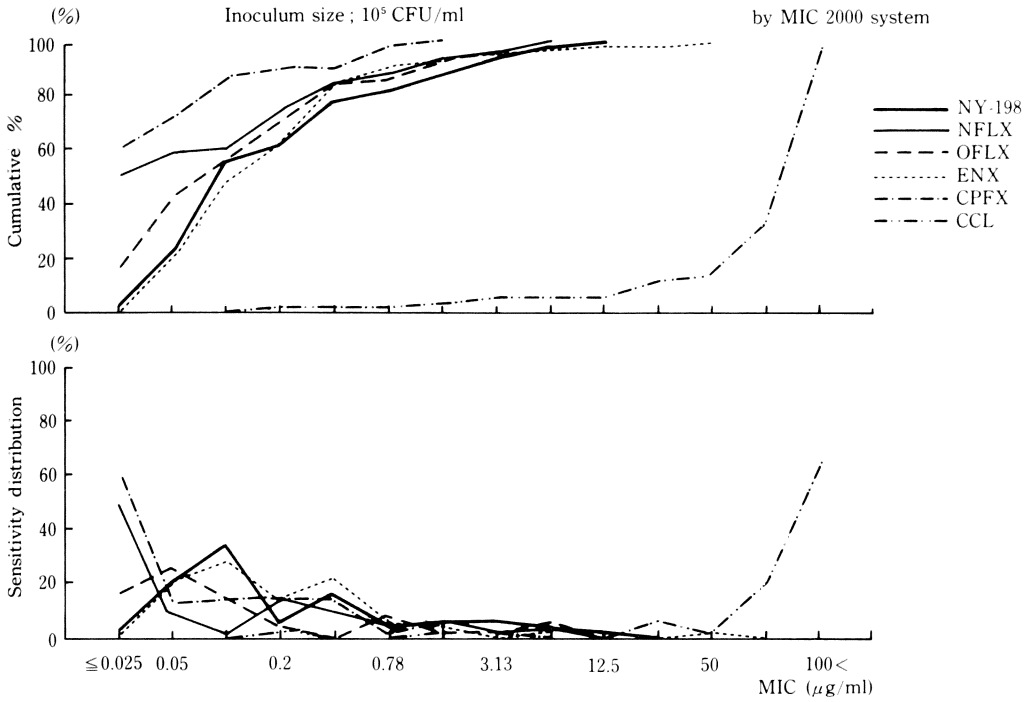
4) 副作用

総投与症例31例における副作用の検討では全例に自覚的副作用は認めなかった。

また各種臨床検査値に対する影響では、末梢血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC)、肝機能検査 (S-GOT, S-GPT, Al-P)、腎機能検査 (BUN, S-creatinin) において本剤によると思われる異常値は認められなかった (Fig. 10)。

III 考 察

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は近年著しく進歩し、抗菌力・抗菌スペクトラムがともに一段と優れ、抗生物質耐性菌にも有効で、良好な組織移行性を示す薬剤が開発されてきている。現在、すでに臨床で使用されているNFLX, OFLX, ENXなどのいわゆるニューキノロンと称されるピリドンカルボン酸系抗菌剤についても、キノリン骨格あるいはナフチリジン骨格の6位に疎水性のフッ素原子を、7位に親水性のピペラジニル基を導入することにより強力に幅広い抗菌活性と代謝的に安定で優れた組織移行性が認められている⁵⁾。今回検討し得たNY-198もニューキノロンの一つであり、広範囲な抗菌



NY-198	1	10	17	3	8	2	3	3	2	1		50			
NFLX	25	4	1	7	5	2	3	1	2			50			
OFLX	8	13	7	7	7	1	3	1	3			50			
ENX		10	14	7	11	3	2		1	1	1	50			
CPFX	30	6	7	2		4	1					50			
CCL				1			1	1			3	1	10	33	50

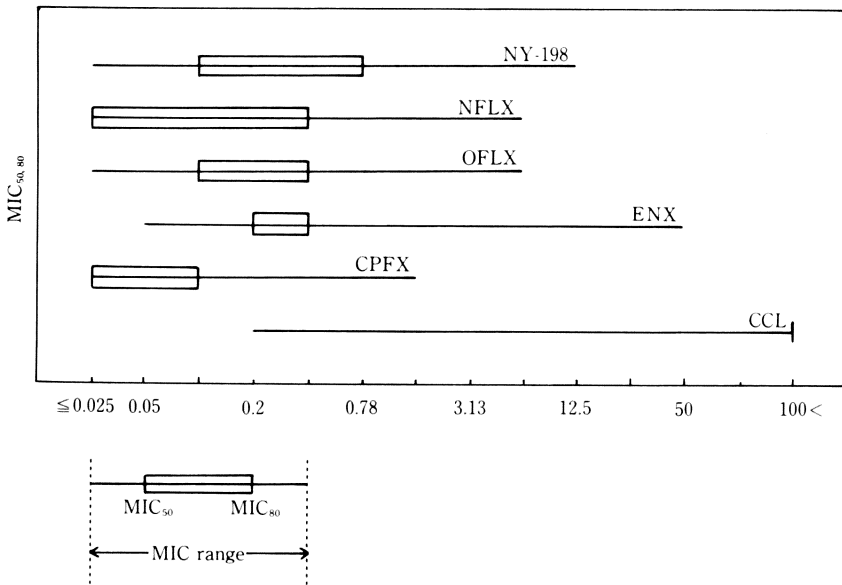
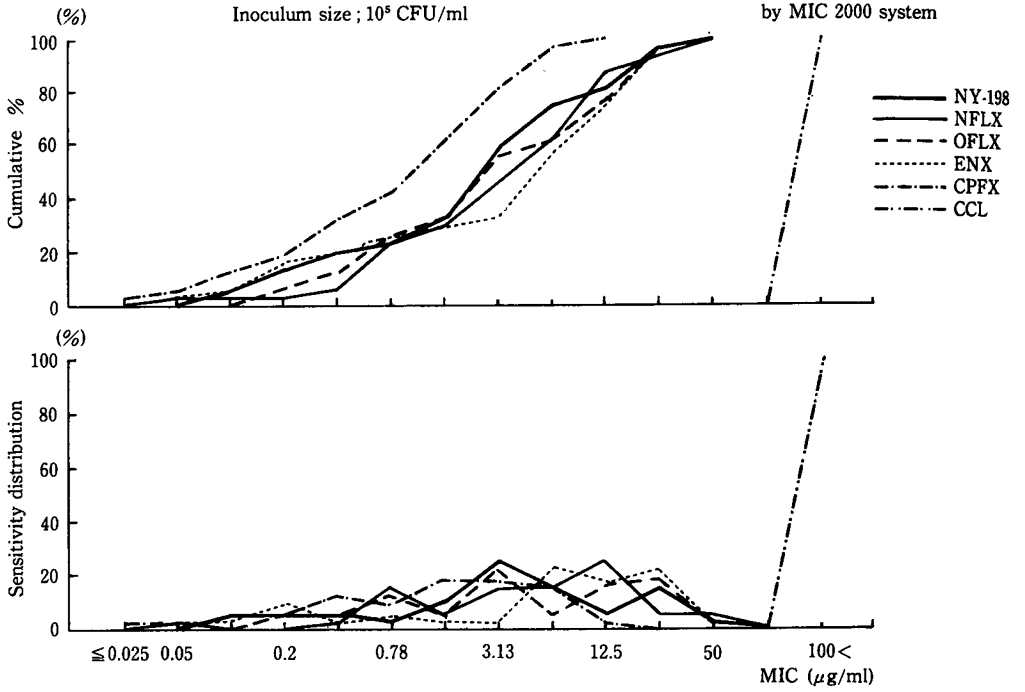


Fig. 8. Antibacterial activity of NY-198 and other antimicrobial agents against Indole (+) *Proteus* spp. (50 strains)



NY-198		2	2	2	1	3	8	5	2	5	1		31
NFLX	1			1	5	2	5	5	8	2	2		31
OFLX			2	2	4	2	7	2	5	6	1		31
ENX	1	1	3	1	2	1	1	7	6	7	1		31
CPFX	1	1	2	2	4	3	6	6	5	1			31
CCL												31	31

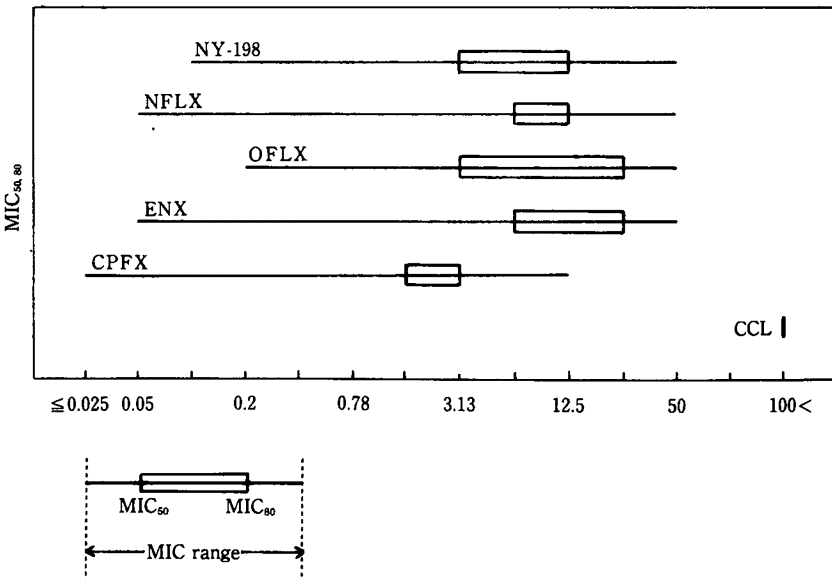


Fig. 9. Antibacterial activity of NY-198 and other antimicrobial agents against *S. marcescens* (31 strains)

Table 2-(1). Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with NY-198

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom *	Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation		Side-effects
				Dose (g x /day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (µg/ml)	UTI **	Dr.	
1	60	F	Acute cystitis	0.2x3	3	+ - -	++ - -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-
2	69	F	Acute cystitis	0.2x3	3	++ - -	++ - -	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
3	52	F	Acute cystitis	0.2x3	7	++ + - -	+ - - -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Moderate Excellent	Excellent	-
4	19	F	Acute cystitis	0.2x3	7	++ - -	++ - -	- - -	- - -	- - -	- - -	Excellent	-

* Before treatment ** After 3 days treatment
 After 3 days treatment After 7 days treatment
 After 7 days treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI
 Dr. : Doctor's evaluation

Table 2-(2). Clinical summary of complicated UTI cases treated with NY-198

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *		Evaluation		Side-effects
					Dose (g x /day)	Duration (days)		Species	Count	UTI **	Dr.	
5	71	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	G-1	0.2x3	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	Poor	Poor	—
6	75	M	Chronic cystitis OP-BPH	G-2	0.2x3	10	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	Good	Good	—
7	50	M	Chronic cystitis OP-BPH	G-2	0.2x3	10	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	Poor	Good	—
8	60	F	Chronic cystitis Urethral stricture	G-4	0.2x3	10	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	Poor	Good	—
9	57	M	Chronic cystitis BPH	G-4	0.2x3	10	++	<i>E. coli</i>	10 ⁸	Excellent	Excellent	—
10	74	M	Chronic cystitis Urethral stricture Prostatic stone	G-4	0.2x3	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent	—
11	76	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	0.2x3	7	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁴	0.2	Excellent	—
12	77	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	G-4	0.2x3	7	++	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	—
13	78	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	0.2x3	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	—
14	80	M	Chronic cystitis Urethral stricture Prostatic stone	G-4	0.2x3	10	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	—
15	81	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-4	0.2x3	10	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.1	Excellent	—
16	69	F	Chronic cystitis Rt. renal calyceal stone	G-4	0.2x3	10	++	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	0.2	Excellent	—
							++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	Good	—
							—	Yeast	10 ³	6.25	Good	—
							—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁸		Excellent	—

* Before treatment

** After 4~7 days treatment

After 10~12 days treatment

BPH : Benign prostatic hypertrophy

UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Doctor's evaluation

Table 2-(2). (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation		Side-effects
					Dose (g×/day)	Duration (days)		Species	Count	MIC (μg/ml)	UTI **	Dr.	
17	51	M	Chronic cystitis Urethral rupture	G-4	0.2×3	10	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	Poor	Poor	—
18	70	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	G-4	0.2×3	10	++	<i>S. marcescens</i> <i>S. mitis</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵	12.5 6.25 12.5 3.13	Good	Fair	—
19	80	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-5	0.2×3	7	++	<i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i> Yeast	10 ⁷ 10 ⁴	0.2 6.25	Good	Good	—
20	67	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-6	0.2×3	10	++	<i>S. agalactiae</i> <i>A. lwoffi</i>	10 ⁶	6.25 0.78	Excellent	Good	—
21	79	F	Chronic cystitis Rt. renal pelvic tumor Rt. renal stone	G-6	0.2×3	10	++	<i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁴	3.13 0.39	Good	Good	—
22	33	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	G-6	0.2×3	10	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷ 10 ³ 10 ³ 10 ³	0.78 25 >100 12.5 12.5	Poor	Good	—
23	62	M	Chronic cystitis Bladder tumor		0.2×3	10	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	400		Poor	—
24	72	M	Chronic cystitis OP-BPH		0.2×3	8	±	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	50		Good	—
25	71	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder		0.2×3	10	—	<i>S. marcescens</i> <i>E. avium</i> Yeast	10 ³ 10 ⁷	50 6.25		Good	—
26	73	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder		0.2×3	10	—	Yeast	10 ⁴			Good	—

* Before treatment
After 4~7 days treatment
After 10~12 days treatment

** After 4~7 days treatment
After 10~12 days treatment

BPH : Benign prostatic hypertrophy

UTI : Criteria by the committee of UTI

Dr. : Doctor's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI
0.2g×3/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	9		3	12 (66.7%)
Decreased				0
Replaced	2			2 (11.1%)
Unchanged	2		2	4 (22.2%)
Efficacy on pyuria	13 (72.2%)	0	5 (27.8%)	Case total 18
Excellent	9 (50.0%)		Overall effectiveness rate 14/18 (77.8%)	
Good	5 (27.8%)			
Poor	4 (22.2%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI
0.2g×3/day, 10 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5		2	7 (63.6%)
Decreased				0
Replaced	1			1 (9.1%)
Unchanged	2		1	3 (27.3%)
Efficacy on pyuria	8 (72.7%)	0	3 (27.3%)	Case total 11
Excellent	5 (45.5%)		Overall effectiveness rate 8/11 (72.7%)	
Good	3 (27.3%)			
Poor	3 (27.3%)			

5 days result in same cases

Excellent	4 (36.4%)		Overall effectiveness rate 8/11 (72.7%)
Good	4 (36.4%)		
Poor	3 (27.3%)		

Table 5. Overall clinical efficacy of NY-198 classified by type of infection
5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelling)	1 (5.6%)			1	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (11.1%)		1	1	50.0%
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	11 (61.1%)	8	2	1	90.9%
	Sub total	14 (77.8%)	8	3	3	78.6%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelling)	1 (5.6%)		1		100.0%
	6th group (No catheter indwelling)	3 (16.7%)	1	1	1	66.7%
	Sub total	4 (22.2%)	1	2	1	75.0%
Total		18(100.0%)	9	5	4	77.8%

Table 6. Overall clinical efficacy of NY-198 classified by type of infection
10 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelling)					
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (18.2%)		1	1	50.0%
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	7 (63.6%)	4	2	1	85.7%
	Sub total	9 (81.8%)	4	3	2	77.8%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelling)					
	6th group (No catheter indwelling)	2 (18.2%)	1		1	50.0%
	Sub total	2 (18.2%)	1		1	50.0%
Total		11(100.0%)	5	3	3	72.7%

Table 7. Bacteriological response to NY-198 in complicated UTI
5 days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)		
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)		
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1 (50%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0 (0%)	1 (100%)	
<i>A. lwoffii</i>	1	1 (100%)		
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100%)		
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0%)	1 (100%)	
<i>S. haemolyticus</i>				1
<i>S. mitis</i>				1
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1 (100%)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)		
Yeast				2
Total	22	18 (82%)	4 (18%)	4

Table 8. Bacteriological response to NY-198 in complicated UTI
10 days treatment

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)		
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100%)		
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0 (0%)	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	2	2 (100%)		
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0%)	1 (100%)	1
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1 (100%)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)		
Total	13	10 (77%)	3 (23%)	1

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to NY-198 treatment in complicated UTI
5 days treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^6 cells/ml)												Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	>50			
<i>E. coli</i>	1/1	3/3	1/1												5/5
<i>K. pneumoniae</i>			1/1			1/1									2/2
<i>C. freundii</i>				1/1											1/1
<i>P. vulgaris</i>				1/1											1/1
<i>P. rettgeri</i>				1/1											1/1
<i>P. aeruginosa</i>						1/1							0/1	0/1	1/2
<i>A. calcoaceticus</i>													0/1		0/1
<i>A. lwoffii</i>						1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>								2/2	1/1						3/3
<i>S. agalactiae</i>									1/1						1/1
<i>S. aureus</i>					1/1										1/1
<i>S. epidermidis</i>												0/1			0/1
<i>S. marcescens</i>									0/1						0/1
<i>S. liquefaciens</i>				1/1											1/1
Total	1/1 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)		0/2 (0%)	0/1 (0%)			18/22 (81.8%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response to NY-198 treatment in complicated UTI
10 days treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^6 cells/ml)												Not done	Total	
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	>50			
<i>E. coli</i>	1/1		1/1												2/2
<i>K. pneumoniae</i>			1/1			1/1									2/2
<i>C. freundii</i>				1/1											1/1
<i>P. aeruginosa</i>						1/1									1/1
<i>A. calcoaceticus</i>												0/1			0/1
<i>E. faecalis</i>								2/2							2/2
<i>S. aureus</i>					1/1										1/1
<i>S. epidermidis</i>												0/1			0/1
<i>S. marcescens</i>									0/1						0/1
<i>S. liquefaciens</i>				1/1											1/1
Total	1/1 (100%)		2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)		0/2 (0%)				10/13 (76.9%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 11. Clinical summary of genital infection cases treated with NY-198

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation		Side-effects
				Dose (g × /day)	Duration (days)		Species	Count	MIC (µg/ml)	Dr.		
27	44	M	Chronic prostatitis	0.2 × 3	14	+ —	<i>S. haemolyticus</i>	10 ⁸	1.56	Fair	—	
28	38	M	Chronic prostatitis	0.2 × 3	10	+ —	<i>S. epidermidis</i>	>10 ⁷	1.56	Good	—	
29	49	M	Chronic prostatitis	0.2 × 3	15	± —	<i>S. aureus</i> <i>S. hominis</i>	10 ⁶	0.39 0.2	Fair	—	
30	45	M	Chronic prostatitis	0.2 × 3	14	+ +	<i>S. epidermidis</i> <i>S. intermedius</i>	10 ⁴ 10 ⁸	0.39 1.56	Fair	—	
31	34	M	Chronic prostatitis	0.1 × 3	14	± —	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	0.78 0.39	Fair	—	

* Before treatment
After treatment

Dr. : Dr's evaluation

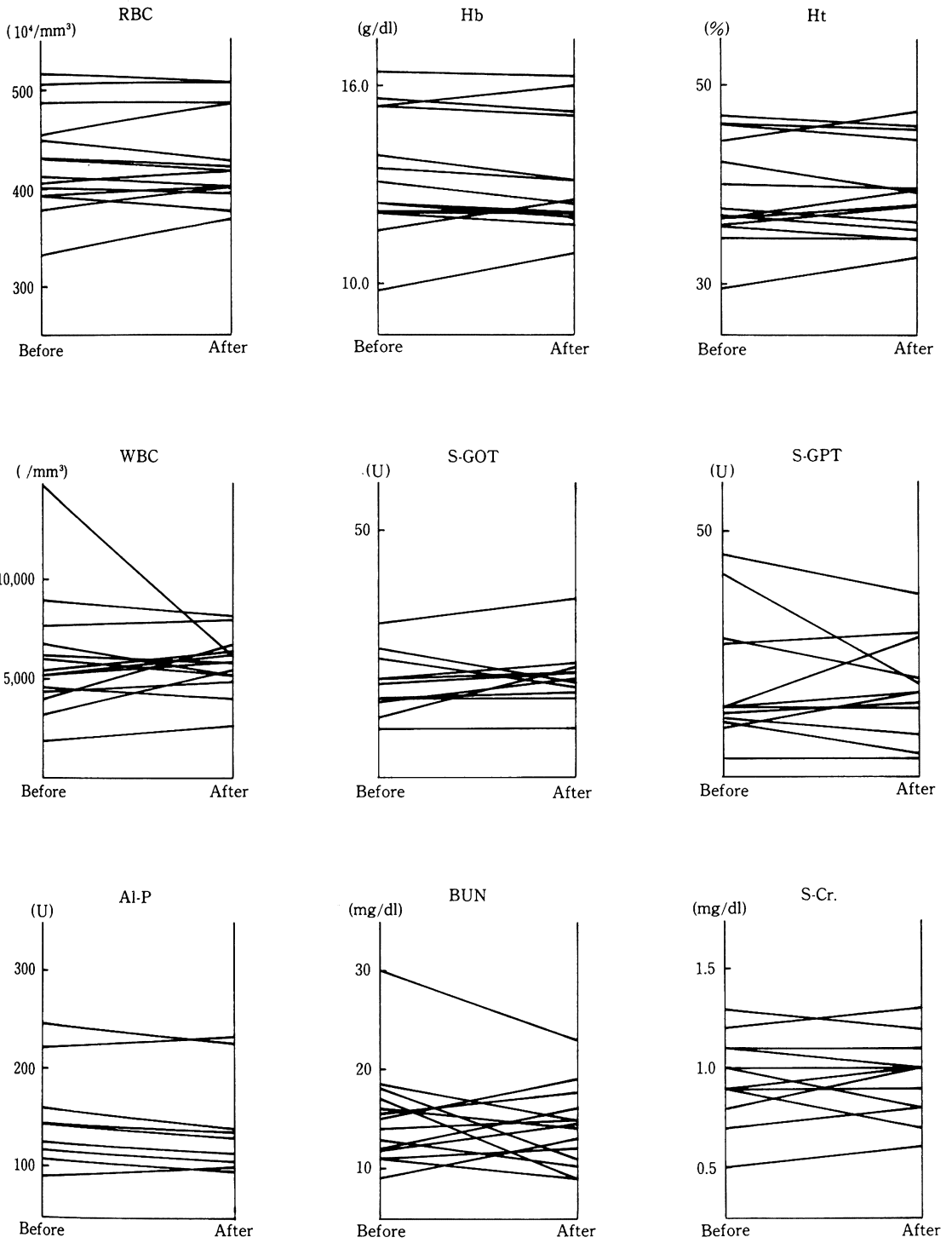


Fig. 10. Laboratory findings before and after administration of NY-198

スペクトラムと強い抗菌活性を有している。本剤は投与量に相関した高い血中濃度を示し、血中半減期が6～8時間と長く、また各組織への移行も良好で、尿中には約80%が48時間以内に未変化体のまま排泄されるといわれている¹⁾。

1. 基礎的検討

1) 吸収・排泄

今回我々は5名の腎不全患者に本剤200mgを経口投与し、血中濃度と尿中濃度を測定し検討を行なった。血中半減期はそれぞれ8.52±2.31h, 13.11hおよび21.00hと腎機能の悪化に伴い著明に延長した。

また、それに伴い尿中排泄率は、24時間までに軽度障害患者で59.08±13.22%であったのに対して、高度障害患者では5.78%と低くなるにもかかわらず、尿中濃度の保持はかなりよくなり、24時間後に尿中濃度はむしろ正常人を上回るものになっている。これらのことを勘案すると腎機能障害例に対する本剤の投与間隔を慎重に行なわなければならないことが明らかである。副作用出現も考慮するとき腎機能障害の多い高齢者に投与する際は投与量、投与間隔について慎重に検討する必要があると考えられる。

2) 抗菌力

今回検討した教室保存臨床分離株4菌種のMICをみると、本剤はすべての菌種においてCPFXよりも2～3管程度劣り、NFLX, OFLX および ENX とほぼ同等で CCL よりかなり優れた抗菌力を示した。従来の経口剤で効きにくいとされている *S. marcescens* などにもある程度の抗菌活性を有していることより幅広い有用性が期待される。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎に対する臨床効果

3日投薬後に総合臨床効果を判定し得た症例が3例とやや少なかったが、その有効率は100%と満足すべき結果であった。

細菌学的効果では、投薬前の分離菌 *E. coli* 3株すべて3日後に消失した。

2) 慢性複雑性膀胱炎に対する臨床効果

本剤600mg 3分服にて5日間から10日間投薬して臨床成績を検討した。

5日目判定で総合臨床効果を検討した18例では有効率77.8%であった。この成績をNFLX, OFLXの総合有効率、69.6%⁶⁾、80.6%⁷⁾と比較すると、本剤はNFLXよりも優れておりOFLXとほぼ同等の成績であった。

また、10日目判定による総合臨床効果では11例中8例(72.7%)の有効率を示し、5日目判定時とほぼ同等の成績であった。

また、UTI病態群別の5日目判定による総合臨床効果ではカテーテル留置群2例の有効率が50.0%、非留置群が81.3%であった。

起炎菌として投与前に分離された14菌種22株に対する5日目判定の細菌学的効果をみると82%と高い消失率が得られた。これを起炎菌のMICと菌消失率との関連性でみるとMICが $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の16株では消失率100%、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ の3株では消失率67%、 $25 \sim 50 < \mu\text{g/ml}$ の3株では消失率0%とほぼ一致する成績であった。

3) 慢性前立腺炎に対する臨床効果

主治医判定による臨床効果は、有効1例、やや有効4例で20%の有効率であった。今回検討し得た症例は5例とやや少なかったが、無効例がなかったことより、今後、さらにその有用性を検討する必要があると考えられる。

4) 副作用

今回副作用を検討し得た31例中本剤によると思われる自他覚的副作用、臨床検査値異常は全く認められなかった。全国集計¹⁾でも副作用発現頻度は3.46%であり、安全性についても問題はないと思われた。

以上の成績より、本剤は広範囲でかつ強い抗菌力を有し、各種尿路感染症に対する臨床成績も良く、有用性の高い薬剤であると考えられる。

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) UTI研究会(代表:大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版). Chemotherapy 34: 409~441, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 中島光好, 他: NY-198の第I相臨床試験. Chemotherapy 36(S-2): 201~239, 1988
- 5) 清水當尚: ピリドンカルボン酸系薬剤の構造と活性. 臨床と微生物 14: 123~126, 1987
- 6) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(3), AM-715(臨床:泌尿器科). 東京, 1980
- 7) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280(臨床:泌尿器科). 名古屋, 1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF NY-198 IN URINARY TRACT INFECTIONS

TAKUJI TSUNEKAWA, YOSHIAKI KUMAMOTO and NORIKO NISHIJIMA

Department of Urology (Director: Prof. Y. KUMAMOTO), Sapporo Medical College, Sapporo

MASAO KADONO

Department of Urology, Otaru Hokusei Hospital, Otaru

CHOSHO ENATSU

Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital, Tomakomai

We performed basic and clinical studies on NY-198, a new antimicrobial agent of pyridonecarboxylic acid derivation. The results were as follows.

1) Pharmacokinetics

NY-198 was given orally to 5 patients with chronic renal failure (3 mild cases: Ccr = 58.8-72.8ml/min; 1 moderate: Ccr = 30.0ml/min; 1 severe: Ccr = 9.8ml/min) in a single dose of 200mg. The peak mean serum level of NY-198 was 1.50 μ g/ml at 4 h after oral administration in the mild cases, 1.63 μ g/ml after 4 h in the moderate, and 1.35 μ g/ml after 8 h in the severe case. The 24-h urinary recovery rate was 59.08% in the mild cases, 16.56% in the moderate and 5.78% in the severe case.

2) Antibacterial activity

The antibacterial activities of NY-198, norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and cefaclor against Gram-negative bacteria isolated from urinary tract infections were compared, and the activity of NY-198 was decidedly superior to that of cefaclor, almost equal to those of norfloxacin, ofloxacin and enoxacin and slightly inferior to that of ciprofloxacin.

3) Clinical effect

Thirty-one cases with various types of urinary tract infection were treated with NY-198. According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 100% (3/3) in acute simple cystitis when treated with a daily oral dose of 3 \times 200mg of NY-198 for 3 days and 77.8% (14/18) in chronic complicated cystitis when treated with 3 \times 200mg for 5 days. Clinical efficacy in chronic prostatitis proved good in 1 case and fair in 4.

4) Side-effects

No side-effects or abnormal changes in laboratory examinations were observed.