

## 尿路感染症に対する NY-198 の臨床効果および腎機能障害例における体内動態

榑本雄右・三輪吉司・清水保夫・河田幸道\*

福井医科大学泌尿器科学教室

(主任：河田幸道教授\*)

\*：現岐阜大学泌尿器科学教室

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 NY-198 について抗菌力、腎障害例における体内動態および尿路感染症に対する臨床効果の検討を行ない以下の結論を得た。

1) 臨床分離の *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の 3 菌種、計 99 株に対し、その MIC 分布を norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), pipemidic acid (PPA), と比較した。NY-198 はいずれの菌種でも PPA に優る抗菌力を示した。しかし CPFX には若干劣り、NFLX, OFLX, ENX とほぼ同等であった。

2) 本剤 100mg 空腹時単回投与後の血中、尿中濃度の推移を腎機能正常者 2 例、高度腎機能障害患者 4 例、血液透析施行患者 4 例を対象に比較検討した。本剤は他のピリドンカルボン酸系抗菌剤と同じく腎排泄型の薬剤であり、高度腎機能障害患者、血液透析患者ではその体内動態に大きな変化が認められた。

3) 得られた薬動力学係数からコンピューターによる血中、尿中濃度のシミュレーションを行なった結果、高度腎機能障害患者では NY-198 の血中ピーク濃度は高く、ピーク濃度にいたる時間および半減期は延長した。また透析患者のピーク濃度は腎機能正常者とほぼ同じであったが、半減期は軽度延長した。一方、尿中濃度は高度腎機能障害患者でピーク濃度は著しく低下し、健康者の約 20 分の 1 であった。しかし内服後 12 時間目の尿中濃度ではその差は 3 分の 1 に縮まった。

4) 急性単純性膀胱炎 12 例、複雑性尿路感染症 18 例に 1 回 100mg を、1 日 3 回、3 日間から 7 日間内服投与した。急性単純性膀胱炎の 12 例では、主治医判定で全例有効以上、UTI 薬効評価基準に従って判定可能の 9 例でも、著効 8 例、有効 1 例で総合有効率は 100% であった。複雑性尿路感染症 18 例では、主治医判定で 14 例 (78%) が有効以上、7 日目判定を含めて UTI 薬効評価基準で判定可能の 16 例については著効 12 例、有効 2 例、無効 2 例で総合有効率は 88% であった。

5) 投与症例 30 例について自、他覚的副作用はなく、3 例について検討した臨検値の異常も認めなかった。

NY-198 は北陸製薬(株)研究所で開発された新しい経口ピリドンカルボン酸系抗菌剤で、norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) などと同じ、キノロンカルボン酸を基本骨格とし、6, 8 位にフッ素、7 位にメチルピペラジン環を有する。

NY-198 はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌と一部の嫌気性菌に対し幅広い抗菌活性を有し、その作用は殺菌的である。今回われわれは、本剤の抗菌力、主に腎機能障害例に対する本剤の体内動態および尿路感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

### I 基礎的検討

#### 1. 抗菌力

##### 1) 方法

当教室保存の *Escherichia coli* 30 株, *Serratia marcescens* 20 株, *Pseudomonas aeruginosa* 49 株につき NY-198, NFLX, OFLX, enoxacin (ENX), CPFX, pipemidic acid (PPA) の MIC 分布を比較検討した。MIC の測定は接種菌量  $10^6$  cells/ml で日本化学療法学会標準法によった。

##### 2) 結果

本剤は検討した 3 菌種のすべてで PPA に比較して数

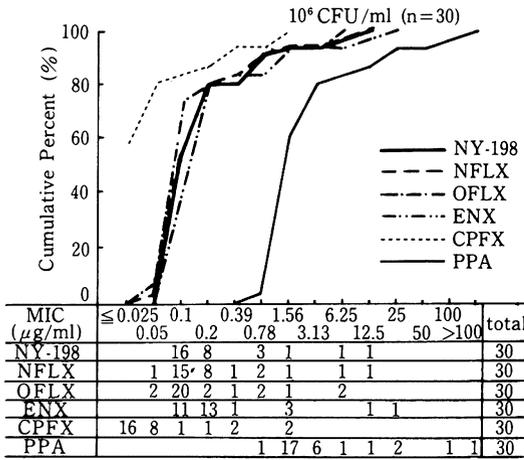


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli*

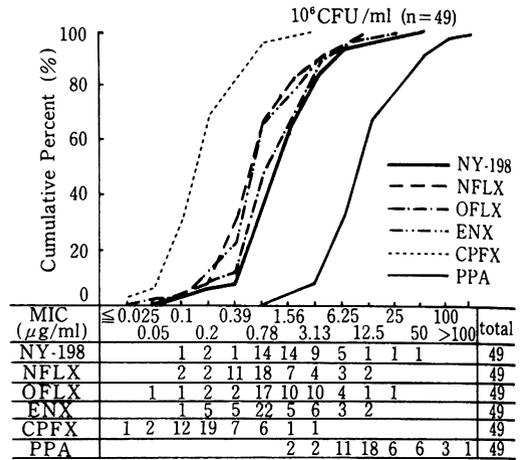


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa*

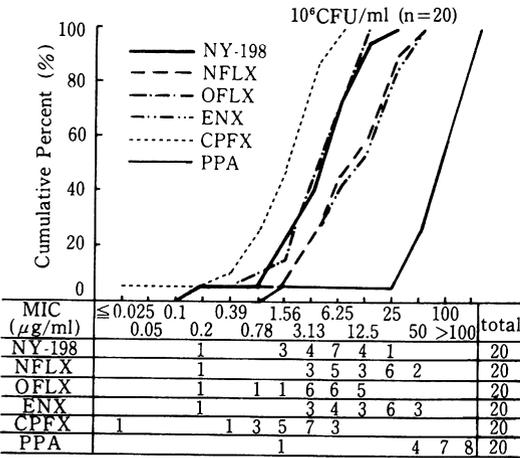


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. marcescens*

管優る抗菌力を示した。*E. coli*ではNY-198はCPFAXに比べると2管劣り、NFLX, OFLX, ENXと同等で、MICのピークは0.1μg/mlと良好な抗菌力であった (Fig. 1)。

*S. marcescens*ではMICのピークは6.25μg/mlであり、*E. coli*と同じように、CPFAXにはやや劣り、ENX, NFLXより若干すぐれた抗菌力を示した (Fig. 2)。

*P. aeruginosa*ではNY-198は他剤と同じようにMICは幅広く分布したが、100μg/mlを越える株はなく、そのピークは0.78と1.56μg/mlでNFLX, ENX, OFLXとはほぼ同等の抗菌力であった (Fig. 3)。

2. 体内動態

1) 対象および方法

当科入院中の腎機能正常者2例と高度腎障害患者4例および血液透析施行中の患者4例を対象にNY-198の体内動態を検討した。NY-198を100mg、空腹時に単回投与し、最高8時間まで経時的に採血、採尿を行なった。なお血液透析施行患者についてはNY-198の服用は透析開始直後に行ない、採血は透析終了までとした。また血液透析施行患者はすべての症例で尿量は1日100ml以下であったため採尿は行なわなかった。体内濃度の測定は日本分光BIP-I型液体クロマトグラフを用いたHPLC法により行なった。検体の希釈は尿、血清とも0.2Mリン酸緩衝液 (pH7.0) を使用し、内部標準物質としてKK123を用いて前処理を行なった。これらのデータをもとに one compartment open model による薬動力学的解析を行ない血中、尿中濃度のシミュレーションを行なった。また尿中濃度は尿量により変動するため、シミュレーションにさいして尿量はすべて1ml/min (1日尿量1440ml) に補正して計算した。

2) 結果

Table 1に検討を行なった10例の腎機能と血中濃度実測値を示した。腎機能正常者の2例は入院中の患者であるが、腎機能を含め、肝機能、消化器等に病変はなく本剤の体内動態の検討にさいしては健康者として取り扱って良いものと判断した。今回検討した腎機能障害患者のCcrはすべて20ml/min以下であり、高度の腎機能低下患者であった。腎機能正常者、腎機能障害患者、血液透析施行患者の薬動力学係数と血中濃度のシミュレーションの結果をTable 2およびFig. 4に示した。腎機能正常者2例の最高血中濃度 (Cmax) は0.74と1.25μg/

Table 1. Serum concentrations of NY-198 after a single administration (100mg, p.o.)

Case No.	Sex	Age	Ccr (ml/min)	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )														Comment
				0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	15	24		
1	F	69	86.7		1.25	0.98		0.67		0.48		0.38						Normal renal function
2	M	25	140		0.22	0.74		0.35		0.29		0.20						
Simulation					0.49	0.64	0.63	0.56	0.46	0.36	0.28	0.21	0.12	0.06	0.02	0.001		
3	F	64	17.9	N.D.	N.D.	0.02		1.35		1.03		0.97						Severely impaired renal function
4	M	56	5.6	N.D.	1.60	1.00		0.88		0.82		0.78						
5	M	74	8.1		0.03	0.43		0.90		1.06		1.00						
6	M	62	5.4		0.94	0.82		0.75		0.65		0.63						
Simulation					0.46	0.74	0.89	0.95	0.95	0.91	0.85	0.78	0.63	0.49	0.31	0.07		
7	M	37	<5.0	1.23	1.06	0.69	0.65	0.63										On hemodialysis
8	M	63	<5.0	0.04	0.46	0.53	0.43	0.39										
9	M	45	<5.0	0.23	0.73	0.61	0.53	0.42										
10	M	63	<5.0		0.15	0.79	0.65	0.55										
Simulation					0.65	0.60	0.56	0.52	0.48	0.44	0.41	0.38	0.33	0.28	0.23	0.11		

N. D. : not detectable

ml, 最高血中濃度にいたる時間 (Tmax) は1~2時間であり, T<sub>1/2</sub>は4.89と5.04時間であった。また血中濃度の曲面下面積 (AUC) は4.31と8.04 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と若干のバラツキを認めた。高度腎機能障害患者ではCmaxは0.94から1.6 $\mu\text{g/ml}$ と健常人に比べてやや高く, Tmaxは1時間から6時間と幅広い結果であった。またAUCは20.7から38.97 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ と高度腎機能障害患者はいずれの症例でも, 腎機能正常者の数倍であった。血液透析施行中の患者ではCmaxは0.53から1.23 $\mu\text{g/ml}$ と腎機能正常者とほぼ同等であり, Tmaxは0.5時間から2時間と比較的短い結果であった。しかしT<sub>1/2</sub>は3.69から16.25時間とやや延長する傾向を示した。これらの透析症例では固有腎機能はほとんど廃絶していることから透析による除去がその主なものと考えられた。なお透析症例のシミュレーションは透析中のものであり, 透析が継続して行なわれていることを想定している。このため, 実際の透析患者の, 透析終了後の血中濃度はさらに高値が持続するものと思われた。

個々の症例の尿中濃度の推移と, 先に求めた薬動力学係数をもとにシミュレートされた尿中濃度を Table 3 および Fig. 5 に示した。全体にかなりバラツキの多いものであったが, 腎機能正常者では8時間までの尿中回収率は35.42%と61.64%, 平均48.53%であり, 尿量補正後のシミュレートされた最高尿中濃度は3時間目の144 $\mu\text{g/ml}$ , 8時間目, 12時間目の尿中濃度はそれぞれ49.6, 14.4 $\mu\text{g/ml}$ と計算された。一方, 腎機能障害患者では8時

間までで最高で5.45%, 症例4では1.66%と低値を示した。またシミュレートされた尿中濃度は, そのピーク濃度で8.0 $\mu\text{g/ml}$ と正常群に比較して約20分の1の濃度であり, 12時間目の尿中濃度においても4.1 $\mu\text{g/ml}$ と約3分の1の濃度であった。

## II 臨床的検討

### 1. 対象および方法

当科通院中の患者30例に NY-198を投与してその臨床効果と副作用を検討した。内訳は急性単純性膀胱炎12例, 複雑性腎盂腎炎3例, 複雑性膀胱炎15例でその一覧を Table 4, 5 に示した。投与方法は急性単純性膀胱炎では80歳の症例を除いて1回100mgを1日3回, 3日間投与した。複雑性尿路感染症では同じ投与量を5日間から7日間投与した。これらの30例について, 主治医による効果判定を行ない, さらにUTI薬効評価基準<sup>1)</sup>に従って判定可能であった25例について臨床効果を判定した。

### 2. 成績

急性単純性膀胱炎12例のなかで, 症例3は80歳という年齢よりUTI基準からは除外されたが膿尿, 細菌尿, 症状はすべて消失したため主治医判定では著効とした。症例5は細菌尿は培養の結果陰性であったが症状, 膿尿は消失したため有効と判定した。また症例11は膿尿が1視野に7~9個のみでUTI基準を満たさなかったが, すべての指標が正常化したため著効と判定した。UTI薬効評価基準に合致し, 判定可能であった9例のうち8例は

Table 2. Pharmacokinetic parameters of NY-198 after a single administration (100mg, p. o.)

Case No.	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	AUC <sub>0-\infty</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)
1	1.25	1.0	5.40	8.04	4.89
2	0.74	2.0	2.81	4.31	5.04
3	1.35	4.0	5.75	35.81	21.59
4	1.60	1.0	6.89	31.13	21.68
5	1.06	6.0	5.58	38.97	23.30
6	0.94	1.0	5.59	20.70	16.86
7	1.23	0.5	3.06	/	16.25
8	0.53	2.0	1.52		4.55
9	0.73	1.0	2.01		3.69
10	0.79	2.0	1.87		3.92

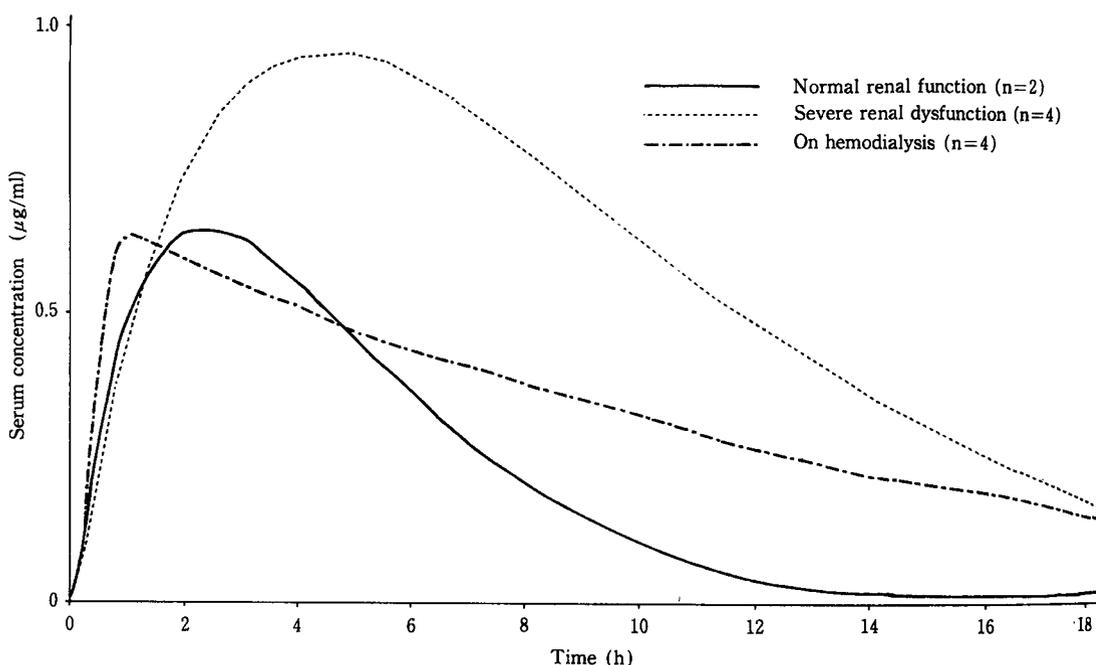


Fig. 4. Simulation of serum concentration of NY-198 after a single administration (100mg, p. o.)

細菌尿，膿尿，排尿痛のいずれも消失し著効であった。1例は細菌尿，排尿痛は消失したが，膿尿は減少にとどまり，有効とされた。以上より総合有効率は9/9(100%)であった(Table 6)。細菌学的効果では投与前に分離された細菌はすべて *E. coli* であり全株消失した。また投与後出現菌は1株も認めなかった。

複雑性尿路感染症18例のなかで，症例7と症例14はいずれも投与前細菌が陰性でありUTI基準から除外されたが，症例7は膿尿が陰性化したため有効と判定した。症例14は膿尿の改善もなく，投与後に *Enterobacter*

*aerogenes* を認めたため無効とした。UTI薬効評価基準に従って判定可能であった16例についての疾患病態群別臨床効果は，単独菌感染の15例では症例18の神経因性膀胱を基礎疾患とする膀胱炎の1例を除いてすべて有効以上で，著効12例，有効2例であった。複数菌感染例は症例9のみであり，細菌尿，膿尿とも正常化せず，無効であった。留置カテーテルの有無で見ると，留置例では3例中1例が著効，2例が有効，非留置例では13例中11例が著効で無効は2例であった(Table 7)。総合臨床効果はTable 8に示したように，膿尿に対する効果では13

Table 3. Urinary excretion of NY-198 after a single administration (100mg, p. o.)

Case No.	Recovery levels	Time (h)												
		1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	15	24	0-8
1	$\mu\text{g/ml}$ %	66.6 1.2	447.68 44.77		130.61 15.67								61.64	
2	$\mu\text{g/ml}$ %	158.38 3.17	180.26 9.01		46.48 23.24								35.42	
Simulation	$\mu\text{g/ml}$	101.5	143.0	144.4	128.3	106.4	84.7	65.4	49.6	27.2	14.4	5.3	0.2	
3	$\mu\text{g/ml}$ %	N. D. 0.00	3.24 1.28		10.83 4.17								5.45	
4	$\mu\text{g/ml}$ %	2.68 0.13	6.60 0.53		4.39 1.00								1.66	
5	$\mu\text{g/ml}$ %	N. D. 0.00	4.48 0.63		7.40 1.48								2.11	
6	$\mu\text{g/ml}$ %	55.50 1.11	11.21 0.78		7.40 1.11								3.00	
Simulation	$\mu\text{g/ml}$	3.5	6.0	7.3	7.9	8.0	7.7	7.2	6.6	5.3	4.1	2.7	0.6	

N. D. : not detectable

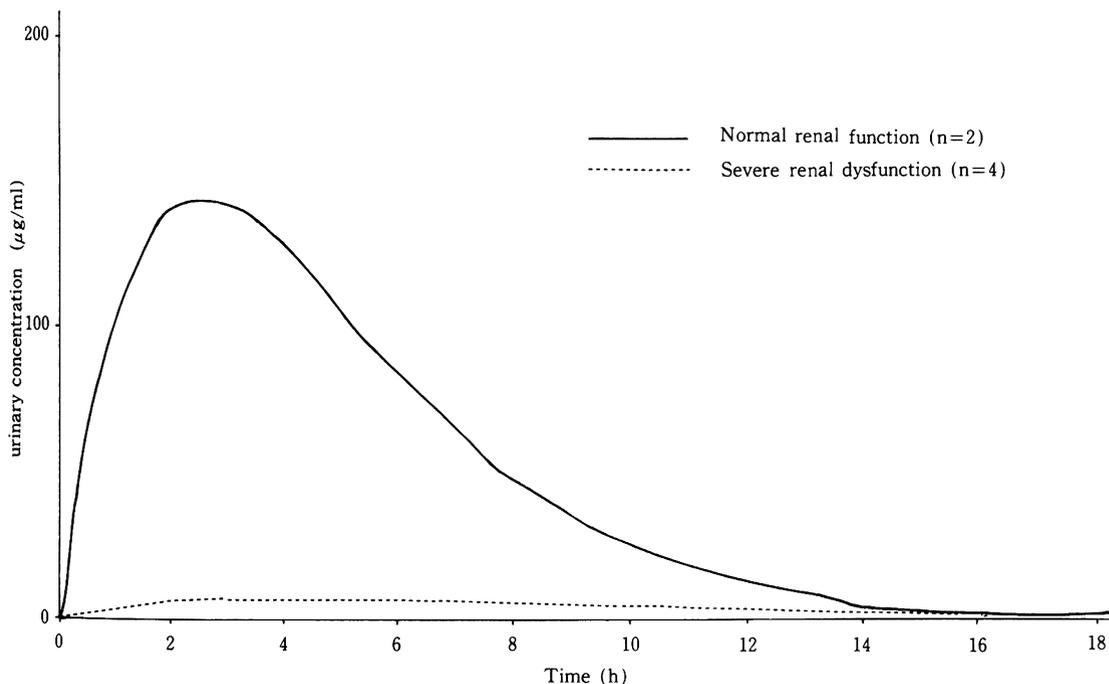


Fig. 5. Simulation of urinary concentration of NY-198 after a single administration (100mg, p. o.)

例 (81%) に改善以上を, 細菌尿に対する効果でも13例 (81%) に陰性化を認め, 16例中著効12例, 有効2例, 総合有効率は88%であった。原因菌別の細菌学的効果は

16例から8菌種17株が分離され, このうち15株 (88%) が消失した。存続した *P. aeruginosa* の1株, および *Klebsiella oxytoca* の1株の MIC は *P. aeruginosa* で

Table 4-1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria *			Evaluation**		Side-effects
				Dose (g × /day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC	UTI	
1	19	F	A.U.C.	0.1×3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	8×10 <sup>4</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
2	35	F	A.U.C.	0.1×3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
3	80	F	A.U.C.	0.1×3	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	-	Excellent	Excellent	-
4	46	F	A.U.C.	0.1×3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.10	Moderate	Good	-
5	24	F	A.U.C.	0.1×3	P.O.	3	+	-	-	-	Good	Good	-
6	61	F	A.U.C.	0.1×3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-

A. U. C. : Acute Uncomplicated Cystitis      \* Before treatment      \*\* UTI : Criteria proposed by the UTI Committee  
 After treatment      Dr : Dr's evaluation

Table 4-2. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria *			Evaluation**		Side-effects
				Dose (g x / day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC	UTI	
7	69	F	A.U.C.	0.1x3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	—	Excellent	Excellent	—
8	67	F	A.U.C.	0.1x3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.10	Excellent	Excellent	—
9	47	F	A.U.C.	0.1x3	P.O.	3	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.10	Excellent	Excellent	—
10	24	F	A.U.C.	0.1x3	P.O.	3	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	—	Excellent	Excellent	—
11	66	F	A.U.C.	0.1x3	P.O.	3	±	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.10	Excellent	Excellent	—
12	24	F	A.U.C.	0.1x3	P.O.	3	++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.10	Excellent	Excellent	—

A. U. C. : Acute Uncomplicated Cystitis

\* Before treatment  
\* After treatment

\*\* UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

\*\* Dr: Dr's evaluation

Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		* Pyuria	* Bacteriuria *		Evaluation**		Side-effects		
						Dose (g x /day)	Route		Duration (days)	Symptoms	Species	Count		MIC	UTI
1	85	F	C.C.P. Blt-VUR	+ (urethra)	G-1	0.1 x 3	P.O.	5	- -	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> -	1 x 10 <sup>5</sup> -	50 -	Moderate -	Good -
2	80	F	C.C.P. Blt-UV stricture	+ (nephrostomy)	G-1	0.1 x 3	P.O.	5	- -	± ±	NF-GNR <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup> 8 x 10 <sup>4</sup>	0.39 -	Moderate -	Fair -
3	61	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	- -	+ -	<i>S. epidermidis</i> -	1 x 10 <sup>5</sup> -	0.78 -	Excellent -	Excellent -
4	86	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	- -	± -	<i>P. mirabilis</i> -	>10 <sup>5</sup> -	0.39 -	Excellent -	Excellent -
5	48	F	C.C.C. Lt-ureter stone	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	+ ±	+ -	<i>E. faecalis</i> -	>10 <sup>5</sup> -	6.25 -	Excellent -	Good -
6	64	M	C.C.C. Post-partial cystectomy	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	- -	+ -	<i>E. faecalis</i> -	7 x 10 <sup>4</sup> -	1.56 -	Excellent -	Excellent -
7	30	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-		0.1 x 3	P.O.	5	- -	± -	- -	- -	- -		Good -

C. C. P. : Chronic Complicated Pyelonephritis

C. C. C. : Chronic Complicated Cystitis

\* Before treatment

\* After treatment

\* UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

\*\* Dr : Dr's evaluation

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		* Symptoms	* Pyuria	Bacteriuria *			Evaluation**		Side-effects
						Dose (g x /day)	Route			Dur-ration (days)	Species	Count	MIC	UTI	
8	46	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>8</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-
9	53	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-6	0.1 x 3	P.O.	7	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> >10 <sup>8</sup>	6.25 12.5	Poor	Poor	-
10	38	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	+	NF-GNR	>10 <sup>8</sup>	-	Excellent	Excellent	-
11	50	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	+	<i>E. faecalis</i>	>10 <sup>8</sup>	3.13	Excellent	Excellent	-
12	71	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (urethra)	G-1	0.1 x 3	P.O.	7	±	<i>K. pneumoniae</i>	>10 <sup>8</sup>	0.20	Excellent	Excellent	-
13	53	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	+	<i>E. coli</i>	6 x 10 <sup>4</sup>	0.10	Excellent	Excellent	-

C. C. C. : Chronic Complicated Cystitis

\* Before treatment

\*\* After treatment

\* UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

\*\* Dr : Dr's evaluation

Table 5-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NY-198

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms	* Pyuria	* Bacteriuria * Species	Count	MIC	Evaluation**		Side-effects
						Dose (g x /day)	Route	Du-ration (days)						UTI	Dr	
14	68	M	C.C.C. Post TUR-P	-		0.1 x 3	P.O.	7	- +	- <i>E. aerogenes</i>	- $3 \times 10^4$	-		UTI	Poor	-
15	53	F	C.C.P. Rt-hydro-nephrosis	-	G-3	0.1 x 3	P.O.	5	- -	- <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> -	0.20	Excellent	Excellent	-	
16	63	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	± -	- <i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup> -	0.05	Excellent	Excellent	-	
17	48	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	7	± -	- <i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup> -	0.10	Excellent	Excellent	-	
18	65	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.1 x 3	P.O.	5	- +	- <i>K. oxytoca</i> <i>K. oxytoca</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	0.10 0.10	Poor	Poor	-	

C. C. C. : Chronic Complicated Cystitis

\* Before treatment

\*\* UTI: Criteria proposed by the UTI Committee

\* After treatment

\*\* Dr: Dr's evaluation

Table 6. Overall clinical efficacy of NY-198 in acute uncomplicated cystitis  
0.1 g × 3/day, 3-day treatment

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	Cleared	De-creased	Un-changed	
Bacteriuria	Eliminated	8		1							9 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		9 (100%)									Patient total 9
Effect on Pyuria		8 (89%)									
[ ]		Excellent			8 (89%)			Overall effectiveness rate 9/9 (100%)			
[ ]		Moderate			1						
[ ]		Poor (including Failure)									

Table 7. Overall clinical efficacy of NY-198 classified by the type of infection

Group		No. of pts. (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	3 (19%)	1	2		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	( %)				%
	3rd group (Upper UTI)	1 (6%)	1			100%
	4th group (Lower UTI)	11 (69%)	10		1	91%
	Sub total	15 (94%)	12	2	1	93%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	( %)				%
	6th group (No catheter indwelling)	1 (6%)			1	0%
	Sub total	1 (6%)			1	0%
Total		16 (100%)	12	2	2	88%

12.5 $\mu$ g/ml, *K. oxytoca*で0.1 $\mu$ g/mlと比較的低いにもかかわらず持続した(Table 9)。また *Enterococcus faecalis* の1株を投与後出現菌として認めた。

### 3. 副作用

NY-198を3日から7日間投与した30例において自、他覚的副作用は1例も認めなかった。また3例について臨検値の変化も検討したが、本剤によると思われる異常は認めなかった (Fig. 6)。

## III 考 案

NY-198の抗菌力はグラム陽性、陰性のいずれの菌種にも及びその作用は殺菌的である。われわれはグラム陰性桿菌の中で代表的な3菌種を選んでそのMICを測定

した。*E. coli*のMICのピークは0.1 $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa*では0.78, 1.56 $\mu$ g/mlと新薬シンポジウム<sup>2)</sup>で報告された成績とほぼ同じ良好な抗菌力であり, *S. marcescens*でのピークは6.25 $\mu$ g/mlとやや劣る成績を得た。これらの抗菌力は同系統の薬剤のなかではCPFXに数管劣るもののENX, OFLX, NFLXとほぼ同等であった。

健康成人におけるNY-198の体内動態は空腹時100mg内服で、血中ピーク濃度は1.18 $\mu$ g/ml, ピークに達する時間は内服後0.97時間, T<sub>1/2</sub>は7.12時間とされ、このときの尿中排泄率は8時間で50.2%, 24時間では72.7%とされている<sup>2)</sup>。今回のわれわれの検討でも腎機能正常者におけるNY-198の血中濃度および尿中濃度の推移はほ

Table 8. Overall clinical efficacy of NY-198 in complicated UTI  
0.1 g×3/day, 5 or 7 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		12		1	13 (81%)
Decreased					
Replaced			1		1 (6%)
Unchanged				2	2 (13%)
Effect on pyuria		12 (75%)	1 (6%)	3 (19%)	Patient total 16
	Excellent		12 (75%)		Overall effectiveness rate 14/16 (88%)
	Moderate		2		
	Poor (including Failure)		2		

Table 9. Bacteriological response to NY-198  
in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	4	4 (100%)	
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
NF-GNR	2	2 (100%)	
Total	17	15 (88%)	2

\* Persisted: Regardless of bacterial count

は同様であり、経口抗菌剤としては、他のペニシリン系、セフェム系に比べて半減期の長い薬剤に属するものと思われた。一方、基本構造として同じキノリン環を持つNFLX, OFLX, CPFXでの同一投与量、投与方法の検討では、NFLXでの血中ピーク濃度は0.47 $\mu$ g/ml, T $\frac{1}{2}$ は4.04時間、8時間までの尿中回収率は47.3%<sup>3)</sup>, OFLXでは血中ピーク濃度は1.00 $\mu$ g/ml, T $\frac{1}{2}$ は3.59時間、8時間までの尿中回収率は62.4%<sup>4)</sup>, CPFXでは血中ピーク濃度は0.54 $\mu$ g/ml, T $\frac{1}{2}$ は2.72時間、8時間までの尿中回収率は43.7%の値であると報告されている<sup>5)</sup>。これらの報告とNY-198の成績を比較すると、NY-198は血中ピーク濃度は他剤に比べて高く、半減期の長い薬剤と思われた。尿中回収率は、8時間までの成績で最も尿中回収率の低い薬剤はCPFXであり、OFLXが最も高く、NY-198は50.2%と同系統の薬剤の中では中間に位置するものであった。しかし、これらの薬剤は腎を主要な排

泄臓器とすることでは共通であり、腎機能障害患者に投与された場合、その体内動態は正常人とは大きく異なることが予想される。NFLXではCcrが29ml/min以下の高度腎障害群で4時間までの尿中回収率が1.84%と著しく低下しているが、中等度および軽度腎機能障害群では10から12%と健康人の尿中回収率と大差ないことが報告されている<sup>6)</sup>。

OFLXでも高度腎機能障害例では200mg内服後の最高血中濃度は2.02 $\mu$ g/mlでその半減期は12.56時間と延長し、12時間までの尿中排泄率は14.2%に低下していたとされている<sup>7)</sup>。また、CPF<sub>X</sub>でも腎機能障害者の血中半減期は一般に延長するが、特に高度腎機能障害者では血中濃度は高く長時間維持されるにもかかわらず、その尿中排泄は極端に少なく、24時間までの尿中回収率は0.04%にとどまっていると報告されている<sup>8)</sup>。今回の検討でもNY-198の高度腎機能障害例における尿中濃度の低下は著しく、8時間までの尿中排泄率は平均3.1%に低下し、シミュレーションによる尿中ピーク濃度は健康人に比べて約20分の1となっている。しかし、12時間後では健康人との濃度差は3分の1となり低濃度で長時間維持される傾向を示している。

連続投与における体内蓄積の問題については本剤が腎機能正常者に投与される場合には蓄積傾向はなく、このことは7日間の連続投与実験でも証明されている<sup>2)</sup>。しかし高度腎機能障害患者ではシミュレーションの結果、8時間目の血中濃度は0.78 $\mu$ g/ml、12時間目でも0.49 $\mu$ g/mlと同量投与の健康人における最高血中濃度に近い濃度を保っていることより、体内蓄積の可能性は高く、副作用の発現との関連からも、慎重に投与されるべきと思われた。また尿路感染症においては尿中濃度の推移が感染症治療における重要なキーファクターのひとつと考

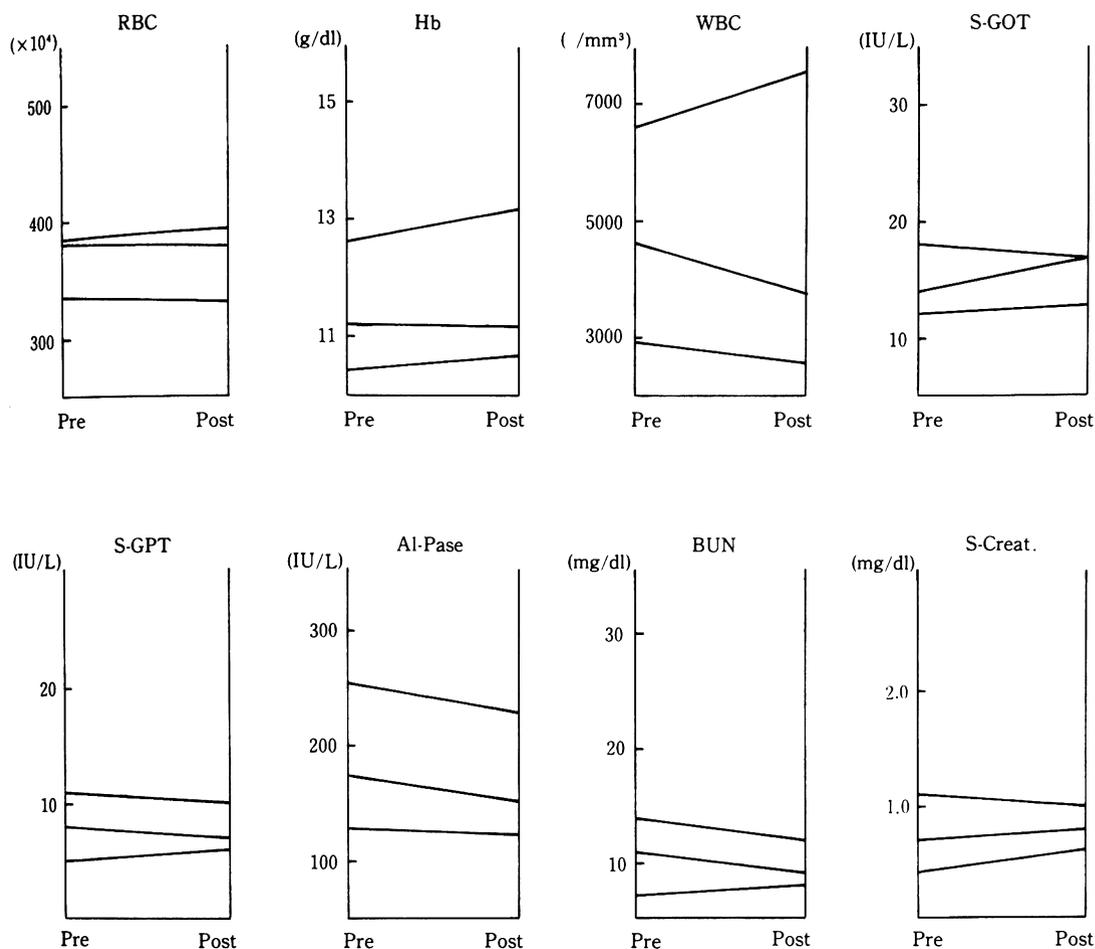


Fig. 6. Changes in laboratory test results

えられ、高濃度で長時間尿中濃度が維持されることが望ましいと考えられるが、今回得られた高度腎機能障害患者の尿中濃度はきわめて低く、いくつかの菌種で MIC を上回る尿中濃度を得ることが困難になることがあると思われ、このことは副作用の問題を除外しても治療上の大きな問題である。このように新キノロン剤の腎機能障害患者に対する適応とその使用量、使用方法についてはいまだ確立したものはなく<sup>9)</sup>、また個々の薬剤によってもその体内動態は異なることも指摘されていることより、今後さらに検討を要する問題と思われる。

また急性単純性膀胱炎12例、複雑性尿路感染症18例に NY-198を1回100mg、1日3回、急性単純性膀胱炎で3日間、複雑性尿路感染症で5日から7日間投与してその有用性を検討したが、急性単純性膀胱炎で100%、複雑性尿路感染症で UTI 基準をみたした症例で88%、主治医判定で78%の有効率を得た。これは比較的除菌されにくいとされる *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, NF-GNR が投

与前分離菌の約半数を占めていたことを考え合わせると良好な成績と思われた。また自、他覚的副作用、臨検値の異常を1例も認めなかったことは、副作用の点で問題となることが多いピリドンカルボン酸系の薬剤としては注目されることであり、安全性の高い薬剤と思われた。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 富岡収, 山中望, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における AM-715 の基礎と臨床. *Chemotherapy* 29 (S-4): 546~565, 1981
- 4) 一原規方, 立澤晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬喜: DL-8280 の第一相臨床試験. *Chemotherapy* 32 (S-1): 118~149, 1984

- 5) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 小川忠, 平林聡, 柳岡正範, 森口隆一郎, 山越剛, 長久保一郎, 置塩則彦, 石黒幸一, 花井俊典, 浅野晴好: 新しい経口合成抗菌剤 BAYo9867 (Ciprofloxacin) の泌尿器科領域感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-7) : 632~670, 1985
- 6) 中津博, 畑地康助, 藤井元広, 仁平寛巳, 榊知果夫, 中野博: 泌尿器科領域における AM-715 の検討。Chemotherapy 29 (S-4) : 578~586, 1981
- 7) TSUGAYA, M.; H. WASHIDA, N. HIRAO, H. SAKAGAMI, Y. IWASE, T. FUJIMOTO : Absorption and excretion of ofloxacin in patients with impaired renal function. Fourteenth International Congress of Chemotherapy, Kyoto, 1985
- 8) 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 : BAYo9867 (Ciprofloxacin) に関する臨床的研究。Chemotherapy 33 (S-7) : 305~316, 1985
- 9) T. BERGAN : Dose regimens of Quinolones in reduced renal function. Quinolones Bulletin 2 : 7~10, 1986

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS IN IMPAIRED RENAL FUNCTION AND CLINICAL EFFICACY IN URINARY TRACT INFECTIONS OF NY-198

YUSUKE KANIMOTO, YOSHIJI MIWA, YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School, Fukui

NY-198, a new pyridonecarboxylic acid derivative, was studied for its antimicrobial activity, pharmacokinetics in patients with impaired renal function and its clinical efficacy in urinary tract infection. The results were as follows.

1) The MIC distribution of NY-198 against 3 species-*E. coli* (30), *S. marcescens* (20) and *P. aeruginosa* (49)-was compared with those of PPA, NFLX, OFLX, ENX and CPFX. Against all species, NY-198 was superior to PPA, equal to NFLX, OFLX and ENX, but inferior by a few tubes to CPFX.

2) In 2 healthy volunteers, blood levels and urinary excretion after oral administration of NY-198 were compared with those of 4 patients with impaired renal function and 4 on hemodialysis. NY-198 is a drug of the renal excretion type, as are other pyridonecarboxylic acid derivatives, and a clear difference was observed between healthy volunteers, patients with impaired renal function and patients on hemodialysis.

3) In the patients with impaired renal function, biological half-life was prolonged and urinary recovery rates were reduced. NY-198 was removable by hemodialysis.

4) The overall efficacy rate of NY-198 in 9 cases of acute uncomplicated cystitis was 100%.

5) In 16 cases of chronic complicated UTI it was 88%.

6) No clinical or laboratory adverse reactions were observed.