

NM441の抗菌力および臨床的検討

齋藤 玲¹⁾・富澤磨須美²⁾・中山 一朗³⁾・佐藤 清⁴⁾*¹⁾北海道大学医療技術短期大学部*, ²⁾札幌社会保険総合病院内科 (* 現: 富澤クリニック),³⁾札幌鉄道病院第一内科 (* 現: 新札幌パウロ病院),⁴⁾北海道大学医学部附属病院検査部 (* 現: 株式会社ゴショー・メディカルプロダクツ)

NM441は新しいプロドラッグ型のピリドンカルボン酸系抗菌剤である。

臨床分離保存株7菌種216株について、抗菌活性体NM394のMICを測定した。MIC₉₀は、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 12.5μg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) >100μg/ml, *Escherichia coli* 0.10μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.10μg/ml, *Serratia marcescens* 12.5μg/ml, *Morganella morganii* 0.10μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 3.13μg/mlであった。ほとんどの菌種で同系統の抗菌剤である norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), lomefloxacin(LFLX), tosufloxacin(TFLX)とほぼ同等の抗菌力を示した。

17例の内科領域感染症の患者(慢性気管支炎9例, 感染を伴った肺線維症および珪肺各2例, 感染を伴った陳旧性肺結核および気管支拡張症各1例, 細菌性肺炎およびマイコプラズマ肺炎各1例)に, NM441を1回100~200mg, 1日2回, 7~14日間投与し, 臨床効果の検討を行った結果, 有効率は88.2%であった。細菌学的効果は菌が検出された9例のうち, 8例が「消失」, 1例が「部分消失」であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。以上より, 本剤の優れた有効性および安全性が確認された。

Key words: NM441, NM394, 抗菌力, 内科領域感染症

NM441は日本新薬株式会社で合成された, プロドラッグ型のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である。化学名は(±)-6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acidであり, キノリン骨格の1位と2位をSを含む4員環構造としたチアゼトキノリン骨格をもち, ピペラジン環にオキシジオキソレニルメチル基(DMDO基)を有する新しい化合物である。

本剤の抗菌活性体NM394は肺炎球菌, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌, セラチア, 緑膿菌, ブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌および嫌気性菌などに広く抗菌作用を示し, 緑膿菌などによる実験的感染症に優れた抗菌力を示す¹⁾。本剤の経口投与時の消化管からの吸収は良好で, 腸管で吸収された後DMDO基が切れたNM394として全身に移行し, その濃度は脳などの一部の組織を除いて, ほぼ血中濃度と近似した推移を示す¹⁾。

今回, 本剤の抗菌力および臨床成績の検討を行ったので報告する。

I 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部において, 1991年4月より12月までの臨床材料により分離した methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 54株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Serratia*

marcescens 27株, *Morganella morganii* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株の7菌種216株について, 日本化学療法学会標準法に²⁾従い, 接種菌量10⁶ cells/mlでNM394のMICを測定した。

比較薬剤として, norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), lomefloxacin(LFLX), tosufloxacin(TFLX)についても同様の測定を行った。

2. 臨床成績

1992年2月より12月までに受診した内科領域感染症患者で, 本治験参加に対する説明を行い, 同意を得ることのできた17例について, NM441の臨床効果の検討を行った。症例は慢性気管支炎9例, 感染を伴った肺線維症および珪肺各2例, 感染を伴った陳旧性肺結核および気管支拡張症各1例, 細菌性肺炎およびマイコプラズマ肺炎各1例であった。本剤の投与方法は1回100~200mgを1日2回経口投与とし, 投与期間は原則として7~14日間とした。

有効性の検討は細菌学的効果と臨床効果について実施した。細菌学的効果は, 感染病巣由来の検体より検出された菌の消長より, 「消失」, 「減少または部分消失」, 「菌交代」, 「菌不変」に分けて判定した。臨床材料は喀痰または咽頭スワブを用いて採取した。なお, 投与前の検査で normal flora であった場合, その効果は「不明」とし

た。また、治療中に喀痰が消失し検査ができないものも「消失」として扱った。臨床効果は、臨床症状の経過と細菌学的効果を併せた総合効果で判定し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階とした。

本剤投与中は薬剤によると思われる副作用発現に十分注意し、臨床経過を詳細に観察した。また、投与前後に血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、好酸球、血小板数）、肝機能検査（GOT、GPT）、腎機能検査（BUN、クレアチニン）などの検査を行い、臨床検査値の異常変動が発現した場合には薬剤による影響の有無も検討した。

II. 結 果

1 抗菌力

各種細菌に対する各薬剤のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

Rangeでは、*K. pneumoniae*および*M. morganii*が0.10μg/ml、*E. coli*が0.10~3.13μg/ml、*P. aeruginosa*が0.20~3.13μg/mlと良好で、*S. marcescens*は0.10~12.5μg/mlと若干拡大していた。また、MSSAは0.20~50μg/ml、MRSAは0.20~>100μg/mlとさらに拡大していた。

MIC₅₀では、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*M. morganii*は0.10μg/mlであり、rangeからみてもすべての株に極めて強い抗菌力を示した。*S. marcescens*は0.39μg/ml、

Table 1. Antibacterial activities of NM394 and reference compounds against clinical isolates

Organisms (no. of strains)	Drug	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (27)	NM394	0.20~ 50	0.78	12.5
	norfloxacin	0.39~>100	1.56	>100
	ofloxacin	0.20~ 25	0.39	12.5
	ciprofloxacin	0.20~ 50	0.78	50
	lomefloxacin	0.39~ 100	0.78	100
	tosufloxacin	0.10~ 12.5	0.10	6.25
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (54)	NM394	0.20~>100	3.13	>100
	norfloxacin	0.39~>100	0.78	100
	ofloxacin	0.20~ 12.5	0.39	3.13
	ciprofloxacin	0.20~ 25	0.78	6.25
	lomefloxacin	0.39~ 25	0.78	3.13
	tosufloxacin	0.10~ 6.25	0.10	3.13
<i>Escherichia coli</i> (27)	NM394	0.10~ 3.13	0.10	0.10
	norfloxacin	0.10~ 6.25	0.39	6.25
	ofloxacin	0.10~ 1.56	0.10	1.56
	ciprofloxacin	0.10~ 3.13	0.20	1.56
	lomefloxacin	0.10~ 1.56	0.20	0.78
	tosufloxacin	0.10~ 0.78	0.10	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	NM394	0.10	0.10	0.10
	norfloxacin	0.10~ 3.13	0.20	1.56
	ofloxacin	0.10~ 0.78	0.20	0.78
	ciprofloxacin	0.10~ 0.78	0.10	0.39
	lomefloxacin	0.10~ 1.56	0.20	0.78
	tosufloxacin	0.10~ 0.20	0.10	0.10
<i>Serratia marcescens</i> (27)	NM394	0.10~ 12.5	0.39	12.5
	norfloxacin	0.78~ 50	6.25	25
	ofloxacin	0.20~ 6.25	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.10~ 6.25	0.20	3.13
	lomefloxacin	0.20~ 12.5	0.39	6.25
	tosufloxacin	0.10~ 3.13	0.39	3.13
<i>Morganella morganii</i> (27)	NM394	0.10	0.10	0.10
	norfloxacin	0.10~ 3.13	0.20	1.56
	ofloxacin	0.10~ 0.20	0.10	0.20
	ciprofloxacin	0.10~ 0.20	0.10	0.10
	lomefloxacin	0.10~ 0.78	0.20	0.78
	tosufloxacin	0.10	0.10	0.10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	NM394	0.20~ 3.13	0.78	3.13
	norfloxacin	1.56~ 50	3.13	50
	ofloxacin	0.39~ 6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.20~ 1.56	0.20	0.78
	lomefloxacin	0.78~ 12.5	3.13	12.5
	tosufloxacin	0.20~ 0.78	0.39	0.78

P. aeruginosa, MSSA は $0.78\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。MRSA については $3.13\mu\text{g/ml}$ であり, 若干 MIC が高かった。

MIC₉₀ では, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morgani* は $0.10\mu\text{g/ml}$ であり極めて強い抗菌力を示し, *P. aeruginosa* は $3.13\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。*S. marcescens* と MSSA は $12.5\mu\text{g/ml}$ と, いずれも若干 MIC が高かった。MRSA は $>100\mu\text{g/ml}$ と MIC が高かった。他薬との比較では, MRSA に関して MIC が高かった以外は, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morgani* では他薬より優れた抗菌力を示し, 残りの菌株に関してもほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 2 に示した。今回検討した症例は男 13 例, 女 4 例であり, 年齢は 33~78 歳で, 平均 68.0 歳であった。臨床効果をまとめると, 17 例中 2 例 (No. 9&12) の「やや有効」を除き, すべて「著効」または「有効」であり, 有効率 88.2% の良好な成績であった。慢性気管支炎 9 例では, 1 例 (No. 9) を除き, すべて「有効」であり, 感染を伴った肺線維症, 珪肺および陳旧性肺結核ではすべて「有効」であった。一方, 感染を伴った気管支拡張症では「やや有効」であった。肺炎では, 細菌性肺炎 1 例が「著効」, マイコプラズマ肺炎 1 例が「有効」であった。

Table 2. Clinical summary of 17 cases of infection treated with NM441

Case no.	Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Administration (mg×times×days)	Response		Side effects
							bacteriological	clinical	
1	K.N.	71 M	chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	200×2×10	eradicated	good	—
2	S.K.	75 F	chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	200×2×10	eradicated	good	—
3	S.T.	72 F	chronic bronchitis	diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	200×2×10	eradicated	good	—
4	K.T.	71 F	chronic bronchitis	diabetes mellitus hypertension	normal flora ↓ <i>S. agalactiae</i>	200×2×14	unknown	good	—
5	H.T.	71 M	chronic bronchitis	ischemic heart disease hypertension diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	100×2×7	eradicated	good	—
6	K.H.	70 M	chronic bronchitis	diabetes mellitus renal stone hypertension	normal flora ↓ (—)	100×2×7	unknown	good	—
7	O.S.	78 M	chronic bronchitis	hypertension ischemic heart disease	normal flora ↓ normal flora	100×2×7	unknown	good	—
8	M.M.	54 M	chronic bronchitis	diabetes mellitus	normal flora ↓ (—)	100×2×7	unknown	good	—
9	K.F.	75 F	chronic bronchitis	hypertension diabetes mellitus	normal flora ↓ normal flora	100×2×7	unknown	fair	—
10	S.T.	77 M	pulmonary fibrosis + infection	hypertension	normal flora ↓ normal flora	100×2×7	unknown	good	—
11	S.T.	76 M	pulmonary fibrosis + infection	hypertension	normal flora ↓ normal flora	100×2×7	unknown	good	—
12	H.N.	72 M	bronchiectasis + infection	vocal fold polyp	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	100×2×7	eradicated	fair	—
13	K.M.	62 M	pulmonary silicosis + infection	diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>A. anitratus</i> ↓ <i>E. coli</i>	100×2×7	partially eradicated	good	—
14	K.M.	62 M	pulmonary silicosis + infection	diabetes mellitus chronic pancreatitis	<i>E. coli</i> ↓ normal flora	100×2×14	eradicated	good	—
15	K.M.	61 M	old pulmonary tuberculosis + infection	diabetes mellitus	<i>K. oxytoca</i> ↓ (—)	100×2×7	eradicated	good	—
16	T.H.	33 M	pneumonia	—	<i>C. amalonaticus</i> ↓ (—)	100×2×7	eradicated	excellent	—
17	N.Y.	76 M	mycoplasma pneumonia	diabetes mellitus ischemic heart disease	normal flora ↓ normal flora	100×2×14	unknown	good	—

Table 3. Laboratory findings of 9 cases of infection before and after NM441 treatment

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (U)		GPT (U)		ALP (U)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	476	484	14.5	14.7	10,500	7,200	1	2	25.6	23.8	24	27	21	24	158	160	12.0	11.8	0.68	0.64
2	431	426	14.0	14.0	10,100	7,400	1	3	24.8	22.5	19	22	15	18	138	140	12.8	12.5	0.76	0.77
3	410	418	13.8	13.9	10,300	7,800	1	2	28.7	26.5	16	20	11	18	122	124	14.0	13.5	0.72	0.75
4	475	470	15.0	14.9	8,000	4,600	1.7	2.0	17.2	17.5	28	25	24	21	150	142	13.4	17.0	0.63	0.69
5	341	349	12.7	12.9	5,800	5,400	2.8	3.9	18.4	19.9	20	18	9	10	153	140	36.7	42.5	2.19	2.09
6	494	508	15.7	16.3	5,600	4,900	2.6	2.9	23.3	17.0	19	19	17	18	137	127	17.7	19.1	1.32	1.22
7	411	395	13.8	13.3	6,400	7,600	3.7	3.1	25.3	21.8	16	15	8	8	143	149	28.0	20.6	1.29	1.24
8	457	450	16.1	15.8	8,500	4,700	1.9	3.0	23.6	24.5	18	17	17	16	148	163	19.3	21.5	1.00	0.94
9	367	375	11.8	12.0	5,700	7,800	8.3	7.6	25.9	29.5	16	15	12	11	168	162	16.3	15.4	1.11	0.97
10	405	404	12.7	12.2	9,300	8,200	2.3	3.7	21.8	20.6	17	17	11	12	134	127	22.9	21.5	0.90	0.86
11	381	400	12.6	13.2	9,300	7,000	3.9	5.6	25.7	21.0	24	19	16	11	200	206	13.2	18.6	0.93	0.94
12	464	449	14.9	14.4	9,000	6,600	2.2	1.8	21.8	20.2	16	21	7	10	115	111	18.1	23.2	0.97	0.95
13	435	437	12.2	12.2	8,500	4,900	3.3	2.3	13.5	16.0	29	19	21	12	139	167	12.7	11.8	0.88	0.77
14	465	430	12.9	12.0	5,700	5,100	1.6	3.0	20.8	17.7	27	27	25	22	184	140	10.6	8.5	0.88	0.85
15	458	444	15.0	14.6	6,200	6,800	1.6	1.2	25.3	25.4	24	28	21	25	163	144	21.8	15.5	0.65	0.72
16	485	476	14.3	14.1	9,100	6,200	0.8	1.3	25.3	30.0	23	17	44	13	169	168	18.2	13.3	0.98	1.02
17	493	483	14.9	14.5	4,900	4,100	6.5	4.8	19.8	12.9	17	18	19	10	123	138	12.0	13.2	0.89	1.00

B: before, A: after

検出菌が判明したものは、*Haemophilus influenzae* 3株、*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* がそれぞれ2株、*Acinetobacter anitratus*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter amalonaticus* がそれぞれ1株の合計11株であり、複数菌の検出例を含め9症例から菌が検出された。検出された菌は症例No. 13の*E. coli*を除いて、すべて除菌された。細菌学的効果は8例が「消失」、1例が「部分消失」であった。

17例全症例において副作用は認められなかった。本剤投与前後に検査を行った臨床検査値をTable 3に示したが、本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

III. 考 察

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は既に多数が市場化されており、抗菌力、体内動態、安全性などそれぞれの特徴をもっている。NM441はプロドラッグ型としての化学構造を有しており、キノリン骨格に1位と2位をSを介して4員環構造にして抗菌力を高め、7位のピペラジン環にDMDO基を導入することにより吸収性が高められている。NM441の抗菌活性体NM394はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌などに幅広い抗菌スペクトルを有し、緑膿菌に対する優れた抗菌作用を示す¹⁾。体内動態では、血中半減期が約9時間と比較的長いのが特徴であり、我々の検討でも良好な成績が得られている³⁾。このNM441について、抗菌力および臨床成績の検討を行った。

臨床分離株に対するMICの成績では、他薬に比して

グラム陰性桿菌ではほぼ同等あるいはそれ以上の抗菌力であった。一方、MRSA以外のグラム陽性球菌に対してはほぼ同等の抗菌力を示した。

臨床成績は17例の内科領域感染症について検討した。慢性気管支炎、感染を伴った気管支拡張症各1例が「やや有効」であったが、他の慢性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染の15例が「著効」または「有効」であり、有効率88.2%と高い臨床効果が得られた。細菌学的効果については、NM394の抗菌力を反映して良好な成績を示した。単独菌感染例8例での検出菌はすべて消失し、複数菌感染例1例では*E. coli*が存続したものの、他の*K. pneumoniae*, *A. anitratus*は消失した。*Mycoplasma pneumoniae*に対するNM394のMICは1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と良好であり¹⁾、今回マイコプラズマ肺炎1例で有効例が得られた。

以上の成績より、本剤は1回100~200mg、1日2回投与で十分な臨床効果が期待できると考えられた。また、副作用あるいは臨床検査値異常も認められず、本剤の優れた有効性および安全性が確認された。

文 献

- 1) 名出頼男, 副島林造: 第42回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994
- 2) 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
- 3) 齋藤 玲, 多羅尾史明: プロドラッグ型キノロン薬NM441の吸収に及ぼす牛乳の影響。日化療会誌 44(S-1): 221~228, 1996

Antimicrobial activity and clinical studies on NM441

Akira Saito¹⁾, Masumi Tomizawa^{2)*}, Ichiro Nakayama^{3)*} and Kiyoshi Sato^{4)*}¹⁾College of Medical Technology, Hokkaido University

Nishi 5-chome, Kita 12-jo, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

*Present Address: Tomizawa Clinic

³⁾First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

*Present Address: Department of Internal Medicine, Shin Sapporo Paul Hospital

⁴⁾Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

*Present Address: Goshu Medical Products Co. Ltd.

NM441 is a new prodrug type of pyridone carboxylic acid antibiotic.

MICs of its active form, NM394, against 216 clinical isolates of 7 species were examined. MIC₉₀ values against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined to be 12.5, >100, 0.10, 0.10, 12.5, 0.10 and 3.13 µg/ml, respectively. These values were almost equal to those of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX) and tosufloxacin (TFLX).

The clinical efficacy was studied in 17 patients with respiratory infections (9 with chronic bronchitis, 2 with pulmonary fibrosis+infection, 2 with pulmonary silicosis+infection, 1 with old pulmonary tuberculosis+infection, 1 with bronchiectasis+infection, 1 with bacterial pneumonia and 1 with mycoplasma pneumonia) by administering NM441 at a dose of 100~200mg twice a day for 7 to 14 days. The clinical efficacy rate was 88.2%, and causative organisms isolated from 9 cases were eradicated in 8 and partially eradicated in 1. Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed. From the above results, it was confirmed NM441 has excellent efficacy and safety.