

呼吸器感染症に対する NM441 の基礎的、臨床的検討

大道光秀・平賀洋明

札幌鉄道病院呼吸器科*

新しく開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である NM441 の有用性を基礎的、臨床的に検討した。

1) 抗菌力：当科保存の呼吸器感染症分離株に対する NM441 の抗菌活性本体である NM394, ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), tosufloxacin(TFLX), sparfloxacin(SPFX) 5 薬剤の MIC を測定した。

Streptococcus pneumoniae (20 株) に対する NM394 の抗菌力は CPFX と同等で、OFLX, TFLX, SPFX よりやや劣っていた。*Klebsiella pneumoniae* (20 株) に対しては CPFX, TFLX と同等で、OFLX, SPFX より優れていた。*Haemophilus* spp. (21 株) に対しては CPFX よりやや劣るものの、OFLX, TFLX, SPFX と同等であった。*Pseudomonas aeruginosa* (20 株) に対しては CPFX, TFLX よりやや劣るものの、SPFX と同等で、OFLX より優れていた。しかしながら、*Staphylococcus aureus* (20 株) に対する抗菌力は他剤同様不十分であった。

2) 体液中濃度測定：喀痰への移行は慢性気管支炎 1 例に対して行い、1 回 300mg を 1 日 2 回、5 日間投与し、開始日、3 日目、5 日目の血清中、喀痰中 NM394 の濃度を測定した。血清中濃度のピークは開始日、3 日目、5 日目とも投与 4 時間後にみられ、その値は 1.43, 3.45, 2.86 μ g/ml であった。喀痰中濃度のピークは開始日、3 日目は投与 6 時間後、5 日目は投与 1 時間前（起床後 1 回目の喀出痰）にみられ、その値は 2.64, 7.49, 6.40 μ g/ml であった。血清より喀痰への移行率は 185~224% と良好な値を示した。

3) 臨床的検討：呼吸器感染症 12 例（急性肺炎 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症 3 例、気管支喘息の二次感染 3 例）に対して、1 回 100~300mg, 1 日 2 回、5~14 日間経口投与した。臨床効果は「著効」1 例（急性肺炎 1 例）、「有効」7 例（マイコプラズマ肺炎 1 例、慢性気管支炎 3 例、気管支喘息の二次感染 3 例）、「やや有効」1 例（慢性気管支炎 1 例）、「無効」3 例（気管支拡張症 3 例）で、有効率は 66.7% であった。副作用は認められず、臨床検査値の異常変動は GOT・GPT の上昇 1 例、ALP・ γ -GTP・LAP の上昇 1 例の計 2 例に認められた。

Key words : NM441, 呼吸器感染症, 抗菌力, 体内動態, 臨床的検討

NM441 は日本新薬株式会社において新規に合成されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後小腸上部より吸収された後、速やかに代謝され、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する¹⁾。

NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌による実験的感染症に対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。

また、NM441 は良好な吸収を示し、200mg 空腹時単回投与時の NM394 血漿中濃度は投与後 0.7 時間で最高濃度 1.09 μ g/ml に達し、血中半減期は 8.9 時間で、投与後 48 時間までに NM394 として約 40% が尿中に排泄される⁴⁾。

今回、本剤の呼吸器感染症分離株に対する抗菌力について基礎的検討を行い、また本剤を呼吸器感染症に使用し、その有用性と喀痰中への移行について検討したので報告する。

I. 対象と使用方法

1. 抗菌力

当科保存の呼吸器感染症由来の *Staphylococcus aureus*

20 株、*Streptococcus pneumoniae* 20 株、*Klebsiella pneumoniae* 20 株、*Haemophilus* spp. 21 株、*Pseudomonas aeruginosa* 20 株を用い、これらに対する NM394, ofloxacin(OFLX, 第一製薬), ciprofloxacin(CPFX, バイエル), tosufloxacin(TFLX, 富山化学), sparfloxacin(SPFX, 大日本製薬) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC 測定は日本化学療法学会標準法^{5,6)} に従い、接種菌量は 10⁶ CFU/ml とした。

2. 体液中濃度測定

平成 6 年 12 月から平成 7 年 3 月までに当科に入院し、治験参加の同意の得られた呼吸器感染症患者（慢性気管支炎）1 例を対象として検討を行った。本剤 1 回 300mg を 1 日 2 回、朝、夕食後 5 日間経口投与し、採血については、開始日は投与後 2 時間、4 時間、8 時間、3 日目は投与直前、投与後 2 時間、4 時間、5 日目は投与直前、投与後 2 時間、4 時間および 8 時間に、喀痰については、

* 〒060 札幌市中央区北 3 条東 1 丁目

開始日の投与後2時間, 4時間, 6時間, 8時間に, 3日目, 5日目は投与直前, 投与後2時間, 4時間, 6時間および8時間に採取した。これら血清および喀痰中のNM394の濃度測定は, HPLC法(定量限界0.05 μ g/ml)により, 株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて測定した。

3. 臨床的検討

平成4年9月から平成5年8月の12ヵ月間と平成6年12月から平成7年3月の4ヵ月間に当科を受診し, 治験参加の同意の得られた呼吸器感染症患者を対象とした。呼吸器の感染症状, すなわち膿性痰の喀出, 発熱, 咳嗽, CRP陽性化, 白血球増多, 胸部X線写真上異常陰影の増加などが明らかな急性肺炎1例, マイコプラズマ肺炎1例, 慢性気管支炎4例, 気管支拡張症3例, 気管支喘息の二次感染3例の計12例であった。ただし, 妊婦および授乳中の婦人, 重篤な基礎疾患を有する患者, キノロン系抗菌薬にアレルギーの既往のある患者, 重篤な腎および肝機能障害を有する患者には投与しなかった。

投与方法は, 1回100~300mgを1日2回経口投与した。投与期間は5日間2例, 7日間4例, 10日間1例, 14日間5例で, 総投与量は最低1000mg, 最高5600mgであった。性別, 年齢は男性8例, 女性4例, 最低年齢は22歳で, 最高年齢は78歳であった。重症度別では軽症が6例, 中等症が6例であった。呼吸器系の基礎疾患

は, じん肺1例, サルコイドーシス1例, 肺癌1例, 陳旧性肺結核2例, 陳旧性肺結核および気管支喘息2例の計7例であった。起炎菌としては *S. aureus* が1例, *S. pneumoniae* が1例, *Haemophilus influenzae* が2例に検出された。

臨床効果判定は自覚症状, 他覚所見および臨床検査所見の推移をもとに「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階にて判定した。臨床検査は投与前・中・後にRBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, GOT, GPT, ALP, BUN, 血清クレアチニン等を測定した。副作用については皮疹, 食欲不振, 下痢等の自他覚症状の発現の有無を観察した。

有用性については有効性と副作用を勘案し, 「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用性なし」, 「判定不能」の5段階にて判定した。

II. 成績

1. 抗菌力

NM394の臨床分離株に対する抗菌力を, 対照のOFLX, CPMX, TFLX, SPFXの4剤とともにTable 1に示した。

*S. aureus*のMIC₉₀は>100 μ g/mlであり, 他剤同様抗菌力は不十分であった。*S. pneumoniae*のMIC₉₀は3.13 μ g/mlと, CPMXと同様であったが, OFLXより1管, TFLX, SPFXより2管劣っていた。一方, グ

Table 1. Antibacterial activity of NM394, ofloxacin ciprofloxacin tosufloxacin and sparfloxacin against clinical isolates

Strains (no.)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)*		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	0.39 ~ >100	1.56	>100
	ofloxacin	0.20 ~ 100	0.39	100
	ciprofloxacin	0.39 ~ >100	0.39	>100
	tosufloxacin	\leq 0.025 ~ 25	0.05	25
	sparfloxacin	0.05 ~ 25	0.10	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	NM394	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	tosufloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	sparfloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	NM394	\leq 0.025 ~ 0.39	0.05	0.10
	ofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	ciprofloxacin	\leq 0.025 ~ 0.39	0.05	0.05
	tosufloxacin	\leq 0.025 ~ 0.39	0.05	0.10
	sparfloxacin	\leq 0.025 ~ 0.78	0.10	0.20
<i>Haemophilus spp.</i> (21)	NM394	\leq 0.025 ~ 1.56	0.05	0.05
	ofloxacin	\leq 0.025 ~ 3.13	0.05	0.05
	ciprofloxacin	\leq 0.025 ~ 3.13	\leq 0.025	\leq 0.025
	tosufloxacin	\leq 0.025 ~ 6.25	\leq 0.025	0.05
	sparfloxacin	\leq 0.025 ~ 12.5	\leq 0.025	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	NM394	0.10 ~ 12.5	0.20	3.13
	ofloxacin	0.20 ~ 50	0.39	6.25
	ciprofloxacin	0.05 ~ 12.5	0.20	1.56
	tosufloxacin	0.10 ~ 6.25	0.20	0.78
	sparfloxacin	0.20 ~ 25	0.39	3.13

* 50% and 90% MICs required to inhibit 50% and 90% of strain, respectively

ラム陰性菌の MIC₉₀ は、*K. pneumoniae* は 0.10 μ g/ml で、CPFX より 1 管劣るものの、TFLX と同等、OFLX、SPFX より 1 管優れていた。*Haemophilus* spp. は 0.05 μ g/ml で、CPFX より 1 管劣るものの、OFLX、TFLX、SPFX と同等であった。*P. aeruginosa* については 3.13 μ g/ml で、CPFX より 1 管、TFLX より 2 管劣るが、SPFX と同等で、OFLX より 1 管優れていた。

2. 体液中濃度測定

Fig. 1 に本剤 1 回 300mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与した時の血清中濃度、喀痰中濃度の推移を示した。血清中濃度は開始日、3 日目、5 日目ともに投与 4 時間後に最高濃度を示し、それぞれ 1.43、3.45、2.86 μ g/ml、喀痰中濃度は開始日、3 日目は投与 6 時間後に、5 日目は投与直前に最高濃度を示し、それぞれ 2.64、7.49、6.40 μ g/ml であった。血清中最高濃度と喀痰中最高濃度の比の百分率は 185~224% と良好な喀痰中移行を示した。

3. 臨床的検討

検討した 12 症例の概要を Table 2 に、各疾患別臨床効果を Table 3 に示した。呼吸器感染症 12 例に対する NM441 の臨床効果は、急性肺炎の 1 例は「著効」、マイコプラズマ肺炎 1 例、気管支喘息の二次感染 3 例に対してすべて「有効」で、慢性気管支炎 4 例に対しては「有効」3 例、「やや有効」1 例、気管支拡張症 3 例に対してはすべて「無効」で、全体として有効率は 66.7% であった。

喀痰から常在菌以外の細菌が検出され、起炎菌と推定された *S. pneumoniae* 1 例、*S. aureus* 1 例、*H. influenzae* 1 例は消失、*H. influenzae* 1 例は *Acinetobacter calcoaceticus* に菌交代した。また、喀痰より分離した細菌 5 株中、NM394 と他のキノロン系抗菌薬について 10⁶ CFU/ml 菌接種時における MIC を測定し得た 4 株の結果を Table 4 に示した。

副作用については 12 例中 1 例も認められなかった。臨床検査成績を Table 5 に示す。臨床検査値の異常変動は、GOT・GPT の上昇 1 例 (Case no. 8)、ALP・ γ -GTP・LAP の上昇 1 例 (Case no. 9) の計 2 例に認められたが、本剤投与後 Case no. 8 は肝庇護剤の投与、Case no. 9 は無処置にて改善した。

これらの臨床成績を踏まえ本剤の有用性については「極めて有用」が 1 例、「有用」7 例、「やや有用」1 例、「有用性なし」3 例で、有用率は 66.7% であった。

III. 考 察

本剤は経口投与後小腸上部より吸収された後、速やかに代謝され、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する¹⁾。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌による実験的感染症に対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。

今回検討した *in vitro* の抗菌力の結果は、OFLX よりも優れ、CPFX と同程度の成績であった。また、今回はわずか 1 例の検討であったが、本剤の喀痰中濃度は高く、そのピーク値は血清中濃度の 185~224% であり、*in vitro* 抗菌力成績の *S. aureus* を除く呼吸器感染症主要起炎菌 4 菌種の MIC₉₀ をカバーできる良好な肺内あるいは喀痰中移行が示された。

臨床的検討としては、呼吸器感染症 12 例に対し、本剤 1 回 100~300mg を 1 日 2 回投与した。臨床効果は 12 例中 8 例が「有効」以上で、66.7% の有効率を示した。「やや有効」、「無効」例について検討してみた。Case no. 6 は基礎疾患に肺癌、糖尿病と、感染症治癒機転に悪影響を与える因子を 2 つもっており、また感染中インシュリン投与を行ったが血糖のコントロールがやや悪く、感染症の重症度は中等症であったが、基礎疾患を考慮すると経口抗菌薬での治療はややきびしい症例であったと反省

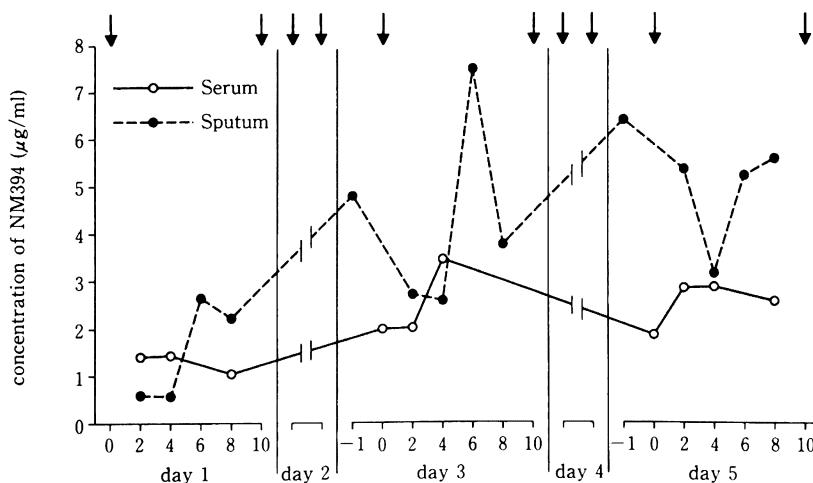


Fig. 1. Concentration of NM394 in serum and sputum

Table 2. Clinical summary of 12 infected patients treated with NM441

Case no.	Age Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis Underlying disease	Daily dose (days) Total dose	Organism isolated	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Evaluation		Adverse reactions	
										bacteriological	clinical	symptoms	Lab. find.
1	61 M	65	Pneumonia	200mg × 2 (7)	<i>S. pneumoniae</i>	38.0	13,100	11.4	70	eradicated	excellent	(-)	(-)
			Old pulmonary tuberculosis Bronchial asthma Hypertension, Arrhythmia	2800mg	normal flora	35.8	5,800	0.63	40				
2	22 F	52	Mycoplasma pneumonia	100mg × 2 (14)	normal flora	39.2	12,800	15.3	86	unknown	good	(-)	(-)
			—	2800mg	no sputum	36.2	13,700	0.44	11				
3	70 M	50	Chronic bronchitis	100mg × 2 (14)	normal flora	38.0	4,600	1.28	18	unknown	good	(-)	(-)
			Old pulmonary tuberculosis Bronchial asthma	2800mg	no sputum	36.2	8,900	≤0.20	13				
4	72 M	51.5	Chronic bronchitis	200mg × 2 (14)	normal flora	37.6	6,300	2.18	11	unknown	good	(-)	(-)
			Pneumoconiosis	5600mg	normal flora	36.0	5,900	0.21	6				
5	55 F	60	Chronic bronchitis	200mg × 2 (7)	normal flora	37.4	6,400	4.00	67	unknown	good	(-)	(-)
			Sarcoidosis	2800mg	no sputum	36.4	5,700	2.53	62				
6	63 M	64	Chronic bronchitis	300mg × 2 (5)	normal flora	39.6	10,100	8.69	126	unknown	fair	(-)	(-)
			Lung cancer Diabetes mellitus	3000mg	normal flora	37.2	9,300	16.4	96				
7	76 F	36	Bronchiectasis	100mg × 2 (5)	normal flora	37.9	5,600	4.47	49	unknown	poor	(-)	(-)
			Old pulmonary tuberculosis	1000mg	normal flora	38.0	7,800	16.10	36				
8	74 M	43.4	Bronchiectasis	200mg × 2 (14)	<i>H. influenzae</i>	38.0	20,200	2.24	15	replaced	poor	(-)	GOT ↑ (44 → 218) GPT ↑ (58 → 291)
			Liver dysfunction Heart failure Old pulmonary tuberculosis	5600mg	<i>A. calcoaceticus</i>	37.2	10,800	4.68	61				
9	78 M	43	Bronchiectasis	200mg × 2 (14)	<i>S. aureus</i>	38.2	10,200	6.11	45	eradicated	poor	(-)	ALP ↑ (259 → 1112) γ-GTP ↑ (16 → 117) LAP ↑ (52 → 160)
			Ischemic heart disease Heart failure	5600mg	normal flora	37.0	10,100	9.47	110				
10	36 M	64	Infection secondary to bronchial asthma	100mg × 2 (10)	normal flora	37.7	9,300	0.28	1	unknown	good	(-)	(-)
			—	2000mg	no sputum	36.3	8,900	≤0.20	0				
11	52 F	74	Infection secondary to bronchial asthma	200mg × 2 (7)	<i>H. influenzae</i>	37.4	9,600	0.64	14	eradicated	good	(-)	(-)
			Cerebral infarction Hyperlipaemia	2800mg	no sputum	35.6	8,500	≤0.20	7				
12	36 M	64	Infection secondary to bronchial asthma	200mg × 2 (7)	normal flora	36.6	11,200	1.44	4	unknown	good	(-)	(-)
			—	2800mg	no sputum	36.0	7,000	≤0.20	2				

BT : body temperature

している。Case no. 7 は中等症の気道感染症で、1 回 100mg 1 日 2 回は投与量不足であったと考えられた。Case no. 8, 9 はどちらも中等症の気管支拡張症の感染時で、起炎菌として Case no. 8 からは *H. influenzae* が、Case no. 9 からは *S. aureus* が検出され、両菌株とも 10⁶ CFU/ml 菌接種時における本剤の MIC を測定したが、

Table 4 に示すように良好な値であり、実際に本剤投与後、*H. influenzae* は *A. calcoaceticus* に菌交代し、*S. aureus* は除菌されている。それにもかかわらず「有効」とならなかったのは両症例とも基礎疾患として心不全があり、かつ Case no. 8 は広範な気管支拡張症であること、Case no. 9 は気管支拡張症の二次感染を繰り返して

Table 3. Clinical effect of NM441 in 12 patients

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	2	1	1			2/2
Chronic bronchitis	4		3	1		3/4
Bronchiectasis	3				3	0/3
Infection secondary to bronchial asthma	3		3			3/3
Total	12	1	7	1	3	8/12(66.7)

Table 4. MIC ($\mu\text{g/ml}$) of NM394, ciprofloxacin, ofloxacin and tosufloxacin

Organism (Case No.)		inoculum size: 10^6 CFU/ml			
		NM394	ciprofloxacin	ofloxacin	tosufloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i>	(No. 9)	0.10	0.10	0.20	≤ 0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(No. 1)	0.78	0.78	3.13	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i>	(No. 8)	0.05	≤ 0.025	0.10	≤ 0.025
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	(No. 8)	0.39	0.10	0.20	≤ 0.025

Table 5. Laboratory findings before and after NM441 treatment

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (mg/dl)	γ -GTP (IU/l)	LAP (U)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	425	13.4	40.8	13.1	0	24.4	65	70	199	38	60	19.3	0.81
	402	12.7	38.2	5.8	2.6	26.1	31	39	173	31	58	17.4	0.84
2	435	10.7	32.1	12.8	0	14.3	30	24	204	69	64	4.8	0.77
	437	10.7	33.1	13.7	0.8	81.8	15	18	243	52	58	9.7	0.77
3	436	13.6	41.9	4.6	5.8	18.3	30	17	165	23	48	16.6	0.84
	437	13.4	41.8	8.9	4.5	29.1	33	19	151	20	48	17.6	0.81
4	458	13.7	41.1	6.3	3.2	17.8	17	11	210	18	50	12.6	0.80
	483	14.5	43.2	5.9	7.8	25.8	33	16	230	30	58	16.0	0.90
5	381	10.9	33.4	6.4	2.9	29.4	22	22	279	27	59	12.5	0.49
	370	10.5	32.1	5.7	6.6	26.0	24	20	257	21	55	14.2	0.41
6	310	10.1	29.4	10.1	1	12.8	17	15	231	21	60	24.2	1.20
	299	9.5	28.1	9.3	0	9.7	14	14	266	33	79	24.1	1.14
7	399	13.0	39.0	5.6	1.0	36.3	18	8	180	11	38	15.1	0.52
	362	11.6	35.2	7.8	0	33.3	20	8	171	13	39	22.0	0.97
8	394	11.6	35.6	20.2	0.3	49.0	44	58	570	215	156	23.9	0.70
	352	10.4	31.6	10.8	0.2	29.7	218	291	625	110	126	19.2	0.73
9	389	11.8	36.8	10.2	0	30.9	13	7	259	16	52	16.0	0.65
	364	11.0	33.8	10.1	5.9	34.8	35	19	1112	117	160	21.8	0.59
10	581	17.9	53.4	9.3	4.0	25.6	20	28	156	126	69	12.4	0.80
	585	17.9	53.1	8.9	2.2	29.2	24	30	163	145	76	7.3	0.73
11	448	13.4	39.9	9.6	3.1	24.5	17	17	118	26	51	11.6	0.59
	455	13.8	40.5	8.5	3.1	25.8	23	26	118	30	55	18.1	0.54
12	535	16.7	48.8	11.2	4.8	29.9	25	37	164	147	76	8.4	0.80
	508	15.6	46.5	7.0	5.3	32.6	24	33	134	97	63	10.8	0.80

before
after

いる例であることが要因となっていると思われた。一方、呼吸器科領域感染症の全国集計では⁴⁾、有効性解析対象の525例中「有効」以上は447例で、有効率は85.1%であり、急性気道感染症に対しては87.3%、慢性気道感染症に対しては82.2%(気管支拡張症については75.9%)、肺実質感染症では88.2%と高い有効率を示し、本剤が呼吸器感染症の治療に有用性の高い薬剤であることが示された。

我々の成績では、本剤に起因すると思われる随伴症状は1例も認めなかった。臨床検査値の異常変動はGOT・GPTの上昇およびALP・ γ -GTP・LAPの上昇の2例であったが、投与終了後正常化した。

以上より、本剤は肺内あるいは喀痰内へ優れた移行性を有し、中等症以下の肺炎や慢性下気道感染症の治療において有用性の高い薬剤と思われた。

文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Anaheim. October. 1992
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 4) 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
- 5) 日本化学療法学会: 最少発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 6) 日本化学療法学会: 微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 102~105, 1990

Basic and clinical studies on NM441 in respiratory tract infection

Mitsuhide Ohmichi and Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
Higashi 1, Kita 3, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Basic and clinical studies on NM441, a new prodrug type quinolone, were performed and the following results were obtained.

1. *In vitro* antimicrobial activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of NM394, the active form of NM441 were measured for 101 strains of 5 clinically isolated species and compared to those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) and sparfloxacin (SPFX). The activity of NM394 against *Streptococcus pneumoniae* was equal to that of CPFX but less than that of OFLX, TFLX and SPFX. NM394 showed better activity against *Klebsiella pneumoniae* than OFLX and SPFX and the activity was equal to that of CPFX and TFLX. The activity of NM394 against *Haemophilus* spp. was equal to that of OFLX, TFLX and SPFX but less than that of CPFX. NM394 showed better anti-pseudomonal activity against *Pseudomonas aeruginosa* than OFLX and the activity was equal to that of SPFX but less than that of CPFX and TFLX. None of them showed meaningful activity against *Staphylococcus aureus*.

2. The penetration into sputum and serum

NM441 was orally administered to a chronic bronchitis patient at a dose of 300mg twice a day for 5 days. The serum and sputum levels of NM394 were determined on the first, 3rd and 5th day of the administrations. The maximum serum levels were obtained 4 h after each administration on the first, 3rd and 5th days and the values were 1.43, 3.45 and 2.86 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The maximum sputum levels were obtained 6 h after the first and 3rd day of the administrations, but on the 5th day the peak was obtained in the first sputum in the morning, which was 1 h prior to the administration. Those values were 2.64, 7.49 and 6.40 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The penetration rate to the sputum was 185~224% higher than that to the serum.

3. Clinical efficacy

NM441 was administered to a total of 12 patients with respiratory tract infections at 100~300mg twice a day for 5~14 days. The clinical efficacy was evaluated as excellent in 1 acute pneumonia, good in 7 cases (1 mycoplasma pneumonia, 3 chronic bronchitis and 3 secondary infections to bronchial asthma), fair in 1 chronic bronchitis and poor in 3 cases (3 bronchiectasis). The clinical efficacy rate was 66.7%. No side effects were observed but abnormal laboratory findings were observed in 1 case in GOT · GPT elevation and in 1 case in ALP · γ -GTP · LAP elevation.