

## NM441 の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰<sup>1)</sup>・高橋 洋<sup>1)</sup>・菊地 宏明<sup>1)</sup>・徳江 豊<sup>1)\*</sup>・貫和 敏博<sup>1)</sup>・本宮 雅吉<sup>1)\*\*</sup>  
 中川 潤<sup>2)</sup>・人見 秀昭<sup>2)</sup>・佐藤 和男<sup>3)</sup>・今野 淳<sup>4)</sup>・庄司 聡<sup>4)\*</sup>

<sup>1)</sup>東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科\*

(\* 現：国立がんセンター中央病院臨床検査部, \*\* 現：仙台通信病院内科),

<sup>2)</sup>東北厚生年金病院呼吸器科, <sup>3)</sup>佐藤病院内科,

<sup>4)</sup>公立学校共済組合東北中央病院内科 (\* 現：東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科)

プロドラッグ型のキノロン薬である NM441 の抗酸菌を含む呼吸器由来 10 菌種計 203 株に対する抗菌力を ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin および tosufloxacin と比較検討するとともに、呼吸器感染症 10 例に対する臨床効果、細菌学的効果ならびに安全性を検討した。

本剤の活性本体である NM394 の methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* に対する MIC<sub>90</sub> は 1, 64, ≤0.06, ≤0.06, 0.25, 2, 1, ≤0.06 μg/ml であり, OFLX と同等の抗菌力であるが, *K. pneumoniae* と *P. aeruginosa* に対する抗菌力は最も強かった。*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* に対する抗菌力は OFLX とほぼ同等であった。

びまん性汎細気管支炎 1 例と肺炎 9 例の計 10 例に本剤の 100mg (3 例), 200mg (6 例) および 300mg (1 例) を 1 日 2 回, 10~14 日間投与して, 「著効」2 例, 「有効」8 例であり, 100% の有効率を示した。投与前に分離された *Streptococcus pneumoniae* と *H. influenzae* の各 2 株は, 投与後に *H. influenzae* の 1 株が減少に止まったが, 他の 3 株は消失した。臨床的な副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動として, 投与中に GPT の上昇を 1 例認めたが, 投与終了後に無処置にて正常化した。各種病原細菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する NM441 は種々の呼吸器感染症に対する第一次選択薬剤の一つと考えられる。

**Key words:** NM441, NM394, 抗菌力, 抗酸菌, 呼吸器感染症

NM441 は日本新薬株式会社と明治製菓株式会社で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り, 経口投与後小腸上部より吸収されて抗菌活性本体の NM394 として体内に分布する<sup>1)</sup>。いずれも化学構造上, キノリン環骨格の 1 位と 2 位を硫黄原子を含む 4 員環で形成したチアゼトキノリン構造を有する<sup>1,2)</sup>。NM394 の抗菌力はグラム陰性菌, 特に *Pseudomonas aeruginosa* に対して優れ<sup>1,3,4)</sup>, subMIC 濃度でも優れた殺菌力がみられることと相俟って *in vivo* 効果が強い<sup>1,5)</sup>とされる。また, 健常成人における認容性や経口吸収性にも優れる<sup>1)</sup>とされるが, この特徴が臨床成績にどのように反映するのか検討に値する問題である。今回私どもは, 抗酸菌を含む呼吸器由来各種病原細菌に対する本剤の抗菌力を他剤と比較検討し, 呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果, 安全性を検討して, 本剤の臨床的位置付けを考察した。

## I. 対象と方法

### 1. 抗菌力測定

MIC2000 システムによる微量液体希釈法で, 1991~1992 年に当研究所附属病院と仙台厚生病院で分離された呼吸器由来株に対する *in vitro* 抗菌力を測定した。一般細菌は methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

(MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* の各 20 株と *Enterobacter cloacae* の 18 株および *Haemophilus influenzae* 3 株の計 141 株を対象として NM394, ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin の MIC を測定した。Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) にて作成した各薬剤の倍数希釈系列をマイクロプレートに 0.1ml ずつ分注し, MHB で 37°C, 20 時間培養した被検菌の 10 倍希釈液を 0.0015ml ずつ接種した。接種菌量はグラム陽性菌が 10<sup>5</sup>CFU/ml, グラム陰性菌が 10<sup>6</sup>CFU/ml である。37°C で 20 時間培養後, MIC を判定した。*H. influenzae* は培地に 5% Fildes enrichment (Difco) を加えた。また, *Mycobacterium tuberculosis* と *Mycobacterium avium* の各 22 株および *Mycobacterium intracellulare* 18 株, 計 62 株を対象に同システムを用いた微量液体希釈法により, 本剤, OFLX, CPFX, rifampicin の MIC を測定した。感受性測定では 0.2% Glycerin と 10% Middlebrook ADC enrichment を加えた Middle-

brook 7 H 9 液体培地を用い、Dubos 液体培地で 37°C、28 日間前培養した被検菌の 10 倍希釈液を接種した。モイストチャンバー内で 37°C、28 日間培養後に MIC を判定した。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象と薬剤投与方法・量

平成 4 年 1 月から平成 5 年 1 月までの著者らの施設の呼吸器感染症患者で、同意を得た例を対象とした。内訳は、びまん性汎細気管支炎 1 例と肺炎 9 例の計 10 例であるが、肺炎の 3 例では基礎疾患が認められた。有意の病原細菌が分離されなかった例も含まれるが、これらの例は膿性痰出現や白血球数増多、CRP 陽性化等の所見から細菌感染が確実であると考えられた例である。年齢は 24~73 歳、平均 49.5 歳、体重は 33~70 kg、平均 53.7 kg であり、男女比は 6 対 4 であった。NM441 の投与量は 100mg×2 回/日が 3 例、200mg×2 回/日が 6 例、300mg×2 回/日が 1 例であり、投与日数は 1 例のみが 10 日間、他は 14 日間であり、平均 13.6 日間であった。総投与量は 2.8~8.4g に分布し、平均 4.86g であった。

### 2) 臨床効果判定の基準

臨床症状・所見（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等）と検査成績（細菌学的成績、赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線写真所見等）の改善を指標に臨床効果判定基準を次のように設定した。「著効」は喀痰から病原細菌が消失し、投与開始 3 日以内の症状・所見の改善が速やかで明確な例およびこれに準ずる例とし、「有効」は喀痰から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、症状・所見の改善を投与開始 5 日以内に認め得た例およびこれに準ずる例とした。「やや有効」は細菌学的効果はあるが症状・所見の改善が少ない例および細菌学的効果はないが投与開始 1 週間以内に症状・所見の改善が得られた例とし、「無効」は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例および悪化した例とした。細菌学的効果の不明確な症例も上記に準じた効果判定を行った。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

一般細菌に対する検討 4 薬剤の MIC の分布範囲と MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> を Table 1 に、抗酸菌に対する MIC 分布

Table 1. MIC ranges, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of NM394, ofloxacin, ciprofloxacin and tosufloxacin against eight different species

Species (No. of strains)	Agents	MIC (μg/ml)		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	≤0.06 ~ 4	0.25	1
	ofloxacin	≤0.06 ~ 1	0.25	0.5
	ciprofloxacin	≤0.06 ~ 8	0.25	0.5
	tosufloxacin	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06	≤0.06
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	0.25 ~ 128	8	64
	ofloxacin	≤0.06 ~ 128	4	32
	ciprofloxacin	0.25 ~ 64	16	64
	tosufloxacin	≤0.06 ~ >128	4	>128
<i>Escherichia coli</i> (20)	NM394	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	ofloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	ciprofloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	tosufloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	NM394	≤0.06 ~ 0.125	≤0.06	≤0.06
	ofloxacin	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06	0.5
	ciprofloxacin	≤0.06 ~ 0.125	≤0.06	0.125
	tosufloxacin	≤0.06 ~ 0.25	≤0.06	0.125
<i>Enterobacter cloacae</i> (18)	NM394	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06	0.25
	ofloxacin	≤0.06 ~ 0.25	≤0.06	≤0.06
	ciprofloxacin	≤0.06 ~ 0.125	≤0.06	≤0.06
	tosufloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Serratia marcescens</i> (20)	NM394	≤0.06 ~ 8	≤0.06	2
	ofloxacin	≤0.06 ~ 32	0.25	2
	ciprofloxacin	≤0.06 ~ 8	≤0.06	1
	tosufloxacin	0.125 ~ >128	0.25	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	NM394	≤0.06 ~ 64	≤0.06	1
	ofloxacin	≤0.06 ~ >128	0.5	4
	ciprofloxacin	≤0.06 ~ >128	≤0.06	1
	tosufloxacin	≤0.06 ~ >128	0.25	2
<i>Haemophilus influenzae</i> (3)	NM394	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	ofloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	ciprofloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	tosufloxacin	≤0.06	≤0.06	≤0.06

を Table 2 に示した。NM394 の MSSA, MRSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* に対する MIC<sub>90</sub> は、各々 1, 64,  $\leq 0.06$ ,  $\leq 0.06$ , 0.25, 2, 1,  $\leq 0.06$   $\mu\text{g/ml}$  であり、OFLX に匹敵する抗菌力であったが、*K. pneumoniae* と *P. aeruginosa* に対する抗菌力は検討薬剤中最も強かった。*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare* に対する抗菌力は OFLX とほぼ同等であった。

## 2. 臨床成績

Table 3 に症例の一覧を示した。10 例に対する臨床効果は「著効」2 例、「有効」8 例であり、100%の有効率を示した。投与前に分離された *Streptococcus pneumoniae* と *H. influenzae* の各 2 株は、投与後に *H. influenzae* の 1 株が減少に止まったが、他の 3 株は消失した。臨床的な副作用は認められなかった。Table 4 に臨床検査成績の推移を示した。症例 5 で投与中に GPT の上昇を認めたが、投与終了後に無処置にて正常化(26 → 49 → 30 IU/l) し、本剤投与との関連が考えられた。

以下に代表的な症例を示す。

[症例 5] 29 歳, 男, 70kg, 肺炎

Fig. 1 に臨床経過を示した。平成 4 年 1 月中旬から咳

と痰が出現して軽快せず、発熱と胸痛も加わったため同月 30 日当科を受診した。胸部 X 線写真で左下肺野に軽度の浸潤陰影を認め、肺炎として本剤 1 回 300mg, 1 日 2 回の経口投与を開始したところ、症状・所見の順調な改善が得られるとともに、初診時に喀痰から分離されていた *H. influenzae* も消失して「有効」と判定した。この例では初診時の肝機能検査で  $\gamma$ -GTP が高かったが、経過中のその推移と GPT 上昇との相関傾向はみられなかったため、GPT 上昇は本剤投与との関連が考えられた。

[症例 7] 42 歳, 男, 58kg, 肺炎,  
肝機能障害 (アルコール性)

Fig. 2 に臨床経過を示した。平成 4 年 1 月 18 日頃から咳が出現、同 28 日に 38.3°C の発熱が出現して当科を受診した。胸部 X 線写真で左下肺野に浸潤性陰影が認められ、上記診断にて本剤 1 回 200mg, 1 日 2 回の投与を開始した。2 日目には平熱化するなど症状・所見の順調な改善が得られ、初診時に喀痰から分離されていた *S. pneumoniae* も消失して「著効」と判定した。

[症例 10] 24 歳, 男, 55kg, 肺炎

Fig. 3 に臨床経過を示した。平成 5 年 1 月 1 日から咳、

Table 2. MICs of NM394, ofloxacin, ciprofloxacin and rifampicin against a total of 62 strains of *Mycobacteriaceae*  
(2-a) 15 strains of rifampicin-susceptible *Mycobacterium tuberculosis*

Agents	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
NM394			1		9	5							
ofloxacin			4	9	1	1							
ciprofloxacin		1	3	6	3	2							
rifampicin	9	3	1		2								

(2-b) 7 strains of rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

Agents	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
NM394				1	3	3							
ofloxacin		1			5	1							
ciprofloxacin			1		5	1							
rifampicin								1	1		3	2	

(2-c) 22 strains of *Mycobacterium avium*

Agents	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
NM394				4	2	3	2	5	4	2			
ofloxacin				1	4	6	4	2	2	3			
ciprofloxacin			1	2	4	4	3	5	2	1			
rifampicin							4	1	3		7	5	2

(2-d) 18 strains of *Mycobacterium intracellulare*

Agents	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
NM394				2	10	5				1			
ofloxacin				1	7	6	1		2	1			
ciprofloxacin			1	6	6	2	1		2				
rifampicin		2	2	4	3		2		3	1		1	

Table 3. Therapeutic effect of NM441 on respiratory tract infection

No.	Age(yr) Sex BW(kg)	Diagnosis underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological effects (MIC: $\mu\text{g/ml}$ )	Body temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Clinical effect	Adverse reactions
1	67 F 33	diffuse panbronchiolitis diabetes mellitus	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	<i>H. influenzae</i> (+) ( $\leq 0.025$ )	36.4	90	0.62	9400	good	(—)
				<i>H. influenzae</i> (+) (0.10)	36.4	84	<0.6	5700		
2	36 M 68	acute pneumonia —	200mg × 2/day × 14 days (5.4g)	not tested	37.5	46	3.1	14100	good	(—)
				<i>S. pneumoniae</i> (0.78)	36.2	10	0.0	7800		
3	37 F 56	acute pneumonia —	100mg × 2/day × 14 days (2.8g)	normal flora	37.3	76	6.5	9600	good	(—)
				sputum (—)	36.5	42	0.2	5400		
4	72 M 52	acute pneumonia —	100mg × 2/day × 14 days (2.8g)	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^8/\text{ml}$ (0.78)	38.0	65	13.6	6300	good	(—)
				normal flora	36.6	38	0.6	5300		
5	29 M 70	acute pneumonia —	300mg × 2/day × 14 days (8.4g)	<i>H. influenzae</i> $4 \times 10^7/\text{ml}$ ( $\leq 0.025$ )	37.6	84	4.9	13100	good	GPT ↑
				sputum (—)	36.7	15	1.0	6300		
6	59 F 40	acute pneumonia —	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	normal flora	37.6	55	5.0	10700	good	(—)
				sputum (—)	36.6	22	0.4	5000		
7	42 M 58	acute pneumonia hepatic dysfunction	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^8/\text{ml}$ (0.39)	37.1	44	5.2	13000	excellent	(—)
				normal flora	36.6	22	0.6	6400		
8	73 M 49	acute pneumonia cerebral infarction hypertension	100mg × 2/day × 14 days (2.8g)	normal flora	36.4	45	4.6	6000	good	(—)
				sputum (—)	36.5	20	0.6	7300		
9	56 F 56	acute pneumonia bronchial asthma	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	normal flora	38.1	26	5.9	12100	good	(—)
				sputum (—)	36.6	15	0.5	6300		
10	24 M 55	acute pneumonia —	200mg × 2/day × 10 days (4.0g)	normal flora	38.2	9	13.1	13400	excellent	(—)
				not tested	36.8	7	0.1	6800		

BW: body weight

Table 4. Laboratory findings before and after administration of NM441

No.	Age(yr) Sex · BW(kg)	Daily dose × duration (total dose)	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KA-U)	BUN (mg/dl)	s-Cr. (mg/dl)
1	67 F · 33	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	295	11.7	32.9	9400	0.5	29	26	258*	12	0.6
			293	11.9	25.5	5700	1.6	33	25	224*	11	0.6
2	36 M · 68	200mg × 2/day × 14 days (5.4g)	492	14.0	31.5	14100	2.0	12	14	7.3	12.8	0.5
			525	15.0	34.8	7800	2.0	20	48	7.0	9.1	0.6
3	37 F · 56	100mg × 2/day × 14 days (2.8g)	431	12.9	19.7	9600	0.0	20	7	4.7	9	0.5
			437	12.9	24.7	5400	5.0	18	12	6.3	11	0.7
4	72 M · 52	100mg × 2/day × 14 days (2.8g)	325	11.1	21.3	6300	0.0	17	12	5.1	16	0.7
			336	11.0	28.1	5300	1.0	26	21	4.5	13	0.8
5	29 M · 70	300mg × 2/day × 14 days (8.4g)	534	16.8	24.5	13100	2.0	20	26	6.7	16	0.7
			486	15.4	19.8	6300	4.0	28	49	6.4	14	0.8
6	59 F · 40	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	390	12.4	23.7	10700	0.0	17	11	5.5	16	0.6
			385	11.8	28.5	5000	0.0	36	22	5.0	18	0.7
7	42 M · 58	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	385	12.6	22.1	13000	0.0	55	38	11.7	13	0.8
			403	12.8	37.2	6400	0.0	28	36	10.4	11	0.9
8	73 M · 49	100mg × 2/day × 14 days (2.8g)	366	11.5	26.0	6000	6.0	20	14	5.7	21	0.7
			415	13.1	24.8	7300	4.0	18	23	5.2	20	0.8
9	56 F · 56	200mg × 2/day × 14 days (5.6g)	461	14.6	18.4	12100	0.0	19	10	4.9	15	0.7
			443	14.0	20.9	6300	2.0	13	5	4.1	14	0.7
10	24 M · 55	200mg × 2/day × 10 days (4.0g)	508	15.1	15.7	13400	0.0	20	9	4.7	18.7	1.2
			507	15.0	32.8	6800	1.0	21	19	5.0	22.8	0.9

BW: body weight, —: abnormal laboratory value possibly related to administration of NM441, \*: IU/l

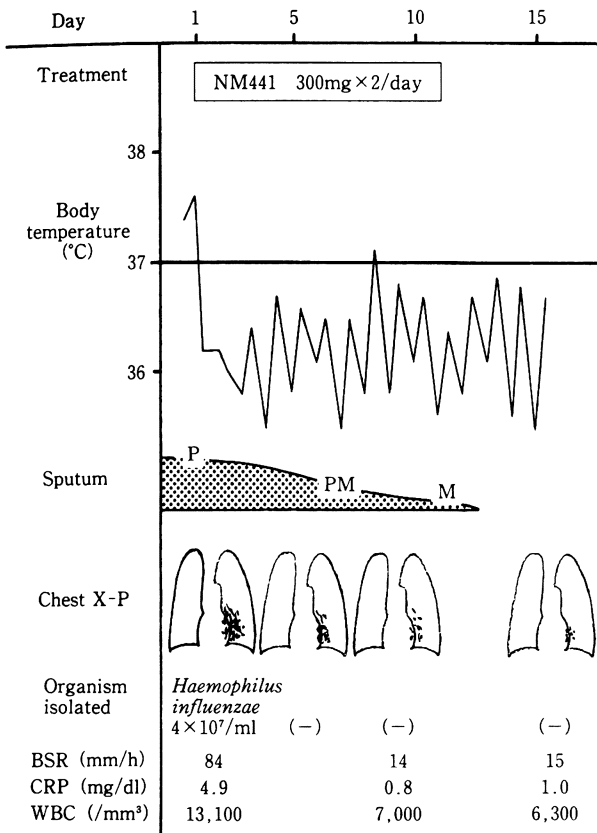


Fig. 1. Clinical course of case No. 5 (29 years old, male, 70kg) with pneumonia

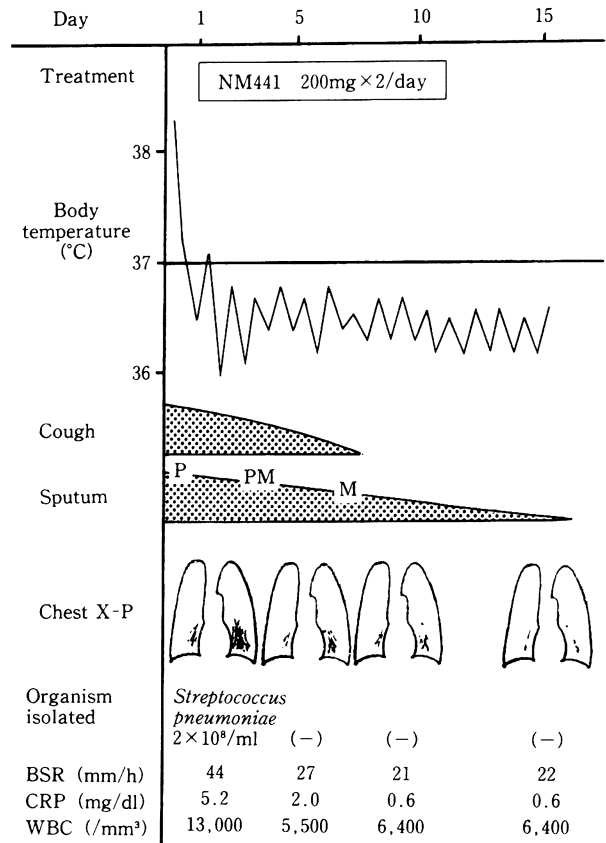


Fig. 2. Clinical course of case No. 7 (42 years old, male, 58kg) with pneumonia and hepatic dysfunction

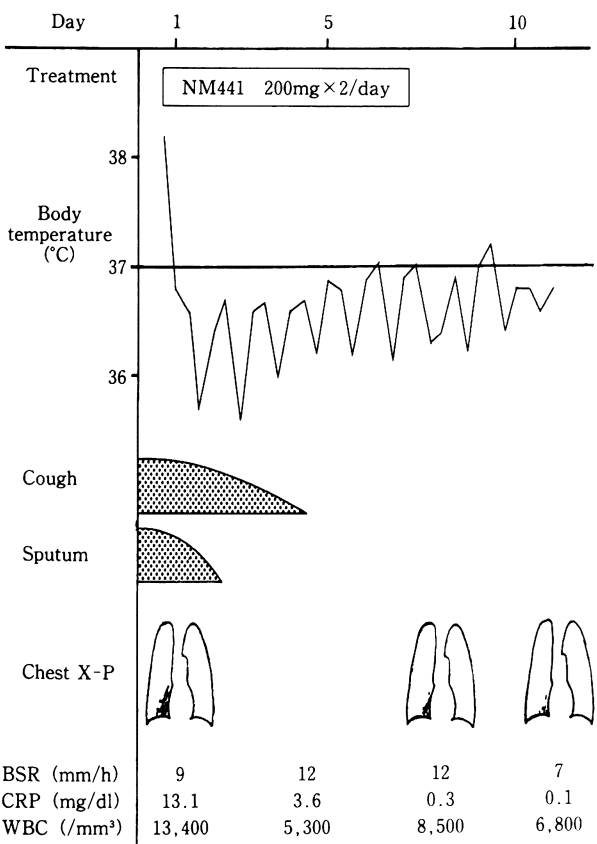


Fig. 3. Clinical course of case No. 10 (24 years old, male, 55kg) with pneumonia

痰, 38°Cの発熱が出現, 同3日に発熱は39°C以上となり, 翌4日近医を受診した。胸部X線写真で右中葉に浸潤性陰影を認めたため当科を紹介され, 入院した。肺炎として本剤1回200mg, 1日2回の投与を開始した。喀痰から有意の菌は分離されなかったが, 2日目には平熱化するなど症状・所見の急速な改善が得られて「著効」と判定した。

### III. 考 察

最近のニューキノロン薬の開発の要点は主にグラム陽性球菌に対する抗菌力と体内動態の改善および安全性の拡大にあると思われるが, この観点から NM441 と活性本体の NM394 を評価した場合, 各項目において本剤の特徴を列挙することができる。

抗菌力に関して, 現在のキノロン薬の標準薬と目される OFLX と比較した場合, グラム陽性菌に対して本剤はほぼ同等かやや優れた抗菌力を有するが, 一方でグラム陰性菌, 特に *P. aeruginosa* に対しての本剤の抗菌力は優れており<sup>1,3,4)</sup>, 私どもの検討でも *P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* に対する成績は検討薬剤中最も優れていた。抗菌力の面ではこの点に特徴をみいだすことができる。また, 本剤は MIC レベルのみならず subMIC においても強い殺菌力を示すため, *P. aeruginosa* による実験的マウス全身感染や局所感染モデルに対して優れた治療効

果を示すことが確認されている<sup>1,5)</sup>。なお、今回の私どもの検討では、抗酸菌に対しても OFLX とほぼ同等の抗菌力が本剤に認められており、多剤耐性のヒト型結核菌や非定型抗酸菌による感染症が問題となっている現在、臨床への適応が期待されるところである。

体内動態に関して私どもは特に今回は検討を行わなかったが、国内で検討された本剤の喀痰移行の成績はまだ数例を数えるのみであるためか、バラつきがあり、血中から喀痰への最大移行率が約 2~200% の範囲であった。中には移行の良い症例もみられるので、今後さらに検討を加えるべきと思われた。

以上の点を踏まえながら今回の私どもの臨床成績を考察すると、肺炎を中心とする軽症~中等症の呼吸器感染症に対する本剤の主として 1 回 100~200mg, 1 日 2 回の投与による有効率は 100% であり、極めて満足すべき成績であった。慢性気道感染症の範疇に属する疾患が今回は 1 例のみであって、この疾患群に対する本剤の有効性の確認はできなかったが、本来、慢性気道感染症に対しては組織移行の良いキノロン薬の有効性は十分に期待されるものであり、事実、今回の全国集計においても 82.2% (189/230) という高い有効率が得られ、急性症に対する有効性と比較して遜色のない成績であった。従って、本剤の呼吸器感染症に対する臨床的位置づけとして、急性および慢性の広い疾患群に対する適応が考えられる。安全性に関する全国集計の成績では、臨床的副作用の発現率が 3.5% (71/2024) であった。本剤がプロドラッグ型の薬剤であることもあって、アレルギー症状 (13 例) や神経症状 (12 例) よりも消化器症状の発現が 43 例

(2.1%) と多かったが、安全性を損なうほどの副作用症状はみられなかった。臨床検査値の異常は肝機能の変動を中心として 4.7% (81/1726) の例にしか発現しておらず、本系薬剤の中ではむしろ低い頻度と思われた。

以上より、本剤の呼吸器感染症に対する適応は基礎疾患を認めない急性呼吸器疾患のみならず、慢性呼吸器疾患をも含む呼吸器感染症全般に対する有力な第一次選択薬剤の一つと考えられ、軽症の急性症では 1 回 100mg, 慢性型では 1 回 200mg を中心としながら、いずれも 1 日 2 回投与するが、安全性に関しては、消化器症状を中心に観察するだけでなく、予期せぬ副作用の出現の可能性もあるので、綿密な観察が必要である。

#### 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) Segawa J, Kitano M, Kazuno K, Matsuoka M, Shirahase I, Ozaki M, Matsuda M, Tomii Y, Kise M: Studies on pyridonecarboxylic acids. 1. Synthesis and antibacterial evaluation of 7-substituted-6-halo-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acids. *J Med Chem* 35: 4727~4738, 1992
- 3) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 4) Yoshida T, Mitsunashi S: Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 5) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991

*In vitro* antimicrobial activity of NM394, an active form of NM441,  
and therapeutic efficacy of NM441 in respiratory tract infections

Akira Watanabe<sup>1)</sup>, Hiroshi Takahashi<sup>1)</sup>, Hiroaki Kikuchi<sup>1)</sup>, Yutaka Tokue<sup>1)\*</sup>,  
Toshihiro Nukiwa<sup>1)</sup>, Masakichi Motomiya<sup>1)\*\*</sup>, Jun Nakagawa<sup>2)</sup>, Hideaki Hitomi<sup>2)</sup>,  
Kazuo Sato<sup>3)</sup>, Kiyoshi Konno<sup>4)</sup> and Satoru Shoji<sup>4)\*\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University  
4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, Tohoku Kosei-Nenkin Hospital

<sup>3)</sup>Department of Medicine, Sato Hospital

<sup>4)</sup>Department of Medicine, Tohoku Chuo Hospital

Present address

\* Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Chuo Hospital

\*\* Department of Internal Medicine, Sendai Teishin Hospital

\*\*\* Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

The *in vitro* antimicrobial activity of NM394 was evaluated, and therapeutic efficacy of NM441, a new-quinolone agent for oral use developed in Japan which is a prodrug of NM394, were evaluated in the treatment of respiratory tract infections.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of NM394, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin, tosu-floxacin and rifampicin against 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, 18 strains each of *Enterobacter cloacae* and *Mycobacterium intracellulare*, 22 strains each of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*, and 3 strains of *Haemophilus influenzae* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC2000 system. As shown by MICs, NM394 was as active as OFLX against all the species tested except for *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. NM394 was the most active against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* among agents tested.

Nine patients with pneumonia and 1 patient with diffuse panbronchiolitis received a dose of 100mg (3 cases), 200mg (6 cases) and 300mg (1 case) of NM441 twice a day per os for 10 to 14 days (mean ; 13.6 days). The clinical effects were excellent in 2 and good in 8 patients (efficacy rate : 100%). Two strains each of *Streptococcus pneumoniae* and *H. influenzae* were identified as causative organisms. Three strains were eradicated and 1 strain of *H. influenzae* was persisted after therapy. No adverse reaction was observed during treatment with NM441. Transient elevation of serum transaminase was observed in 1 patient, but this adverse effect disappeared immediately after completion of therapy. We conclude from the above results that NM441 is one of the most useful quinolone agents for oral use as a drug of first choice in the treatment of respiratory infections.