

NM441の基礎的および臨床的検討

大石 明・坂内 通宏*・青崎 登・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科* (* 現：水戸赤十字病院)

NM441の基礎的および臨床的検討を行い、以下の知見を得た。

基礎的検討では、本薬のグラム陽性菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*) およびグラム陰性菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, gentamicin 耐性 *P. aeruginosa*, imipenem 耐性 *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) に対する抗菌力を、他のニューキノロン薬 (ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin (TFLX)) および cefdinir, minocycline, amoxicillin と比較検討した。グラム陽性菌に対しては他の薬剤とほぼ同等の抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては TFLX と同等またはそれ以上の抗菌力を示した。

臨床的検討では、急性気管支炎 13 例、急性咽頭炎 9 例、急性扁桃炎 3 例、感染を伴う気管支喘息 3 例、腎盂腎炎 1 例 (男性 11 例、女性 18 例、年齢 16~78 歳) に対し本薬を 200~400mg 分 2 で 3~10 日間投与し、全 29 例中「著効」5 例、「有効」19 例、「やや有効」4 例、「無効」1 例で、有効率 82.8% (24/29) であった。副作用は認められず、臨床検査値の異常変動は軽度の好酸球の増加が 2 例に認められたのみであった。

以上により、NM441 は上記感染症に対して有用な抗菌薬と思われた。

Key words: NM441, ニューキノロン, MIC, 臨床試験

NM441 は日本新薬株式会社で新規に合成されたキノロン系合成抗菌薬である。本薬はキノリン環骨格の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環構造にし抗菌力を高め、さらに 7 位のピペラジン環にオキシジオキソレニルメチル基を有することにより吸収が高められたプロドラッグ型の化合物である。本薬は腸管壁より吸収され、オキシジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 となる。この活性体はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲のスペクトルを有している。特に緑膿菌、その他グラム陰性菌などの実験的マウス感染症に対して強い抗菌力を示す。また、各種毒性試験、一般薬理試験、臨床第 I 相試験では特に問題となる所見はなく、安全性が高いことが確認されている¹⁾。

今回、我々は本薬の基礎的および臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定菌株および測定方法

当院における臨床分離保存株 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) (20 株), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (20 株), *Staphylococcus epidermidis* (20 株), *Enterococcus faecalis* (20 株), *Streptococcus pyogenes* (20 株), *Streptococcus pneumoniae* (20 株), *Escherichia coli* (20 株), *Klebsiella pneumoniae* (20 株), *Proteus mirabilis* (20 株), インドール陽性 *Proteus* spp. (20 株), *Citrobacter freundii* (20 株), *Enterobacter cloacae* (20 株), *Pseudomonas aeruginosa*

(20 株), gentamicin (GM) 耐性 *P. aeruginosa* (20 株), imipenem (IPM) 耐性 *P. aeruginosa* (20 株), *Haemophilus influenzae* (20 株), *Moraxella catarrhalis* (20 株) を用い、栄研化学株式会社戸田研究所感受性検査部にて、NM394 および対照薬 [ofloxacin (OFLX) ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), cefdinir (CFDN), minocycline (MINO), amoxicillin (AMPC)] について、日本化学療法学会標準法²⁾ (接種菌量 10^6 cell/ml) に従って感受性測定を行った。

II. 臨床的検討

1. 対象

対象は平成 4 年 12 月から平成 5 年 2 月までに当院内科を受診し、同意の得られた呼吸器感染症 28 例および尿路感染症 1 例であった。症例の内訳は、急性気管支炎 13 例、急性咽頭炎 9 例、急性扁桃炎 3 例、感染を伴う気管支喘息 3 例、腎盂腎炎 1 例であった。性別は男性 11 例、女性 18 例で、年齢は 16~78 歳 (平均 45.1 歳) であった。

2. 方法

本薬の用法・用量は 1 日 200~400mg を分 2 で朝、夕食後服用し、投与期間は 3~10 日間であった。

3. 効果判定基準

臨床症状、咽頭痛、喀痰性状、喀痰量、熱の推移、起炎菌の推移、胸部 X 線像、検査値、特に炎症反応 (白血球数、赤沈および CRP) の推移を総合的に判断し、「著

効)、「有効」,「やや有効」,「無効」,「判定不能」の5段階にて判定した。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状などに留意し、経過観察した。臨床検査としては、一般血液(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数など)、肝機能(GOT、GPT、ALPなど)、腎機能(BUN、クレアチニンなど)、尿検査などの検査を本薬投与前後に実施し、異常変動が認められた場合には追跡調査を行い、その推移を検討した。

III. 結 果

1. 抗菌力

NM394のグラム陽性菌、陰性菌に対するMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀を対照薬とともにTable 1に示した。

MSSAではTFLXが最も優れ、本薬はCPFXと同程度の成績であり、MRSAではMINOが最も優れ、本薬のMIC₉₀は50μg/mlで、OFLX、CPFXより優れた成績であった。

S. epidermidis および *E. faecalis* では、本薬はTFLXに劣るもののOFLXより優れ、CPFXと同程度の成績を示し、*S. pyogenes* および *S. pneumoniae* ではAMPC、CFDNが最も優れ、次いでTFLX、本薬の順であり、CPFXより優れた成績であった。

E. coli および *K. pneumoniae* ではTFLXと同程度で、OFLXより優れていた。*P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* spp., *C. freundii* および *E. cloacae* ではCPFXと同様で優れた成績であった。

P. aeruginosa, GM耐性 *P. aeruginosa*, IPM耐性 *P. aeruginosa*, *H. influenzae* ではCPFX, TFLXと同程度の良好な成績であった。*M. catarrhalis* ではOFLXと同程度の成績であった。

2. 臨床的検討

症例の一覧をTable 2に示した。

症例の内訳は、急性気管支炎13例、急性咽頭炎9例、急性扁桃炎3例、感染を伴う気管支喘息3例、腎盂腎炎1例の計29例で、入院3例、外来25例、入院から外来1例であった。また、感染症の重症度は軽症24例、中等症5例であった。

臨床効果は29例中、「著効」5例、「有効」19例、「やや有効」4例、「無効」1例であった。「有効」以上の症例は、急性気管支炎では13例中11例、急性咽頭炎では9例中8例、急性扁桃炎では3例中1例、感染を伴う気管支喘息(3例)および腎盂腎炎(1例)では全例「有効」以上であった(Table 3)。

症例1~13は急性気管支炎である。症例1は55歳女性で解熱と喀痰の消失および炎症反応の正常化より「有効」とした。症例2は61歳女性で炎症反応は不明であるが、解熱と喀痰の消失により「有効」とした。症例3は19歳男性で喀痰の消失および *S. aureus* の消失により「有効」とした。症例4は18歳女性で解熱および *S. au-*

reus の消失を認めたが、CRPはやや低下したのみであったため「やや有効」とした。症例5は50歳男性で喀痰の消失により「有効」とした。症例6は37歳女性で解熱および喀痰の減少により「有効」とした。症例7は47歳女性で *H. influenzae* の消失により「有効」とした。症例8は53歳男性で喀痰の消失により「有効」とした。症例9は67歳男性で解熱、喀痰の消失により「著効」とした。症例10は78歳男性で症状および炎症反応が不変のため「無効」とした。症例11は64歳男性で喀痰の消失と *Klebsiella oxytoca*, *S. aureus* の消失により「有効」とした。症例12は31歳女性で解熱およびCRP低下のため「有効」とした。症例13は54歳男性で解熱および喀痰の消失により「有効」とした。

症例14~22は急性咽頭炎である。症例14は20歳女性で解熱およびCRPの低下により「有効」とした。症例15は16歳女性で発熱、悪寒、咽頭痛、関節痛を呈して来院し、解熱および咽痛の消失により「有効」とした。症例16は25歳女性で発熱、咳嗽、咽頭痛により来院し、本薬投与によって自覚症状の改善がみられ「有効」とした。症例17は37歳女性で速やかな自覚症状の改善およびCRPの陰性化のため「著効」とした。症例18は30歳女性で解熱および咽痛の消失により「有効」とした。症例19は64歳女性で症状の消失とCRPの陰性化により「著効」とした。症例20は74歳女性で発熱、咳嗽、咽頭痛を訴えて来院し、本薬投与により速やかにこれらの症状が消失したため「有効」とした。症例21は74歳女性で咽痛の消失と炎症反応の正常化により「有効」とした。症例22は75歳男性で症状は消失したが、CRPは上昇し、*S. pneumoniae* が消失していないため「やや有効」とした。

症例23~25は急性扁桃炎である。症例23は47歳男性で症状の消失および *H. influenzae* の消失により「有効」とした。症例24は21歳女性で症状は消失したが、CRPは完全には陰性化せず「やや有効」とした。症例25は35歳男性で解熱およびCRPの低下はみられたが、咽頭痛と咳は改善しなかったため「やや有効」とした。

症例26~28は感染を伴う気管支喘息である。症例26は20歳女性で症状が消失し、炎症反応も明らかに低下しているため「著効」とした。症例27は37歳女性で症状の消失により「有効」とした。症例28は67歳男性で症状の消失とCRPの陰性化により「有効」とした。

症例29は腎盂腎炎の31歳女性で解熱、膿尿の消失、CRPの陰性化および *E. coli* (10⁷ CFU/ml 陽性)の消失のため「著効」とした。

3. 副作用

今回我々が検討した全例において、自、他覚的な副作用は認められなかった。臨床検査において、投与前後に検査が実施された症例で投与終了時に異常値を示した症例は23例中2例にみられた(Table 2)。症例25では好

Table 1-1. Antibacterial activity of NM394 and reference compounds

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (20)	NM394	0.2 ~ 3.13	0.39	3.13
	ofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.2 ~ 3.13	0.78	3.13
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	0.1
	cefdinir	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
	minocycline	0.2 ~ 0.78	0.2	0.78
	amoxicillin	0.1 ~ 12.5	0.2	1.56
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (20)	NM394	0.39 ~ 50	25	50
	ofloxacin	0.39 ~ >100	100	100
	ciprofloxacin	0.39 ~ 100	100	100
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 25$	25	25
	cefdinir	25 ~ >100	>100	>100
	minocycline	0.2 ~ 25	0.78	25
	amoxicillin	0.78 ~ 50	50	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (20)	NM394	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.05
	cefdinir	$\leq 0.025 \sim >100$	0.05	25
	minocycline	0.1 ~ 6.25	0.2	1.56
	amoxicillin	0.2 ~ 50	1.56	25
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)	NM394	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	cefdinir	3.13 ~ 100	25	50
	minocycline	0.2 ~ 50	25	50
	amoxicillin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	NM394	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.1 ~ 0.78	0.39	0.78
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.1	0.1
	cefdinir	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	minocycline	0.1 ~ 25	0.1	6.25
	amoxicillin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	NM394	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	cefdinir	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.2
	minocycline	0.05 ~ 25	6.25	25
	amoxicillin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Escherichia coli</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	≤ 0.025
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	≤ 0.025	≤ 0.025
	cefdinir	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	minocycline	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.78	3.13
	amoxicillin	3.13 ~ >100	6.25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.39
	ofloxacin	0.1 ~ 3.13	0.2	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.1	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.2
	cefdinir	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
	minocycline	1.56 ~ 12.5	6.25	6.25
	amoxicillin	25 ~ >100	100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.05
	ofloxacin	0.1 ~ 1.56	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	0.05
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.1	0.1
	cefdinir	0.1 ~ 0.2	0.1	0.1
	minocycline	12.5 ~ 100	50	50
	amoxicillin	0.78 ~ >100	0.78	1.56

Table 1-2. Antibacterial activity of NM394 and reference compounds

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
Indole (+) <i>Proteus</i> spp. (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.1
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	0.1
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.05	0.1
	cefdinir	0.2 \sim 50	6.25	25
	minocycline	0.78 \sim >100	12.5	25
	amoxicillin	>100	>100	>100
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.1
	ofloxacin	0.1 \sim 0.78	0.2	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	0.2
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.39
	cefdinir	6.25 \sim >100	100	>100
	minocycline	0.78 \sim 100	12.5	100
	amoxicillin	25 \sim >100	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.39
	ofloxacin	0.1 \sim 12.5	0.2	0.78
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	0.2
	tosufloxacin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	0.39
	cefdinir	0.78 \sim >100	>100	>100
	minocycline	3.13 \sim >100	6.25	50
	amoxicillin	≥ 100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	NM394	0.1 \sim 3.13	0.2	0.39
	ofloxacin	0.78 \sim 6.25	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.2 \sim 3.13	0.39	0.39
	tosufloxacin	0.2 \sim 1.56	0.39	0.39
	cefdinir	>100	>100	>100
	minocycline	25 \sim 50	25	25
	amoxicillin	>100	>100	>100
gentamicin-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	NM394	0.1 \sim 6.25	0.39	0.78
	ofloxacin	0.39 \sim 25	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.1 \sim 6.25	0.39	1.56
	tosufloxacin	0.1 \sim 6.25	0.39	1.56
	cefdinir	>100	>100	>100
	minocycline	1.56 \sim 50	25	50
	amoxicillin	>100	>100	>100
imipenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	NM394	0.2 \sim 12.5	0.78	6.25
	ofloxacin	0.78 \sim 100	3.13	25
	ciprofloxacin	0.2 \sim 25	1.56	6.25
	tosufloxacin	0.2 \sim 50	0.78	6.25
	cefdinir	>100	>100	>100
	minocycline	12.5 \sim 50	50	50
	amoxicillin	>100	>100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.1$	0.05	0.05
	ciprofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	tosufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	cefdinir	0.2 \sim 0.39	0.39	0.39
	minocycline	0.78 \sim 3.13	1.56	1.56
	amoxicillin	0.2 \sim 12.5	0.39	0.39
<i>Moraxella catarrhalis</i> (20)	NM394	0.05 \sim 0.1	0.1	0.1
	ofloxacin	0.1	0.1	0.1
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	0.05	0.05
	tosufloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	cefdinir	0.1 \sim 0.39	0.2	0.39
	minocycline	0.2 \sim 0.78	0.39	0.78
	amoxicillin	0.05 \sim 6.25	3.13	3.13

Table 2-1. Clinical summary of 29 patients treated with NM441

Case no.	Age · Sex	Out-patient or in-patient	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Daily dose and duration (mg × times × days)	Organism isolated	Fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Sputum	Clinical effect	Side effects	Bacteriological effect
1	55 · F	out	acute bronchitis	—	±	200 × 2 × 7	N.F. ↓ N.F.	37.2 ↓ 36.0	8,500 ↓ 6,200	0.23 ↓ 0.04	+ ↓ —	good	—	unknown
2	61 · F	out	acute bronchitis	—	±	100 × 2 × 7	N.F. ↓ N.D.	37.0 ↓ 36.0	5,100 ↓ N.D.	0.73 ↓ N.D.	2+ ↓ —	good	—	unknown
3	19 · M	out	acute bronchitis	—	±	100 × 2 × 7	<i>S. aureus</i> ↓ —	37.8 ↓ N.D.	3,200 ↓ N.D.	7.26 ↓ N.D.	2+ ↓ —	good	—	eradicated
4	18 · F	out	acute bronchitis	—	±	200 × 2 × 6	<i>S. aureus</i> ↓ N.F.	37.0 ↓ 36.4	8,500 ↓ 5,600	7.40 ↓ 5.36	— ↓ —	fair	—	eradicated
5	50 · M	out	acute bronchitis	hypertension	±	100 × 2 × 7	N.D. ↓ N.D.	36.8 ↓ N.D.	5,600 ↓ N.D.	0.42 ↓ N.D.	2+ ↓ —	good	—	unknown
6	37 · F	out	acute bronchitis	—	±	100 × 2 × 7	N.F. ↓ N.D.	38.2 ↓ N.D.	5,400 ↓ N.D.	1.44 ↓ N.D.	2+ ↓ +	good	—	unknown
7	47 · F	out	acute bronchitis	diabetes mellitus	±	100 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	36.7 ↓ 36.3	4,800 ↓ 5,100	0.04 ↓ 0.04	2+ ↓ 2+	good	—	eradicated
8	53 · M	out	acute bronchitis	—	±	100 × 2 × 7	N.D. ↓ N.D.	36.5 ↓ 36.0	5,800 ↓ N.D.	0.77 ↓ N.D.	2+ ↓ —	good	—	unknown
9	67 · M	out	acute bronchitis	hypertension protein uria	+	100 × 2 × 10	N.F. ↓ N.D.	37.3 ↓ N.D.	10,000 ↓ N.D.	8.86 ↓ N.D.	2+ ↓ —	excellent	—	unknown
10	78 · M	in	acute bronchitis	diabetes mellitus atrial fibrillation	±	100 × 2 × 5	N.F. ↓ N.F.	36.4 ↓ 36.6	4,400 ↓ 3,900	2.22 ↓ 2.43	2+ ↓ 2+	poor	—	unknown
11	64 · M	in	acute bronchitis	hyperthyroidism diabetes mellitus heart failure	±	100 × 2 × 7	<i>K. oxytoca</i> <i>S. aureus</i> ↓ N.F.	35.9 ↓ 35.6	9,500 ↓ 7,900	6.37 ↓ 1.85	2+ ↓ —	good	—	eradicated
12	31 · F	out	acute bronchitis	—	±	100 × 2 × 7	N.F. ↓ <i>S. pneumoniae</i>	38.4 ↓ 36.2	8,700 ↓ 9,200	5.59 ↓ 1.59	2+ ↓ +	good	—	unknown
13	54 · M	out	acute bronchitis	—	±	100 × 2 × 7	N.D. ↓ N.D.	37.1 ↓ N.D.	9,300 ↓ N.D.	1.99 ↓ N.D.	+ ↓ —	good	—	unknown
14	20 · F	out	acute pharyngitis	—	±	200 × 2 × 7	<i>S. pyogenes</i> ↓ <i>S. pyogenes</i>	38.7 ↓ 36.2	5,300 ↓ 8,400	5.59 ↓ 0.60	— ↓ —	good	—	persisted
15	16 · F	out	acute pharyngitis	—	±	100 × 2 × 7	— ↓ N.D.	37.0 ↓ 36.0	4,700 ↓ N.D.	0.00 ↓ N.D.	— ↓ —	good	—	unknown
16	25 · F	out	acute pharyngitis	—	±	100 × 2 × 6	N.F. ↓ N.F.	37.0 ↓ 36.8	5,500 ↓ 4,500	0.34 ↓ 0.17	— ↓ —	good	—	unknown
17	37 · F	out	acute pharyngitis	chronic nephritis	±	100 × 2 × 7	N.F. ↓ N.D.	36.9 ↓ N.D.	6,800 ↓ N.D.	1.63 ↓ N.D.	+ ↓ —	excellent	—	unknown
18	30 · F	out	acute pharyngitis	—	±	100 × 2 × 3	<i>H. influenzae</i> ↓ N.D.	37.6 ↓ 36.0	5,200 ↓ N.D.	3.16 ↓ N.D.	— ↓ —	good	—	unknown

Table 2-2. Clinical summary of 29 patients treated with NM441

Case no.	Age · Sex	Out-patient or in-patient	Diagnosis	Underlying disease	Severity	Daily dose and duration (mg × times × days)	Organism isolated	Fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Sputum	Clinical effect	Side effects	Bacteriological effect
19	64 · F	out	acute pharyngitis	hypertension	±	100 × 2 × 5	N.F. ↓ N.F.	38.5 ↓ N.D.	3,700 ↓ 7,400	1.50 ↓ 0.26	— ↓ —	excellent	—	unknown
20	74 · F	out	acute pharyngitis	—	±	100 × 2 × 7	N.F. ↓ N.F.	37.6 ↓ 36.2	3,300 ↓ 4,800	0.42 ↓ 0.50	— ↓ —	good	—	unknown
21	74 · F	out	acute pharyngitis	hypertension gastritis	±	100 × 2 × 5	N.F. ↓ N.F.	37.8 ↓ 37.2	9,100 ↓ 6,100	6.14 ↓ 1.76	— ↓ —	good	—	unknown
22	75 · M	in	acute pharyngitis	hypertension cerebral infarction	±	100 × 2 × 4	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	38.3 ↓ 36.2	9,600 ↓ 7,200	7.44 ↓ 11.83	— ↓ —	fair	—	persisted
23	47 · M	out	acute tonsillitis	diabetic nephropathy hypertension gout	+	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	38.0 ↓ 36.4	6,600 ↓ 4,500	6.25 ↓ 2.67	— ↓ —	good	—	eradicated
24	21 · F	out	acute tonsillitis	—	+	200 × 2 × 7	<i>S. pyogenes</i> ↓ N.D.	39.7 ↓ N.D.	11,300 ↓ N.D.	4.72 ↓ N.D.	— ↓ —	fair	—	unknown
25	35 · M	out	acute tonsillitis	—	+	200 × 2 × 7	N.F. ↓ N.F.	38.2 ↓ 36.3	11,600 ↓ 7,200	5.72 ↓ 1.03	— ↓ —	fair	eosinophile (2 → 13)	unknown
26	20 · F	in ↓ out	bronchial athma + infection	—	+	100 × 2 × 5	N.F. ↓ <i>S. agalactiae</i>	38.7 ↓ 36.0	23,300 ↓ 7,200	19.67 ↓ 1.48	— ↓ —	excellent	eosinophile (2 → 13)	unknown
27	37 · F	out	bronchial athma + infection	iron deficiency anemia	±	100 × 2 × 7	N.F. ↓ N.F.	37.2 ↓ 36.0	7,900 ↓ N.D.	0.00 ↓ N.D.	— ↓ —	good	—	unknown
28	67 · M	out	bronchial athma + infection	hypertension	±	100 × 2 × 5	N.F. ↓ N.F.	36.5 ↓ 36.0	6,500 ↓ 7,800	0.77 ↓ 0.42	— ↓ +	good	—	unknown
29	31 · F	out	acute pyelonephritis	—	±	100 × 2 × 7	<i>E. coli</i> ↓ —	38.2 ↓ 36.2	4,900 ↓ 6,600	1.97 ↓ 0.17	— ↓ —	excellent	—	eradicated

N.D.: not done N.F.: normal flora Severity ±: mild, +: moderate

Table 3. Clinical results of NM441 treatment of 29 patients

diagnosis	no. of cases	clinical effect				clinical effectiveness (%)
		excellent	good	fair	poor	
acute bronchitis	13	1	10	1	1	11/13
acute pharyngitis	9	2	6	1		8/9
acute tonsillitis	3		1	2		1/3
bronchial athma with infection	3	1	2			3/3
acute pyelonephritis	1	1				1/1
total	29	5	19	4	1	24/29 (82.8)

酸球が2%→13%に上昇した。症例26でも好酸球が2%→13%に上昇した。NM441との因果関係については「関係あるかもしれない」とした。

IV. 考 察

NM441は幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す³⁾。我々の臨床分離保存

株に対する抗菌力測定の結果においても、他のニューキノロン系抗菌薬と同等かそれ以上の抗菌活性を有していた。特に *P. aeruginosa* に対しては、MIC₅₀においてCPFX, TFLXより1管優れ、MIC₉₀も0.39 μg/mlと低値であったことは特筆されるべきことと考えられた。以上の *in vitro* の優れた抗菌活性は動物を用いた感染実

験にも反映されており⁴⁾、また、今回の臨床試験の成績においても、対象症例が29例であり、軽症患者が多かったこともあったが、Table 3のごとく、各種感染症に「著効」5例、「有効」19例、「やや有効」4例、「無効」1例で、有効率82.8%(24/29)を示し、本薬の有効性が確認されたものとする。

また、本薬の経口吸収は良好であり、血中半減期($T_{1/2}$)は約9時間と長く⁵⁾、1日2回の投与で優れた臨床効果を示したことから、使用しやすい薬剤と考えられる。

臨床検査値の好酸球が上昇した症例においては、1例は他剤を併用していたこと、もう1例は喘息により高値であった好中球が減少したことにより好酸球の割合が増えたものと考えられる。なお、光線過敏症は1例も認められず、文献上¹⁾も2,000例余りの臨床例中1例も認められなかった。また、65歳以上の老人が6人いたにもかかわらず、痙攣などの中枢神経症状も認められず、肝機能異常などの臨床検査値異常も明らかなものは1例も

認められなかった。これらのことからNM441は安全性の高い薬剤であると考えられる。今後ますますその有用性が確立されていくものと期待される薬剤である。

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) 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) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 4) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441 a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 34: 930~937, 1994

Basic and clinical studies on NM441

Akira Ohishi, Michihiro Sakauchi*, Noboru Aosaki and Masataka Katsu

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

2-7-14 Shimotakatsu, Tsuchiura, Ibaraki 300, Japan

(* Present address: Mito Red Cross Hospital)

We carried out basic and clinical studies on NM441, and obtained the following results.

In the *in vitro* antibacterial activities, MICs of NM394 (the active form of NM441) were examined against gram-positive bacteria (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, and *Streptococcus pneumoniae*) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, gentamicin-resistant *P. aeruginosa*, imipenem-resistant *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*) and compared with those of other new-quinolones (ofloxacin, ciprofloxacin and tosufloxacin (TFLX)), cefdinir, minocycline and amoxicillin. The activities of NM394 against gram-positive bacteria were almost equal to those of the other drugs, and the activities of NM394 against gram-negative bacteria were equal to or better than those of TFLX.

In the clinical study, NM441 was administered to 29 patients, 13 cases with acute bronchitis, 9 with acute pharyngitis, 3 with acute tonsillitis, 3 with bronchial asthma+infection and 1 with acute pyelonephritis (male: 11; female: 18; age: 16~78 years old), at a dose 100~200mg twice a day for 3~10 days. Clinical response was excellent in 5 cases, good in 19, fair in 4 and poor in 1. No side effects were observed, and abnormal laboratory findings were observed with slight increases in eosinophile in 2 cases.