

NM441に関する基礎的・臨床的検討

柴 孝也¹⁾・吉田 正樹¹⁾・酒井 紀¹⁾・斎藤 篤²⁾¹⁾東京慈恵会医科大学第二内科*, ²⁾東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

新しく開発されたプロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬 NM441 について基礎的ならびに臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 体内動態

1群6名の健康成人男子志願者を対象に NM441 200mg 空腹時単回服薬した時の体内動態と各種制酸剤ならびに鉄剤などを同時または時間差をもって併用した時の体内動態とをクロスオーバー法により検討した。

乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 (Al) 1g, 重質酸化マグネシウム細粒 (Mg) 500mg, 沈降炭酸カルシウム末 (Ca) 1g, そして硫酸鉄錠 (Fe) 50mg を本剤と同時に, シメチジン 200mg は本剤服薬1時間前に服薬した。各種制酸剤および鉄剤の NM394 の血清中濃度に及ぼす影響を C_{max} および AUC で比較すると, Al 7%, 15%, Mg 39%, 43%, Ca 40%, 45%, Fe 15%, 25% およびシメチジン 33%, 60% に減少した。また, 服薬後24時間までの尿中回収率を同様に比較すると, それぞれ7%, 43%, 51%, 20% および 52% に減少した。

さらに, 本試験で NM441 の吸収・排泄に対する影響が最も強かった Al を NM441 服薬3時間前, 2時間前および NM441 服薬1時間後, 2時間後に服薬した時の NM394 の血清中濃度に及ぼす影響をコントロール群と C_{max} および AUC で比較すると, コントロール群に対しそれぞれ3時間前服薬60%, 65%, 2時間前服薬64%, 54%, 1時間後服薬106%, 87%, 2時間後服薬90%, 82% に減少した。また, 服薬後24時間までの尿中回収率ではそれぞれ52%, 20%, 87%, および81% に減少した。

以上のことから, 各種制酸剤および鉄剤の併用により NM441 の吸収に影響があり, その強さは $Al > Fe > Mg > Ca > シメチジン$ の順であった。しかし, NM441 服薬後1時間の時間差を考慮して服薬すれば, 制酸剤の影響は少ないものと考えられた。

2) 臨床的検討

慢性気管支炎1例, 胸膜炎1例, 尿路感染症2例の計4例に対して, NM441 を1日200mg または400mg, 5~10日間経口投与した。胸膜炎1例については, 検査の結果, 結核性胸膜炎と診断され対象外疾患として除外した。評価可能な3例の臨床効果は, いずれも「有効」以上の成績であった。副作用は全例に認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値の異常変動は, 血小板の増加が1例に, GPT の上昇が1例に認められたが, 服薬終了後速やかに正常に復した。

Key words: NM441, ニューキノロン薬, 制酸剤, 相互作用, 体内動態

NM441 は日本新薬株式会社で創製され, 明治製菓株式会社と共同で開発したチアゼトキノリン骨格の化学構造を有する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, 抗菌活性を有する NM394 として体内に分布する¹⁾。抗菌活性本体 NM394 は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示し, 特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* 等のグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有している¹⁻⁵⁾。本剤は臨床第 I 相試験の結果, 吸収は速やかで, NM394 の血中濃度推移は用量依存性が認められた。血中半減期は約8~9時間, 服薬48時間までの尿中回収率は30~46%であった¹⁾。

今回, 我々は NM441 の吸収ならびに尿中排泄に及ぼす各種制酸剤ならびに鉄剤の影響を健康成人男子志願者において検討するとともに, 若干の呼吸器感染症, 尿路感染症に対する

臨床評価を試みたので, それらの成績について報告する。

I 体内動態

1 対象および方法

1) 試験薬剤

NM441 100mg 錠, 乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 (アルミゲル[®], 中外製薬), 重質酸化マグネシウムゲル細粒 (重カマ細粒[®], 岩城製薬), 沈降炭酸カルシウム末 (三晃製薬工業), 硫酸鉄錠 (スローフィー[®], 日本チバガイギー), シメチジン 200mg 錠 (タガメット[®], SKF) を用いた。

2) 対象

試験に先立ち薬剤の概要, 試験の目的, 方法等について説明を受け, 文書にて試験参加について本人の自由意

志による同意の得られた 30 名の健康成人男子を被験者とした。被験者の年齢は 20~22 歳, 身長は 165.4~184.0 cm, 体重は 59.7~75.3kg であった (Table 1, 2)。被験者は事前に東京慈恵会医科大学健康医学センター・健康医学科において健康診断を実施し, 特記すべき異常がないことが確認されている。

3) 試験方法

試験は以下に示す 5 試験についてクロスオーバー法で比較検討した。

(1) NM441 200mg と乾燥水酸化アルミニウムゲル細粒 (Al) 1g, または重質酸化マグネシウム細粒 (Mg) 500mg を同時服薬

(2) NM441 200mg と沈降炭酸カルシウム末 (Ca) 1g または硫酸鉄錠 (Fe) 50mg を同時服薬

(3) シメチジン 200mg を NM441 200mg 服薬 1 時間前に服薬

(4) Al 1g を NM441 200mg 服薬 3 時間前または 2 時間前に服薬

(5) Al 1g を NM441 200mg 服薬 1 時間後または 2 時間後に服薬

いずれの試験区にもコントロール群として NM441 200mg 単独服薬を設けた。(1)~(3)の試験については 1991 年 12 月から 1992 年 1 月, (4), (5)は 1993 年 6 月に実施した。また, 各試験の間隔は少なくとも 1 週間以上とした。

被験者はいずれの試験も服薬前日夜に同一の食事を摂り, 服薬後 4 時間までは水以外の飲食を禁じた。それ以降は被験者全員が一定時刻に同一内容の食事を摂った。また, 試験中は酒類, カフェインを含む食物の摂取および喫煙を禁止した。薬剤は約 180ml の水とともに服薬した。

試験中は副作用の有無を観察し, 服薬前後には臨床検査を行い, 異常変動の有無を検討した。なお, 試験(1)~(3)においては, 投与後 0~2 時間および 2~4 時間に採取した尿検体で尿中結晶の有無を観察した。

4) 試料採取

血液については服薬前, 服薬後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 時間に約 6ml の採血を行い, 尿については服薬前, 服薬後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間の蓄尿を行った。血液については遠心分離後血清を, 尿については尿量測定後その 10ml を採取し, それぞれ -20°C において凍結保存し測定に供した。なお, 蓄尿中は冷蔵保存した。

5) 測定方法

血清中および尿中の活性体 NM394 の濃度測定には HPLC 法を用いて, 株式会社三菱化学ビーシーエルにて測定した。

6) 薬動学的解析

血清中濃度の薬動学的解析は two compartment model を用いて行い, 薬動学的パラメータ (最高血中濃度到達時間: T_{max} , 最高血中濃度: C_{max} , 血中半減期: $T_{1/2}$, 血中濃度曲線下面積: AUC) を求めた。

2. 結果

本剤単独服薬, Al, Mg, Ca, Fe およびシメチジンを同時または時間差服薬した時の血清中濃度を Table 3, 5, 7, 9, 11 に, 平均血清中濃度の推移を Fig. 1, 3, 5, 7, 9 に示した。また, これら血清中濃度の推移より得られた薬動学的パラメータを Table 13, 14 に示した。尿中濃度および尿中回収率を Table 4, 6, 8, 10, 12 および Fig. 2, 4, 6, 8, 10 に示した。

試験(1)の NM441 200mg 単独服薬と Al 1g または

Table 1. Summary of healthy volunteers

Case no.	Sex	Age (yr)	Body height (cm)	Body weight (kg)
1	Male	21	170.5	68.3
2	Male	22	165.4	62.0
3	Male	22	170.1	64.2
4	Male	22	177.1	65.8
5	Male	22	184.0	75.1
6	Male	22	170.3	63.7
7	Male	22	175.2	65.0
8	Male	20	175.3	68.1
9	Male	21	175.0	65.8
10	Male	21	173.2	71.6
11	Male	21	168.7	65.2
12	Male	21	175.0	68.7
13	Male	20	180.2	70.2
14	Male	20	170.1	70.5
15	Male	22	175.2	62.1
16	Male	22	175.4	74.2
17	Male	21	178.8	70.7
18	Male	22	173.2	70.2
Mean ± SD		21.3 ± 0.8	174.0 ± 4.5	67.9 ± 3.9

Table 2. Summary of healthy volunteers

Case no.	Sex	Age (yr)	Body height (cm)	Body weight (kg)
A	Male	22	174.0	69.9
B	Male	20	181.1	75.3
C	Male	22	173.5	70.0
D	Male	20	170.1	63.9
E	Male	21	167.4	67.0
F	Male	20	171.1	67.1
G	Male	23	178.8	72.6
H	Male	21	170.3	59.7
I	Male	20	171.1	63.9
J	Male	20	173.4	71.7
K	Male	20	171.3	64.1
L	Male	20	165.5	63.8
Mean ± SD		20.8 ± 1.1	172.3 ± 4.4	67.4 ± 4.6

Table 3. Serum concentration of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without Al or Mg

Treatment	Case no.	Concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.25 h	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h	
NM441 200mg alone	1	ND	ND	0.85	1.67	1.51	0.79	0.60	0.43	0.34	0.19	0.05	
	2	0.06	0.94	1.23	1.29	0.86	0.63	0.48	0.33	0.25	0.15	0.05	
	3	0.18	1.27	2.00	1.32	0.94	0.66	0.57	0.40	0.32	0.20	0.07	
	4	0.15	1.01	1.06	0.99	0.78	0.46	0.36	0.25	0.20	0.12	0.06	
	5	ND	0.11	0.98	1.12	0.96	0.59	0.48	0.29	0.23	0.14	ND	
	6	0.25	2.00	1.38	0.81	0.64	0.43	0.38	0.23	0.17	0.10	ND	
	Mean \pm SD	0.11 \pm 0.10	0.89 \pm 0.75	1.25 \pm 0.41	1.20 \pm 0.30	0.95 \pm 0.30	0.59 \pm 0.13	0.48 \pm 0.10	0.32 \pm 0.08	0.25 \pm 0.07	0.15 \pm 0.04	0.04 \pm 0.03	
NM441 200mg with Al	1	ND	0.07	0.08	0.08	0.06	0.05	0.05	ND	ND	ND	ND	
	2	ND	ND	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	ND	ND	ND	ND	
	3	ND	ND	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	ND	ND	ND	ND	
	4	0.05	0.22	0.12	0.08	0.07	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	
	5	ND	ND	0.08	0.10	0.10	0.09	0.09	0.07	0.06	0.05	ND	
	6	ND	0.05	0.06	0.07	0.06	0.05	0.05	0.05	ND	ND	ND	
	Mean \pm SD	0.01 \pm 0.02	0.06* \pm 0.09	0.07** \pm 0.03	0.07*** \pm 0.02	0.07*** \pm 0.02	0.06*** \pm 0.02	0.05*** \pm 0.03	0.02*** \pm 0.03	0.01*** \pm 0.02	0.01*** \pm 0.02	0.00* \pm 0.00	
NM441 200mg with Mg	1	ND	0.60	0.60	0.62	0.51	0.38	0.28	0.21	0.17	0.10	ND	
	2	ND	ND	0.24	0.50	0.58	0.52	0.37	0.22	0.18	0.11	ND	
	3	0.12	0.33	0.37	0.27	0.21	0.16	0.14	0.11	0.08	0.06	ND	
	4	ND	0.60	0.48	0.26	0.18	0.12	0.08	0.06	ND	ND	ND	
	5	ND	0.31	0.73	0.98	0.71	0.43	0.33	0.22	0.20	0.12	ND	
	6	0.45	0.47	0.28	0.17	0.14	0.11	0.09	0.06	0.05	ND	ND	
	Mean \pm SD	0.10 \pm 0.18	0.38 \pm 0.23	0.45* \pm 0.19	0.47** \pm 0.30	0.39** \pm 0.24	0.29** \pm 0.18	0.22** \pm 0.13	0.15** \pm 0.08	0.11** \pm 0.08	0.07** \pm 0.05	0.00* \pm 0.00	

ND: not detected

- * statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)
- ** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)
- *** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.001$)

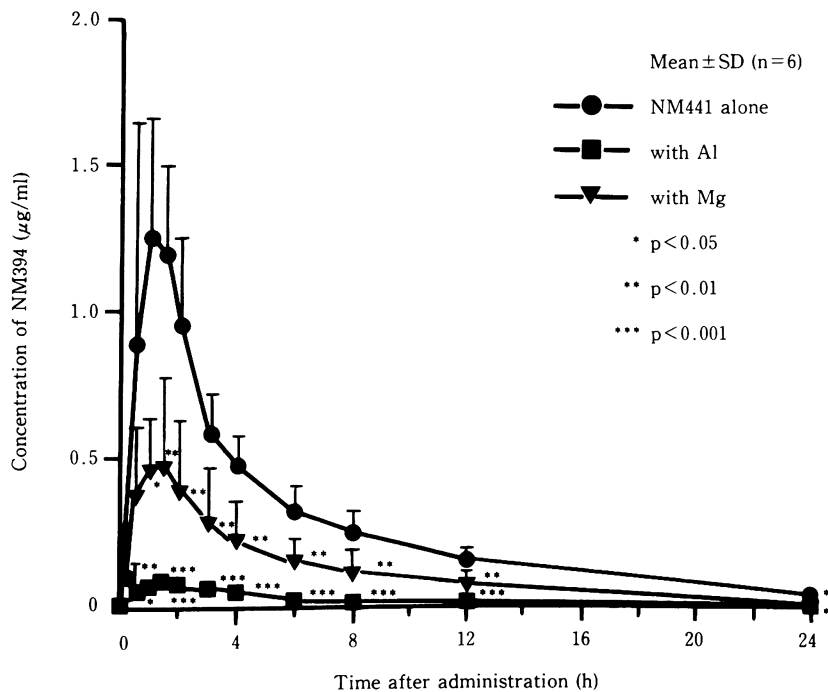


Fig. 1. Influence of Al and Mg on serum of NM394

Table 4. Urinary excretion of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without Al or Mg

Treatment	Case no.	0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~12 h		12~24 h	
		UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)
NM441 200mg alone	1	309.3	12.4	282.5	24.8	100.2	30.8	108.1	35.5	57.7	40.6	16.8	45.6
	2	388.6	15.5	267.9	24.9	121.4	28.9	67.3	31.9	28.8	35.3	18.7	39.6
	3	304.4	12.8	187.3	21.4	76.3	26.6	47.6	30.2	51.8	34.4	8.0	38.4
	4	433.3	11.9	349.3	21.3	134.1	26.2	47.5	29.5	45.6	33.7	12.2	37.6
	5	357.0	13.2	344.3	27.3	167.0	34.3	103.1	39.6	59.1	45.3	21.0	50.6
	6	558.4	15.6	256.2	22.8	98.8	26.9	18.5	29.9	8.4	30.3	33.3	43.8
	Mean \pm SD	391.8 \pm 95.0	13.6 \pm 1.6	281.3 \pm 60.4	23.8 \pm 2.3	116.3 \pm 31.9	28.9 \pm 3.1	65.4 \pm 34.9	32.8 \pm 4.0	41.9 \pm 19.8	36.6 \pm 5.4	18.3 \pm 8.7	42.6 \pm 5.0
NM441 200mg with Al	1	11.2	0.6	10.1	1.0	5.2	1.2	6.2	1.5	4.3	1.9	2.8	2.9
	2	7.9	0.3	15.5	0.8	7.1	1.1	6.0	1.3	5.0	1.7	2.8	2.3
	3	10.5	0.3	17.6	0.8	12.4	1.3	5.6	1.6	4.7	2.0	1.7	2.7
	4	47.4	1.8	27.5	2.5	10.2	2.9	5.5	3.2	6.4	3.7	2.4	4.5
	5	23.3	0.5	44.5	1.3	33.1	1.8	14.0	2.3	6.5	2.9	4.4	3.8
	6	9.8	0.2	7.9	0.6	5.2	0.8	4.6	0.9	2.6	1.1	1.6	1.6
	Mean \pm SD	18.4*** \pm 15.3	0.6*** \pm 0.6	20.5*** \pm 13.6	1.2*** \pm 0.7	12.2*** \pm 10.6	1.5*** \pm 0.8	7.0** \pm 3.5	1.8*** \pm 0.8	4.9** \pm 1.5	2.2*** \pm 0.9	2.6** \pm 1.0	3.0*** \pm 1.1
NM441 200mg with Mg	1	179.2	8.1	143.0	13.6	59.9	16.5	47.1	18.6	24.8	21.3	6.9	23.8
	2	171.7	3.3	479.1	10.7	186.1	13.7	72.2	16.0	38.3	18.9	12.4	21.9
	3	63.2	3.3	30.3	5.0	5.7	5.6	4.3	6.1	6.5	6.8	3.3	8.1
	4	205.7	7.0	27.0	9.6	37.3	11.1	9.6	12.1	9.4	13.3	4.3	14.9
	5	333.7	10.0	189.4	18.1	126.5	22.5	101.7	25.0	52.0	28.4	18.3	33.2
	6	167.2	4.2	51.3	5.7	18.9	6.6	21.4	7.2	9.1	8.0	2.1	8.8
	Mean \pm SD	186.8** \pm 87.0	6.0** \pm 2.8	153.4 \pm 172.7	10.4*** \pm 4.9	72.4 \pm 70.1	12.7*** \pm 6.3	42.7 \pm 38.5	14.2*** \pm 7.2	23.4 \pm 18.6	16.1*** \pm 8.3	7.9 \pm 6.3	18.4*** \pm 9.7

UL: urine level, RR: recovery rate

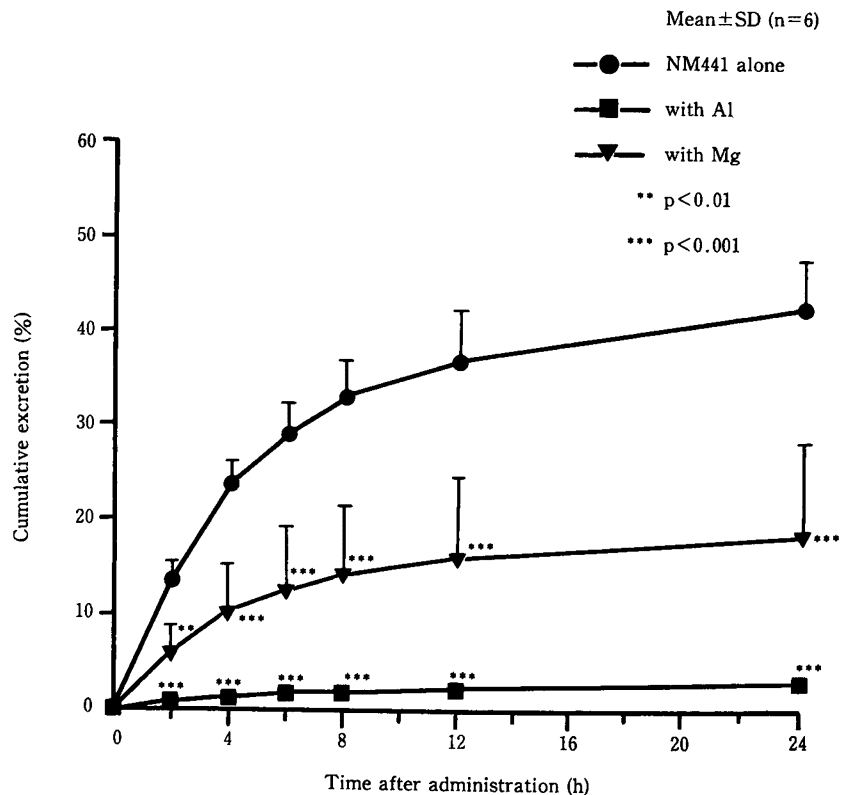
* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)*** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.001$)

Fig. 2. Influence of Al and Mg on cumulative excretion of NM394

Table 5. Serum concentration of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without Ca or Fe

Treatment	Case no.	Concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.25 h	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h
NM441 200mg alone	7	0.15	0.86	1.85	1.56	1.01	0.72	0.57	0.43	0.35	0.21	0.06
	8	0.51	0.75	0.80	0.73	0.48	0.35	0.29	0.21	0.16	0.10	ND
	9	0.58	1.91	1.58	1.11	0.93	0.57	0.49	0.35	0.23	0.15	ND
	10	ND	0.72	1.13	1.28	1.05	0.70	0.58	0.34	0.26	0.15	ND
	11	ND	0.59	2.09	1.73	1.22	0.75	0.63	0.48	0.33	0.22	0.06
	12	ND	1.63	1.87	1.21	0.79	0.57	0.43	0.33	0.25	0.16	0.06
	Mean \pm SD	0.21 \pm 0.27	1.08 \pm 0.55	1.55 \pm 0.49	1.27 \pm 0.35	0.91 \pm 0.26	0.61 \pm 0.15	0.50 \pm 0.12	0.36 \pm 0.09	0.26 \pm 0.07	0.17 \pm 0.04	0.03 \pm 0.03
NM441 200mg with Ca	7	ND	0.16	0.21	0.62	0.93	0.55	0.44	0.26	0.19	0.12	ND
	8	ND	0.21	0.31	0.24	0.19	0.12	0.11	0.06	ND	ND	ND
	9	ND	0.12	0.52	0.90	0.82	0.63	0.46	0.31	0.20	0.13	ND
	10	ND	0.19	0.93	0.86	0.71	0.49	0.36	0.23	0.15	0.09	ND
	11	0.11	0.40	0.37	0.29	0.24	0.18	0.14	0.12	0.09	0.07	ND
	12	ND	0.07	0.50	0.37	0.26	0.18	0.13	0.10	0.07	0.05	ND
	Mean \pm SD	0.02 \pm 0.04	0.19* \pm 0.11	0.47** \pm 0.25	0.55* \pm 0.29	0.52* \pm 0.33	0.36* \pm 0.22	0.27* \pm 0.16	0.18* \pm 0.10	0.12** \pm 0.08	0.08** \pm 0.05	0.00 \pm 0.00
NM441 200mg with Fe	7	ND	0.07	0.27	0.25	0.22	0.21	0.19	0.14	0.12	0.10	0.06
	8	ND	0.14	0.21	0.16	0.13	0.13	0.11	0.09	0.07	0.06	ND
	9	ND	0.20	0.14	0.12	0.10	0.08	0.06	ND	ND	ND	ND
	10	ND	0.15	0.16	0.16	0.15	0.12	0.09	0.07	ND	ND	ND
	11	0.24	0.40	0.28	0.23	0.21	0.17	0.13	0.11	0.09	0.06	ND
	12	0.14	0.21	0.18	0.13	0.12	0.08	0.07	0.07	0.05	ND	ND
	Mean \pm SD	0.06 \pm 0.10	0.20* \pm 0.11	0.21*** \pm 0.06	0.18*** \pm 0.05	0.16*** \pm 0.05	0.13*** \pm 0.05	0.11*** \pm 0.05	0.08*** \pm 0.05	0.05*** \pm 0.05	0.04** \pm 0.04	0.01 \pm 0.02

ND: not detected

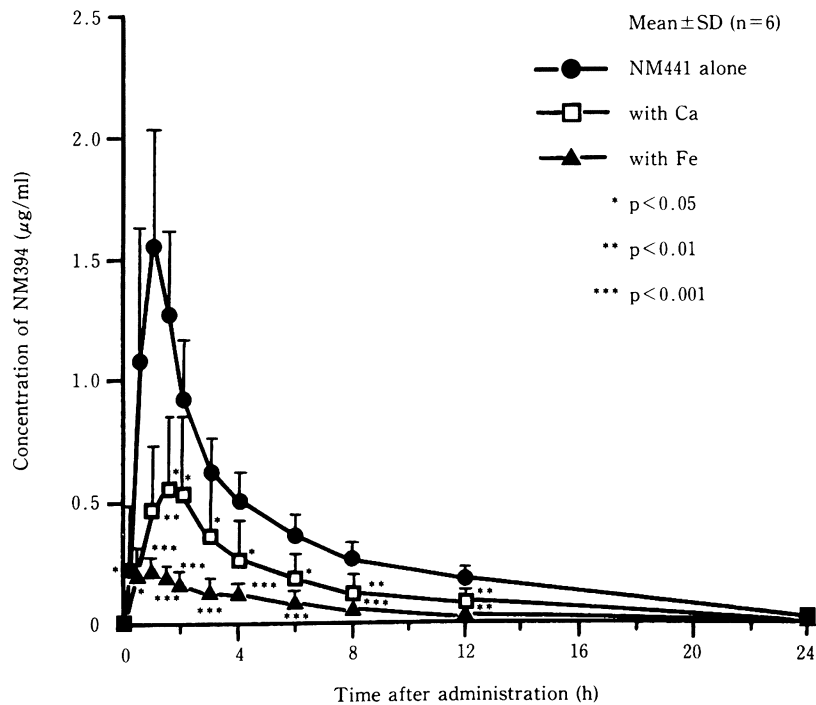
* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)*** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.001$)

Fig. 3. Influence of Ca and Fe on serum of NM394

Table 6. Urinary excretion of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without Ca or Fe

Treatment	Case no.	0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~12 h		12~24 h	
		UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)
NM441 200mg alone	7	400.6	15.0	320.1	28.6	133.0	34.7	100.6	39.8	45.8	44.4	19.1	49.5
	8	300.4	10.4	158.4	16.0	89.3	19.6	48.5	22.1	38.2	25.1	12.6	28.3
	9	411.5	19.8	225.9	31.7	139.1	38.3	95.0	43.3	60.2	48.7	15.9	53.1
	10	294.2	9.6	256.9	19.6	39.2	25.8	28.5	29.8	8.3	34.0	13.5	38.1
	11	338.2	14.9	255.7	28.9	169.8	36.0	137.8	41.3	105.1	48.4	33.4	56.1
	12	201.8	14.1	148.6	25.9	70.8	30.4	31.6	33.5	30.0	38.0	22.6	42.8
	Mean \pm SD	324.5 \pm 77.6	14.0 \pm 3.7	227.6 \pm 65.2	25.1 \pm 6.1	106.9 \pm 48.7	30.8 \pm 7.0	73.7 \pm 44.1	35.0 \pm 8.1	47.9 \pm 32.9	39.8 \pm 9.2	19.5 \pm 7.7	44.7 \pm 10.4
NM441 200mg with Ca	7	146.6	5.1	254.0	14.5	107.8	20.5	74.1	24.1	43.5	28.7	20.2	33.5
	8	120.8	4.1	65.8	6.7	35.2	8.3	24.1	9.3	15.9	10.7	5.3	11.9
	9	201.4	11.4	194.6	24.3	76.1	30.0	74.0	34.2	40.0	36.3	18.8	40.3
	10	217.8	7.3	91.1	15.1	28.9	19.1	21.3	20.9	20.0	23.6	7.8	26.4
	11	84.6	4.4	50.9	7.4	32.4	9.1	30.9	10.2	20.0	11.8	7.5	14.1
	12	24.8	1.9	41.7	5.9	33.9	8.1	12.2	9.1	11.5	10.2	6.0	11.0
	Mean \pm SD	132.7*** \pm 72.5	5.7** \pm 3.3	116.4** \pm 87.3	12.3** \pm 7.1	52.4* \pm 32.3	15.8** \pm 8.9	39.4 \pm 27.5	18.0** \pm 10.3	25.2 \pm 13.3	20.2** \pm 11.0	10.9 \pm 6.7	22.8** \pm 12.4
NM441 200mg with Fe	7	55.8	2.2	65.2	4.8	43.2	6.7	22.3	8.0	16.8	9.4	7.0	11.1
	8	47.8	1.6	48.5	3.4	23.9	4.3	10.9	4.9	7.6	5.6	3.9	6.9
	9	84.4	2.5	33.6	3.5	64.9	5.1	20.2	5.8	9.5	6.6	4.5	7.6
	10	45.0	1.6	19.8	3.3	6.0	4.1	6.4	5.1	4.1	6.2	3.3	7.8
	11	61.3	4.2	47.2	6.6	31.0	8.1	26.6	9.4	13.1	10.8	7.4	13.0
	12	31.1	1.9	34.4	2.3	16.9	4.2	6.6	4.9	2.3	5.3	4.9	6.7
	Mean \pm SD	54.2*** \pm 18.0	2.3*** \pm 1.0	41.5*** \pm 15.7	4.0*** \pm 1.5	31.0** \pm 20.8	5.4*** \pm 1.6	15.5* \pm 8.7	6.3*** \pm 1.9	8.9* \pm 5.5	7.3*** \pm 2.3	5.2** \pm 1.7	8.9*** \pm 2.6

UL: urine level, RR: recovery rate

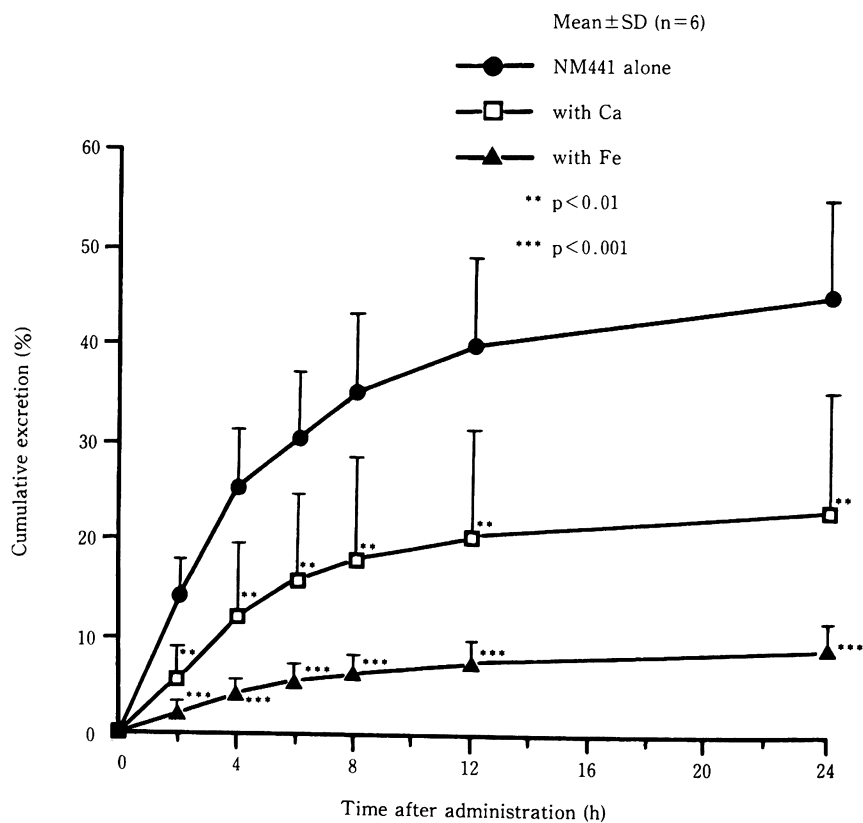
* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)*** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.001$)

Fig. 4. Influence of Ca and Fe on cumulative excretion of NM394

Table 7. Serum concentration of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without cimetidine 1h before

Treatment	Case no.	Concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.25 h	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h	
NM441 200mg alone	13	ND	0.22	1.36	1.38	0.92	0.63	0.55	0.41	0.31	0.22	0.09	
	14	0.69	1.78	1.31	0.88	0.68	0.53	0.44	0.33	0.26	0.15	0.05	
	15	0.87	1.81	1.07	0.82	0.68	0.47	0.42	0.28	0.22	0.14	ND	
	16	0.12	1.04	1.07	1.62	1.13	0.69	0.50	0.40	0.32	0.21	0.06	
	17	0.44	2.28	1.33	0.84	0.67	0.45	0.36	0.27	0.21	0.14	ND	
	18	ND	0.19	0.22	1.11	1.17	0.62	0.43	0.28	0.19	0.13	ND	
	Mean \pm SD	0.35 \pm 0.37	1.22 \pm 0.88	1.06 \pm 0.43	1.11 \pm 0.33	0.88 \pm 0.23	0.57 \pm 0.10	0.45 \pm 0.07	0.33 \pm 0.06	0.25 \pm 0.05	0.17 \pm 0.04	0.03 \pm 0.04	
NM441 200mg with cimetidine 1h before	13	ND	ND	0.27	0.31	0.30	0.28	0.22	0.17	0.15	0.10	ND	
	14	ND	ND	0.11	0.11	0.20	0.27	0.31	0.22	0.18	0.12	ND	
	15	ND	0.16	0.49	0.74	0.62	0.48	0.32	0.24	0.15	0.12	ND	
	16	0.05	0.70	0.87	0.70	0.59	0.41	0.32	0.24	0.19	0.14	0.06	
	17	0.27	0.44	0.61	0.48	0.41	0.26	0.20	0.16	0.13	0.10	ND	
	18	ND	ND	ND	ND	0.14	0.48	0.42	0.25	0.20	0.13	0.06	
	Mean \pm SD	0.05 \pm 0.11	0.22* \pm 0.29	0.39* \pm 0.33	0.39** \pm 0.30	0.38* \pm 0.20	0.36* \pm 0.11	0.30* \pm 0.08	0.21* \pm 0.04	0.17* \pm 0.03	0.12* \pm 0.02	0.02 \pm 0.03	

ND: not detected

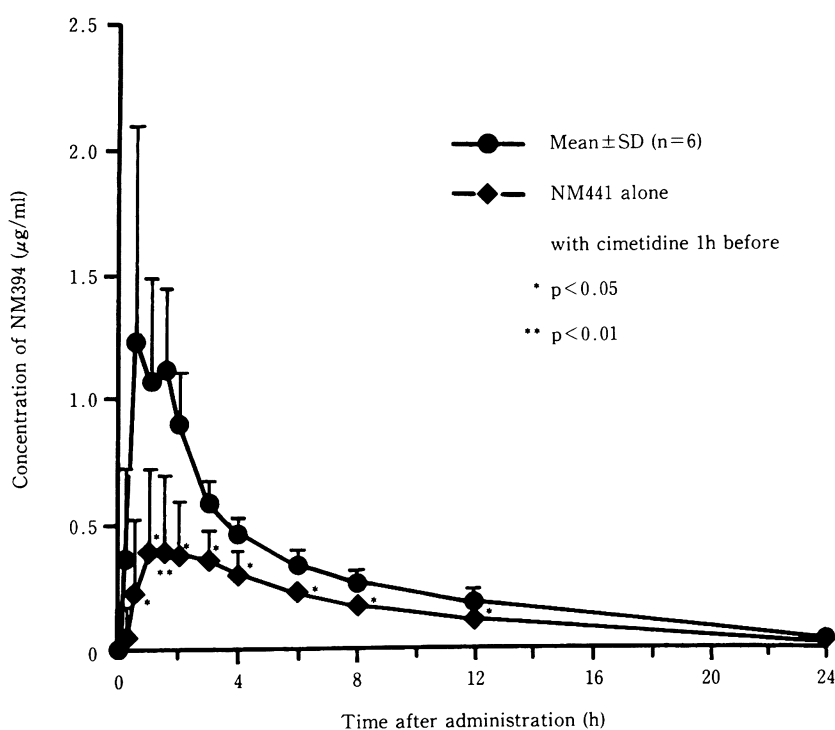
* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)

Fig. 5. Influence of cimetidine on serum of NM394

Mg 500mg 同時服薬時での比較では、NM441 単独服薬時の NM394 血清中濃度の推移は服薬後 1 時間で 1.25 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し以後漸減し、12 時間では 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間では 0.04 $\mu\text{g/ml}$ に低下した。C_{max} は 1.52 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{max} は 1.17 時間、T_{1/2} は 6.58 時間、AUC は 6.89 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。AI 同時服薬では服薬後 0.5 時間から 24 時間まで、Mg 同時服薬では服薬後 1 時間から 24 時間まで NM441 単独服薬時と比較して有意に低

い ($p < 0.05$) 血清中濃度を示した。AI 同時服薬の C_{max} は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{max} 1.75 時間、T_{1/2} 8.64 時間、AUC 1.02 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ で、Mg 同時服薬の C_{max} は 0.60 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{max} 1.17 時間、T_{1/2} 5.52 時間、AUC 2.95 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、両者とも NM441 単独服薬時と比較して C_{max}、AUC に有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

また、NM441 単独服薬時の NM394 尿中濃度は服薬後 2~4 時間で 281.3 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、12~24

Table 8. Urinary excretion of NM394 in humans following oral administration of 200mg NM441 with and without cimetidine 1h before

Treatment	Case no.	0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~12 h		12~24 h	
		UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)
NM441 200mg alone	13	207.4	12.4	103.4	21.8	59.0	26.8	53.6	30.4	46.2	35.4	17.8	40.8
	14	455.8	20.5	325.2	30.6	203.3	36.9	127.9	41.5	75.9	47.6	14.4	52.9
	15	454.0	18.2	194.3	27.9	98.8	33.3	33.2	36.8	13.7	40.4	16.5	45.0
	16	173.0	13.5	165.1	24.3	115.5	30.1	86.0	34.2	17.0	36.6	41.7	49.9
	17	429.0	15.7	237.0	21.9	87.9	26.2	80.9	29.0	16.3	30.0	74.3	40.4
	18	114.2	5.8	121.1	18.1	83.3	23.6	28.0	27.4	18.3	30.2	32.8	41.1
	Mean \pm SD	305.6 \pm 157.3	14.4 \pm 5.1	191.0 \pm 81.7	24.1 \pm 4.5	108.0 \pm 50.3	29.5 \pm 5.0	68.3 \pm 37.7	33.2 \pm 5.3	31.2 \pm 25.0	36.7 \pm 6.6	32.9 \pm 22.9	45.0 \pm 5.3
NM441 200mg with cimetidine 1h before	13	9.6	2.0	40.5	6.4	45.5	8.8	40.4	10.5	30.9	12.9	9.8	16.0
	14	33.4	1.2	164.7	7.2	77.2	11.9	70.9	15.3	28.7	19.6	10.5	24.3
	15	42.3	5.6	150.2	14.7	103.8	17.7	73.9	20.5	11.8	21.6	37.5	31.2
	16	133.7	8.0	113.2	14.2	76.8	18.0	51.9	20.6	29.8	24.1	10.4	28.6
	17	189.4	6.6	110.5	10.8	63.8	13.1	53.5	14.9	30.9	17.4	14.7	20.1
	18	4.6	0.3	76.1	6.7	78.0	12.3	57.3	15.2	8.8	16.6	11.8	20.5
	Mean \pm SD	68.8* \pm 75.3	4.0** \pm 3.2	109.2** \pm 46.0	10.0*** \pm 3.8	74.2 \pm 19.2	13.6*** \pm 3.6	58.0 \pm 12.6	16.2*** \pm 3.8	23.5 \pm 10.3	18.7*** \pm 4.0	15.8 \pm 10.8	23.4*** \pm 5.7

UL: urine level, RR: recovery rate

* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)

** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)

*** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.001$)

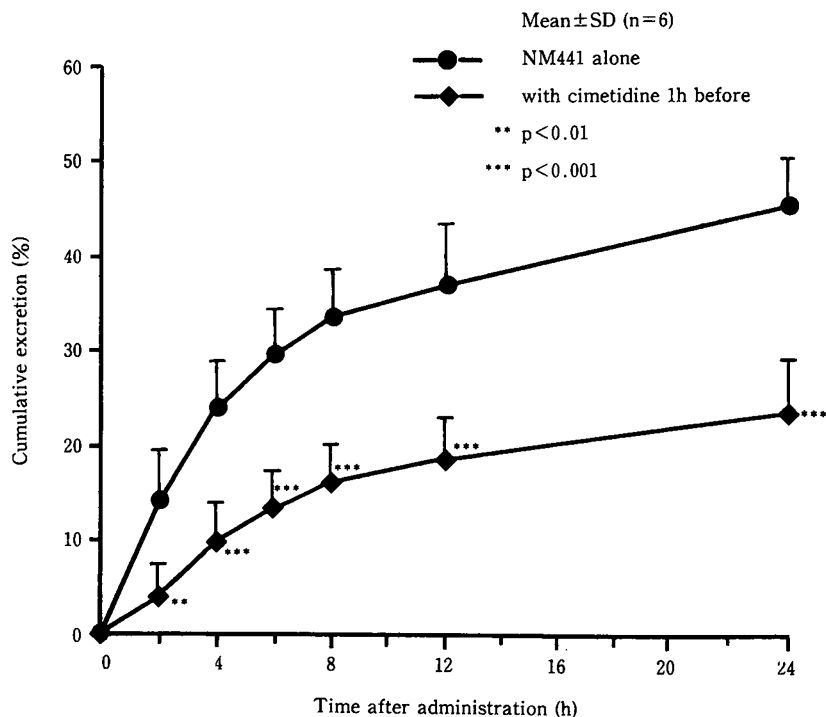


Fig. 6. Influence of cimetidine on cumulative excretion of NM394

時間では $18.3 \mu\text{g/ml}$ であった。NM394 累積尿中回収率は、服薬後 12 時間で 36.6%, 24 時間では 42.6% であった。Al および Mg 同時服薬の NM394 尿中濃度および NM394 累積尿中回収率を NM441 単独服薬時と比較すると、尿中濃度では Al 同時服薬は測定全區で、Mg 同時服薬では服薬後 0~2 時間で有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。累積尿中回収率では Al, Mg 同時服薬とも測

定全區で有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

試験(2)の NM441 200mg 単独服薬と Ca 1g または Fe 50mg 同時服薬時での比較では、いずれの試験とも服薬後 0.5~12 時間まで NM441 単独服薬時と比較して有意 ($p < 0.05$) に低い血清中濃度を示した。Ca 同時服薬の C_{max} は $0.66 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 1.17 時間, $T_{1/2}$ 5.36 時間, AUC $3.25 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ で、Fe 同時服薬の C_{max} $0.24 \mu\text{g/}$

Table 9. Serum concentration of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without Al 3h before or 2h before

Treatment	Case no.	Concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.25 h	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h
NM441 200mg alone	A	ND	0.54	1.24	0.73	0.53	0.35	0.30	0.23	0.20	0.11	ND
	B	ND	0.39	1.21	0.95	0.69	0.47	0.40	0.28	0.23	0.12	ND
	C	ND	0.20	1.48	1.14	0.87	0.54	0.44	0.35	0.28	0.16	ND
	D	0.29	1.22	1.01	0.71	0.56	0.37	0.28	0.21	0.21	0.10	ND
	E	0.82	1.02	0.92	0.60	0.55	0.33	0.27	0.28	0.23	0.13	ND
	F	0.24	1.45	1.13	0.76	0.55	0.39	0.31	0.23	0.17	0.12	ND
	Mean \pm SD	0.23 \pm 0.32	0.80 \pm 0.50	1.17 \pm 0.20	0.82 \pm 0.20	0.63 \pm 0.13	0.41 \pm 0.08	0.33 \pm 0.07	0.26 \pm 0.05	0.22 \pm 0.04	0.12 \pm 0.02	0.00 \pm 0.00
NM441 200mg with Al 3h before	A	0.23	0.47	0.23	0.15	0.12	0.10	0.08	0.07	0.06	ND	ND
	B	ND	0.33	1.08	0.98	0.67	0.38	0.30	0.26	0.18	0.09	ND
	C	ND	0.07	0.60	0.84	0.78	0.45	0.34	0.26	0.20	0.14	ND
	D	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	E	ND	0.07	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	F	0.37	0.66	0.30	0.25	0.20	0.14	0.12	0.10	0.09	ND	ND
	Mean \pm SD	0.10 \pm 0.16	0.27 \pm 0.26	0.38** \pm 0.40	0.37** \pm 0.43	0.30* \pm 0.34	0.18** \pm 0.19	0.14** \pm 0.15	0.12* \pm 0.12	0.09** \pm 0.09	0.04** \pm 0.06	0.00 \pm 0.00
NM441 200mg with Al 2h before	A	0.13	0.50	0.30	0.21	0.17	0.12	0.10	0.08	0.06	ND	ND
	B	ND	0.08	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	C	ND	ND	ND	0.05	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	D	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	E	0.17	1.11	0.84	0.60	0.44	0.29	0.27	0.19	0.16	0.10	ND
	F	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Mean \pm SD	0.05 \pm 0.08	0.28 \pm 0.45	0.20** \pm 0.33	0.14** \pm 0.24	0.10** \pm 0.18	0.07** \pm 0.12	0.06** \pm 0.11	0.05** \pm 0.08	0.04** \pm 0.07	0.02** \pm 0.04	0.00 \pm 0.00

ND: not detected

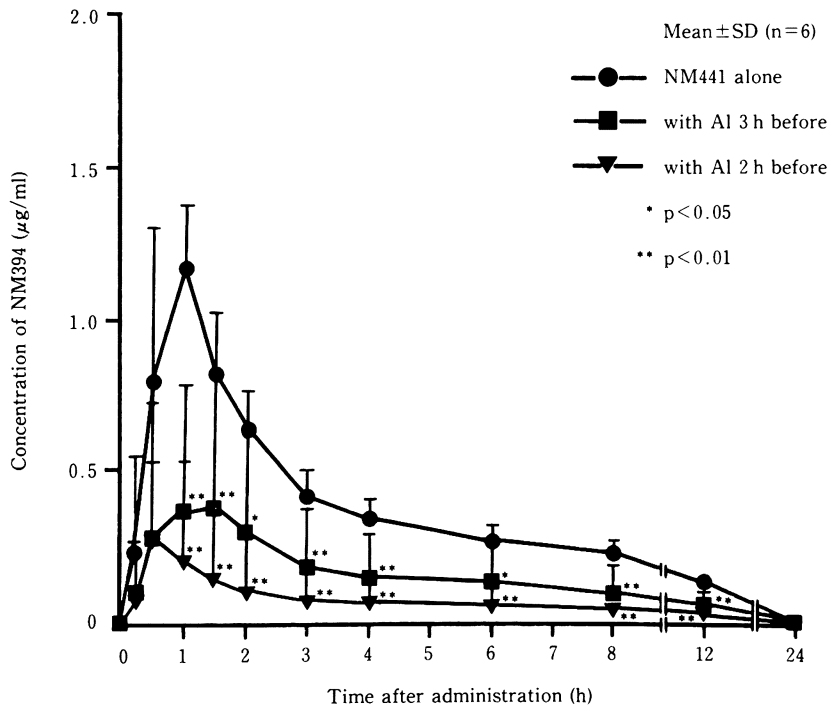
* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)

Fig. 7. Influence of Al on serum of NM394

Table 10. Urinary excretion of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without Al 3h or 2h before

Treatment	Case no.	0~2h		2~4h		4~6h		6~8h		8~12h		12~24h	
		UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)
NM441 200mg alone	A	149.9	8.3	69.8	12.8	47.5	15.9	21.6	17.4	23.4	20.7	13.2	23.6
	B	219.3	12.6	137.1	21.5	73.5	24.5	42.0	27.1	14.4	28.9	14.9	32.6
	C	31.3	1.8	175.6	12.8	118.6	18.3	78.3	21.4	33.9	22.9	12.8	24.1
	D	260.3	12.5	173.2	18.4	97.9	22.2	81.6	25.1	53.3	28.8	15.6	31.1
	E	172.4	10.8	67.5	14.5	50.6	18.2	38.3	20.6	10.1	21.9	9.5	24.5
	F	334.7	12.9	176.9	20.4	127.6	23.9	56.7	26.6	32.9	30.2	15.5	32.0
	Mean \pm SD	194.7 \pm 103.6	9.8 \pm 4.3	133.3 \pm 52.3	16.7 \pm 3.9	85.9 \pm 34.2	20.5 \pm 3.5	53.1 \pm 23.6	23.0 \pm 3.8	28.0 \pm 15.7	25.6 \pm 4.2	13.6 \pm 2.3	28.0 \pm 4.3
NM441 200mg with Al 3h before	A	13.6	0.9	13.0	1.8	12.3	3.5	5.9	4.2	4.6	5.0	3.0	5.4
	B	200.0	12.8	109.4	21.9	55.3	23.5	30.6	25.9	15.6	28.0	7.6	28.6
	C	111.6	6.4	186.2	19.8	61.6	25.2	46.9	27.5	16.1	30.8	18.2	36.1
	D	6.2	0.3	9.6	0.7	2.5	0.8	3.8	1.0	2.7	1.1	1.0	1.4
	E	11.6	0.6	6.3	1.0	5.4	1.2	5.1	1.4	2.5	1.7	1.9	2.1
	F	139.5	6.1	75.6	8.7	44.1	10.3	27.3	11.6	12.1	12.4	5.6	13.4
	Mean \pm SD	80.4 \pm 81.8	4.5 \pm 4.9	66.7* \pm 72.1	9.0 \pm 9.7	30.2** \pm 26.5	10.8 \pm 11.1	19.9* \pm 17.7	11.9 \pm 12.1	8.9* \pm 6.4	13.2 \pm 13.2	6.2* \pm 6.4	14.5 \pm 14.7
NM441 200mg with Al 2h before	A	33.7	2.3	31.3	3.6	10.8	4.5	7.1	5.4	8.5	6.3	13.1	8.0
	B	11.0	0.7	6.7	1.1	8.1	1.5	5.2	1.8	1.7	1.9	2.1	2.1
	C	6.7	0.3	9.2	0.9	4.5	1.0	2.4	1.2	0.9	1.5	0.9	1.6
	D	7.0	0.3	5.3	0.5	4.6	0.6	3.8	0.7	1.3	0.9	1.2	1.2
	E	52.0	6.7	61.5	10.9	43.0	13.3	30.5	15.2	10.6	17.4	1.9	18.0
	F	9.0	0.5	10.8	1.0	5.0	1.3	3.5	1.5	2.1	1.7	1.8	2.1
	Mean \pm SD	19.9* \pm 18.8	1.8** \pm 2.5	20.8* \pm 22.1	3.0** \pm 4.0	12.6* \pm 15.1	3.7** \pm 4.9	8.8* \pm 10.8	4.3** \pm 5.6	4.2* \pm 4.2	5.0** \pm 6.4	3.5** \pm 4.7	5.5** \pm 6.6

UL: urine level, RR: recovery rate

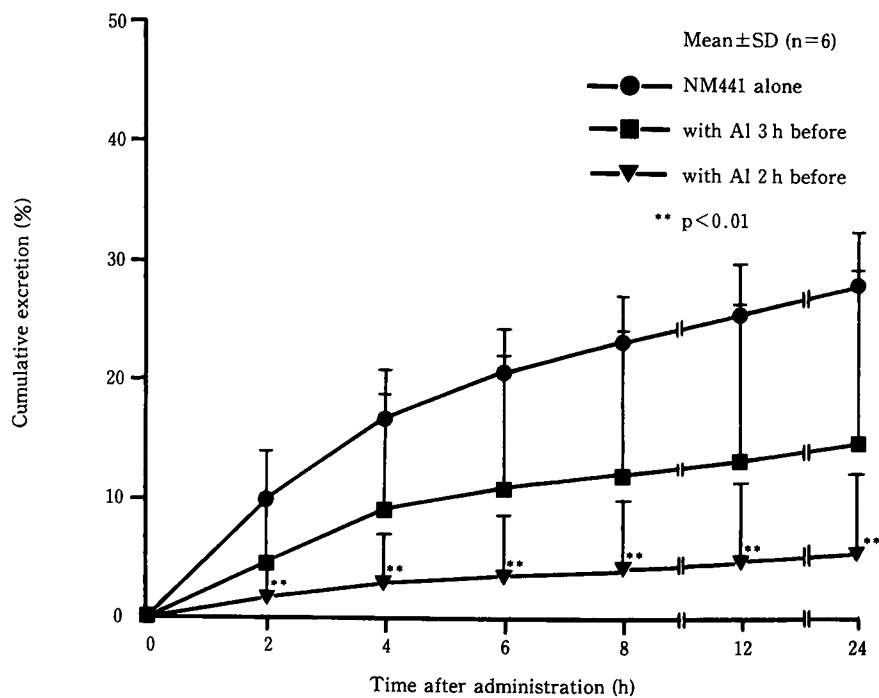
* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)

Fig. 8. Influence of Al on cumulative excretion of NM394

Table 11. Serum concentration of NM394 in humans following oral administration of 200mg NM441 with and without Al 1h after or 2h after

Treatment	Case no.	Concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.25 h	0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	3.0 h	4.0 h	6.0 h	8.0 h	12.0 h	24.0 h
NM441 200mg alone	G	0.20	1.33	1.32	1.02	0.76	0.46	0.35	0.26	0.22	0.13	0.05
	H	0.11	0.84	1.09	0.90	0.71	0.41	0.33	0.31	0.24	0.14	0.05
	I	0.07	0.68	1.30	0.86	0.71	0.53	0.42	0.29	0.28	0.15	ND
	J	0.16	0.79	1.07	1.03	0.73	0.38	0.40	0.32	0.20	0.11	ND
	K	0.53	1.48	1.21	0.92	0.59	0.44	0.38	0.31	0.24	0.14	ND
	L	0.49	1.23	1.27	0.84	0.62	0.38	0.31	0.23	0.20	0.10	ND
	Mean \pm SD	0.26 \pm 0.20	1.06 \pm 0.33	1.21 \pm 0.11	0.93 \pm 0.08	0.69 \pm 0.07	0.43 \pm 0.06	0.37 \pm 0.04	0.29 \pm 0.04	0.23 \pm 0.03	0.13 \pm 0.02	0.02 \pm 0.03
NM441 200mg with Al 1h after	G	0.25	0.91	1.19	0.85	0.54	0.38	0.29	0.25	0.19	0.11	ND
	H	0.21	0.69	1.47	1.23	0.77	0.45	0.37	0.29	0.22	0.13	ND
	I	0.51	1.54	1.21	0.74	0.60	0.45	0.40	0.28	0.23	0.15	ND
	J	0.87	1.09	1.05	0.67	0.48	0.42	0.34	0.29	0.21	0.12	ND
	K	ND	0.21	0.99	0.79	0.46	0.28	0.22	0.18	0.15	0.09	ND
	L	0.18	1.71	1.29	0.77	0.48	0.32	0.25	0.20	0.15	0.09	ND
	Mean \pm SD	0.34 \pm 0.31	1.03 \pm 0.55	1.20 \pm 0.17	0.84 \pm 0.20	0.56* \pm 0.12	0.38 \pm 0.07	0.31 \pm 0.07	0.25 \pm 0.05	0.19* \pm 0.03	0.12 \pm 0.02	0.00 \pm 0.00
NM441 200mg with Al 2h after	G	0.32	1.25	1.51	1.04	0.76	0.48	0.36	0.28	0.22	0.17	0.06
	H	0.13	1.06	1.56	1.10	0.87	0.53	0.40	0.35	0.23	0.15	ND
	I	0.42	1.04	1.19	0.88	0.63	0.40	0.36	0.24	0.22	0.12	ND
	J	0.24	0.30	0.18	0.16	0.13	0.11	0.09	0.08	0.06	ND	ND
	K	0.59	1.28	0.83	0.54	0.45	0.36	0.29	0.24	0.20	0.10	ND
	L	ND	ND	0.99	0.76	0.55	0.32	0.24	0.19	0.12	0.09	ND
	Mean \pm SD	0.28 \pm 0.21	0.82 \pm 0.54	1.04 \pm 0.51	0.75 \pm 0.35	0.57 \pm 0.26	0.37 \pm 0.15	0.29 \pm 0.11	0.23 \pm 0.09	0.18* \pm 0.07	0.11 \pm 0.06	0.01 \pm 0.02

ND: not detected

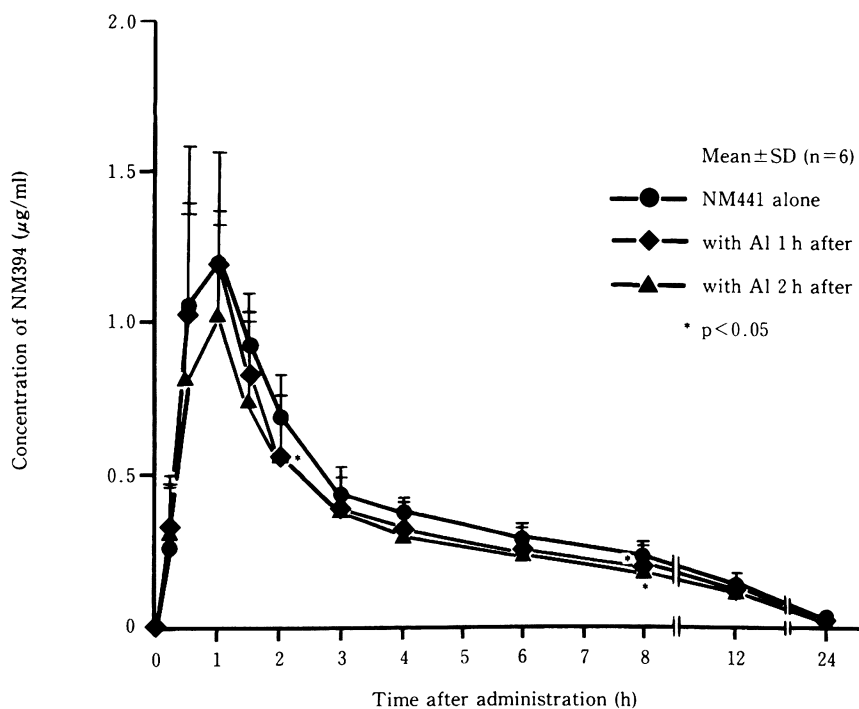
* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)

Fig. 9. Influence of Al on serum of NM394

Table 12. Urinary excretion of NM394 in humans following oral administration of 200mg of NM441 with and without Al 1h or 2h after

Treatment	Case no.	0~2 h		2~4 h		4~6 h		6~8 h		8~12 h		12~24 h	
		UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)	UL ($\mu\text{g/ml}$)	RR (%)
NM441 200mg alone	G	333.8	16.2	156.0	24.3	74.6	28.2	36.4	30.6	34.3	34.7	13.4	38.9
	H	116.8	10.8	78.7	17.9	42.1	21.6	49.9	24.5	18.4	28.5	16.3	33.7
	I	211.9	13.8	167.8	23.0	96.3	27.6	52.7	30.5	23.4	34.5	15.5	38.9
	J	525.6	10.8	219.6	20.4	60.2	25.4	24.3	29.3	14.2	31.5	9.2	34.4
	K	370.4	15.7	123.3	24.6	86.6	29.7	91.9	33.7	54.7	38.4	23.9	40.2
	L	243.2	15.6	114.1	17.1	60.7	21.4	41.3	24.9	14.7	28.1	14.0	29.2
	Mean \pm SD	300.3 \pm 142.5	13.8 \pm 2.5	143.3 \pm 49.0	21.2 \pm 3.3	70.1 \pm 19.8	25.6 \pm 3.5	49.4 \pm 23.2	28.9 \pm 3.6	26.6 \pm 15.6	32.6 \pm 4.0	15.4 \pm 4.8	35.9 \pm 4.2
NM441 200mg with Al 1h after	G	530.8	13.0	161.5	18.1	101.3	21.4	18.8	23.6	11.1	24.6	12.0	26.2
	H	328.0	11.3	178.8	18.2	77.5	22.0	44.2	25.0	10.1	28.0	20.8	33.8
	I	251.4	18.1	101.0	25.2	62.4	29.0	56.9	31.9	28.3	36.0	16.7	40.9
	J	423.1	13.8	151.6	20.6	82.3	25.5	67.0	29.0	8.0	30.4	13.7	32.0
	K	157.8	8.6	118.9	14.4	60.1	17.4	71.9	19.8	39.7	23.0	16.8	26.2
	L	284.6	16.8	127.4	22.0	47.6	23.0	53.0	24.1	32.8	27.2	8.8	29.2
	Mean \pm SD	329.3 \pm 131.8	13.6 \pm 3.5	139.9 \pm 29.1	19.8 \pm 3.7	71.9 \pm 19.1	23.1 \pm 3.9	52.0 \pm 19.0	25.6 \pm 4.3	21.7 \pm 13.6	28.2 \pm 4.6	14.8 \pm 4.2	31.4 \pm 5.6
NM441 200mg with Al 2h after	G	409.6	15.4	58.3	23.3	119.8	24.8	44.7	27.8	13.1	29.1	25.4	32.7
	H	202.9	13.7	181.0	20.2	8.2	21.4	26.6	25.2	23.4	30.3	23.7	34.2
	I	186.4	14.6	118.6	22.9	64.0	27.4	53.2	30.7	23.1	34.7	9.0	38.4
	J	55.7	1.0	23.2	2.8	12.7	3.9	4.5	4.6	3.3	4.8	3.1	5.9
	K	259.2	15.0	169.1	22.4	48.7	26.7	80.3	27.6	60.8	32.1	15.5	34.9
	L	300.9	12.0	182.6	18.0	37.0	19.5	83.6	22.2	25.1	25.3	12.8	28.5
	Mean \pm SD	235.8 \pm 119.1	12.0 \pm 5.5	122.1 \pm 68.1	18.3 \pm 7.8	48.4 \pm 40.9	20.6 \pm 8.7	48.8 \pm 30.7	23.0 \pm 9.5	24.8 \pm 19.5	26.1 \pm 10.9	14.9 \pm 8.6	29.1 \pm 11.8

UL: urine level, RR: recovery rate

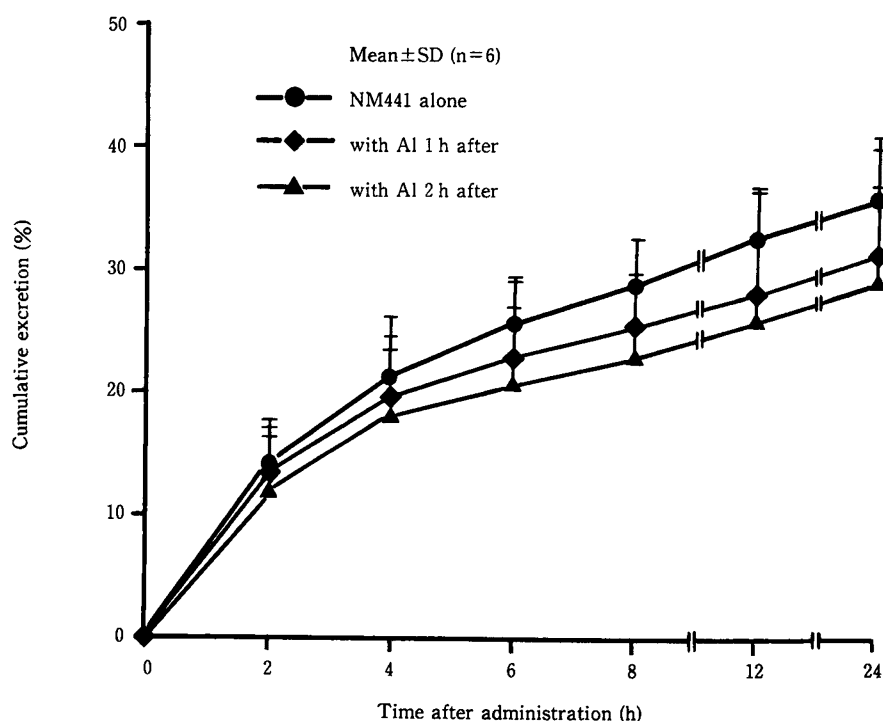


Fig. 10. Influence of Al on cumulative excretion of NM394

Table 13. Pharmacokinetics of NM441 after administration with Al, Mg, Ca, Fe and cimetidine to human subjects

Study treatment	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Urinary recovery (0~24 h) (% of dose)
1. NM441 alone	1.52 \pm 0.43(100)	1.17 \pm 0.41(100)	6.58 \pm 1.42(100)	6.89 \pm 1.41(100)	42.61 \pm 5.01(100)
with Al	0.10 \pm 0.06(7)***	1.75 \pm 1.21(150)	8.64 \pm 3.89(131)	1.02 \pm 0.49(15)**	2.97 \pm 1.05(7)
with Mg	0.60 \pm 0.21(39)*	1.17 \pm 0.61(100)	5.52 \pm 1.43(84)	2.95 \pm 1.53(43)**	18.42 \pm 9.70(43)
2. NM441 alone	1.63 \pm 0.49(100)	1.00 \pm 0.32(100)	5.98 \pm 0.92(100)	7.29 \pm 1.83(100)	44.65 \pm 10.41(100)
with Ca	0.66 \pm 0.29(40)**	1.17 \pm 0.52(117)	5.36 \pm 1.74(90)	3.25 \pm 1.61(45)**	22.84 \pm 12.40(51)
with Fe	0.24 \pm 0.09(15)***	0.75 \pm 0.27(75)	7.37 \pm 3.78(123)	1.83 \pm 1.14(25)***	8.85 \pm 2.62(20)
3. NM441 alone	1.67 \pm 0.38(100)	1.08 \pm 0.66(100)	6.64 \pm 1.00(100)	6.99 \pm 1.35(100)	45.00 \pm 5.29(100)
with cimetidine	0.55 \pm 0.23(33)***	2.00 \pm 1.22(185)	8.05 \pm 1.21(121)	4.16 \pm 0.90(60)**	23.43 \pm 5.72(52)

* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)

** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.01$)

*** statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.001$)

Table 14. Pharmacokinetics of NM441 before and after administration with Al to human subject

Study treatment	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Urinary recovery (0~24 h) (% of dose)
1. NM441 alone	1.27 \pm 0.17(100)	0.75 \pm 0.27(100)	5.72 \pm 0.78(100)	5.21 \pm 0.65(100)	27.97 \pm 4.31(100)
with Al 3 h before	0.76 \pm 0.26(60)*	0.88 \pm 0.48(117)	7.50 \pm 2.58(131)	3.41 \pm 1.47(65)*	14.50 \pm 14.65(52)
with Al 2 h before	0.81 \pm 0.43(64)	0.50 \pm 0.00(67)	5.60 \pm 0.24(98)	2.83 \pm 1.78(54)	5.51 \pm 6.62(20)
2. NM441 alone	1.26 \pm 0.15(100)	0.83 \pm 0.26(100)	5.78 \pm 1.20(100)	5.71 \pm 0.57(100)	35.87 \pm 4.18(100)
with Al 1 h after	1.33 \pm 0.28(106)	0.75 \pm 0.27(90)	5.57 \pm 0.39(96)	4.99 \pm 0.82(87)	31.37 \pm 5.60(87)
with Al 2 h after	1.14 \pm 0.46(90)	0.83 \pm 0.26(100)	6.03 \pm 1.13(104)	4.71 \pm 2.00(82)	29.10 \pm 11.80(81)

* statistically significant compared with NM441 alone ($p < 0.05$)

ml, T_{max} 0.75 時間, T_{1/2} 7.37 時間, AUC 1.83 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり, 両者とも NM441 単独服薬時と比較して C_{max}, AUC に有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

また, Ca および Fe 同時服薬での NM394 尿中濃度および NM394 累積尿中回収率を NM441 単独服薬時と比較すると, 尿中濃度では Ca 同時服薬は 8~12 時間, 12~24 時間を除く測定区で, Fe 同時服薬は測定全区で有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。累積尿中回収率では Ca および Fe 同時服薬とも測定全区で有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

試験(3)の NM441 200mg 単独服薬とシメチジン 200mg を本剤服薬 1 時間前に服薬した場合での比較では, 服薬後 0.5~12 時間まで NM441 単独服薬時と比較して有意に低い ($p < 0.05$) 血清中濃度を示した。シメチジン時間差服薬の C_{max} は 0.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 2.00 時間, T_{1/2} 8.05 時間, AUC 4.16 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で, NM441 単独服薬時と比較して C_{max}, AUC の有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

また, シメチジン時間差服薬の NM394 尿中濃度および NM394 累積尿中回収率を NM441 単独服薬時と比較すると, 尿中濃度では 0~2 時間, 2~4 時間に, 累積尿中回収率では測定全区に有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

試験(4)の NM441 200mg 単独服薬と Al 1g を本剤服薬 3 時間前または 2 時間前に服薬した時の比較では, Al 3 時間前, 2 時間前服薬時とも服薬後 1~12 時間まで NM441 単独服薬時と比較して血清中濃度の有意な低下

($p < 0.05$) が認められた。Al 3 時間前服薬の C_{max} は 0.76 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 0.88 時間, T_{1/2} 7.5 時間, AUC 3.41 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で, NM441 単独服薬時と比べて C_{max}, AUC に有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。Al 2 時間前服薬の C_{max} は 0.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 0.5 時間, T_{1/2} 5.6 時間, AUC 2.83 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で, NM441 単独服薬時と比較して有意な差は認められなかった。

また, Al 3 時間前, 2 時間前服薬の NM394 尿中濃度および NM394 累積尿中回収率を NM441 単独服薬時と比較すると, 尿中濃度では Al 3 時間前服薬は服薬後 0~2 時間を除く測定区で, Al 2 時間前服薬は測定全区で有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。累積尿中回収率では Al 3 時間前服薬では有意な差は認められなかったが, Al 2 時間前服薬では測定全区で有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。

試験(5)の NM441 200mg 単独服薬と Al 1g を本剤服薬 1 時間後または 2 時間後服薬した場合の比較では, Al 1 時間後服薬は服薬後 2 時間, 8 時間に, Al 2 時間後服薬は服薬後 8 時間に血清中濃度の有意な低下 ($p < 0.05$) が認められたが, その他の測定区では有意な差は認められなかった。Al 1 時間後服薬の C_{max} は 1.33 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 0.75 時間, T_{1/2} 5.57 時間, AUC 4.99 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ で, Al 2 時間後服薬の C_{max} は 1.14 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} 0.83 時間, T_{1/2} 6.03 時間, AUC 4.71 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり, いずれも NM441 単独服薬時と比較して有意な差は認められなかった。

また, Al 1 時間後, 2 時間後服薬の NM394 尿中濃度

および NM394 累積尿中回収率を NM441 単独服薬時と比較するといずれも有意な差は認められなかった。

また、試験(1)~(5)の NM441 服薬により副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。さらに、試験(1)~(3)で NM441 あるいは NM394 と思われる尿中結晶は認められなかった。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象は 1993 年 4 月から 7 月までの期間に東京慈恵会医科大学付属病院第二内科および東京慈恵会医科大学付属柏病院総合内科を受診した外来患者で、試験に先立ち薬剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け、自由意志で参加に同意した 4 名である。年齢は 28~65 歳、男性 1 名、女性 3 名であった。症例の内訳は慢性気管支炎 1 例、急性腎盂腎炎 1 例、急性膀胱炎 1 例および当初胸膜炎と考えられ本剤服薬を開始したが、検査の結果、結核性胸膜炎と診断された 1 例の計 4 例であった。投与量および投与方法は NM441 1 回 100mg ないし 200mg を 1 日 2 回食後投与とした。試験中は副作用の有無を観察し、服薬前後には臨床検査を行い、異常変動の有無を検討した。

2. 効果判定基準

NM441 の臨床効果は自・他覚所見および臨床検査値の改善度より主治医が「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」または「判定不能」に判定した。また、細菌学的効果は原因菌の消長から「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」および「判定不能」に判定した。

3. 結果

NM441 の使用成績は Table 15 に示したとおりである。慢性気管支炎および急性腎盂腎炎例は「有効」、急性膀胱炎例は「著効」で、投与中に結核性の胸膜炎と診断された症例 4 は対象外疾患として「判定不能」とした。細菌学的には急性腎盂腎炎、急性膀胱炎の 2 例から、*Escherichia coli* が分離され、いずれも NM441 投与により消失した。

副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値の異常変動として血小板増加 ($24.2 \rightarrow 49.7 \times 10^4/\text{mm}^3$) と GPT の上昇 ($23 \rightarrow 65 \text{ mU/ml}$) が各々 1 例認められた (Table 16)。

III. 考察

近年、ニューキノロン薬の吸収、排泄に及ぼす制酸剤の影響については多く報告され、その影響も薬剤により

Table 15. Clinical summary of NM441 treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism		Effect		Side effects (day)
							before	after	Bacteriological	Clinical	
1	65 F	chronic bronchitis —	mild	100 × 2	7	1.4	normal flora sputum (-)	unknown	good	—	
2	28 F	acute pyelonephritis —	moderate	100 × 2	10	2.0	<i>E. coli</i> (-)	eradicated	good	platelet ↑ 24.2 → 49.7 → 60.8 (-1) (3) (11)	
3	33 F	acute cystitis —	mild	200 × 2	10	4.0	<i>E. coli</i> (-)	eradicated	excellent	—	
4	32 M	tuberculous pleurisy pulmonary tuberculosis	moderate	200 × 2	5	1.8	sputum (-) sputum (-)	unknown	unknown	GPT ↑ 23 → 65 → 33 (0) (4) (9)	

Table 16. Laboratory data before and after administration of NM441

Case no.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (BLU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	455	13.6	7,000	25.8	10	7	141	13	0.4
	A	439	12.9	5,100	35.8	9	6	138	9	0.5
2	B	402	11.8	14,300	24.2	78	77	206	9	0.8
	A	374	10.8	6,200	49.7*	12	12	192	6	0.5
3	B	458	12.2	12,400	28.7	13	7	170	17	0.7
	A*	469	12.3	4,500	29.9	14	8	NT	11	0.8
4	B	514	16.2	5,000	19.0	23	23	122	10	0.8
	A	551	16.2	5,900	36.7	34	65	NT	12	0.8

NT: not tested, *: during therapy

差がみられる⁶⁻⁹⁾。ニューキノロン薬と Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^{+} 等を含む金属イオン系制酸剤あるいは鉄剤との併用により吸収、排泄への影響が大きい薬剤として norfloxacin (NFLX), enoxacin, ciprofloxacin (CPFX) などがある^{6,7)} が、同時併用でなく、時間差を設けて各種制酸剤を服薬することにより、キノロン薬の吸収に影響を与えないことも報告されている^{6,8)}。なお、シメチジンなどの非金属系制酸剤については同時併用してもほとんどキノロン薬の吸収に影響を与えないとされている⁸⁾。

今回、同系薬剤である NM441 についても制酸剤による吸収阻害が考えられるため、各種制酸剤および鉄剤を併用し、その影響について健康成人男子にて検討した。

NM441 200mg 単独服薬と Al , Mg , Ca または Fe を本剤と同時服薬した場合およびシメチジンを本剤服薬 1 時間前に服薬した場合とを比較すると、 C_{max} では Al 7% (NM441 単独服薬時との割合), Mg 39%, Ca 40%, Fe 15%, シメチジン 33% に、 AUC ではそれぞれ 15%, 43%, 45%, 25%, 60% に、すべて有意な低下 ($p < 0.05$) を認めた。また、24 時間までの NM394 累積尿中回収率でも、NM441 単独服薬時と比較してそれぞれ Al 7%, Mg 43%, Ca 51%, Fe 20%, シメチジン 52% に低下した。NM441 の体内動態に及ぼす影響は $Al > Fe > Mg > Ca > シメチジン$ の順であった。

既存のキノロン系合成抗菌薬と Al を同時併用した時の体内動態に及ぼす影響を Table 17 に示した。 C_{max} および AUC では 35~100% の低下がみられ、薬剤によってその影響の程度が異なっていた。NM441 の位置付けとしては、NFLX より影響は少なく CPFX と同程度であったが、影響が強いグループに属すると考えられた。

NM441 の吸収に対して最も影響の強かった Al を

NM441 服薬 3 時間前、2 時間前および NM441 服薬 1 時間後、2 時間後に服薬した場合に同様の比較を行うと、 C_{max} は 3 時間前服薬 60%, 2 時間前服薬 64%, 1 時間後服薬 106%, 2 時間後服薬 90% で、 AUC はそれぞれ 65%, 54%, 87%, 82% であった。NM441 単独服薬時と比較すると C_{max} , AUC とも Al を本剤服薬 3 時間前に服薬した場合に有意な低下 ($p < 0.05$) が認められたものの、その他では差は認められなかった。また、24 時間までの NM394 累積尿中回収率は 3 時間前服薬 52%, 2 時間前服薬 20%, 1 時間後服薬 87%, 2 時間後服薬 81% と NM441 単独服薬時と比較してそれぞれ減少した。いずれの場合も NM441 単独服薬時と比較して、有意な差は認められなかった。同時に服薬した場合と比較すると、本剤服薬 1 時間後および 2 時間後に服薬した場合、NM441 の吸収に及ぼす各種制酸剤の影響はほとんどないものと考えられる。

臨床的検討は 4 例で行ったが、うち 1 例は対象外疾患で有効性の評価から除外した。3 例の臨床効果はいずれも「有効」以上であった。細菌学的には尿路感染症から *E. coli* 2 株が分離され、いずれも消失した。副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値の異常変動として血小板増加と GPT 上昇がそれぞれ 1 例に認められた。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示し、特に *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 等のグラム陰性菌に優れた抗菌力を有していること、臨床的検討では症例数は少なかったものの全例「有効」以上であったことから、各種制酸剤との併用時には NM441 と時間差を設けて服薬する点に注意することにより内科領域の感染症に対し有用な薬剤となり得ると考えられた。

Table 17. Inhibition of quinolone absorption by $Al(OH)_3$

Group	C_{max} ($\mu g/ml$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu g \cdot h/ml$)	UER* _{0-24h} (% of dose)
NM441	1.52 (100)	1.17 (100)	6.58 (100)	6.89 (100)	42.61 (100)
NM441 + Al	0.10 (7)	1.75 (150)	8.64 (131)	1.02 (15)	2.97 (7)
ofloxacin	3.23 (100)	1.10 (100)	5.08 (100)	23.8 (100)	87.0 (100)
ofloxacin + Al	1.31 (41)	2.40 (218)	6.03 (119)	12.4 (52)	55.7 (64)
enoxacin	2.26 (100)	0.80 (100)	3.89 (100)	11.4 (100)	59.4 (100)
enoxacin + Al	0.46 (20)	1.60 (200)	ND (-)	1.76 (15)	21.6 (36)
norfloxacin	1.45 (100)	1.20 (100)	2.91 (100)	6.73 (100)	40.2 (100)
norfloxacin + Al	<0.1 (-)	ND (-)	ND (-)	0.18 (3)	4.55 (11)
ciprofloxacin	1.26 (100)	1 (100)	2.39 (100)	6.35 (100)	48.0 (100)
ciprofloxacin + Al	0.14 (11)	1 (100)	3.33 (139)	0.76 (12)	6.31 (13)
tosufloxacin	0.28 (100)	2 (100)	3.71 (100)	2.44 (100)	14.0 (100)
tosufloxacin + Al	0.06 (21)	3 (150)	7.00 (189)	0.66 (27)	5.51 (39)
levofloxacin	1.45 (100)	2 (100)	4.89 (100)	13.5 (100)	68.8 (100)
levofloxacin + Al	0.92 (63)	1 (50)	6.44 (132)	8.82 (65)	43.7 (64)

* Urinary recovery rate, ND: not detected

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) 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) Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394 the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 5) 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
- 6) 柴 孝也: ニューキノロン薬と制酸剤。 *Pharm Media* 10: 68~73, 1992
- 7) 柴 孝也: ニューキノロン。 *Modern Physician* 11: 583~588, 1991
- 8) Nix D E, Watson W A, Lener M E, Front R W, Krol G, Goldstein H, Lettieri J, Schentag JJ: Effects of aluminium and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 46: 700~705, 1989
- 9) Shiba K, Saito A, Miyahara T, Tachizawa H, Fujimoto T: Effect of aluminum hydroxide, an antacid, on the pharmacokinetics of new quinolones in humans. 15th International Congress of Chemotherapy, Astr. No. 247, Istanbul, July 19, 1987

Pharmacokinetics and clinical studies on NM441

Kohya Shiba¹⁾, Masaki Yoshida¹⁾, Osamu Sakai¹⁾ and Atsushi Saito²⁾

¹⁾The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-19-18 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

²⁾Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

Pharmacokinetics and clinical studies were performed on NM441, a newly-developed prodrug type of quinolone antibiotic, and the following results were obtained.

1) Pharmacokinetics

The pharmacokinetics was investigated in 6 healthy volunteers administered 200mg of NM441 with or without several antacids or iron preparations by crossover method.

In the fasting state, 1g of dry aluminium hydroxide gel fine granule (Al), 500mg of magnesium oxide fine granule (Mg), 1g of precipitated calcium carbonate powder (Ca) or 50mg of ferrous sulfate tablet was orally administered at same time as NM441, while 200mg of cimetidine was administered at 1h before NM441.

A comparison of the effects of several antacids and iron preparations on the serum NM394 concentrations by C_{max} and AUC indicated the following results. Al, Mg, Ca, Fe and cimetidine decreased to 7, 39, 40, 15 and 33% of control C_{max} , and 15, 43, 45, 25 and 60% of control AUC, respectively. In addition Al, Mg, Ca, Fe and cimetidine decreased the urinary recovery rates of NM394 until 24h after administration to 7, 43, 51, 20 and 52%, respectively.

When Al, which showed the highest inhibition against absorbency and excretion of NM441 in this study, was administered at 3h or 2h before, or 1h or 2h after NM441 administration, the serum NM394 concentration showed 60, 64, 106 or 90% of control C_{max} , and 65, 54, 87 or 82% of control AUC, respectively. The urinary recovery rate of NM394 until 24h after administration decreased to 52, 20, 87 or 81%, respectively.

From above results, the absorbency of NM441 was inhibited by the concomitant use of antacids or iron preparations and the order of inhibition was Al > Fe > Mg > Ca > cimetidine. However, it was considered that the inhibition was mild when administered at 1 h after NM441 administration.

2) Clinical results

NM441 was orally administered to a total of 4 patients, 1 with chronic bronchitis, 1 with tuberculous pleurisy and 2 with urinary tract infections, at a daily dose of 200 or 400mg for 5~10 days. In the clinical efficacy, 3 patients were able to be evaluated, and all of them were evaluated as good or excellent. No side effects were observed in all cases. Abnormal changes in laboratory findings were observed in the increase of platelet in 1 case and in the elevation of GPT in 1.