

NM441 の体内動態および臨床成績

青木 信樹¹⁾・甲田 豊¹⁾・高澤 哲也¹⁾・吉川 博子¹⁾・若林 伸人²⁾・林 静一²⁾新田 功²⁾・小浦方洋一²⁾・本間 康夫³⁾・北村 宣子³⁾・渡辺 京子³⁾¹⁾信楽園病院内科*, ²⁾信楽園病院薬剤科, ³⁾信楽園病院検査科

新規プロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬 NM441 の体内動態ならびに臨床成績の検討を行い、以下の結果を得た。

1) 各種腎機能低下患者および高齢者に NM441 200mg を朝食後 30 分に経口投与した際の NM394 の血中濃度と尿中回収率を測定した。血中濃度の peak は腎機能障害が高度になるに伴い遅延する傾向を示した。血中濃度の低下も腎機能障害が高度になるに伴い遅延し、高度障害例で極めて緩徐となった。血中濃度半減期($T_{1/2}$)と血中濃度曲線下面積(AUC)がそれを裏付けており、 $T_{1/2}$ は腎機能軽度障害群 9.53 時間、中等度障害群で 13.93 時間、高度障害群で 33.72 時間、透析患者群で 16.96 時間で、AUC 値はそれぞれ 15.00, 18.74, 42.83, 31.94 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。尿中回収率も腎機能低下に伴い減少し、高度障害群で顕著であった。Ccr 50ml/min 以上の高齢者の血中濃度、尿中回収率は軽度障害群とほぼ同様であった。

2) 2 例の慢性気道感染症例に NM441 を 300mg、朝食後 30 分に内服させ、1 例は血中濃度と吸引痰中濃度(症例 A)を、1 例は血中濃度と喀出痰中濃度(症例 B)を測定した。血中濃度の peak はいずれも 4 時間後に得られ、症例 A は 1.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、症例 B が 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、喀痰中濃度の peak は症例 A で 6 時間後に 1.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、症例 B で 8 時間後に 0.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

3) 内科領域感染症 25 例に本剤を使用し、「有効」22 例、「無効」3 例の成績であり、有効率は 88.0%であった。分離された起炎菌は 9 菌種 14 株でそのうち 11 株が消失し、消失率は 78.6%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 の上昇を 1 例、GOT の上昇を 1 例、GPT の上昇を 2 例、BUN の上昇を 2 例の計 6 例に認めたが、いずれも軽度なものであった。

Key words: NM441, 喀痰中濃度, 腎機能障害, 体内動態, 呼吸器感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成され、日本新薬株式会社および明治製菓株式会社で共同開発中のチアゼトキノリン骨格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、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。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て幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌に対する抗菌力に優れ¹⁾、subMIC においても強い殺菌力を示す²⁾。また、優れた菌体内蓄積性を示し、短時間での殺菌力に優れ、*in vitro* post-antibiotic effect (PAE) は比較的長い値を示す²⁾。これらの作用を反映し、NM441 は緑膿菌に対する実験的マウス全身感染モデルに対して優れた治療効果を示す³⁾。

今回我々は腎機能障害患者、高齢者の 13 例に本剤を投与した際の血中濃度と尿中回収率、慢性気道感染症患者 2 例に本剤を経口投与した際の血中濃度と喀痰中濃度を測定し、また 25 例の内科領域感染症患者に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 腎機能障害患者および高齢者における血中濃度、尿中回収率

1 方法

軽度から高度まで種々の腎機能障害患者(障害の程度

で 4 群に分類: I 群はクレアチニンクリアランス(以下 Ccr) 40~70ml/min 未満, II 群 Ccr 20~40ml/min 未満, III 群 Ccr 20ml/min 未満で非血液透析導入例, IV 群血液透析導入例)および高齢者(65 歳以上で Ccr 50ml/min 以上の患者)に対して NM441 200mg を朝食摂取後 30 分に経口投与した時の血中濃度を測定し、血液透析導入例を除く I 群, II 群, III 群, 高齢者群では尿中濃度の測定も行った。

対象患者の内訳は、I 群 3 例(Ccr: 47.9, 54.9, 61.8 ml/min)、II 群 3 例(Ccr: 25.8, 26.4, 37.1ml/min)、III 群 1 例(Ccr: 9.4ml/min)、IV 群 2 例(非透析日)、高齢者群 4 例(Ccr: 57.9, 62.4, 57.5, 78.0ml/min)であった(Table 1, 5)。

なお、本剤投与前に試験参加の同意を得た。

採血は投与前、投与 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 時間後に行い、血清を分離した。尿は投与前、投与開始後 0~2, 2~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~48 時間の各時間帯に蓄尿し、尿量を測定後その 10ml を濃度測定に供した。これら血清および尿は、濃度測定実施まで凍結保存した。

薬剤濃度の測定は株式会社三菱化学ピーシーエルにおいて HPLC 法で行い、各症例の血中濃度推移をもとに薬動学的定数を算出した。

2. 成績

本剤投与後の血中濃度の peak 値は I 群 4 時間後、II 群 4 時間後、III 群 4 時間後および 8 時間後、IV 群 8 時間後に得られ、それぞれ 1.18, 0.99, 0.79, 1.18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Table 2)。薬動学的定数をみると、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は I 群 3.33 時間、II 群 5.33 時間、III 群 4.00 時間、IV 群 6.00 時間と、腎機能障害が高度になるにつれて血中濃度の T_{max} は遅延する傾向を示した (Table 3, Fig. 1)。血中濃度の低下も腎機能障害が高度になるにつれて次第に緩徐となり、12 時間後の血中濃度

は I 群 0.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, II 群 0.51 $\mu\text{g}/\text{ml}$, III 群 0.69 $\mu\text{g}/\text{ml}$, IV 群 0.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 24 時間後はそれぞれ 0.16, 0.26, 0.56, 0.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 48 時間後は I 群 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, II 群 0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$, IV 群 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Table 2)。血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は I 群 9.53 時間、II 群 13.94 時間、III 群 33.72 時間、IV 群 16.96 時間と、II, III, IV 群で著明に延長し、血中濃度曲線下面積 (AUC) もそれぞれ 15.00, 18.75, 42.83, 31.94 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と、III 群、IV 群で極めて大きな値を示した (Table 3)。24 時間までの尿中回収率は I 群 30.84%, II 群 13.24%, III 群 2.59%, 48 時間までは I 群 34.25%, II 群 16.09% と、腎機能障害が高度になるにつれ著明に低下した (Table 4, Fig. 2)。

Ccr 50ml/min 以上の高齢者群における血中濃度の

Table 1. Background of patients with various degrees of renal impairment

Group	Case no.	Age Sex	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Underlying disease	Mean value of group		
						Age	BW (kg)	Ccr (ml/min)
I	1	78 M	55	47.9	chronic bronchitis cholelithiasis	74.3	43.3	54.9
	2	74 F	37	54.9	old pulmonary tuberculosis			
	3	71 M	38	61.8	old pulmonary tuberculosis respiratory failure			
II	4	97 F	42	25.8	urinary tract infection cerebral infarction	86.7	42.0	29.8
	5	84 F	35	26.4	bronchiectasis hypertension			
	6	79 M	49	37.1	lung cancer			
III	7	70 M	50	9.4	diabetic nephropathy hypertension	70	50	9.4
IV	8	79 F	42	<5.0	chronic renal failure bladder tumor	77.5	49.5	<5.0
	9	76 F	57	<5.0	chronic renal failure (chronic glomerulonephritis)			

Ccr: creatinine clearance, BW: body weight

Table 2. Serum levels of NM394 after oral administration of 200mg NM441 to patients with various degrees of renal impairment (HPLC)

Time after administration (h)		Before	1	2	4	8	12	24	48
		Mean serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	group I	ND	0.52	1.12	1.18	0.66	0.40
	group II	ND	0.33	0.80	0.99	0.74	0.51	0.26	0.08
	group III	ND	0.41	0.65	0.79	0.79	0.69	0.56	
	group IV	ND	0.03	0.10	0.77	1.18	0.91	0.57	0.20

ND: not detected (<0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

Table 3. Pharmacokinetic parameters of NM394 after oral administration of 200mg NM441 to patients with various degrees of renal impairment (HPLC)

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
Group I (n=3)	1.63	3.33	9.53	15.00
Group II (n=3)	1.04	5.33	13.94	18.75
Group III (n=1)	0.79	4.00	33.72	42.83
Group IV (n=2)	1.52	6.00	16.96	31.94

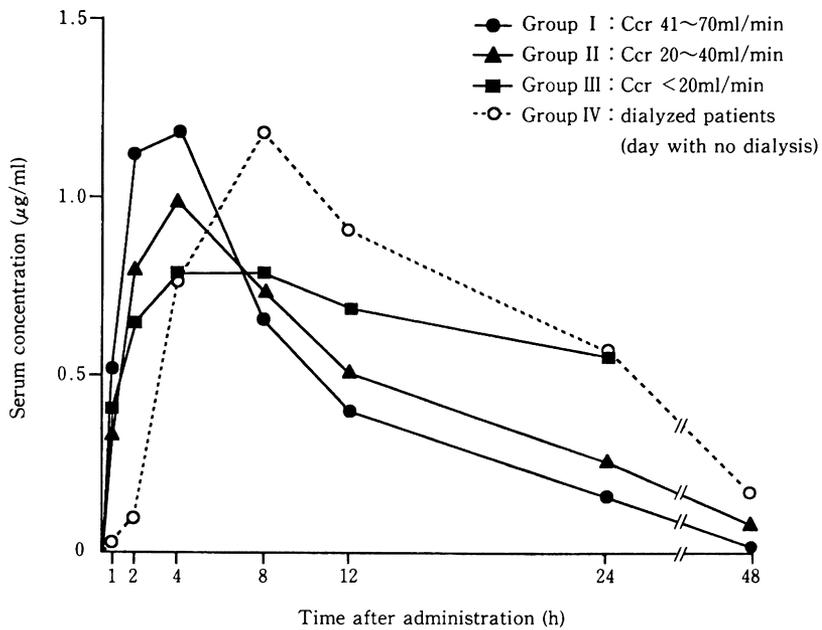


Fig. 1. Serum levels of NM394 after oral administration of 200mg NM441 to patients with various degrees of renal impairment (HPLC)

Table 4. Cumulative urinary recovery rate of NM394 after oral administration of 200mg NM441 to patients with various degrees of renal impairment (HPLC)

Time after administration (h)		2	4	8	12	24	48
Mean cumulative urinary recovery rate (%)	group I	1.57	4.94	16.17	23.35	30.84	34.25
	group II	0.09	1.79	5.89	8.90	13.24	16.09
	group III	0.05	0.10	0.26	0.67	2.59	
	group IV						

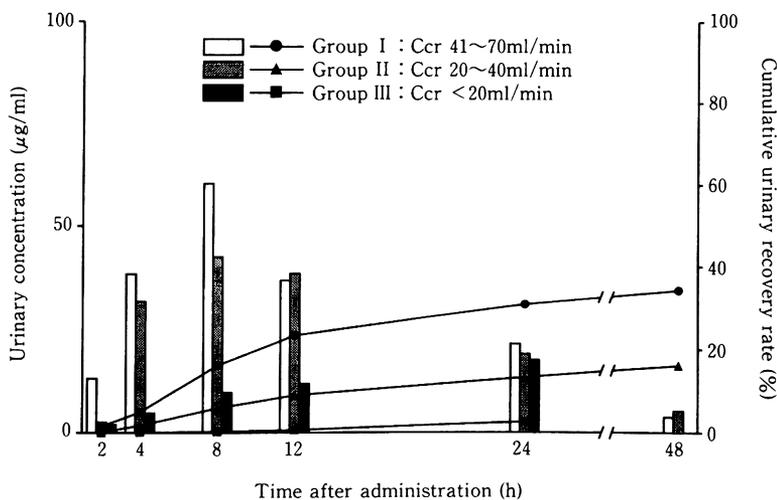


Fig. 2. Urinary concentration and cumulative urinary recovery rate of NM394 after oral administration of 200mg NM441 to patients with various degrees of renal impairment (HPLC)

peak 値は 2 時間後が 2 例, 1 時間後と 4 時間後が各 1 例に認められ, 平均 2.25 時間後にあり, 12 時間後の血中濃度は平均 $0.39\mu\text{g/ml}$, 24 時間後は $0.18\mu\text{g/ml}$ であり, $T_{1/2}$ は 11.77 時間, AUC は $14.54\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった (Table 5, 6)。48 時間までの尿中回収率は平均で 30.74% であり, 高齢者群は腎機能軽度障害群 (I 群) とほぼ同様であった (Table 7)。

II. 喀痰中濃度, 血中濃度測定

1 方法

肝機能, 腎機能に特に異常を認めず, 膿性痰の持続しているレスピレーター装着中の慢性気道感染症患者 1 例 (症例 A) と, 膿性痰を喀出する慢性気道感染症患者 1 例 (症例 B) の計 2 例を対象に, 本剤 300mg を朝食摂取後 30 分に経口投与した際の投与前, 投与 1, 2, 4, 6, 8 時間後, 可能な症例はさらに 10 時間後の血中濃度を測定した。また, 投与前, 投与 0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間, 可能な症例はさらに 8~10 時間の

痰を吸引もしくは喀出により採取し, 喀痰中濃度を測定した。薬剤濃度の測定は腎機能障害者における濃度測定と同様の方法で行った。また, 同意取得にあたっても同様に行い, 本人の同意を得た。

2. 成績

血中濃度の peak 値は 2 例とも投与 4 時間後にみられ, それぞれ $1.86\mu\text{g/ml}$ (症例 A), $0.78\mu\text{g/ml}$ (症例 B) であった。喀痰中濃度は症例 A では 2 時間後 $0.17\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $0.99\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 $1.84\mu\text{g/ml}$, 8 時間後 $1.58\mu\text{g/ml}$ で, 1 時間後は検出限界 ($<0.05\mu\text{g/ml}$) 以下, 症例 B では 4 時間後 $0.11\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 $0.16\mu\text{g/ml}$, 8 時間後 $0.22\mu\text{g/ml}$ で, 1 時間後, 2 時間後は検出限界以下であった。なお, 10 時間後については喀痰採取ができなかった (Table 8)。症例 A, B における最高喀痰中濃度と最高血中濃度比はそれぞれ 98.9%, 28.2% であった。

Table 5. Serum levels of NM394 in elderly patients after oral administration of 200mg NM441 (HPLC)

Case no.	Age Sex	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)								Note
				before	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	
1	87 M	44	57.9	ND	0.70	1.07	1.03	0.63	0.37	0.17	0.05	old pulmonary tuberculosis
2	81 M	57	62.4	ND	0.34	1.17	1.07	0.57	0.38	0.17	ND	bronchial asthma (chronic bronchitis) diabetes mellitus, hypertension
3	79 F	55	57.5	ND	1.77	1.39	1.00	0.68	0.46	0.22	ND	diabetes mellitus fatty liver
4	77 M	51	78.0	ND	0.08	0.12	0.57	0.40	0.33	0.16	0.06	chronic bronchitis
Mean	81	51.8	64.0	ND	0.72	0.94	0.92	0.57	0.39	0.18	0.03	

BW : body weight Ccr creatinine clearance ND : not detected ($<0.05\mu\text{g/ml}$)

Table 6. Pharmacokinetic parameters of NM394 in elderly patients after oral administration of 200mg NM441 (HPLC)

Case no.	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1	1.07	2.00	12.62	15.42
2	1.17	2.00	9.41	13.92
3	1.77	1.00	10.13	17.74
4	0.57	4.00	14.93	11.06
Mean	1.15	2.25	11.77	14.54

Table 7. Urinary excretion of NM394 in elderly patients after oral administration of 200mg NM441 (HPLC)

Case no.	0~2 h			2~4 h			4~8 h			8~12 h			12~24 h			24~48 h			0~48 h
	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)	Urine volume (ml)	Recovery rate (%)	Recovery rate (%)
1	123.16	52	3.20	217.17	70	7.60	104.57	80	4.19	56.45	165	4.65	16.55	970	8.03	8.49	955	4.05	31.72
2	39.43	216	4.26	126.70	132	8.36	101.63	122	6.20	58.93	200	5.89	25.44	484	6.16	7.23	930	3.36	34.23
3	79.49	100	3.97	135.42	100	6.78	97.95	182	8.91	54.33	196	5.32	15.61	282	2.20	8.41	1825	7.68	34.86
4	6.93	44	0.15	43.03	90	1.94	39.95	310	6.19	55.45	166	4.60	23.65	505	5.98	7.97	830	3.30	22.16
Mean	62.25		2.90	130.58		6.16	86.03		6.38	56.29		5.12	20.31		5.58	8.03		4.60	30.74

Table 8. Serum and sputum levels of NM394 after oral administration of 300mg NM441 (HPLC)

Case no.	Age Sex	BW (kg)	before		1 h		2 h		4 h		6 h		8 h		10 h		Note
			Serum level (μg/ml)	Sputum level (μg/ml)													
A (aspiration)	72 M	36	ND	ND	0.64	ND	0.89	0.17	1.86	0.99	1.07	1.84	0.85	1.58			old pulmonary tuberculosis
B	76 M	60	ND	ND	0.16	ND	0.31	ND	0.78	0.11	0.46	0.16	0.29	0.22	0.23	no sputum	bronchiectasis

BW : body weight

ND : not detected (<0.05 μg/ml)

III. 臨床成績

1. 対象と方法

1) 対象

平成4年10月より平成5年8月までの間と平成6年5月より平成6年10月までの間に信楽園病院において外来あるいは入院治療を行った患者のうち、本試験参加の同意の得られた25例の内科領域感染症患者を対象とした。性別は男性17例、女性8例、年齢は56~88歳で、平均70.6歳であった。

疾患の内訳は、肺炎1例、肺化膿症1例、慢性気管支炎の急性増悪3例、気管支拡張症8例、肺気腫の二次感染2例、感染を伴った気管支喘息5例、陳旧性肺結核症の二次感染4例および膀胱炎1例であった (Table 9-1, 9-2)。

2) 用法, 用量

NM441の投与方法は、1回100~300mgを1日2回食後投与した。1日投与量は100mg 2回11例、200mg 2回4例、300mg 2回10例であった。投与期間は7日間投与が23例で、5日間投与と14日間投与が各1例であった。総投与量は1.4gが10例、2.8gが5例、3.0gが1例、4.2gが9例であった。

3) 臨床効果および細菌学的効果の判定

臨床効果の判定は、咳嗽、喀痰、発熱、胸部ラ音などの自他覚所見、赤沈、CRP、白血球数などの臨床検査値、胸部X線所見などの改善度を指標として総合的に判断し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

喀痰などの臨床材料より、細菌の分離、同定、菌量測定を行い、分離菌を株式会社三菱化学ビーシーエルに送付し、最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準拠し測定した^{4,5)}。細菌学的効果は、起炎菌と推定された分離菌の消長から「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」の4段階または「判定不能」で判定した。

4) 安全性の検討

安全性については、本剤投与中の自他覚的な随伴症状を十分観察するとともに、臨床検査として血液、肝機能、腎機能、尿検査などの検査を実施し、随伴症状および検査値異常変動が発現した場合は、本剤との因果関係を総

合的に判定した。

2. 成績

1) 臨床効果

臨床効果は25例中「有効」22例、「無効」3例の成績で、有効率は88.0%であった。

症例1は肺炎例である。治療4日目より平熱化しており、臨床症状、CRP、胸部X線所見の改善をみた。起炎菌として *Klebsiella pneumoniae* が検出され消失した。症例2は肺化膿症例である。起炎菌として *Streptococcus pneumoniae* が分離されたが消失せず、38°C台の発熱と咳嗽、膿性痰が持続し、胸部X線所見も改善をみなかったため「無効」と判定した。その後ペネム系抗生物質を点滴静注して好転をみた。

慢性気管支炎は3例であった (症例3~5)。いずれの症例も臨床症状が改善し、CRPの改善または陰性化が認められ「有効」と判定した。2例で起炎菌が推定され、症例3からB群β-*Streptococcus*、症例4から *Haemophilus influenzae* が分離され、いずれも消失した。

症例6~13の8例は気管支拡張症例である。7例が「有効」、1例が「無効」であった。「無効」であった症例7は amoxicillin 750mg/日6日間投与で「無効」であった症例で、本剤1回100mg 1日2回7日間の投与を行った。咳嗽、膿粘性痰が持続し、胸部X線所見はむしろ増悪したため「無効」と判定した。その後入院し、カルバペネム系抗生物質を点滴静注して改善した。起炎菌が推定されたのは4例 (症例8, 9, 12, 13) で、症例8の *Staphylococcus aureus*、症例9の *Citrobacter freundii*、症例13の *Alcaligenes xylosoxidans* は消失したが、症例12の *S. aureus* では菌量が卅から+に減少した。

症例14, 15は肺気腫二次感染例で、起炎菌は不明であった。いずれの症例も喀痰の性状は膿性痰から粘性痰に改善し、その他の症状は消失、CRPは陰性化または改善が認められたため「有効」と判定した。

症例16~20の5症例は気管支喘息例である。いずれの症例も臨床症状の改善およびCRPの陰性化または改善より「有効」と判定した。症例17から *H. influenzae* が分離され消失した。

症例21~24の4例は陳旧性肺結核症であった。臨床症状、胸部X線所見、CRPの改善を認め、4例とも「有

効」と判定した。症例 21 より *K. pneumoniae* が分離され消失した。症例 24 からは B 群 β -*Streptococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* が分離され、投与後 B 群 β -*Streptococcus* および *S. marcescens* は消失したものの、*P. aeruginosa* は菌量不変、新たに *S. aureus* (卅) の出現を認め、「部分消失」とした。

症例 25 は膀胱炎である。投与前の *S. marcescens* 10^7 CFU/ml が投与後に *Enterococcus faecalis* $<10^3$ CFU/ml となり菌消失したものの、下腹部痛および発熱が持続し、また尿中白血球数不変であり、「無効」と判定した。Ceftazidime に変更したが解熱せず、その後肺炎を合併し、imipenem/cilastatin に再度変更して改善を得た症例である (Table 9-1, 9-2)。

疾患別の臨床効果をみると、肺炎の 1 例は「有効」、肺化膿症の 1 例は「無効」、慢性気道感染症 22 例では「有効」21 例、「無効」1 例で、有効率 95.5% であった。呼吸器感染症全体では 24 例中 22 例が「有効」で、その有効率は 91.7% であった。なお、膀胱炎の 1 例は「無効」であった (Table 10)。

2) 細菌学的効果

起炎菌を推定し得たのは 12 例で、呼吸器感染症では *S. aureus* 2 例, *S. pneumoniae* 1 例, B 群 β -*Streptococcus* 1 例, *C. freundii* 1 例, *K. pneumoniae* 2 例, *H.*

influenzae 2 例, *A. xylooxidans* 1 例, B 群 β -*Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* の複数菌感染が 1 例の 11 例, 膀胱炎では *S. marcescens* であった。呼吸器感染症より分離された 9 菌種 13 株のうち 10 株が消失 (消失率 76.9%) し, *S. aureus* の 1 株は菌量の減少が認められ, *S. pneumoniae* と *P. aeruginosa* の 2 株は菌量不変であった。また, *S. aureus* 1 株が投与後新たに出現した。膀胱炎より分離された *S. marcescens* 1 株は消失した (Table 9-1, 9-2)。

3) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤によると考えられる自他覚的副作用は全例に認められなかった。

臨床検査値の異常変動は, GOT・GPT の上昇 (症例 5), GOT の上昇 (症例 25), GPT の上昇 (症例 10, 21), BUN の上昇 (症例 14, 22) の 6 例に認められたが, いずれの変動も軽度であった。追跡検査が可能であった 3 例 (症例 5, 21, 22) では, いずれも無処置にて改善が認められた。なお, 症例 5 の肝機能異常は, 基礎疾患の慢性肝炎による検査値の変動とも思われるが, 投与中に治療前の GOT, GPT 値の 200% 以上に上昇し, 投与終了後の追跡検査で改善が認められたため, 本剤との因果関係があるかもしれないと判定した (Table 11-1, 11-2)。

Table 9-1. Clinical results of NM441 treatment

Case no.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated* organisms	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)					bacteriological effect	clinical effect	
1	78 M	57	pneumonia	<i>K. pneumoniae</i> ** (卅)	(-)	300×2	7	4.2	37.8	30	8.82	6,000	eradicated	good	
			(-)	normal flora					36.7	35	1.23	5,400			
2	77 M	50	pulmonary abscess	<i>S. pneumoniae</i> ** (卅)	(-)	200×2	7	2.8	38.2	180	8.38	8,700	unchanged	poor	
			(-)	<i>S. pneumoniae</i> (卅)					38.3	59	9.02	12,500			
3	60 F	48	chronic bronchitis	β - <i>Streptococcus</i> ** (B)(H)	(-)	100×2	7	1.4	37.2	25	1.29	5,700	eradicated	good	
			(-)	normal flora					36.3	8	<0.26	4,000			
4	88 F	47	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> ** (卅)	(-)	100×2	7	1.4	38.2	30	14.50	13,400	eradicated	good	
			diabetes mellitus bronchial asthma	normal flora					36.8	38	1.41	6,000			
5	56 M	76	chronic bronchitis	normal flora	(-)	300×2	7	4.2	38.3	ND	18.6	8,800	unknown	good	GOT↑ GPT↑
			chronic hepatitis	normal flora					36.3	ND	0.67	5,800			
6	79 M	45	bronchiectasis+RTI	normal flora	(-)	100×2	7	1.4	37.7	23	1.38	6,800	unknown	good	
			(-)	normal flora					36.6	30	0.30	3,900			
7	83 F	49	bronchiectasis+RTI	normal flora	amoxicillin	100×2	7	1.4	37.3	70	1.61	5,100	unknown	poor	
			(-)	normal flora					37.0	65	1.89	7,400			
8	67 F	54	bronchiectasis+RTI	<i>S. aureus</i> ** (H)	(-)	200×2	7	2.8	37.1	28	1.38	8,500	eradicated	good	
			(-)	normal flora					<37.0	15	0.26	7,100			
9	77 M	47	bronchiectasis+RTI	<i>C. freundii</i> ** (卅)	(-)	100×2	14	2.8	37.2	ND	3.49	5,000	eradicated	good	
			gastric cancer (post operation)	normal flora					36.9	ND	0.98	4,800			
10	65 F	63	bronchiectasis+RTI	normal flora	(-)	300×2	7	4.2	37.4	32	1.32	4,700	unknown	good	GPT↑
			(-)	normal flora					<37.0	52	<0.26	5,200			

ND : not done * before treatment **: causative organism
RTI : respiratory tract infection after treatment

Table 9-2. Clinical results of NM441 treatment

Case no.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated* organisms	Invalid preceding therapy	Administration			BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose(g)					bacterio- logical effect	clinical effect	
11	64 M	62	bronchiectasis + RTI	normal flora	(-)	300 × 2	7	4.2	37.4	74	3.32	6,700	unknown	good	
			diabetes mellitus anemia	normal flora					36.7	131	1.12	6,400			
12	67 F	54	bronchiectasis + RTI	<i>S. aureus</i> ** (H)	(-)	300 × 2	7	4.2	37.3	86	7.29	11,100	decreased	good	
			(-)	<i>S. aureus</i> (+)					<37.0	53	0.75	8,600			
13	76 M	60	bronchiectasis + RTI	<i>A. xylosoxidans</i> ** (H)	(-)	300 × 2	7	4.2	37.2	52	7.26	10,800	eradicated	good	
			(-)	normal flora					36.5	82	2.32	7,100			
14	67 M	55	pulmonary emphysema + RTI	normal flora	(-)	100 × 2	7	1.4	37.8	94	4.40	7,100	unknown	good	BUN ↑
			(-)	normal flora					<37.0	30	<0.26	4,200			
15	74 M	44	pulmonary emphysema + RTI	normal flora	(-)	100 × 2	7	1.4	37.2	24	3.87	8,500	unknown	good	
			(-)	normal flora					36.6	30	0.95	8,600			
16	63 M	53	bronchial asthma + RTI	normal flora	(-)	100 × 2	7	1.4	37.4	13	1.14	13,000	unknown	good	
			(-)	normal flora					36.5	11	0.26	5,300			
17	67 M	45	bronchial asthma + RTI	<i>H. influenzae</i> ** (H)	(-)	100 × 2	7	1.4	37.5	24	2.66	10,500	eradicated	good	
			hypertension	normal flora					36.7	11	<0.26	8,700			
18	63 M	67	bronchial asthma + RTI	normal flora	(-)	200 × 2	7	2.8	37.2	20	4.10	4,500	unknown	good	
			(-)	normal flora					ND	28	0.69	4,200			
19	60 F	45	bronchial asthma + RTI	normal flora	(-)	200 × 2	7	2.8	37.0	28	1.26	4,300	unknown	good	
			(-)	normal flora					<37.0	30	0.35	5,700			
20	57 F	48	bronchial asthma + RTI	normal flora	(-)	300 × 2	7	4.2	37.4	7	2.59	8,100	unknown	good	
			(-)	normal flora					36.4	10	<0.26	7,700			
21	70 M	42	old pulmonary tuberculosis + RTI	<i>K. pneumoniae</i> ** (H)	(-)	100 × 2	7	1.4	37.4	32	2.65	7,600	eradicated	good	GPT ↑
			(-)	normal flora					37.0	15	1.32	6,900			
22	86 M	49	old pulmonary tuberculosis + RTI	normal flora	(-)	300 × 2	7	4.2	37.1	18	1.56	5,700	unknown	good	BUN ↑
			(-)	normal flora					36.2	21	0.54	5,500			
23	67 M	38	old pulmonary tuberculosis + RTI	normal flora	(-)	300 × 2	7	4.2	37.3	28	3.71	5,700	unknown	good	
			(-)	normal flora					36.5	10	0.77	3,800			
24	72 M	36	old pulmonary tuberculosis + RTI	<i>β-Streptococcus</i> ** (B) (H) <i>P. aeruginosa</i> ** (H) <i>S. marcescens</i> ** (H)	(-)	300 × 2	5	3.0	37.2	96	3.96	5,500	partially eradicated	good	
			(-)	<i>P. aeruginosa</i> (H) <i>S. aureus</i> (H)					36.6	17	1.13	7,100			
25	83 M	36	acute cystitis (catheter indwelt)	<i>S. marcescens</i> ** (10 ⁷)	(-)	100 × 2	7	1.4	38.3	40	14.0	17,400	eradicated	poor	GOT ↑
			hypertension sequela of cerebral infarction	<i>E. faecalis</i> (<10 ³)					37.8	25	9.46	14,000			

ND : not done

* before treatment
after treatment

** : causative organism

RTI : respiratory tract infection

Table 10. Overall clinical efficacy of NM441

	No. of cases	Global judgement				Overall effectiveness (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	1		1			1/1
Pulmonary abscess	1				1	0/1
Chronic obstructive pulmonary disease with RTI	22		21		1	21/22 (95.5)
Others	1				1	0/1
Total	25	0	22	0	3	22/25 (88.0)

RTI : respiratory tract infection

Table 11-1. Laboratory findings before and after therapy

Case no.		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	PTact (%)
1	B	18	1.1	15	11	210	0.4	34.5	20.4	6,000	62	4	(-)	>100
	A	18	1.0	13	9	217	0.2	33.8*	24.2*	5,100*	65*	5*	(-)	81.9
2	B	10	0.8	15	8	335	0.2	32.8	39.4	8,700	71	0	(-)	61.3
	A	10	0.7	17	9	299	0.3	30.4*	40.7*	9,000*	71*	0*	(-)	58.0
3	B	12	0.6	11	7	323	0.2	43.5	22.3	5,700	54	7	(-)	>100
	A	11	0.7	12	6	275	0.2	42.9	23.6	4,000	40	8	(-)	81.5
4	B	20	1.2	12	9	219	0.6	25.8	29.2	13,400	96	0	(-)	71.4
	A	20	0.9	9	9	208	0.2	26.6*	32.0*	5,500*	51*	3*	(-)	85.0
5	B	11	0.9	42	62	215	0.4	36.8	12.1	8,800	89	1	(-)	71.7
	A	13	0.7	84 37**	135 59**	264	0.3	40.4*	22.3*	6,000*	67*	3*	(-)	84.7
6	B	26	0.9	21	8	184	0.6	34.5	13.0	6,800	75	0	(-)	56.3
	A	17	0.8	25	12	170	0.3	33.7*	12.5*	5,800*	67*	1*	(-)	61.9
7	B	17	0.8	21	11	150	0.3	31.2	25.3	5,100	63	1	(-)	94.6
	A	18	0.8	21	10	175	0.4	33.4	29.2	7,400	73	1	(-)	69.0 81.5**
8	B	14	0.6	31	29	214	0.4	40.4	24.1	8,500	63	1	(-)	>100
	A	15	0.5	19	15	224	0.3	40.9	27.7	7,100	55	3	(-)	81.5
9	B	17	0.5	11	4	187	0.3	28.2	26.3	5,000	73	4	(-)	73.7
	A	18*	0.6*	10*	5*	185*	0.3*	27.3*	27.1*	5,800*	71*	5*	(-)	71.4
10	B	12	0.4	27	33	218	0.2	39.8	19.1	4,700	61	1	(-)	>100
	A	23	1.0	32	41	206	0.3	29.4*	27.3*	6,100*	84*	0*	(-)	92.9
11	B	23	0.6	7	5	183	0.2	25.6	32.7	6,700	63	3	(-)	ND
	A	13	0.5	8	6	191	0.2	27.1*	40.6*	7,200*	62*	1*	(-)	78.8
12	B	13	0.5	15	14	243	0.4	37.1	37.6	11,100	72	1	(-)	74.7
	A	13	0.5	15	10	233	0.3	37.7	41.2	8,600	64	1	(-)	78.0
13	B	18	0.6	18	12	87	0.4	42.3	22.0	10,800	73	1	(-)	>100
	A	15	0.6	15	11	73	0.2	37.6*	26.2*	7,300*	61*	6*	(-)	72.4
14	B	19	0.8	22	13	225	0.4	35.8	17.2	7,100	71	2	(-)	81.5
	A	24	0.9	22	15	254	0.3	39.5	22.9	4,200	56	4	(-)	81.5
15	B	10	0.6	36	19	207	0.3	41.0	12.8	8,500	63	4	(-)	>100
	A	9	0.5	30	26	221	0.3	37.4*	22.5*	8,200*	56*	6*	(-)	78.0
16	B	10	0.9	52	51	223	0.3	37.9	46.1	13,000	85	1	(-)	>100
	A	13	1.0	20	23	161	0.2	37.8*	55.8*	7,400*	56*	3*	(-)	>100
17	B	17	0.7	17	21	179	0.4	39.6	22.9	10,500	61	2	(-)	>100
	A	20	0.8	21	26	191	0.2	41.3*	26.4*	7,100*	51*	1*	(-)	69.0 81.5**
18	B	19	0.9	26	18	260	0.2	41.1	19.1	4,500	69	1	(-)	>100
	A	13	0.8	18	13	221	0.3	38.6*	20.2*	4,000*	31*	2*	(-)	85.4
19	B	12	0.7	34	40	313	0.2	42.7	24.0	4,300	69	4	(-)	94.6
	A	11	0.7	36	47	267	0.2	41.1	28.0	5,700	57	8	(-)	89.8
20	B	9	0.5	16	10	233	0.2	44.6	18.6	8,100	91	0	(-)	>100
	A	12	0.6	13	13	170	0.3	40.4*	18.6*	6,900*	65*	1*	(-)	>100

B: before therapy A: after therapy PTact: prothrombin activity
 *: during therapy **: follow up ND: not done

Table 11-2. Laboratory findings before and after therapy

Case no.		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Direct Coombs	PTact (%)
21	B	15	0.7	47	34	253	0.3	43.5	21.7	7,600	78	4	(-)	81.9
	A	9	0.7	83 30**	83 27**	243	0.3	43.3* 42.9	19.5* 14.4	6,500* 6,900	69* 66	4* 4	(-)	81.9
22	B	17	0.8	17	11	209	0.5	45.0	22.5	5,700	67	1	(-)	56.3
	A	24 21**	0.9 0.9**	20	21	170	0.5	43.7* 41.3	20.4* 19.5	5,300* 5,500	63* 70	1* 0	(-)	64.1
23	B	12	0.7	27	9	214	0.2	38.8	24.7	5,700	94	1	(-)	100
	A	13	0.6	29	7	208	0.3	38.4* 37.5	24.3* 20.7	3,900* 3,800	75* 75	4* 4	(-)	>100
24	B	11	0.6	43	34	240	0.3	32.5	28.0	5,500	76	1	(-)	>100
	A	10	0.6	61	39	215	0.3	30.2* 31.1	27.4* 23.1	5,400* 7,100	65* 71	5* 1	(-)	100
25	B	16	0.8	25	23	405	0.8	33.6	27.9	17,400	82	0	(-)	47.6
	A	12	0.7	33	25	441	0.6	33.1* 33.8	30.3* 28.1	11,700* 14,000	79* 91	0* 0	(-)	48.9

B: before therapy A: after therapy PTact: prothrombin activity
*: during therapy **: follow up

IV. 考 察

NM441 を腎機能正常者に 200mg を単回経口投与した際の 48 時間までの活性本体 NM394 の累積尿中回収率は約 40% であり²⁾、その体内動態は腎機能の状態により影響を受けるものと考えられる。種々の腎機能障害患者に本剤 200mg を朝食後 30 分に経口投与して測定した我々の血中濃度推移、尿中排泄率の成績はそれを裏付けるものである。腎機能高度障害群 (III 群)、透析導入群 (IV 群) では、腎機能軽度障害群 (I 群)、中等度障害群 (II 群) に比し T_{\max} が遅延し、その後の血中濃度の低下は極めて緩徐で $T_{1/2}$ も延長し、AUC も大きな値となった。尿中回収率は腎機能低下が高度になるに従い減少した。また、Ccr 50ml/min 以上、75 歳以上の高齢者 4 例の血中濃度推移、 $T_{1/2}$ 、AUC、累積尿中回収率は I 群と同様で健常人のものと大差がみられなかったことより、高齢者における体内動態も腎機能との関連が大であると思われる。

慢性気道感染症患者 2 例で痰中濃度の測定を行った。吸引痰中濃度と喀出痰中濃度の peak 値はそれぞれ 1.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、最高血中濃度に対する比率は 98.9%、28.2% であった。喀出痰中濃度の低値は、検体の外観上からも明らかに唾液の混入が認められており、これにより希釈されたものであると考える。このことを考慮すると、本剤は良好な喀痰中移行を示す薬剤であるといってもよからう。

内科領域感染症 25 例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、「有効」22 例、「無効」3 例の臨床効果を得

た。有効率は 88.0% であった。このうち慢性気道感染症に対しては 22 例中 21 例が「有効」であり、有効率 95.5% と良好な成績を得た。細菌学的には、起炎菌と推定された 9 菌種、14 株中 11 株が消失し、1 株は菌量の減少をみて、2 株は菌量不変であり、本剤は細菌学的にも比較的良好な効果を示した。安全性に関しては、副作用は認められず、臨床検査値の異常変動を 6 例に認めたがいずれも軽度であり、その種類、頻度とも他のキノロン系抗菌薬と同種、同程度であった。従って、本剤は安全性に関して特に問題はないと考えられた。

本剤は、腎機能障害患者ではその体内動態は影響を受けることが示され、また良好な喀痰中移行を示すことも確認された。従って本剤は、Ccr を指標に適切な用法・用量を選択することによって、呼吸器感染症の有用な薬剤となり得ると考えられる。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) 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
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 4) 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
- 5) 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

Clinical pharmacology and efficacy of NM441

Nobuki Aoki¹⁾, Yutaka Koda¹⁾, Tetsuya Takasawa¹⁾, Hiroko Yoshikawa¹⁾,
Nobuto Wakabayashi²⁾, Seiichi Hayashi²⁾, Isao Nitta²⁾, Yoichi Kourakata²⁾,
Yasuo Honma³⁾, Nobuko Kitamura³⁾ and Kyoko Watanabe³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
1-27 Nishiarake-cho, Niigata 950-21, Japan

²⁾Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied NM441, a new oral quinolone antimicrobial agent, and obtained the following results.

1) Serum and urinary levels of NM394 were determined after oral administration of NM441 (200mg) to 9 patients with renal dysfunction and 4 elderly patients ($Ccr \geq 50$ ml/min). In the patients with severe renal impairment, serum concentration decreased more slowly than in those with slight and moderate renal impairment, and high serum levels lasted over a long period. Urinary excretion of NM394 diminished depending on the degree of renal function. In the elderly patients, serum concentration and urinary excretion did not differ greatly from those in the patients with slightly renal impairment.

2) Serum and sputum levels of NM394 were determined after oral administration of NM441 (300mg) to 2 patients with chronic respiratory infection. The peak level of NM394 in 1 patient was $1.86 \mu\text{g/ml}$ in serum and $1.84 \mu\text{g/ml}$ in aspirated sputum, and in the other patient was $0.78 \mu\text{g/ml}$ in serum and $0.22 \mu\text{g/ml}$ in expectorated sputum.

3) Clinical results: 25 patients were treated with NM441. The clinical response was good in 22 and poor in 3 cases with an efficacy of 88.0%. Laboratory tests revealed elevation of GOT and GPT in 1, elevation of GOT in 1, elevation of GPT in 2 and elevation of BUN in 2 cases. No side effects caused by the drug were observed.