

NM441 の基礎的, 臨床的検討

澤江 義郎¹⁾・岡田 薫¹⁾・下野 信行¹⁾・三角 博康¹⁾・江口 克彦¹⁾・武田 大輔¹⁾
 仁保 喜之¹⁾・井上 孝利²⁾・隅田 敏男²⁾・二宮 清³⁾・石丸 敏之⁴⁾・高木 宏治⁵⁾

¹⁾九州大学医学部第一内科*, ²⁾唐津赤十字病院内科,

³⁾国立療養所福岡東病院呼吸器科, ⁴⁾福岡通信病院内科, ⁵⁾早良病院内科

新しく開発されたキノロン系抗菌薬である NM441 について基礎的, 臨床的検討を行った。

NM441 の活性本体である NM394 の臨床分離菌 (10 菌種, 242 株) に対する抗菌力を, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) を対照として測定した。NM394 の MIC₉₀ (μg/ml) は, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1.56, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) >100, *Enterococcus faecalis* 50, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* および *Proteus vulgaris* ≤0.05, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* および *Enterobacter aerogenes* 0.10, *Proteus mirabilis* 0.20, *Pseudomonas aeruginosa* 1.56 であった。グラム陽性菌に対して TFLX より劣るものの, OFLX, CPFX とほぼ同等で, グラム陰性菌に対しては CPFX とほぼ同等で, OFLX, TFLX より優れていた。特に *P. aeruginosa* に対して優れた抗菌力を示した。

呼吸器感染症 20 例, 尿路感染症 2 例, 計 22 例に, NM441 1 日 200~400mg を 2~21 日間投与し, 著効 5 例, 有効 15 例, やや有効 2 例の臨床効果が得られた。副作用は不眠, 悪心・嘔吐, 発疹が各 1 例, 計 3 例 (13.6%), 臨床検査値の異常変動として S-GOT・S-GPT・γ-GTP, S-GOT, S-GOT・S-GPT の上昇が各 1 例, 計 3 例 (13.6%) にみられた。

Key words: NM441, 抗菌力, 臨床効果, 副作用

NM441 は新しく開発されたプロドラッグ型の経口用キノロン系抗菌薬で, 抗菌活性を有する NM394 はキノリン環骨格の 1 位と 2 位を S を含む 4 員環構造としたチアゼトキノリン骨格を有している。NM394 はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有しており, 速やかで強力な殺菌作用を示し, subMIC においても優れた殺菌力を有している¹⁻³⁾。また, 健康成人が NM441 の 200mg 内服により血中には NM394 の 1.1μg/ml のピーク値が得られ, 半減時間は約 9 時間と報告され, 尿中排泄も約 40% とされている³⁾。

我々は, NM394 の臨床分離菌に対する抗菌力を測定するとともに NM441 を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無, 有用性について検討したので報告する。

I 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から主として平成 3 年 2 月から平成 5 年 1 月までの間に分離された methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 27 株, *Enterococcus faecalis* 27 株, *Escherichia coli* 26 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Enterobacter cloacae* 16 株, *Enterobacter aerogenes* 11 株, *Citrobacter freundii* 27 株, *Proteus mirabilis* 9 株, *Proteus vulgaris* 18 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株の計 242 株について, 日本化学療法学会標準法に準じて NM394 と, 対照薬として ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) およ

び tosufloxacin (TFLX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。なお, 測定培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い, 薬剤の最低希釈濃度は 0.05μg/ml とした。また, 接種菌液は感受性測定用ブイヨン (栄研) にて一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で 100 倍に希釈して使用した。

2 臨床効果と副作用の有無の観察

1992 年 5 月から 1993 年 8 月までの間に九州大学第一内科および関連病院で治療を受けた患者のうち, 本試験参加の同意が得られた 22 例に NM441 を投与して, その臨床効果と副作用の有無を検討した。

NM441 の投与量, 投与方法は 1 回 100 ないし 200mg を 1 日 2 回 (例外として 1 日 3 回), 1 日量として 200~400mg を 2~21 日間経口投与した。臨床効果の判定は, 自覚症状, 胸部 X 線像などによる炎症所見の改善, 起炎菌の消長, 臨床検査成績の正常化などにより総合的に行った。即ち, 自覚症状と炎症局所所見の改善とともに, 起炎菌の消失, 白血球数, CRP 値, 血沈値の正常化のみられたとき「有効」とし, 特に 1 週間以内の短期間に有効であったとき「著効」とした。自覚症状や炎症局所所見の改善が不十分であったとき「やや有効」とし, さらに自覚症状や炎症局所所見, 起炎菌, 臨床検査成績の正常化が全く認められなかったものを「無効」とした。

細菌学的効果の判定は, 起炎菌の消長により「消失」,

「減少または部分消失」, 「不変」, 「菌交代」の4段階で判定し, 起炎菌が明らかでなく消長が明確にできなかったものは「不明」とした。また, 喀痰の喀出が止まり, 菌検索ができなくなった場合は「消失」と判定した。

副作用については, 患者の訴えを聞くとともに, 血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し, その成績の変動を観察した。

II. 成績

1 臨床分離株に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定した NM394, OFLX, CPFX, TFLX の MIC 分布

範囲, MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 1 に示した。

グラム陽性菌に対する NM394 の抗菌力 (MIC: $\mu\text{g/ml}$) は, MSSA では 0.10~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀ 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と比較的優れており, OFLX, CPFX とほぼ同等であったが, TFLX より 2~3 管劣った。一方, MRSA では 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀ が 50 $\mu\text{g/ml}$ と, 他剤同様に抗菌力は劣っていた。E. faecalis では 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と最も優れていたが, MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ で, OFLX, CPLX と同等であった。グラム陰性菌に対する NM394 の抗菌力は非常に優れており, E.

Table 1. Antimicrobial activity of NM394 and other antibiotics against clinical isolates

Strains (no.)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*			
		range		50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (27)	NM394	0.10~	3.13	0.39	1.56
	ofloxacin	0.20~	1.56	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.10~	3.13	0.39	3.13
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~	0.39	≤ 0.05	0.39
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (27)	NM394	1.56~	>100	50	>100
	ofloxacin	1.56~	100	50	100
	ciprofloxacin	3.13~	>100	50	100
	tosufloxacin	0.39~	>100	>100	>100
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	NM394	0.39~	>100	0.78	50
	ofloxacin	1.56~	>100	3.13	100
	ciprofloxacin	0.39~	>100	1.56	50
	tosufloxacin	0.20~	>100	0.78	>100
<i>Escherichia coli</i> (26)	NM394	≤ 0.05 ~	0.10	≤ 0.05	0.10
	ofloxacin	≤ 0.05 ~	0.78	0.10	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~	0.20	≤ 0.05	0.20
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~	0.39	≤ 0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	NM394	≤ 0.05 ~	3.13	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	0.10~	25	0.20	0.20
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~	12.5	≤ 0.05	0.10
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~	>100	≤ 0.05	0.10
<i>Enterobacter cloacae</i> (16)	NM394	≤ 0.05 ~	0.10	≤ 0.05	0.10
	ofloxacin	0.10~	0.78	0.20	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~	0.20	≤ 0.05	0.20
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~	0.39	≤ 0.05	0.39
<i>Enterobacter aerogenes</i> (11)	NM394	≤ 0.05 ~	1.56	≤ 0.05	0.10
	ofloxacin	0.10~	12.5	0.10	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~	6.25	≤ 0.05	0.20
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~	12.5	≤ 0.05	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	NM394	≤ 0.05 ~	25	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	≤ 0.05 ~	>100	0.10	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~	100	≤ 0.05	0.10
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~	>100	≤ 0.05	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> (9)	NM394	≤ 0.05 ~	0.20	≤ 0.05	0.20
	ofloxacin	0.10~	1.56	0.10	1.56
	ciprofloxacin	≤ 0.05 ~	0.39	≤ 0.05	0.39
	tosufloxacin	0.10~	0.78	0.20	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> (18)	NM394	≤ 0.05 ~	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	≤ 0.05 ~	0.20	0.10	0.20
	ciprofloxacin	≤ 0.05		≤ 0.05	≤ 0.05
	tosufloxacin	≤ 0.05 ~	0.20	0.10	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	NM394	0.10~	12.5	0.39	1.56
	ofloxacin	0.39~	100	3.13	12.5
	ciprofloxacin	0.10~	25	0.39	3.13
	tosufloxacin	0.10~	>100	0.78	3.13

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

coli, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *C. freundii*, *Proteus* spp. の MIC₅₀ はいずれも $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀ も多くが $\leq 0.05 \sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ であり、*P. mirabilis* のみが $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa* では MIC₅₀, MIC₉₀ がそれぞれ $0.39, 1.56 \mu\text{g/ml}$ とやや劣るものの優れた抗菌力であった。これらの抗菌力は対照薬と比較して1~2管優れたものであった。特に *P. aeru-*

ginosa に対する OFLX の MIC₉₀ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と耐性化が進んでおり、NM394 の MIC₉₀ は OFLX に比して3管、他の対照薬よりも1管程度優れていた。

2. 臨床効果と副作用の有無

NM441 使用症例の概要を Table 2 に、NM441 投与後における臨床検査成績を Table 3 に示した。症例は、肺炎6例、異型肺炎1例、急性気管支炎5例、慢性気管

Table 2. Clinical results of cases treated with NM441

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Drug given before	Dose* of NM441 (g × day)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	35 M	pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	—	0.4 × 14	good	eradicated	—
2	57 M	pneumonia	diabetes mellitus	normal flora	—	0.4 × 12	good	unknown	—
3	20 F	pneumonia	—	normal flora	—	0.4 × 10	good	unknown	—
4	67 M	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i>	—	0.2 × 5 0.4 × 3	fair	unknown	S-GOT ↑ S-GPT ↑ γ-GTP ↑
5	50 M	pneumonia	—	normal flora	—	0.4 × 7	excellent	unknown	—
6	18 M	pneumonia	bronchial asthma	<i>H. parainfluenzae</i>	—	0.2 × 7	good	eradicated	—
7	70 F	primary atypical pneumonia	—	normal flora	—	0.3 × 7	fair	unknown	—
8	68 M	acute bronchitis	alcoholic liver dysfunction	<i>S. pneumoniae</i>	—	0.4 × 7	good	eradicated	—
9	67 F	acute bronchitis	diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i>	—	0.4 × 7	good	eradicated	—
10	44 M	acute bronchitis	bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i>	—	0.4 × 7	excellent	eradicated	—
11	57 M	acute bronchitis	hypopituitarism	normal flora	—	0.4 × 5	good	unknown	—
12	69 F	acute bronchitis	Behçet's disease	<i>Haemophilus</i> sp.	midecamycin	0.4 × 2	good	eradicated	nausea vomiting S-GOT ↑
13	76 M	chronic bronchitis	hypertension	<i>H. influenzae</i>	roxithromycin	0.2 × 17	good	eradicated	—
14	52 M	chronic bronchitis	diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i>	—	0.4 × 14	good	eradicated	S-GOT ↑ S-GPT ↑
15	72 M	bronchiectasis + infection	cerebral infarction eczema	<i>E. cloacae</i>	—	0.4 × 14	good	eradicated	—
16	71 M	bronchiectasis + infection	ischemic heart disease diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	ritipenem acoxil	0.4 × 21	good	persisted	—
17	78 M	pulmonary fibrosis + infection	arteriosclerosis obliterans circulatory insufficiency of basilar artery auricular fibrillation	<i>K. pneumoniae</i>	—	0.4 × 14	good	eradicated	—
18	59 F	bronchial asthma + infection	—	<i>Branhamella</i> sp.	—	0.4 × 6	excellent	eradicated	rash
19	37 F	chronic rhinitis	—	<i>S. aureus</i>	—	0.4 × 8	good	eradicated	—
20	54 F	tonsillitis	—	<i>S. pyogenes</i>	—	0.4 × 5	excellent	eradicated	insomnia
21	64 F	cystitis	ischemic heart disease cyst of the liver	<i>E. coli</i>	—	0.4 × 4	good	eradicated	—
22	59 F	cystitis	atrial septal defect	<i>E. coli</i>	unknown	0.4 × 3	excellent	eradicated	—

* Daily dose; NM441 was administered b. i. d. except in case 7 (t. i. d.).

Table 3. Laboratory findings of cases treated with NM441

Case	Hemanalysis						CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Liver function				Renal function				Urine		Antibody			
	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eosino. (%)			Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T.Bil (mg/dl)	γ -GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	protein	sugar	CA
1 B	14.3	451	41.2	12,000	79	1	19.0	102	28	33	190	0.64	44	10.7	0.8	141	4.6	105	+	-	-	20**
1 A	14.6	473	44.1	5,400	59	3	28.4	4	21	25	132	1.25	34	14.7	0.7	146	4.4	111	-	-	-	20**
2 B	14.6	484	45.4	4,700	57	2	23.8	4.0	23	30	4.3*	0.8	12	15.6	1.0	139.3	4.0	100	-	-	-	4 4**
2 A	15.0	489	44.8	4,000	40	4	24.3	0.1	12	21	33	4.3*	1.0	15.4	1.1	137.9	3.9	101	-	-	-	4 4**
3 B	11.1	416	37.7	9,600	75	0	18.5	5.7	10	20	22	5.9*	0.8	16	12.4	0.8	142	3.4	99	-	-	8 4**
3 A	10.9	396	35.3	4,400	46	0	26.9	0.2	61	16	13	6.5*	0.3	17	18.7	0.8	143.4	4.2	102	-	-	8 4**
4 B	15.8	495	47.5	14,500	86	0	16.0	43.8	8	9	119	1.21	17	17.2	0.9	145	4.0	105	-	-	-	
4 A	14.8	470	45.2	6,500	74.6	2.3	31.1	15.5	45	87	183	0.30	75	14.5*	0.8*	145*	3.8*	106*	-	-	-	
5 B	13.9	464	44.6	12,000	84	0	30.4	3.5	20	19	12	4.5*	1.2	36	16.0	0.8	140.7	4.1	100	-	-	64 16**
5 B	14.8	492	46.6	5,500	44	1	33.2	0.1	15	21	12	4.3*	0.4	27	15.0	0.9	139.4	4.7	101	-	-	8 16**
6 B	15.1	511	43.8	11,100	75	1	27.5	5.8	6	14	8	189	0.93	13	11.3	0.8	140	3.9	107	-	-	<4
6 A	15.0	498	42.9	7,300	31	5	29.0	0.1	11	9	165	0.51	12	9.0	0.7	141	3.9	108	-	-	-	
7 B	12.8	416	38.8	11,300	75	0.5	24.9	3.7	16	10	148	0.88	12	12.5	0.7	140	4.3	104	-	-	-	64
7 A	11.1	363	33.4	7,900	63.6	2.2	30.6	0.1	15	9	135	0.15	10	14.2	0.6	145	3.9	108	-	-	-	
8 B	13.3	375	40.9	9,300	76	0	30.6	15.8	74	25	13	8.1*	1.2	84	19.9	0.8	142.5	3.4	101	-	-	4 4**
8 A	11.9	337	36.2	5,600	59	3	31.5	0.4	71	19	16	8.4*	0.6	60	15.6	0.7	144.4	3.3	103	-	-	4
9 B	13.1	442	42.5	6,400	60	3	21.5	2.7	65	27	40	8.4*	0.7	93	12.9	0.8	141.4	3.3	102	-	-	8 8**
9 A	14.4	501	45.0	4,300	54	3	41.2	0.1	40	13	18	6.2*	1.4	67	12.8	0.8	141.0	4.2	102	-	-	8 8**
10 B	16.4	519	48.9	11,390	72	0	21.0	12.7	27	18	20	154	0.91	23	12.9	0.82	142	3.9	105	-	-	
10 A																						
11 B	15.2	448	42.2	9,900	62	2	20.9	1.8	4	38	30	170	0.6	41	1.2	146	3.7	106	-	-	-	64 <40
11 A	14.8	447	42.3	6,900	56	4	21.0	0.7	5	41	31	180	0.4	42	1.2	144	3.9	105	-	-	-	32 <40
12 B	12.9	424	37.4	9,200	70	2	20.5	2.2	11	21	12	276	0.3	18	1.0	146	4.4	106	-	-	-	16 <40
12 A	13.5	456	39.5	7,600	61	2	25.2	0.7	11	44	26	301	0.3	21	1.2	143	4.5	104	-	-	-	4 <40
13 B	12.0	367	36.3	9,100	86	1	13.1	15.7	48	14	18	127	0.30	15	11.8	1.1	145	4.4	112	-	-	64
13 A	11.9	369	36.7	6,300	75	3	17.0	1.6	53	14	18	127	0.30	15	11.8	1.1	145	4.4	112	-	-	
14 B	13.7	442	41.2	5,110	58	0	18.4	3.0	17	22	31	140	0.29	11	15.0	0.61	135	4.5	99	-	+	
14 A	13.5*	420*	39.0*	4,350*	43*	1*	25.9*	0.1*	11*	35	81	141	0.37*	27	18.6*	0.64*	137*	4.7*	100*	-	+	
15 B	13.4	417	38.8	24,200	88	1	61.5	9.38	57	34	34	257	0.50	144	18.8	0.6	132	5.3	94	-	-	10 40**
15 A	13.7	440	41.3	6,700	72	8	48.6	0.42	43	23	20	177	0.36	58	10.7	0.5	133	4.6	96	-	-	20**
16 B	15.3	478	42.3	8,300			16.6	0.4	13	28	30	148	0.9	69	18	0.8	141	4.3	98	-	-	32 <40
16 A	15.5	492	43.6	9,200	88	0	19.1	0.6	22	27	29	162	1.0	61	15	0.8	144	4.2	100	-	-	128 <40
17 B	11.5	380	35.3	10,500	84	0	20.0	4.08	30	14	12	128	0.42	6	18.4	0.9	136	4.4	99	-	-	320 20**
17 A	10.8	357	33.7	5,000	58	0	25.2	0.25	19	17	23	119	0.33	8	22.6	0.9	143	4.0	106	-	-	20**
18 B	11.5	389	35.9	12,730	66	5	18.6	12.3	38	12	5	134	0.66	3	12.3	0.71	141	4.0	103	-	-	
18 A	11.4	392	35.9	5,380	51	17	30.5	1.5	26	11	5	126	0.26	5	14.3	0.59	143	3.7	105	-	-	
19 B	13.0	422	38.7	5,080	53	3	18.7	<0.2	7	18	12	128		15	0.7	139	3.9	104	-	-	-	
19 A	13.4	451	42.6	5,220	55	3	21.6	<0.2	11	20	16	138	0.5	13	0.7	141	3.7	102	-	-	-	
20 B	11.4	355	33.6	5,700	33	2	25.7	0.5	27	17	15	242	0.5	30	14	0.7	147	4.2	105	-	-	
20 A	11.7	371	35.1	4,800	38	0	25.7	0.3	3	33	14	205	0.4	22	18	0.7	146	3.7	107	-	-	4 <40
21 B	13.1	392	38.4	5,300	46	5	20.1	<0.2	8	31	37	249	0.3	98	19	0.9	151	4.0	111	-	-	
21 A	12.9	393	38.4	6,100	49	3	20.4	<0.2	10	27	36	243	0.1	110	21	1.0	148	4.1	111	-	-	
22 B	13.5	431	40.6	10,500	58	4	25.2	0.9	45	19	22	178	0.8	43	22	0.8	145	4.2	107	-	-	
22 A	14.3	455	42.4	8,800	49	5	25.4	0.3	32	18	14	179	0.9	39	22	0.8	142	3.6	105	-	-	

* : KAU, ** : complement fixation, B : before treatment, A : after treatment, † : during therapy, CA : cold agglutination, MpHA : mycoplasma hemagglutination

支炎、気管支拡張症+感染各2例、肺線維症+感染、気管支喘息+感染、慢性鼻炎、扁桃炎各1例、膀胱炎2例の計22例であった。年齢分布は18~78歳、男性13名、女性9名であった。感染症の重症度は軽症12例、中等症10例であり、22例中15例が何らかの基礎疾患を有していた。投与量は1回200mg 1日2回投与が18例と最も多く、1回100mg 1日2回投与が3例(うち1例は1回200mgに増量)、1回100mg 1日3回投与が1例であった。

NM441の臨床効果は下気道感染症18例では著効3例、有効13例、やや有効2例で、有効率は88.9%であった。やや有効の2例は陈旧性肺結核を基礎疾患として有する肺炎例と異型肺炎例であった。上気道感染症の2例は著効、有効各1例で、膀胱炎の2例は著効、有効各1例であった。全症例での有効率は90.9%であった。呼吸器感染症の起炎菌として検出された *Haemophilus influenzae* (case 1, 13, 14), *Haemophilus parainfluenzae* (case 6), *Streptococcus pneumoniae* (case 8, 9, 10), *Haemophilus sp.* (case 12), *S. aureus* (case 19), *Streptococcus pyogenes* (case 20), *Branhamella sp.* (case 18), *E. cloacae* (case 15) および *K. pneumoniae* (case 17) はいずれも消失し、気管支拡張症の *E. coli* (case 16) は残存した。また、尿由来の *E. coli* (case 21, 22) は2株とも消失した。副作用は、不眠、発疹、悪心・嘔吐が各1例みられ、副作用発現率は13.6%であった。不眠、発疹例については継続投与し、不眠は無処置にて、発疹は抗ヒスタミン剤投与により消失した。また、悪心・嘔吐は投与中止により消失した。臨床検査値異常変動はS-GOT・S-GPT・ γ -GTP、S-GOT、S-GOT・S-GPTの上昇が1例ずつ、計3例にみられた。いずれの例も投与終了後速やかに改善した。

III. 考 察

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬であるNM441は経口用のプロドラッグ型の薬剤で、その活性本体であるNM394は広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有している。しかも、殺菌的作用で、長い post-antibiotic effect (PAE) 作用をもつなどの特徴がある¹⁻³⁾。また、ヒトに経口投与したときの体内動態も満足すべきものであり、臨床応用したときの有用性が期待できる薬剤といえる³⁾。

そこで、我々はNM394の臨床分離株に対する抗菌力を測定し、同時に測定した既存のOFLX, CPFX, TFLXの抗菌力と比較した。同時に、内科領域の感染症、特に呼吸器感染症に対してNM441を臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。

NM394の抗菌力は、*S. aureus* に対してMIC₉₀が1.56 μ g/mlと比較的優れていたが、MRSAではMIC₅₀が50 μ g/mlと劣っていた。また、*E. faecalis* に対してMIC₅₀は0.78 μ g/mlであったが、MIC₉₀は50 μ g/mlと

耐性株が多かった。これらのグラム陽性球菌に対する抗菌力はTFLXよりやや劣るものの、OFLX, CPFXとはほぼ同等のものであった。一方、グラム陰性桿菌に対しては非常に優れた抗菌力が認められ、*P. aeruginosa* 以外の腸内細菌群にはMIC₉₀が \leq 0.05~0.20 μ g/mlと、対照薬よりも1~2管優れたものであった。特にセフェム系抗菌薬に耐性株の多い *C. freundii* に対しても *E. coli* と同じ抗菌力があることは特記するに値する。また、*P. aeruginosa* に対してもMIC₉₀が1.56 μ g/mlと優れた抗菌力であった。これらの成績は他施設での成績とほぼ同等のものであった¹⁾。我々の測定できなかった菌種の中で、呼吸器感染症の主な起炎菌となる *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* に対するNM394のMIC₉₀はそれぞれ0.05, 0.78, 0.20 μ g/mlと優れているが、ニューキノロン耐性株の存在が注目されている *S. pneumoniae* ではMIC₅₀が0.78 μ g/ml, MIC₉₀が3.13 μ g/mlと他菌種に比して劣っており、対照薬、特にTFLXと比較しても劣っていた。腸管感染症の原因菌である *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* に対してはMIC₉₀が0.05, 0.10 μ g/mlと非常に優れた抗菌力を持っているが、*Serratia marcescens* では6.25 μ g/ml、最近増加傾向にある *Stenotrophomonas maltophilia* に対するMIC₉₀が12.5 μ g/mlとやや物足りない数値である³⁾。

健康成人がNM441の200mgを1回服用した時の血中NM394濃度はC_{max} 1.1 μ g/ml, T_{1/2} 約9時間であり、その抗菌力からみて十分に有効な濃度が維持されると考えられる³⁾。しかし、血中濃度は食事や牛乳によって低下する傾向にあり、制酸剤の影響を特に受けやすいことに注意する必要がある³⁾。また、24時間尿中排泄率は約36%であるが、腎機能障害の程度に従って排泄が遅延することは、この種の薬剤に共通したものである³⁾。

NM441を臨床応用したときの我々の成績では、呼吸器感染症が90%、そのうち肺炎が83%、尿路感染症が100%、全体で90.9%と優れた有効率であった。しかし、副作用が不眠、発疹、悪心・嘔吐各1例と、症状は軽かったものの出現頻度は13.6%とやや高率であった。臨床検査値異常もトランスアミナーゼ上昇が3例に認められた。全国集計の内科領域でのNM441の有効率は呼吸器感染症85.2%、尿路感染症84.2%、感染性腸炎97.9%となっており、我々の成績と類似したものであった³⁾。分離菌別臨床効果では *H. influenzae* 100%、*S. pneumoniae* 78.6%、*P. aeruginosa* 66.7%の有効率となっており、分離菌消失率もそれぞれ95.8, 84.6, 50.0%で、抗菌力をよく反映しているといえる³⁾。

本剤の副作用として、NM441使用症例2024例の集計による出現率は3.5%で、我々の13.6%に比べると低率であった。その主なものはやはり消化器症状で、アレルギー症状の出現率は0.6%となっている。また、臨床検査値異常の発現率は4.7%と、これも我々のところより

低値であった。しかし、トランスアミナーゼの上昇のほかに好酸球増多も1.4%あり、NM441投与に際しては注意してみていく必要がある³⁾。

以上の成績から、NM441は内科領域の感染症に対して有用な薬剤であるといえる。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 3) 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

Bacteriological and clinical studies on NM441

Yoshiro Sawae¹⁾, Kaoru Okada¹⁾, Nobuyuki Shimono¹⁾, Hiroyasu Misumi¹⁾, Katsuhiko Eguchi¹⁾,
Daisuke Takeda¹⁾, Yoshiyuki Niho¹⁾, Takatoshi Inoue²⁾, Ikuo Sumida²⁾, Kiyoshi Ninomiya³⁾,
Toshiyuki Ishimaru⁴⁾ and Koji Takaki⁵⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyusyu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Karatsu Red Cross Hospital

³⁾Department of Respiratory Diseases, National Fukuoka-higashi Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Fukuoka Teishin Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Sawara Hospital

We performed bacteriological and clinical studies on NM441, a new quinolone antibiotic, with the following results.

The antibacterial activities of NM394 against clinical isolates (10 species, 242 strains) were compared with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and tosufloxacin (TFLX). The MIC₉₀s of NM394 against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* were 1.56, >100, 50, ≤0.05, ≤0.05, ≤0.05, 0.10, 0.10, 0.10, 0.20 and 1.56 μg/ml, respectively. The activities of NM394 against gram-positive bacteria were less potent than those of TFLX, but almost as potent as OFLX and CPFX. The activities against gram-negative bacteria were almost as potent as those of CPFX, and more potent than those of OFLX and TFLX. In particular, NM394 showed a high antibacterial activity against *P. aeruginosa*.

NM441 was administered to a total of 22 patients, 20 cases with respiratory tract infections and 2 urinary tract infections, at a daily dose of 200~400mg for 2~21days. Clinical response was excellent in 5 cases, good in 15 and fair in 2. Side effects were observed in a total of 3 cases (13.6%), insomnia in 1, nausea • vomiting in 1 and rash in 1. Abnormal laboratory findings were observed in a total of 3 cases (13.6%), elevations of S-GOT • S-GPT • γ-GTP, S-GOT and S-GOT • S-GPT each in 1 case.