

NM441 の細菌性呼吸器感染症に対する効果

力富 直人¹⁾・光嶋 博昭¹⁾・田尾 操¹⁾・永武 毅¹⁾宍戸 春美²⁾・片山 弘文²⁾・高橋 淳³⁾¹⁾長崎大学熱帯医学研究所内科*, ²⁾国立療養所東京病院呼吸器科, ³⁾野母崎町立病院内科

新しいキノロン薬である NM394 の *in vitro* 抗菌力を他のニューキノロン薬である ofloxacin (OFLX), tosufloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin, fleroxacin と比較した。呼吸器病原菌である *Staphylococcus aureus* (45 株), *Streptococcus pneumoniae* (43 株), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (43 株), *Haemophilus influenzae* (44 株), *Pseudomonas aeruginosa* (46 株) について行った。MIC₅₀ と MIC₈₀ でみると, *S. aureus* (3.13 μ g/ml, 50 μ g/ml), *S. pneumoniae* (1.56 μ g/ml, 3.13 μ g/ml), *M. catarrhalis* (0.1 μ g/ml, 0.1 μ g/ml), *H. influenzae* (0.025 μ g/ml, 0.025 μ g/ml), *P. aeruginosa* (0.39 μ g/ml, 1.56 μ g/ml) であった。*P. aeruginosa* では最も優れた抗菌力を示したが, その他の菌種では OFLX に近い抗菌力を示した。

NM394 のプロドラッグである NM441 を 3 人の患者にそれぞれ 1 回 100mg, 200mg, 300mg, 1 日 2 回内服させて血清中濃度と喀痰中濃度を経時的に測定したところ, 血清中濃度のピーク値はそれぞれ 0.14 μ g/ml, 1.25 μ g/ml, 1.65 μ g/ml で, 喀痰中の濃度は 0.36 μ g/ml, 0.27 μ g/ml, 0.11 μ g/ml であり, 血清中濃度に依存した喀痰への移行ではなかった。

細菌性呼吸器感染症に対する実際の臨床効果は 87.5% に認められ, 細菌学的効果は *in vitro* 抗菌力と本剤の体液中濃度を反映して, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. catarrhalis* はすべて消失, *S. aureus* や *P. aeruginosa* ではいずれも 2 株中 1 株の消失であった。本剤に起因する副作用や臨床検査値異常は認められず, 細菌性呼吸器感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

Key words: NM441, ニューキノロン薬, 呼吸器感染症, 血清中濃度, 喀痰中濃度

NM441 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の化学構造を有している¹⁾。NM441 は経口的に小腸上部から吸収されて, 抗菌活性本体の NM394 として体内に分布する²⁾。NM394 の抗菌力は, 呼吸器病原菌として重要な *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌に極めて強い抗菌力を示し, また *Staphylococcus aureus* や *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌にも抗菌力を有する³⁻⁵⁾。本剤の特徴を実際の臨床の場において検討するため, 呼吸器感染症患者より分離された菌株への *in vitro* 抗菌力, また実際の患者に投与したときの体内動態, さらに呼吸器感染症および尿路感染症に使用して臨床効果を検討した。

I 方 法

1. 臨床分離呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

1991 年から 1992 年にかけて, 呼吸器感染症患者から分離された病原菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力を, 寒天平板希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC: minimum inhibitory concentration) として測定した。5% 兔血液を含む Mueller-Hinton broth にて一晩培養した菌液を 10⁶/ml に調整し, そのうち 10⁴ 個を抗菌薬を含有した 5% 兔血液 Mueller-Hinton 培地に接種した。

抗菌薬の濃度は 100 μ g/ml からの 2 段階希釈とした。18 時間培養後に肉眼的に菌の発育がみられない最も低い濃度を MIC とした。対照キノロン薬として, ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), fleroxacin (FLRX) を選び同様に測定した。

2. NM441 の体内動態

患者に説明同意を得た上で, 実際に NM441 を投与して患者の血清中および喀痰中の NM394 の濃度を生物学的検定法により測定した。すなわち 3 人の患者の呼吸器感染症増悪時に 1 回 100~300mg の NM441 を 1 日 2 回投与して, 経時的に採取した血液と喀痰を試料とした。血液は採取後速やかに血清に分離して, 喀痰とともに -20°C に保存した。標準曲線作成にあたっては, NM394 は標準血清 (Consera[®], 日水) にて希釈した。検定菌は *Escherichia coli* Kp 株および NIHJ 株を使用し, 薄層カップ法にて阻止円を計測した。すなわち *E. coli* Kp 株あるいは NIHJ 株を約 10⁶/ml 濃度に調整した Mueller-Hinton 培地に 200 μ l のホールを 2 個有するプレートを置き, そこに上記標準濃度の NM394 および血清または喀痰の試料を置いて 18 時間培養して阻止円を計測した。

3. NM441 の臨床的有用性

患者に説明同意を得た上で、呼吸器感染症 16 例と急性腎盂腎炎 1 例に NM441 を 1 回 100mg, 200mg または 300mg, 1 日 2 回を 5~14 日間使用して、細菌学的効果、臨床効果また安全性を検討した。

呼吸器感染症の臨床効果の判定は当科の基準に従った⁶⁾。

II. 結 果

1. *in vitro* 抗菌力

1991 年から 1992 年にかけて、呼吸器感染症患者から分離された *S. aureus* 45 株, *S. pneumoniae* 43 株, *M. catarrhalis* 43 株, *H. influenzae* 44 株, *P. aeruginosa* 46 株について MIC を測定した。

1) *S. aureus*

S. aureus 45 株に対する抗菌力 (Table 1) は OFLX とほぼ同じで、ピーク値を $0.39\mu\text{g/ml}$ に持ち、抗菌力の範囲は $\leq 0.10 \sim > 100\mu\text{g/ml}$ と広範囲に分布していた (MIC₅₀: $3.13\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀: $50\mu\text{g/ml}$)。メチシリン耐性株に対する抗菌力は弱く、メチシリン耐性株 21 株中 16 株が $\geq 6.25\mu\text{g/ml}$ で、またこの中で 9 株が $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。 $\geq 100\mu\text{g/ml}$ のメチシリン高度耐性株は他の TFLX, CPFX にもみられたが、OFLX や SPFX では $50\mu\text{g/ml}$ が最も高い MIC 値であった。経口ペニシリンである amoxicillin (AMPC) も MIC₅₀ が $12.5\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ が $100\mu\text{g/ml}$ と高い値であった。

2) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 43 株に対する各種薬剤間の抗菌力を比較したのが Table 2 である。NM394 は MIC が

$0.10 \sim 6.25\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、ピーク値は $0.78\mu\text{g/ml}$ に存在する。他のニューキノロン薬と比較すると、FLRX より 2 管優れており、OFLX よりも 1 管だけ良く、CPFX とほぼ同等であったが、TFLX よりも 3 管抗菌力は低い。AMPC 耐性 (この場合 $\geq 0.39\mu\text{g/ml}$) とニューキノロン薬の抗菌力は、特に相関はなかった。

3) *M. catarrhalis*

M. catarrhalis 43 株に対する抗菌力 (Table 3) は 1 株が $0.78\mu\text{g/ml}$ である以外、残り 42 株は $0.05 \sim 0.20\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布して良好な抗菌力を示した。この抗菌力は FLRX より 1 管ほど優れていて、OFLX とほぼ同等だが、TFLX や SPFX に比べて 3 管ほど、CPFX に比べて 1 管程度抗菌力が低かった。NM394 に $0.78\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株は、その他のニューキノロン薬に最も高い MIC 値を共通に示したが、この株は AMPC には $0.78\mu\text{g/ml}$ と良い感受性を示した。ただし、この株の第 2, 3 世代セフェムへの感受性は悪く、それぞれの MIC 値は cefotiam $3.13\mu\text{g/ml}$, cefotaxime $3.13\mu\text{g/ml}$, cefixime $50\mu\text{g/ml}$ であった。

4) *H. influenzae*

H. influenzae 44 株に対する MIC (Table 4) をみると、NM394 はすべて $\leq 0.003 \sim 0.39\mu\text{g/ml}$ に分布しており、大変優れた抗菌力を示した。ニューキノロン薬間の比較では OFLX とほぼ同等で、TFLX や SPFX に比べると 2 管ほど低い抗菌力を示した。本菌は 20% 以上が β -ラクタマーゼ産生菌であり、経口ペニシリンの AMPC や経口のセフェム剤である cefaclor (CCL) は MIC の範囲が広く、AMPC で $0.006 \sim 25\mu\text{g/ml}$, CCL で ≤ 0.003

Table 1. Antibacterial activity of NM394 and other drugs against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (45 strains)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
NM394	$\leq 0.1 \sim > 100$	3.13	50	>100
ofloxacin	0.2 ~ 50	3.13	25	25
tosufloxacin	$\leq 0.1 \sim > 100$	1.56	>100	>100
ciprofloxacin	0.2 ~ >100	3.13	50	>100
sparfloxacin	$\leq 0.1 \sim 50$	1.56	12.5	25
amoxicillin	0.39 ~ >100	12.5	100	>100
methicillin	1.56 ~ >100	6.25	>100	>100

Table 2. Antibacterial activity of NM394 and other drugs against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (43 strains)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
NM394	0.1 ~ 6.25	1.56	3.13	6.25
ofloxacin	0.2 ~ 6.25	1.56	1.56	3.13
tosufloxacin	0.05 ~ 0.78	0.1	0.2	0.2
ciprofloxacin	0.2 ~ 12.5	1.56	3.13	3.13
sparfloxacin	0.05 ~ 1.56	0.1	0.2	0.39
fleroxacin	0.78 ~ 50	6.25	25	25
amoxicillin	$\leq 0.006 \sim 1.56$	0.013	0.05	0.39
cefaclor	0.05 ~ >100	0.2	0.78	12.5

～25 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布して、MIC₈₀はAMPCで6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CCLでも6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 46株に対する抗菌力 (Table 5) は <0.10～>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布するが、43株(93%)が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布する。残りの3株(7%)がMIC値50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。本剤を他のニューキノロン薬と比較すると、OFLXに比べ3管、CPFX、SPFXおよびTFLXに比べ2管抗菌力が優れていることがわかる。NM394は他のceftazidime(CAZ)やimipenem(IPM)と比べても耐性菌の頻度が低く、CAZのMIC₅₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₈₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、IPMのMIC₅₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₈₀は25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. NM441投与後の血清中と喀痰中への移行

呼吸器感染症患者3例にNM441を投与してNM394の血清中濃度と喀痰中濃度を経時的に測定した (Table 6)。

1) 症例3

70歳の慢性気管支炎患者の *M. catarrhalis* と *P. aeruginosa* による感染増悪時にNM441を1回200mg、1日2回投与してNM394の血清中濃度と喀痰中濃度を測定した (Fig. 1)。朝食後に1回200mgを投与した際に投与前、服用後1時間、2時間、3時間、4時間、6時間の血液を採取し、また投与開始日と翌日、翌々日の喀痰を採取してNM394の血清中濃度および喀痰中濃度を測定した。血清中濃度のピーク値は2時間後の1.25 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後でも0.72 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示していた。投与後2日までに採取した7つの喀痰の薬剤濃度を測定したところ0.14～0.27 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、喀痰中のピーク濃度に対する血清中のピーク濃度の比は0.22 (22%)であった。*P. aeruginosa* と *M. catarrhalis* は上記量の投与により喀痰中より消失して、臨床症状も軽快した。

2) 症例5

基礎疾患にシェーグレン症候群を有する患者に起きた

Table 3. Antibacterial activity of NM394 and other drugs against clinical isolates of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (43 strains)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
NM394	0.05 ~ 0.78	0.1	0.1	0.1
ofloxacin	0.05 ~ 0.39	0.1	0.1	0.1
tosufloxacin	≤0.006~ 0.1	0.025	0.025	0.025
ciprofloxacin	0.025~ 0.78	0.05	0.05	0.1
sparfloxacin	≤0.006~ 0.1	0.013	0.025	0.025
floxacin	0.1 ~ 3.13	0.2	0.2	0.39
amoxicillin	0.1 ~ 50	6.25	12.5	25
cefaclor	0.2 ~ 25	1.56	6.25	12.5

Table 4. Antibacterial activity of NM394 and other drugs against clinical isolates of *Haemophilus influenzae* (44 strains)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
NM394	≤0.003~ 0.39	0.025	0.025	0.025
ofloxacin	≤0.003~ 0.39	0.025	0.025	0.05
tosufloxacin	≤0.003~ 0.025	≤0.003	0.006	0.006
sparfloxacin	≤0.003~ 0.1	0.006	0.013	0.013
amoxicillin	0.006~ 25	0.78	6.25	12.5
cefaclor	≤0.003~ 25	1.56	6.25	12.5

Table 5. Antibacterial activity of NM394 and other drugs against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (46 strains)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
NM394	<0.1 ~ >100	0.39	1.56	3.13
ofloxacin	0.39 ~ >100	3.13	12.5	12.5
tosufloxacin	<0.1 ~ >100	1.56	12.5	25
ciprofloxacin	0.2 ~ 50	1.56	3.13	6.25
sparfloxacin	0.39 ~ 100	3.13	12.5	25
ceftazidime	0.39 ~ >100	3.13	12.5	50
imipenem	0.39 ~ >100	3.13	25	100

急性気管支炎に対して NM441 を 1 回 100mg 1 日 2 回投与して NM394 の喀痰中濃度を経時的に測定した (Fig. 2)。投与後 4 日までの喀痰に含まれる濃度は 8 検体中 3 検体が測定感度 (0.017 μ g/ml) 以下であった。その他の 5 検体は 0.13~0.36 μ g/ml の間に分布していた。*S. aureus* は消失せず、患者の症状の改善はわずかにとどまった。

3) 症例 16

肺癌患者におきた慢性気管支炎の感染増悪時に最初 NM441 を 100mg 1 回投与して NM394 の血清中濃度を測定し、その後 1 回 300mg 1 日 2 回投与して (7 日間) 血清中濃度と喀痰中濃度を測定した (Fig. 3-a, b)。初回

に 100mg を投与したときの血清中濃度は、投与後 30 分で 0.056 μ g/ml, 1 時間で 0.14 μ g/ml, 2 時間で 0.08 μ g/ml であった。その後 1 回 300mg を 1 日 2 回投与して、6 日後の早朝薬剤服用前から服用後 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 9 時間に採血して濃度を測定すると、服用前の薬剤濃度は 0.34 μ g/ml で、最高血清中濃度は 1.65 μ g/ml であった。この間の喀痰の濃度をそれぞれ毎日の蓄痰した材料から測定すると、最初の 2 日間は測定感度 (0.017 μ g/ml) 以下であったが、その後は 0.05~0.11 μ g/ml の範囲に分布した。最高血清中濃度に対する最高喀痰中濃度の割合は 6.7% であった。

Table 6. Maximum antibiotic concentrations of NM394 in the sera and sputa

Case no.	Diagnosis	Dose (mg \times times/day)	Sputum (A)	Serum (B)	A/B (%)
3	chronic bronchitis	200 \times 2/7	0.27	1.25	22
5	acute bronchitis	100 \times 2/5	0.36	not done	—
16	chronic bronchitis	300 \times 2/7	0.11	1.65	6.7

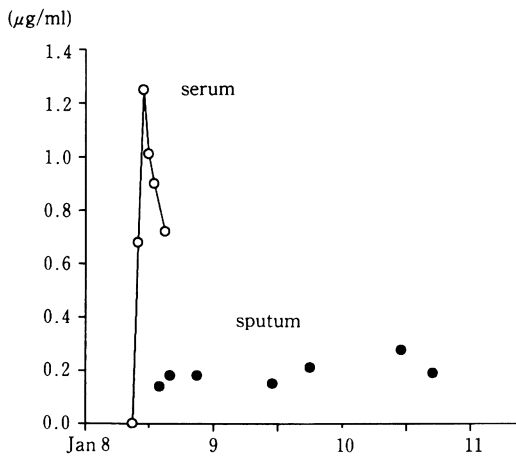


Fig. 1. Serum and sputum concentrations of NM394
Chronic bronchitis, F, 55kg
NM441 200mg \times 2/7 days

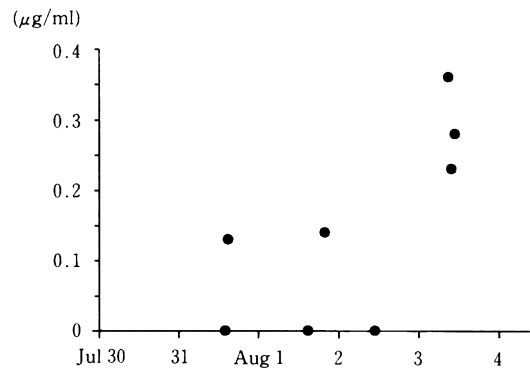


Fig. 2. Sputum concentrations of NM394
Acute bronchitis, F, 61kg
NM441 100mg \times 2/5 days

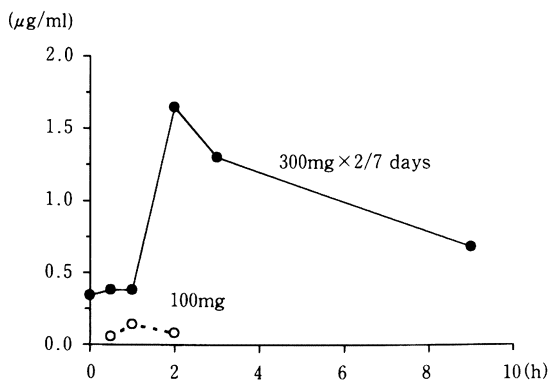


Fig. 3-a. Serum concentrations of NM394
Chronic bronchitis, M, 54kg

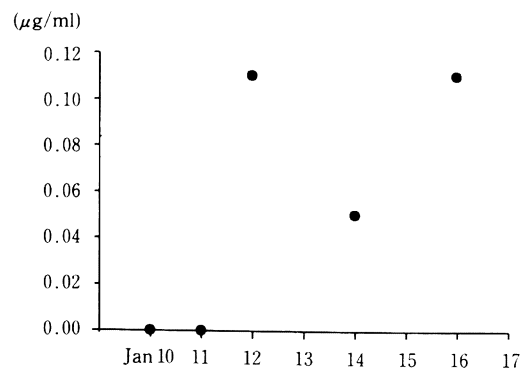


Fig. 3-b. Sputum concentrations of NM394

3. NM441の臨床的有用性

1) 呼吸器感染症

呼吸器感染症 16 例に対し、本剤の 100mg を 1 日 2 回 (5 日間), 200mg を 1 日 2 回 (7~14 日間), 300mg を 1 日 2 回 (7~10 日間) 投与した (Table 7)。14 例

(87.5%) に臨床効果を認めた。起炎菌が判明したのは 10 例 (62.5%) で、細菌学的効果は *S. aureus* 1/2, *S. pneumoniae* 1/1, *M. catarrhalis* 4/4, *H. influenzae* 2/2, *P. aeruginosa* 1/2, *Enterobacter cloacae* 0/1 という結果であった (Table 8)。ただし、*E. cloacae* の症例では、

Table 7. Results of NM441 treatment

Case no.	Name Sex Age	Diagnosis Underlying disease	Causative organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose (mg \times times/day)	Clinical effect
1	KM F 51	bronchiectasis ATL	<i>M(B). catarrhalis</i> $6 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)		200 \times 2/7	good
2	MY M 76	chronic bronchitis old pulmonary tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i> 3+ ↓ (-)		200 \times 2/9	good
3	TH F 70	chronic bronchitis	<i>M(B). catarrhalis</i> $4 \times 10^8/\text{ml}$ <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)		200 \times 2/7	good
4	NK F 48	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ <i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$		200 \times 2/14	good
5	UK F 51	acute bronchitis Sjögren syndrome	<i>S. aureus</i> + ↓ <i>S. aureus</i> $3 \times 10^5/\text{ml}$		100 \times 2/5	fair
6	HK F 70	chronic bronchitis	<i>M(B). catarrhalis</i> $2 \times 10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.025	200 \times 2/7	good
7	HK M 68	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ ↓ (-)	0.006	200 \times 2/7	good
8	YK M 73	chronic bronchitis	unknown		200 \times 2/7	good
9	KH M 39	bronchiectasis kartagener syndrome	<i>H. influenzae</i> $8 \times 10^8/\text{ml}$ <i>M(B). catarrhalis</i> $10^8/\text{ml}$ ↓ (-)	0.013 0.05	200 \times 2/7	excellent
10	MS F 66	bronchiectasis	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^8/\text{ml}$ ↓ (-)		300 \times 2/7	good
11	MT F 64	pneumonia old pulmonary tuberculosis respiratory failure, heart failure	<i>E. cloacae</i> 3+ ↓ <i>E. cloacae</i> 3+	0.2 0.2	300 \times 2/10	good
12	MH M 72	chronic bronchitis bronchial asthma	unknown		300 \times 2/7	good
13	KY M 64	chronic bronchitis chronic sinusitis bronchial asthma	unknown		200 \times 2/7	good
14	HK M 74	bronchiectasis	unknown		200 \times 2/7	poor
15	NK M 43	acute bronchitis fatty liver	unknown		200 \times 2/7	good
16	MR M 71	chronic bronchitis lung cancer (post ope)	unknown		100 mg (1 dose) ↓ 300 \times 2/7	good
17	TM M 83	acute pyelonephritis old pulmonary tuberculosis chronic respiratory failure	<i>Pseudomonas</i> sp. $10^8/\text{ml}$ <i>E. cloacae</i> $10^8/\text{ml}$ ↓ (-)		100 \times 2/5	good

ATL. adult T cell leukemia

Table 8. Bacteriological effect of NM441 on respiratory infections

<i>Staphylococcus aureus</i>	1/2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/1
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	4/4
<i>Haemophilus influenzae</i>	2/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1/2
<i>Enterobacter cloacae</i>	0/1

Table 9. Clinical effect of NM441 on respiratory infections

chronic bronchitis	8/8
bronchiectasis	4/5
acute bronchitis	1/2
pneumonia	1/1

本剤は患者より分離された株に 0.20 μ g/ml と抗菌力が認められ、菌消失には至らなかったが、臨床症状は改善をみている。感受性を測定し得た症例 7, 9 の *H. influenzae* の MIC は 0.006 μ g/ml と 0.013 μ g/ml と非常に良く、また *M. catarrhalis* も症例 6 で MIC 0.025 μ g/ml, 症例 9 で 0.05 μ g/ml と優れた抗菌力を示した。

疾患別臨床効果を見ると (Table 9), 慢性気管支炎 8/8, 気管支拡張症 4/5, 急性気管支炎 1/2, 肺炎 1/1 で、気管支拡張症の 1 例と急性気管支炎の 1 例以外は良好な結果であった。

2) 尿路感染症

急性単純性腎盂腎炎の 1 例に本剤 100mg 1 日 2 回を 5 日間投与した結果、臨床症状の軽快とともに起炎菌である *Pseudomonas* sp. および *E. cloacae* は速やかに消失した。

また、副作用、臨床検査値に関しても特筆すべき反応および検査値の異常変動はみられなかった。

III. 考 察

NM441 は活性本体である NM394 のプロドラッグであり、経口にて吸収性を高めたものである²⁻⁴⁾。NM394 はキノロン骨格の 6 位に F を、また 7 位にピペラジニル基を、さらにキノリン環骨格の 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。6 位に F を有するニューキノロン薬としては、現在発売されているものだけでも norfloxacin, OFLX, levofloxacin, CPFIX などが存在する。これらのうち、OFLX や CPFIX, またその他のニューキノロン薬 TFLX, SPFX, FLRX を含めて *in vitro* 抗菌力を呼吸器感染症の起炎菌として重要な *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* で比較した。その結果、特に *P. aeruginosa* には他の薬剤に比べ優れた抗菌力を有していることが判明したが、その他の起炎菌では OFLX とほぼ同等であった。ニューキノロン薬の抗菌力の問題点として、*S. pneumoniae* があげられる。最近では *S. pneumoniae* に優れた抗菌力を有するグループ (temafloxacin, SPFX, TFLX) も現れたが⁶⁻⁸⁾、NM394 の抗菌力はこれらにやや劣る結果であった。PAE (post-antibiotic effect) は OFLX など

はじめとして広くニューキノロン薬にみられる現象であり^{9,10)}、最近の知見では AUC (area under the curve; 血中濃度時間曲線下面積)/MIC の比が大きいほど *in vivo* 効果に有利に働くことがヒトの肺炎で示されている¹¹⁾。本剤は内服時の血中半減期が長く約 8 時間であり、AUC も比較的大きい。ただし、本研究では対象が慢性の気管支病変を有する患者であったこと、また本剤は内服した場合の血清中濃度の高さや喀痰中への移行が、他のニューキノロン薬と比べて高くはなく^{6-8,12-16)} (ピーク血清中濃度に対する喀痰中のピーク濃度の比率は 6.7~22%)、慢性肺疾患患者の感染増悪時には AUC 効果は期待しにくいと思われる。

実際に呼吸器感染症に使用してみた結果は、ほぼ *in vitro* の抗菌力を反映したものであった。*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* については実際に使用した患者由来株の MIC は測定できなかったが、*H. influenzae* や *M. catarrhalis* については大変優れた抗菌力を示し、*M. catarrhalis* 4 株、*H. influenzae* 2 株はすべて消失し、*S. pneumoniae* 1 株も消失した。*P. aeruginosa* は 2 株中 1 株が消失しているが、これは本剤の抗菌力の強さをうかがわせるものであるといえる。ただし、*E. cloacae* の 1 例では MIC が 0.20 μ g/ml と抗菌力をある程度保持しているにもかかわらず、菌消失に至らなかったのは、本剤の喀痰移行が比較的低いことに起因するものと推測された。

ニューキノロン薬の中でも 7 位に遊離ピペラジニル基を有するものは、enoxacin にみられるごとく痙攣等の中枢神経副作用が懸念される¹⁷⁾。これは中枢神経伝達抑制物質の γ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体への結合阻害が強いことと関連があるとみられている。ただ、実際に phase II までの臨床治験における NM441 の総成績をみると、2024 症例に使用された結果は重篤な中枢神経病変は認めず、眩暈 5 例 (0.2%) 等が認められたのみであった⁴⁾。今回の我々の臨床治験にあたっては、本剤によると思われる副作用や臨床検査値異常などは認められず、細菌性呼吸器感染症における有用性が示唆された。特に *P. aeruginosa* 感染症では他剤よりも優れた抗菌力が治療に反映できると期待される。

文 献

- 1) 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
- 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) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 4) 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
- 5) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 6) 宇都宮嘉明, 他: 呼吸器感染症における temafloxacin の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 41(S-5): 444~457, 1993
- 7) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 苑田文成, 永武 毅, 田中宏史, 山内荘一郎: 呼吸器感染症における sparfloxacin の有用性。 *Chemotherapy* 39(S-4): 366~377, 1991
- 8) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における T-3262 (TFLX) の基礎的・臨床的研究—*Streptococcus pneumoniae* における有用性—。 *Chemotherapy* 36(S-9): 675~693, 1988
- 9) Craig W, Gudmundsson S: Postantibiotic effect. *In Antibiotic Laboratory Medicine* (Lorian V ed), p. 515~536, William and Wilkins, New York, 1986
- 10) 戸塚恭一: PAE—体内動態から—。 *化学療法の領域* 10: 53~58, 1995
- 11) Alan F, et al: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1073~1081, 1993
- 12) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。 *Chemotherapy* 32(S-1): 509~525, 1984
- 13) 宍戸春美, 他: 慢性呼吸器感染症における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行, ならびに臨床的有用性に関する研究。 *Chemotherapy* 33(S-7): 533~547, 1985
- 14) 真崎宏則, 他: Levofloxacin の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行率, および呼吸器感染症における臨床的有用性に関する研究。 *Chemotherapy* 40: 336~347, 1992
- 15) 大石和徳, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 苑田文成: 呼吸器感染症における fleroxacin の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 38(S-2): 437~445, 1990
- 16) 力富直人, 松本慶蔵: ニューキノロン薬の drug position. キノロン系薬剤の使い方 (島田甚五郎編), p. 287~300, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1989
- 17) 堀 誠治, 島田甚五郎: キノロン薬の安全性—その他基礎と臨床—。 キノロン系薬剤の使い方 (島田甚五郎編), p. 37~53, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993

Efficacy of NM441 in bacterial respiratory tract infections

Naoto Rikitomi¹⁾, Hiroaki Mitsushima¹⁾, Misao Tao¹⁾, Tsuyoshi Nagatake¹⁾,
Harumi Shishido²⁾, Hirofumi Katayama²⁾ and Atsushi Takahashi³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

²⁾Tokyo National Hospital

³⁾Nobozaki Town Hospital

We compared the *in vitro* antimicrobial activity of NM394, a new quinolone antibiotic, with those of other new quinolones, ofloxacin (OFLX), tosufloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin and fleroxacin. MIC₅₀s and MIC₈₀s of NM394 against respiratory pathogenic bacteria were 3.13 µg/ml and 50 µg/ml against *Staphylococcus aureus* (45 strains), 1.56 µg/ml and 3.13 µg/ml against *Streptococcus pneumoniae* (43 strains), 0.1 µg/ml and 0.1 µg/ml against *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (43 strains), 0.025 µg/ml and 0.025 µg/ml against *Haemophilus influenzae* (44 strains), and 0.39 µg/ml and 1.56 µg/ml against *Pseudomonas aeruginosa* (46 strains). The antibacterial activity of NM394 was superior to those of other drugs against *P. aeruginosa*, but that of NM394 was similar to that of OFLX against the other bacteria.

NM441, a prodrug of NM394, was administered to 3 patients with respiratory tract infections each at a dose of 100mg, 200mg or 300mg twice a day, and the serum and sputum concentrations of NM394 were measured. The maximal serum levels of NM394 were 0.14 µg/ml, 1.25 µg/ml and 1.65 µg/ml, and the maximal sputum levels were 0.36 µg/ml, 0.27 µg/ml and 0.11 µg/ml, respectively. Thus, the penetration of NM441 into sputum was not dependent on the serum concentration.

NM441 was administered to 16 patients with respiratory tract infections, and its clinical efficacy was investigated. The clinical efficacy rate was 87.5%. In bacteriological efficacy, which reflects the *in vitro* antibacterial activity and the sputum concentration, all of *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* were eradicated, while the eradication rate of *S. aureus* and *P. aeruginosa* was 50%.

No side effect nor abnormal laboratory finding caused by NM441 was observed.

From these results, we conclude that NM441 is a useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infections.