

## ニューキノロン系抗菌薬 NM441 の基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討

那須 勝<sup>1)</sup>・山崎 透<sup>1)</sup>・平松 和史<sup>1)</sup>・一宮 朋来<sup>1)</sup>・時松 一成<sup>1)</sup>・河野 宏<sup>1)</sup>  
橋本 敦郎<sup>1)</sup>・後藤陽一郎<sup>1)</sup>・立川 良昭<sup>2)</sup>・中野 忠男<sup>2)</sup>・菅原 弘一<sup>2)</sup>・伊東 盛夫<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>大分医科大学第二内科\*, <sup>2)</sup>大分医科大学附属病院検査部

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬 NM441 について臨床分離株に対する抗菌力の測定, ヒトへ投与した場合の血清中濃度, 喀痰中移行濃度の測定および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い, 以下の結果を得た。

1) 抗菌力: 臨床材料から分離した 18 菌種 741 株について, 日本化学療法学会規定の方法により, NM441 の活性本体である NM394 の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, ofloxacin (OFLX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX) の抗菌力と比較した。NM394 は TFLX に劣るが, OFLX と同等以上, LFLX よりも優れていた。

2) 血清中および喀痰中移行濃度: 慢性呼吸器疾患の二次感染例に NM441 1 日量 400mg を 2 回に分けて 7 日間経口投与し, NM394 の血清中および喀痰中濃度を測定した。最高濃度は各々 1.12, 0.35 μg/ml であった。

3) 臨床成績: 呼吸器感染症 3 例を対象に NM441 1 日量 400mg を 2 回に分けて 7 日間または 11 日間経口投与した。臨床効果は「有効」2 例, 「やや有効」1 例であった。本薬投与による自・他覚的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。

**Key words:** NM441, NM394, 抗菌力, 喀痰中移行濃度, 呼吸器感染症

NM441 は日本新薬株式会社中央研究所で新しく合成されたプロドラッグ型の経口用キノロン系合成抗菌薬である。本薬はキノロン環骨格の 1 位と 2 位を, S を介して 4 員環構造にし, 抗菌力を高め, さらに 7 位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基 (DMDO 基) を結合し, 吸収性を高めた新しい化合物である。本薬は経口投与後上部消化管より吸収され, DMDO 基が離脱した活性本体 NM394 として抗菌活性を示す<sup>1)</sup>。

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示す<sup>2,3)</sup>。特に緑膿菌, その他グラム陰性菌に対する抗菌力に優れ, 速やかな殺菌作用を示し, subMIC においても優れた殺菌力を有している<sup>4)</sup>。また一般毒性試験, 一般薬理試験, その他の前臨床試験および臨床第 I 相試験<sup>5)</sup> による成績では, 安全性に特に問題はなく, 我が国において全国施設における臨床試験が実施された<sup>4)</sup>。

今回私たちは, NM394 およびそのプロドラッグ型の NM441 を入手する機会を得たので, NM394 の臨床分離株に対する抗菌力を, 既存のキノロン系抗菌薬と比較した。さらに呼吸器感染症患者に NM441 を経口投与した場合の臨床効果, および NM394 の血清中濃度と喀痰中への移行濃度を検討したので考察を加えて報告する。なお, NM441 投与量は活性本体相当量として示した。

## I 材料ならびに方法

### 1. 臨床分離株に対する抗菌力

大分医科大学附属病院において, 1991 年から 1992 年の臨床材料から分離された 18 菌種, 741 株について日本化学療法学会規定の方法<sup>6)</sup> により最小発育阻止濃度

(MIC) を測定した。使用した菌株および薬剤は次のとおりである。

#### 1) 使用菌株

##### グラム陽性球菌

Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 50 株

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 47 株

*Streptococcus pneumoniae* 37 株

*Enterococcus faecalis* 37 株

##### グラム陰性球菌

*Moraxella* (subgenus *Branhamella*) *catarrhalis* 49 株

##### グラム陰性桿菌

*Haemophilus influenzae* 52 株

*Escherichia coli* 53 株

*Citrobacter freundii* 25 株

*Klebsiella pneumoniae* 34 株

*Enterobacter cloacae* 51 株

*Enterobacter aerogenes* 35 株

*Serratia marcescens* 52 株

*Proteus mirabilis* 23 株

*Proteus vulgaris* 21 株

*Morganella morganii* 25 株

##### ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

*Pseudomonas aeruginosa* 58 株

*Stenotrophomonas maltophilia* 45株

*Acinetobacter calcoaceticus* 22株

嫌気性菌

*Bacteroides fragilis* 25株

## 2) 使用薬剤

NM394 (日本新薬株式会社提供)

ofloxacin (OFLX, 第一製薬株式会社提供)

lomefloxacin (LFLX, 北陸製薬株式会社提供)

tosufloxacin (TFLX, 富山化学株式会社提供)

## 2. 喀痰中への移行濃度

1993年6月に当科に入院しており、他の抗菌薬の併用がなされていない特発性間質性肺炎の二次感染例で同意の得られた後記症例 No. 2 (61歳, 60kg, 男)にNM441 1日量400mgを2回に分けて7日間経口投与し、NM394の血清中濃度、喀痰中移行濃度について検討した。喀痰の採取は投与開始2, 3, 4, 6, 7日目に実施した。濃度測定はHPLC法<sup>5)</sup>で行った。

## 3. 臨床的検討

### 1) 対象症例

NM441を使用した症例は、1992年12月から1993年8月までに当科に入院あるいは受診した呼吸器感染症症例で、同意の得られた症例に限定した。疾患の内訳は他の抗菌薬が投与されていない気管支拡張症の感染例2例、特発性間質性肺炎の二次感染1例であった。性別は全例男性で、年齢は48, 48, 61歳であった。

### 2) 投与量, 投与方法, 投与期間

投与量は1日400mgとし、朝・夕食後の2回に分けて経口投与した。なお、本薬投与前にキノロン系抗菌薬に対してアレルギーの既往歴のないことを確認した。投与期間は7日間または11日間で、総投与量は2.8gあるいは4.4gであった。

### 3) 効果判定

臨床効果の判定は、喀痰の性状、量の推移、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球数(好中球%), CRP, 赤沈値などの炎症所見、胸部X線所見、喀痰中分離菌の消長などを総合的に判断し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定し、判定が困難な場合は「判定不能」とした。

細菌学的効果は喀痰より分離された菌の消長により、「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」の4段階で判定し、判定が困難な場合は「判定不能」とした。

### 4) 副作用

本薬投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対するNM441の活性本体NM394とOFLX, LFLX, TFLXのMIC値の分布をTable 1に示した。グラム陽性球菌のうちMSSAに対しては

TFLX, OFLXには劣るものの、MIC $\geq$ 100 $\mu$ g/mlの高度耐性株はみられなかった。MRSAに対する抗菌力はいずれの薬剤も弱く、MIC $\geq$ 6.25 $\mu$ g/mlの耐性株の占める割合はTFLXが74.5%で、他の薬剤は87.2~89.4%であった。*S. pneumoniae*に対する抗菌力はTFLXには劣るものの、OFLX, LFLXより優れていた。*E. faecalis*に対するMIC値は全般に広く分布し、MIC<sub>50</sub>は1.56 $\mu$ g/mlであったが、MIC<sub>90</sub>は50 $\mu$ g/mlであった。また、グラム陰性球菌である*M. catarrhalis*に対する抗菌力はOFLXと同様の優れた抗菌力を示した。

グラム陰性桿菌のうち*H. influenzae*に対するMIC<sub>90</sub>はTFLXに1管劣るものの0.025 $\mu$ g/mlと優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*に対してはTFLXと同等以上の抗菌力を示し、MIC<sub>90</sub>は各々0.10, 3.13 $\mu$ g/mlであった。*E. coli*, *C. freundii*, *S. marcescens*に対してはTFLXに次ぐ優れた抗菌力を示した。*M. morgani*に対してはTFLX, OFLXより1管程度劣るものの、MIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu$ g/mlと良好な抗菌力を示し、MIC $\geq$ 100 $\mu$ g/mlの高度耐性株はみられなかった。また、他のグラム陰性桿菌についても他剤と同様良好な抗菌力を示した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌のうち*P. aeruginosa* 58株ではMIC分布は0.10~25 $\mu$ g/mlにあり、そのMIC<sub>50</sub>は0.78 $\mu$ g/ml, MIC<sub>80</sub>は1.56 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>は3.13 $\mu$ g/mlであった。MIC<sub>90</sub>はTFLXと同等であったが、NM394ではMIC $\geq$ 100 $\mu$ g/mlの高度耐性株は全く認められなかった。*S. maltophilia*, *A. calcoaceticus*に対してはLFLXと同等もしくは1管程度劣り、MIC<sub>90</sub>は各々12.5, 3.13 $\mu$ g/mlであった。

*B. fragilis*に対しては全般的に良好な抗菌力を示さなかった。

### 2. 喀痰中移行濃度

NM441 1日量400mgを2回に分けて7日間経口投与した症例のNM394血清中濃度および喀痰中濃度測定結果をFig. 1に示した。血清中濃度は最高値で1.12 $\mu$ g/ml, 喀痰中濃度は最高値で0.35 $\mu$ g/mlを示し、最高血清中濃度に対する最高喀痰中濃度比率は31.3%であった。

### 3. 呼吸器感染症における臨床成績

本薬を使用した3例の一覧表をTable 2に、使用前後の主な臨床検査値をTable 3に示した。

#### 1) 臨床効果および細菌学的効果

気管支拡張症の感染時の症例 No. 1は、咳嗽の軽減、喀痰量の減少などの臨床症状の改善および炎症所見の改善が得られ「やや有効」とした。なお、喀痰中より分離された*P. aeruginosa*, *Streptococcus* sp. は除菌できなかった。特発性間質性肺炎の二次感染症例 No. 2は起炎菌不明であったが、咳嗽の軽減、膿性痰から粘液性痰への改善、喀痰量の減少などの臨床症状の改善が得られ

Table 1. MIC distribution of NM394 and other new quinolones against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (50)	NM394	1.56 ~ 50	1.56	1.56	3.13
	ofloxacin	0.20 ~ 25	0.39	0.39	0.78
	lomefloxacin	0.78 ~ >100	1.56	1.56	1.56
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 6.25	0.05	0.05	0.05
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (47)	NM394	1.56 ~ >100	25	50	50
	ofloxacin	0.20 ~ 100	25	25	50
	lomefloxacin	0.78 ~ >100	100	>100	>100
	tosufloxacin	0.025 ~ 25	6.25	6.25	12.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (37)	NM394	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13
	lomefloxacin	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25	12.5
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i> (37)	NM394	0.78 ~ 100	1.56	50	50
	ofloxacin	0.78 ~ >100	3.13	100	100
	lomefloxacin	3.13 ~ >100	6.25	100	>100
	tosufloxacin	0.10 ~ 25	0.39	12.5	25
<i>Moraxella catarrhalis</i> (49)	NM394	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10	0.10
	ofloxacin	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10	0.10
	lomefloxacin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 0.025	$\leq 0.0125$	$\leq 0.0125$	$\leq 0.0125$
<i>Haemophilus influenzae</i> (52)	NM394	$\leq 0.0125$ ~ 0.10	0.025	0.025	0.025
	ofloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 0.10	0.025	0.025	0.025
	lomefloxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.10	0.10
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 0.025	$\leq 0.0125$	$\leq 0.0125$	$\leq 0.0125$
<i>Escherichia coli</i> (53)	NM394	$\leq 0.0125$ ~ 3.13	0.025	0.025	0.10
	ofloxacin	0.025 ~ 6.25	0.05	0.10	0.20
	lomefloxacin	0.10 ~ 12.5	0.39	0.39	0.78
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 3.13	$\leq 0.0125$	0.025	0.025
<i>Citrobacter freundii</i> (25)	NM394	0.025 ~ 3.13	0.39	0.39	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 12.5	0.20	0.39	6.25
	lomefloxacin	0.10 ~ 50	0.78	0.78	6.25
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 6.25	0.10	0.20	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (34)	NM394	$\leq 0.0125$ ~ 1.56	0.025	0.05	0.10
	ofloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 6.25	0.10	0.20	0.39
	lomefloxacin	0.025 ~ 6.25	0.39	0.39	1.56
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 0.78	0.025	0.05	0.10
<i>Enterobacter cloacae</i> (51)	NM394	$\leq 0.0125$ ~ 3.13	0.20	0.39	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 6.25	0.05	0.10	0.10
	lomefloxacin	0.10 ~ 6.25	0.39	0.39	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 3.13	$\leq 0.0125$	0.025	0.025
<i>Enterobacter aerogenes</i> (35)	NM394	0.20 ~ 12.5	1.56	3.13	3.13
	ofloxacin	0.05 ~ 50	0.20	6.25	12.5
	lomefloxacin	0.20 ~ 100	0.78	12.5	25
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 100	0.05	1.56	6.25
<i>Serratia marcescens</i> (52)	NM394	0.78 ~ 12.5	1.56	6.25	6.25
	ofloxacin	0.10 ~ 25	1.56	12.5	12.5
	lomefloxacin	0.39 ~ 50	3.13	25	25
	tosufloxacin	0.025 ~ 12.5	0.39	3.13	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> (23)	NM394	0.20 ~ 3.13	0.20	0.78	0.78
	ofloxacin	0.05 ~ 12.5	0.05	0.20	0.20
	lomefloxacin	0.39 ~ 25	0.39	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.05 ~ 1.56	0.05	0.10	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> (21)	NM394	0.05 ~ 0.78	0.20	0.20	0.39
	ofloxacin	0.025 ~ 0.39	0.10	0.10	0.10
	lomefloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.0125$ ~ 0.20	0.05	0.10	0.20
<i>Morganella morganii</i> (25)	NM394	0.20 ~ 50	0.20	0.39	1.56
	ofloxacin	0.05 ~ >100	0.10	0.20	0.78
	lomefloxacin	0.20 ~ >100	0.20	0.39	3.13
	tosufloxacin	0.025 ~ >100	0.05	0.20	0.78

Table 1. continued

Organisms (No. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>95</sub>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (58)	NM394	0.10 ~ 25	0.78	1.56	3.13
	ofloxacin	0.05 ~ >100	1.56	6.25	12.5
	lomefloxacin	0.78 ~ >100	3.13	6.25	25
	tosufloxacin	$\leq 0.0125 \sim >100$	0.39	0.78	3.13
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (45)	NM394	1.56 ~ 25	3.13	6.25	12.5
	ofloxacin	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13	6.25
	lomefloxacin	1.56 ~ 25	3.13	6.25	12.5
	tosufloxacin	0.05 ~ 3.13	0.39	0.39	0.78
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (22)	NM394	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13	3.13
	ofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.20	0.20
	lomefloxacin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56
	tosufloxacin	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	$\leq 0.0125$	0.025	0.025
<i>Bacteroides fragilis</i> (25)	NM394	3.13 ~ >100	12.5	25	>100
	ofloxacin	1.56 ~ 100	3.13	12.5	50
	lomefloxacin	6.25 ~ 100	12.5	50	100
	tosufloxacin	0.20 ~ 12.5	0.78	6.25	12.5

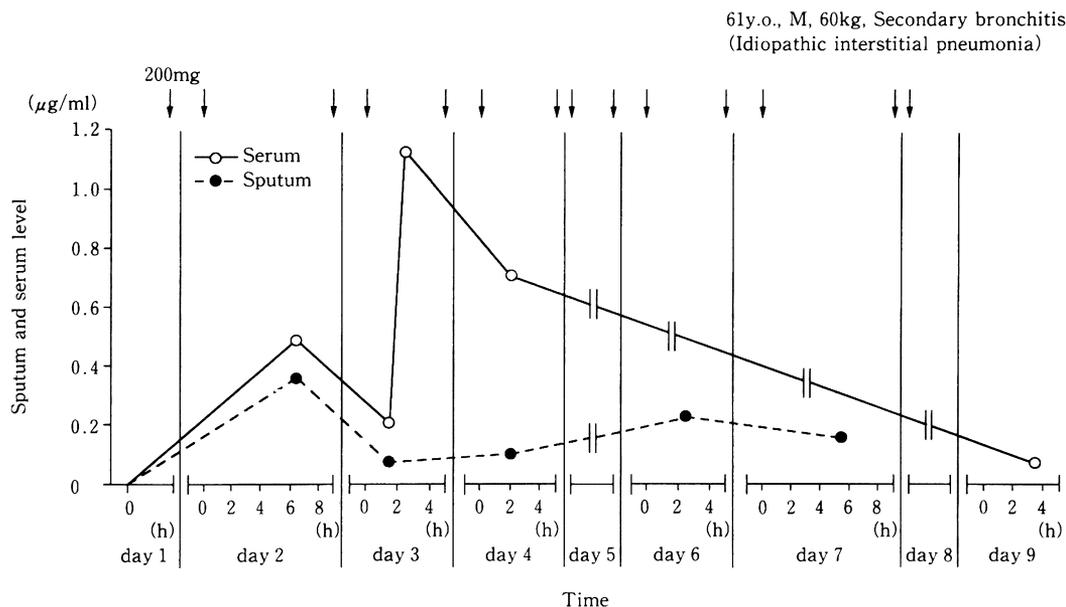


Fig. 1. Sputum and serum levels of NM394

Table 2. Clinical effect of NM441 on respiratory tract infections

No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Dosage			Bacteria in sputum (CFU/ml)	Laboratory data			Response	Side effect
			daily (mg × times)	days	total dose (g)		WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)		
1	48 M	Bronchiectasis	200 × 2	11	4.4	<i>Streptococcus</i> sp. (>10 <sup>7</sup> ) <i>P. aeruginosa</i> (5 × 10 <sup>6</sup> ) ↓ <i>S. constellatus</i> (>10 <sup>7</sup> ) <i>P. aeruginosa</i> (5 × 10 <sup>6</sup> )	5,200 ↓ 3,790	5.77 ↓ 2.93	94 ↓ 40	fair	—
2	61 M	Secondary bronchitis (I.I.P)*	200 × 2	7	2.8	Normal flora ↓ Normal flora	6,870 ↓ 6,600	3.44 ↓ 5.79	21 ↓ 55	good	—
3	48 M	Bronchiectasis	200 × 2	7	2.8	<i>S. milleri</i> (>10 <sup>7</sup> ) <i>P. aeruginosa</i> (10 <sup>6</sup> ) ↓ <i>S. milleri</i> (>10 <sup>7</sup> ) <i>P. aeruginosa</i> (5 × 10 <sup>5</sup> )	6,020 ↓ 4,970	2.18 ↓ 1.06	71 ↓ 83	good	—

\* I.I.P: idiopathic interstitial pneumonia

Table 3. Laboratory findings before and after administration of NM441

No.	Before After	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Plt (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1	B	482	13.3	37.8	1.9	17.8	8.0	<u>268</u>	0.51	8.2	0.74
	A	483	13.0	34.2	0.5	38.3	23.9	<u>296</u>	0.89	10.3	0.73
2	B	492	14.5	23.8	4.0	27.0	19.6	187	1.02	10.2	0.47
	A	470	13.7	21.6	4.2	28.0	25.1	213	1.22	11.9	0.76
3	B	483	13.5	30	1.2	<u>115</u>	<u>82</u>	<u>274</u>	0.67	7.0	0.71
	A	493	13.2	31	4.1	<u>109</u>	<u>98</u>	<u>295</u>	0.77	—	—

— : Abnormal value

「有効」と判定した。また、気管支拡張症の感染時の症例 No. 3 は、喀痰より分離された *Streptococcus milleri*, *P. aeruginosa* は除菌できなかったが、咳嗽の軽減、喀痰量の減少、解熱などの臨床症状の改善および CRP などの炎症所見も改善したため「有効」と判定した。

## 2) 副作用

自他覚的な副作用、および本薬との関係が否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。

## III. 考 察

NM441 は新しく開発されたプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬で、経口投与後上部消化管より吸収され、生体内では NM394 として抗菌活性を示す<sup>1)</sup>。抗菌活性本体 NM394 はグラム陰性菌、特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力に優れ、速やかな殺菌作用を示し、subMIC においても優れた殺菌力を有する。また、NM394 の菌体内移行性が高くマウス全身感染モデル、局所感染モデルに対して優れた治療効果を示す<sup>4)</sup>。

今回の私たちの検討成績では、臨床分離株に対する抗菌力は、総括するとグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して TFLX には劣るものの、OFLX と同等以上、LFLX より優れた抗菌力を示した。なかでもグラム陰性菌である *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* では TFLX と同等もしくはそれ以上の抗菌力を示した。また、MIC  $\geq 100\mu\text{g/ml}$  の高度耐性株の占める割合は供試した 741 株中、NM394 が 9 株 (1.2%)、OFLX 17 株 (2.3%)、LFLX 61 株 (8.2%)、TFLX 4 株 (0.5%) と TFLX に次いで低いものであった。

喀痰を持続的に喀出する慢性呼吸器疾患の二次感染例に 1 日量 400mg を 2 回に分けて 7 日間経口投与した場合の NM394 の血清中最高濃度、喀痰中最高濃度は各々 1.12, 0.35 $\mu\text{g/ml}$  と従来のニューキノロン系抗菌薬と同様の成績であった。また、本薬を連続投与したときの NM394 の血清中濃度は投与開始 3~4 日目に定常状態

に達する<sup>5)</sup>と考えられるが、本試験においても血清中濃度は投与 3 日目で 1.12 $\mu\text{g/ml}$ 、4 日目で 0.72 $\mu\text{g/ml}$  を示した。同様に喀痰中濃度も投与 2 日目に 0.35 $\mu\text{g/ml}$  を示し、その後 7 日目まで 0.10 $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度を維持していた。

呼吸器感染症 3 例における臨床効果は、2 例「有効」、1 例が「やや有効」の結果であった。推定起炎菌が検出された 2 例はいずれも除菌されなかったが、自他覚所見の改善により「やや有効」あるいは「有効」と判定した。また、副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の成績から、検討症例数が少ないので結論はできないが、本薬は呼吸器感染症に対して有効かつ安全に使用し得る薬剤であると考えられ、さらに研究の集積が必要である。

## 文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October, 1992
- 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) 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) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM441 a new quinolone, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 34: 930~937, 1994
- 6) 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

## Laboratory and clinical studies of NM441 in respiratory tract infections

Masaru Nasu<sup>1)</sup>, Tohru Yamasaki<sup>1)</sup>, Kazufumi Hiramatsu<sup>1)</sup>, Tomoku Ichimiya<sup>1)</sup>,  
Issei Tokimatsu<sup>1)</sup>, Hiroshi Kawano<sup>1)</sup>, Atsuro Hashimoto<sup>1)</sup>, Yoichiro Goto<sup>1)</sup>,  
Yoshiaki Tatsukawa<sup>2)</sup>, Tadao Nakano<sup>2)</sup>, Kouichi Sugawara<sup>2)</sup> and Morio Ito<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University  
1-1 Hasama-machi, Oita 879-55, Japan

<sup>2)</sup>Clinical Laboratory, Oita Medical University Hospital

We examined NM441, a new developed new-quinolone antimicrobial, for its pharmacokinetics in the serum and sputum, and for its clinical efficacy in respiratory tract infections. The results were as follows.

### 1) Antimicrobial activity

The minimal inhibitory concentrations (MICs) of NM394, the active form of NM441, were measured for 741 clinically isolated strains of 18 species of bacteria (including gram-positive cocci, *Moraxella catarrhalis*, gram-negative bacilli and *Bacteroides fragilis*), and compared with those of ofloxacin (OFLX), lomefloxacin (LFLX) and tosufloxacin (TFLX). NM394 showed lower activity than TFLX, but higher than LFLX. And it was equal to or more powerful than OFLX.

### 2) Serum and sputum levels

Serum and sputum concentrations of NM394 were studied in a patient with secondary bronchitis after multiple oral administration of 200mg of NM441 twice daily for 7 days. The maximum serum level was 1.12 $\mu$ g/ml, and the maximum sputum level was 0.35 $\mu$ g/ml.

### 3) Clinical results

200mg of NM441 twice daily was given 3 patients with respiratory tract infections for 7 or 11 days. Clinical efficacy was as good in 2 cases and fair in 1 case. No subjective or objective side effects and no abnormalities in laboratory values were observed.