

呼吸器感染症に対する NM441 の基礎的ならびに臨床的検討

我謝 道弘¹⁾・普久原 浩¹⁾・稲留 潤¹⁾・久貝 雪野¹⁾・新垣 光之¹⁾
 斎藤 厚¹⁾・草野 展周²⁾・健山 正男³⁾・上間 一³⁾

¹⁾琉球大学医学部第一内科学教室*,

²⁾琉球大学医学部附属病院中央検査部, ³⁾北部地区医師会病院

新キノロン系抗菌薬 NM441 について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力

臨床分離株 13 菌種 362 株に対する NM394 の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、他 4 薬剤(ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin)と比較検討した。

2) 体液内濃度

肺炎患者 1 例に本剤 200mg を単回投与し、NM394 の血清中濃度、喀痰中濃度を HPLC 法にて測定した。最高血清中濃度は投与後 2 時間および 4 時間で 0.61 μ g/ml、最高喀痰中濃度は投与後 4～6 時間で 1.21 μ g/ml であり、本剤の良好な喀痰移行性が示唆された。

3) 臨床的検討

呼吸器感染症 16 例に対し本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。臨床効果は「著効」3 例、「有効」12 例、「無効」1 例で、有効率(「有効」以上)は 93.8%と良好な成績が示された。自他覚的な副作用として皮疹および悪心がそれぞれ 1 例に、臨床検査値の異常変動として好酸球の増多が 1 例に認められたが、本剤投与終了後速やかに改善し、本剤の安全性が確認された。

Key words: NM441, 抗菌力, 呼吸器感染症, 安全性

NM441 は日本新薬株式会社と明治製菓株式会社とで開発中のプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬であり、小腸上部より吸収され NM394 として抗菌活性を示す。抗菌活性本体の 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^{1,2)}。

今回私達は基礎的検討として、呼吸器感染症において重要と思われる各種細菌に対する本剤の抗菌力および喀痰への移行濃度を測定した。また、臨床的検討として呼吸器感染症患者 16 例に本剤を投与し、その臨床効果、細菌学的効果ならびに副作用について検討した。

I 材料ならびに方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

対象菌株は臨床材料から分離した methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 23 株, *Streptococcus pneumoniae* 25 株, *Streptococcus milleri* group 18 株, *Enterococcus faecalis* 31 株, *Escherichia coli* 25 株, *Klebsiella pneumoniae* 35 株, *Enterobacter cloacae* 27 株, *Serratia marcescens* 26 株, *Pseudomonas aeruginosa* 32 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 25 株, *Haemophilus influenzae* 23 株, *Moraxella catarrhalis* 30 株, *Citrobacter freundii* 22 株の合計 13 菌種 362 株について、日本化学療法学会標準法^{3,4)}に準じて微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

2 体液内濃度

予め本試験について説明し、参加の同意が得られた肺炎患者 1 例(78 歳 男性)に NM441 200mg を単回経口投与し、6 時間後までの採血と蓄痰を施行した。

これら血清中および喀痰中の NM394 濃度は HPLC 法を用いて測定した。

3. 臨床的検討

症例は当科および協力関連施設に入院または受診し、本試験参加に同意の得られた男性 7 例, 女性 9 例, 年齢は 52～84 歳で、平均年齢 67.9 歳であった。

投与方法は 1 日 2 回朝・夕食後または食前投与で、投与量は 1 回 100mg 投与 4 例, 1 回 200mg 投与 9 例, 1 回 300mg 投与 2 例, 1 回 100mg 投与から 1 回 200mg 投与に変更した例が 1 例, 投与期間は 7～14 日間で、総投与量は 1.4～5.6g であった。

臨床効果の判定は主治医が行った。その基準は、体温の推移、喀痰の量と性状、咳嗽の程度などの呼吸器疾患に基づく自覚症状、白血球数、赤沈、CRP などの炎症所見、喀痰中の起炎菌の推移から、総合的に「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階および「判定不能」に区分して判定を行った。

細菌学的効果は起炎菌の消長をもとに「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」の 4 段階および「判定不能」で判定した。

副作用および臨床検査値異常変動の判定は本剤投与後の自他覚症状、臨床検査値の変動を検討して行った。

II. 成 績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株 13 菌種 362 株に対する NM394 および他 4 剤の抗菌活性の成績を MIC₅₀, MIC₉₀ 値および MIC 域で Table 1 に示した。

グラム陽性球菌のうち、*S. aureus* (MSSA) に対する MIC 域は 0.25~2 μ g/ml であり、MIC₅₀ は 0.5 μ g/ml, MIC₉₀ は 1 μ g/ml であった。以下同様に、*S. aureus* (MRSA) で MIC 域は 0.125~>64 μ g/ml, MIC₅₀ は 4 μ g/ml, MIC₉₀ は 32 μ g/ml, *S. pneumoniae* で MIC 域は 0.5~2 μ g/ml, MIC₅₀ は 1 μ g/ml, MIC₉₀ は 2 μ g/ml であった。

グラム陽性球菌に対する NM394 の抗菌力は tosufl-

xacin (TFLX) および sparfloxacin (SPFX) には 1~3 管劣るものの、ofloxacin (OFLX) および ciprofloxacin (CPFX) と同等かやや優れた成績であった。

グラム陰性桿菌のうち、*E. coli* においては MIC 域は 0.031~0.063 μ g/ml, MIC₅₀ は 0.031 μ g/ml, MIC₉₀ が 0.031 μ g/ml であった。以下同様に、*K. pneumoniae* では MIC 域は 0.031~0.5 μ g/ml, MIC₅₀ は 0.031 μ g/ml, MIC₉₀ は 0.063 μ g/ml, *P. aeruginosa* では MIC 域は 0.031~64 μ g/ml, MIC₅₀ は 0.125 μ g/ml, MIC₉₀ が 2 μ g/ml, *H. influenzae* では MIC 域は 0.016~0.031 μ g/ml, MIC₅₀ は 0.016 μ g/ml, MIC₉₀ は 0.016 μ g/ml であった。

グラム陰性桿菌に対する NM394 の抗菌力は OFLX より優れ, CPFX, TFLX および SPFX に比して *A. calcoaceticus* ではやや劣るものの, 同等かやや優れた成績であった。

Table 1. Comparative *in vitro* activity of NM394, ofloxacin, ciprofloxacin, tosuflloxacin tosylate and sparfloxacin against isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	0.25 ~ 2	0.5	1
	ofloxacin	0.25 ~ 16	0.5	2
	ciprofloxacin	0.25 ~ 4	0.5	2
	tosuflloxacin	0.031~ 8	0.063	0.25
	sparfloxacin	0.031~ 2	0.125	0.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (23)	NM394	0.125~>64	4	32
	ofloxacin	0.25 ~>64	8	32
	ciprofloxacin	0.25 ~>64	8	64
	tosuflloxacin	0.031~>64	2	16
	sparfloxacin	0.031~ 16	2	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (25)	NM394	0.5 ~ 2	1	2
	ofloxacin	1 ~ 2	2	2
	ciprofloxacin	0.5 ~ 2	1	2
	tosuflloxacin	0.063~ 0.25	0.125	0.25
	sparfloxacin	0.063~ 0.25	0.125	0.25
<i>Streptococcus milleri</i> group (18)	NM394	0.125~ 16	1	4
	ofloxacin	1 ~ 8	4	8
	ciprofloxacin	0.5 ~ 16	2	8
	tosuflloxacin	0.125~ 1	0.5	1
	sparfloxacin	0.25 ~ 2	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (31)	NM394	0.5 ~ 64	1	2
	ofloxacin	1 ~ 64	2	4
	ciprofloxacin	0.25 ~ 64	1	1
	tosuflloxacin	0.125~>64	0.25	0.5
	sparfloxacin	0.25 ~ 16	0.25	0.5
<i>Escherichia coli</i> (25)	NM394	0.031~ 0.063	0.031	0.031
	ofloxacin	0.031~ 0.125	0.063	0.063
	ciprofloxacin	0.031~ 0.031	0.031	0.031
	tosuflloxacin	0.031~ 0.031	0.031	0.031
	sparfloxacin	0.031~ 0.031	0.031	0.031
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (35)	NM394	0.031~ 0.5	0.031	0.063
	ofloxacin	0.031~ 4	0.063	0.25
	ciprofloxacin	0.031~ 1	0.031	0.063
	tosuflloxacin	0.031~ 0.5	0.031	0.063
	sparfloxacin	0.031~ 1	0.031	0.063
<i>Enterobacter cloacae</i> (27)	NM394	0.031~ 4	0.031	0.25
	ofloxacin	0.063~ 16	0.125	2
	ciprofloxacin	0.031~ 4	0.031	0.5
	tosuflloxacin	0.031~ 4	0.031	1
	sparfloxacin	0.031~ 4	0.031	2

Table 1. (Continued)

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Serratia marcescens</i> (26)	NM394	0.031~ 2	0.031	1
	ofloxacin	0.031~ 16	0.25	2
	ciprofloxacin	0.031~ 16	0.125	1
	tosufloxacin	0.031~ 8	0.125	1
	sparfloxacin	0.031~ 16	0.5	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (32)	NM394	0.031~ 64	0.125	2
	ofloxacin	0.063~ >64	1	16
	ciprofloxacin	0.031~ 64	0.125	2
	tosufloxacin	0.031~ >64	0.25	2
	sparfloxacin	0.031~ >64	0.5	8
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (25)	NM394	0.25 ~ 2	1	2
	ofloxacin	0.25 ~ 2	0.25	1
	ciprofloxacin	0.125~ 1	0.25	1
	tosufloxacin	0.031~ 0.25	0.031	0.25
	sparfloxacin	0.031~ 0.25	0.031	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i> (23)	NM394	0.016~ 0.031	0.016	0.016
	ofloxacin	0.016~ 0.063	0.031	0.031
	ciprofloxacin	0.016~ 0.016	0.016	0.016
	tosufloxacin	0.016~ 0.016	0.016	0.016
	sparfloxacin	0.016~ 0.016	0.016	0.016
<i>Moraxella catarrhalis</i> (30)	NM394	0.031~ 0.063	0.031	0.031
	ofloxacin	0.031~ 0.125	0.063	0.125
	ciprofloxacin	0.031~ 0.063	0.031	0.031
	tosufloxacin	0.031~ 0.031	0.031	0.031
	sparfloxacin	0.031~ 0.031	0.031	0.031
<i>Citrobacter freundii</i> (22)	NM394	0.031~ 1	0.031	0.5
	ofloxacin	0.031~ 16	0.125	2
	ciprofloxacin	0.031~ 2	0.031	0.25
	tosufloxacin	0.031~ 8	0.031	0.25
	sparfloxacin	0.031~ 32	0.031	1

2 体液内濃度

78歳男性の肺炎患者に本剤200mgを単回経口投与し、NM394の血清中濃度および喀痰中濃度をHPLC法にて測定した(Fig. 1)。最高血清中濃度は投与後2時間および4時間で0.61 $\mu\text{g/ml}$ であり、最高喀痰中濃度は投与後4~6時間の蓄痰で1.21 $\mu\text{g/ml}$ であった。

血清中濃度に対する比は198%であった。

3 効果判定, 副作用および臨床検査値の異常変動

呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果, 副作用ならびに臨床検査値の異常変動をTable 2に示した。さらに臨床検査値の推移をTable 3に示した。

臨床効果は「著効」3例, 「有効」12例, 「無効」1例で, 有効率は93.8%であった。疾患別でみると, 肺炎は4例中3例で「有効」, 1例で「無効」, 急性扁桃炎が2例で「著効」, 急性気管支炎が1例で「有効」, 慢性気管支炎は5例中1例で「著効」, 4例で「有効」, 気管支拡張症の急性増悪が1例で「有効」, 陳旧性肺結核の感染合併例が2例で「有効」, 肺線維症の感染合併が1例で「有効」であった。

「無効」であった1例は基礎疾患に慢性関節リウマチ, 肺高血圧症疑い, 喘息様慢性閉塞性肺疾患を有する68歳の男性で, 呼吸困難, 喀痰量増加および全身倦怠感が出

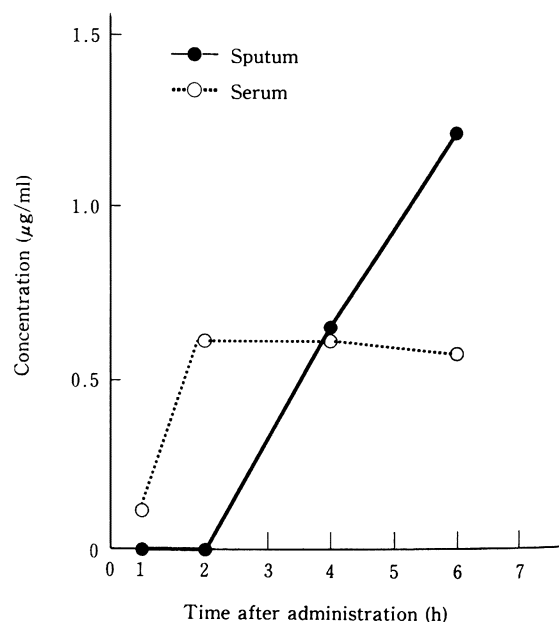


Fig. 1 Concentration of NM394 in sputum and serum after 200mg p.o.

現したため、当科受診し入院となった症例である。本剤 1回 200mg 1日 2回投与を開始したが、膿粘性痰が持続し、白血球数、赤沈、CRP の亢進の改善が認められず、

7日間投与にて *S. pneumoniae* が 10^6 CFU/ml 検出されたため菌交代症と考え「無効」と判定し、ceftazime および clindamycin 投与に変更して症状改善を認めた。

Table 2. Clinical and bacteriological effects of NM441

Case no.	Age (yr) Sex BW (kg)	Diagnosis	Dose (days) Total (g)	Isolated organisms*	BT* (°C)	WBC* (/mm ³)	CRP* (mg/dl)	ESR* (mm/h)	Evaluation		Side effects Remarks
		Underlying disease							bacteriological	clinical	
1	78 M 57.0	Pneumonia	200mg × 2 (12) 4.8	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> normal flora	38.4 ↓ 36.6	6,800 ↓ 7,200	3.83 ↓ 0.39	62 ↓ 70	eradicated	good	—
		Hypertension Renal insufficiency Bronchiectasis									
2	62 M 62.5	Pneumonia	200mg × 2 (14) 5.6	normal flora ↓ normal flora	37.9 ↓ 37.0	7,700 ↓ 6,800	5.56 ↓ 2.33	35 ↓ 46	unevaluable	good	eosinophil (/mm ³) ↑
		Pulmonary tuberculosis Bronchial asthma									
3	68 M 56.0	Pneumonia	200mg × 2 (7) 2.8	normal flora ↓ <i>S. pneumoniae</i>	36.3 ↓ 36.4	15,700 ↓ 10,300	3.78 ↓ 6.86	56 ↓ 68	unevaluable	poor	—
		Rheumatoid arthritis Hypertension pulmonary (suspicion) COPD with asthmatic component									
4	55 F 59.0	Pneumonia	200mg × 2 (7) 2.8	<i>H. influenzae</i> ↓ sputum (-)	36.3 ↓ 35.6	5,600 ↓ 4,100	0.12 ↓ 0.12	10 ↓ 8	eradicated	good	—
		Allergic rhinitis									
5	67 F 46.0	Tonsillitis	200mg × 2 (7) 2.8	<i>S. pyogenes</i> ↓ normal flora	36.2 ↓ 36.7	8,800 ↓ 5,800	17.5 ↓ 0.6	72 ↓ 37	eradicated	excellent	—
		—									
6	65 F 59.8	Tonsillitis	200mg × 2 (7) 2.8	<i>S. pyogenes</i> ↓ normal flora	37.6 ↓ 35.9	20,300 ↓ 8,890	16.5 ↓ 1.90	65 ↓ 59	eradicated	excellent	eruption
		—									
7	52 M 52.5	Acute bronchitis	200mg × 2 (7) 2.8	<i>H. influenzae</i> ↓ sputum (-)	38.5 ↓ 36.8	2,500 ↓ 1,800	12.0 ↓ 0.66	64 ↓ 51	eradicated	good	—
		HIV infection Angitis (left papilla) Lower limb radiculitis									
8	79 M 60.0	Chronic bronchitis	300mg × 2 (8) 4.5	<i>P. aeruginosa</i> ↓ normal flora	38.4 ↓ 37.6	9,200 ↓ 5,100	5.77 ↓ 2.64	103 ↓ 73	eradicated	good	—
		Respiratory failure									
9	54 F 72.0	Chronic bronchitis	100mg × 2 (7) 1.4	normal flora ↓ sputum (-)	36.6 ↓ 36.3	7,220 ↓ 4,510	0.20 ↓ 0.10	5 ↓ 19	unevaluable	excellent	—
		—									
10	84 F 38.5	Chronic bronchitis	100mg × 2 200mg × 2 (7) 2.5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>Pseudomonas</i> sp.	38.2 ↓ 36.5	6,720 ↓ 3,500	9.90 ↓ 0.30	68** ↓ 24	replaced	good	nausea
		Osteoporosis Lumbago									
11	75 F 41.0	Chronic bronchitis	200mg × 2 (14) 5.6	<i>P. aeruginosa</i> ↓ normal flora	38.4 ↓ 36.9	14,000 ↓ 8,600	3.4 ↓ 0.0	19** ↓ 6	eradicated	good	—
		Hypertension Rheumatoid arthritis Hepatitis C									
12	73 F 57.2	Chronic bronchitis	100mg × 2 (14) 2.8	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. parainfluenzae</i> ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.2	6,470 ↓ 5,700	0.20 ↓ 0.10	10 ↓ 10	eradicated	good	—
		—									
13	62 M 49.0	Bronchiectasis	300mg × 2 (7) 4.2	<i>C. freundii</i> <i>A. calcoaceticus</i> ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.6	11,100 ↓ 4,300	1.07 ↓ 0.77	48 ↓ 33	eradicated	good	—
		Lung cancer									
14	65 M 47.5	Old pulmonary tuberculosis + infection	100mg × 2 (8) 1.6	normal flora ↓ sputum (-)	36.8 ↓ 36.5	7,300 ↓ 6,300	1.76 ↓ 0.10	71 ↓ 40	unevaluable	good	—
		—									
15	75 F 41.6	Old pulmonary tuberculosis + infection	100mg × 2 (7) 1.4	<i>P. aeruginosa</i> ↓ sputum (-)	36.4 ↓ 36.8	6,110 ↓ 4,800	0.10 ↓ 0.40	5 ↓ NT	eradicated	good	—
		Cor pulmonale									
16	72 F 47.0	Pulmonary fibrosis + infection	200mg × 2 (14) 5.6	<i>M. catarrhalis</i> ↓ normal flora	38.0 ↓ 36.6	5,100 ↓ 4,800	6.05 ↓ 4.04	135 ↓ 129	eradicated	good	—
		Hypothyroidism									

BW: body weight, BT: body temperature,
COPD: chronic obstructive pulmonary disease

*before
↓
after **during therapy
NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with NM441

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	LDH (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	316	10.2	30.0	6,800	4.0	22.7	28	21	204	425	9	0.5	44	2.47
	A	280	8.8	26.1	7,200	3.0	28.7	21	17	146	407	8	0.5	47	2.30
2	B	449	13.7	40.2	7,700	1.0	29.5	27	18	273	452	69	0.8	10	0.87
	A	448	13.8	40.2	6,800	5.0	40.0	24	16	207	480	42	0.4	14	0.97
3	B	448	12.0	36.4	15,700	5.0	55.3	14	12	218	441	34	0.3	18	1.01
	A	386	10.2	31.0	10,300	13.0	46.9	12	5	179	393	30	0.3	14	1.02
4	B	421	13.4	39.3	5,600	1.0	23.4	24	25	264	533	10	NT	22	0.97
	A	416	13.3	39.0	4,100	0.0	21.0	22	19	254	420	13	NT	19	0.80
5	B	441	12.4	40.4	8,800	0.0	12.6	33	35	217	400	25	0.5	16.2	0.9
	A	414	11.5	36.6	5,800	3.0	23.9	22	23	218	325	27	0.3	15.3	0.8
6	B	519	15.3	45.3	20,300	1.0	20.9	33	32	216	393	39	0.9	13.3	0.8
	A	448	13.5	40.4	8,890	3.0	30.9	25	50	241	321	71	0.3	10.0	0.8
7	B	284	9.4	27.6	2,500	0.0	NT	19	19	165	307	19	0.4	14	1.26
	A	304	10.0	28.6	1,800	0.0	NT	26	24	188	314	22	0.3	14	1.25
8	B	216	6.8	20.5	9,200	5.0	14.4	38	42	631	553	127	0.8	18	0.65
	A	220	6.9	21.2	5,100	4.0	19.3	35	62	643	483	134	0.6	18	0.72
9	B	400	12.1	35.6	7,220	1.1	32.0	23	30	117	548	17	0.4	13.4	0.6
	A	421	12.5	38.7	4,510	1.6	29.8	24	31	116	415	16	0.4	11.5	NT
10	B	386	13.6	39.5	6,720	0.9	NT	19	13	198	318	20	1.8	12.5	0.7
	A	376	12.7	39.5	3,500	3.0	30.1	26	16	186	356	20	0.4	7.3	0.7
11	B	477	14.4	45.6	14,000	1.0	29.1	101	110	144	359	29	0.5	29.3	0.8
	A	462	13.5	43.7	8,600	2.0	34.2	88	64	117	542	54	0.6	13.3	0.8
12	B	464	14.6	42.0	6,470	3.1	18.9	25	26	171	438	17	0.6	12.9	NT
	A	421	13.1	39.7	5,700	3.5	17.2	21	21	174	406	16	0.4	16.0	0.7
13	B	412	13.4	38.2	11,100	0.0	49.5	23	23	166	449	22	0.9	8	0.75
	A	420	13.7	38.9	4,300	1.0	36.8	22	15	163	412*	18*	1.2	8	0.77
14	B	452	13.4	39.8	7,300	11.0	NT	16	15	185	356	37	0.5	27	1.00
	A	448	13.4	39.5	6,300	15.0	NT	33	25	NT	434	NT	0.4	24	0.99
15	B	412	12.5	39.9	6,110	1.5	29.1	72	94	234	448	28	0.7	15.6	0.7
	A	449	13.4	43.2	4,800	8.5	27.3	23	25	181	421	19	0.9	15.9	0.5
16	B	397	11.7	34.4	5,100	5.0	20.4	26	12	184	528	10	0.4	16	0.89
	A	394	11.3	33.7	4,800	3.0	22.5	24	14	173	407	12	0.3	14	0.85

B: Before, A: After, NT: not tested, *: during therapy

起炎菌を推定できたのは12例で、単独菌分離例は *S. pneumoniae* 1例, *H. influenzae* 2例, *P. aeruginosa* 3例, *Streptococcus pyogenes* 2例, *M. catarrhalis* 1例の9例, 複数菌分離例は *S. pneumoniae* と *Haemophilus parainfluenzae* 1例, *C. freundii* と *A. calcoaceticus* 1例, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* 1例の3例であった。

細菌学的効果は「消失」11例, 「菌交代」1例で, 菌消失率は100%であった。特に *P. aeruginosa* の分離された3例はいずれも消失し, 臨床効果も「有効」であり, NM441の特長を反映した成績であった。なお, 投与前に起炎菌が推定できず, 投与後 *S. pneumoniae* が出現した症例が1例認められた。

Table 2の右端のカラムに, 各症例の副作用および臨床検査値異常変動の有無を示した。自覚症状で皮疹の認められた症例が1例(症例6), 悪心の認められた症例が1例(症例10), 臨床検査値においては好酸球増多の認められた症例が1例(症例2)であったが, いずれも本剤の投与終了後軽快したため本剤の安全性が確認された。

III. 考 察

NM441はプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬で, 経口後小腸上部にて吸収され抗菌活性本体のNM394として体内に分布し, 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ラムを有する。特に *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示し, 実験的マウス感染モデルに対しても優れた治療効果を示す⁵⁾。

今回の検討成績では, 臨床分離株に対する本剤の抗菌力はグラム陽性菌に対してはOFLXとほぼ同等か良好な成績を示し, グラム陰性菌に対してはTFLX, CPFXと同等か良好な成績を示した。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は, MIC₅₀で比較するとOFLX, TFLXおよびSPFXより1~3管優れ, CPFXと同等であった。以上の成績から本剤の抗菌力を総括すると, OFLXより優れ, CPFXと同等かやや優れていると考えられる。

また, 喀痰中濃度に対する検討は今回1例のみであったが, 血清中濃度の198%という良好な移行が認められた。

呼吸器感染症 16 例における本剤の臨床効果は 3 例が「著効」、12 例が「有効」例であり、「有効」以上の有効率は 93.8%と満足できる成績であった。

細菌学的効果については、起炎菌の推定された 12 例中 11 例が「消失」であり、1 例が「菌交代」であった。慢性気管支炎で *S. pneumoniae* が起炎菌と考えられた 1 例(症例10)で *Pseudomonas* sp. への菌交代が認められたが、臨床症状は改善しており「有効」例であった。また、他の起炎菌判明例ではいずれも除菌され、臨床症状も改善しており、特に *P. aeruginosa* の分離された 3 症例はいずれも菌消失し、臨床症状の改善が認められており、本剤の抗菌力を反映した成績であると思われる。また、起炎菌不明例は 4 例で、うち 2 例は喀痰消失、1 例は normal flora から normal flora であったが、臨床効果は「有効」であった。残る 1 例は normal flora から *S. pneumoniae* への菌交代症が認められ、臨床効果も「無効」であった。この症例は基礎疾患に喘息様慢性閉塞性肺疾患ならびに肺高血圧症疑い、リウマチを有し、肺炎にて入院となった症例で、本剤のような経口薬による治療の限

界点に位置した症例であったと思われる。

また、副作用および臨床検査値異常変動例については重篤なものは認められず本剤の投与終了後速やかに改善していることより本剤の安全性が確認できた。

以上より、総合的に本剤は呼吸器感染症において有用な薬剤と位置づけることができるものと思われる。

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) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989年): 微量液体希釈による MIC 測定法(微量液体希釈法) —日本化学療法学会標準法—。 *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 4) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1992年): *Chemotherapy* 41: 183~189, 1993
- 5) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991

Basic and clinical studies on NM441 in respiratory infection

Michihiro Gaja¹⁾, Hiroshi Fukuhara¹⁾, Jun Inadome¹⁾, Yukino Hisagai¹⁾, Mitsuyuki Aragaki¹⁾, Atsushi Saito¹⁾, Nobuchika Kusano²⁾, Masao Tateyama³⁾ and Hajime Uema³⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-01, Japan

²⁾Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus Hospital

³⁾Hokubuchiku Ishikai Hospital, Okinawa

We performed basic and clinical studies on a new quinolone antibiotic, NM441, and the following results were obtained.

1) Antimicrobial activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of NM394, an active form of NM441, against a total of 362 clinical isolated strains of 13 species were measured and compared with those of other 4 drugs (ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin and sparfloxacin).

2) Concentrations in serum and sputum

NM441 was administered to 1 patient with pneumonia at a dose of 200mg once, and the serum and sputum concentrations of NM394 were measured by HPLC method. The maximum serum concentration was 0.61 μ g/ml at 2h and 4h after administration, and the maximum sputum concentration was 1.21 μ g/ml at 4~6h after administration. These results suggested the favorable penetration of NM441 into lungs.

3) Clinical study results

NM441 was administered to 16 patients with respiratory infections, and its clinical efficacy, bacteriological efficacy and side effects were investigated. Clinical response was excellent in 3 cases, good in 12 and poor in 1, and the efficacy rate was 93.8%, showing a favorable response. As for side effects and abnormal laboratory findings, eruption in 1 case, nausea in 1 and increase of eosinophil in 1 were observed. However, all of these cases improved immediately after termination of NM441 treatment, and the safety of NM441 was confirmed.