

尿路感染症に対する NM441 の基礎的・臨床的検討

佐藤 嘉一・広瀬 崇興・熊本 悦明・塚本 泰司

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室*

新しい経口キノロン薬である NM441 について基礎的・臨床的検討を行った。基礎的検討として教室保存の尿路感染症からの分離菌 11 菌種（グラム陽性球菌 4 菌種とグラム陰性桿菌 7 菌種）581 株に対する NM441 の活性体である NM394 の MIC 値を、ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin との間で比較した。グラム陽性球菌である methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* に対する NM394 の MIC₉₀ 値は、*E. faecium* の 16 μ g/ml で最も高かった。

グラム陽性球菌に対する NM394 と他剤との比較では、MRSA に対する MIC₉₀ 抗菌力はほぼ同等であり、*E. faecium* に対する抗菌力は優れていた。

一方、グラム陰性桿菌である *Escherichia coli* 等に対する MIC₉₀ 値は、*Pseudomonas aeruginosa* の 16 μ g/ml, *Serratia marcescens* の 4 μ g/ml を除いては、すべて 0.5 μ g/ml 以下であった。

グラム陰性桿菌に対する NM394 の抗菌力は、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対してはいずれの比較薬よりも優れた抗菌力を示した。

臨床的検討は、急性単純性膀胱炎 20 例および複雑性膀胱炎 6 例の計 26 例を対象として行った。急性単純性膀胱炎症例のうち、12 例が UTI 薬効評価基準により検討され、臨床効果は単回投与および 3 日間投与とも有効率 100% であった。細菌学的効果は 12 株全株が消失し、消失率 100% であった。また、複雑性膀胱炎のうち、5 例が UTI 薬効評価基準により検討され、臨床効果は 5 日目で「著効」4 例、「無効」1 例であった。細菌学的効果は 8 株全株が消失したが、投与後 *E. faecalis* と *Candida tropicalis* の出現を 1 症例に認めた。

副作用は 26 例中 2 例に認められ、1 例は軽度の頭痛、悪心であり、1 例は皮疹であった。それぞれの症状は投与中止によって消失した。

Key words: NM441, 抗菌力, 急性単純性膀胱炎, 複雑性膀胱炎

NM441 は日本新薬株式会社中央研究所で発見された新しいプロドラッグ型のキノロン系抗菌薬である。本薬は既存のニューキノロン系抗菌薬に比し、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを示し、特に *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* 等のグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示す¹⁾。今回我々は、本薬に対する基礎的・臨床的検討を行う機会を得たので、その結果を以下に報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 基礎的検討

尿路感染症症例の尿より分離した当教室保存菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行った。対象とした株数は methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 50 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 31 株, *Staphylococcus epidermidis* 50 株, *Enterococcus faecalis* 50 株, *Enterococcus faecium* 50 株, *Escherichia coli* 50 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株, *Proteus mirabilis* 50 株, Indole-positive *Proteus* spp. 50 株, *Enterobacter* spp. 50 株, *S. marcescens* 50 株, *P. aeru-*

ginosa 50 株である。

MIC の測定はダイナテック社 MIC2000 system により、接種菌量 10⁵ CFU/ml にて行った²⁾。また、同時に ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) の MIC を測定し、比較検討を行った。

2. 臨床的検討

1) 対象

1992 年 3 月から 1993 年 7 月までに札幌医科大学附属病院泌尿器科を受診し、本治験参加の同意の得られた女性急性単純性膀胱炎 20 例 (年齢: 20~71 歳), 慢性複雑性膀胱炎 6 例 (男性 2 例, 女性 4 例, 年齢 39~80 歳) の計 26 例を対象とした。

2) 薬剤投与方法

急性単純性膀胱炎では 5 例に 200mg を朝食後単回投与し、14 例に 1 回 200mg を 1 日 2 回朝夕食後、3 日間投与した。慢性複雑性膀胱炎では 5 例に 1 回 100mg を 1 日 2 回朝夕食後、5 日間投与し、1 例に 1 回 200mg を 1 日 2 回朝夕食後、5 日間投与した。

臨床効果の判定は、急性単純性膀胱炎では投与開始 3

日目に、慢性複雑性膀胱炎では投与開始5日目にUTI薬効評価基準(第3版)³⁾に準じて行った。また、今回の臨床的検討で分離された細菌のMIC測定は、日本化学療法学会標準法⁴⁾によった。

副作用に関しては、投与に起因する有無を調査し、さらに臨床検査として本薬投与前後の血液、生化学的所見を検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討成績(抗菌力)

1) グラム陽性球菌に対する抗菌力 (Table 1)

(1) MSSA

MSSAに対するMIC値は33株(66.0%)が0.5 μ g/ml以下に分布し、そのピーク値は0.25 μ g/mlであった。NM394のMIC₅₀はTFLXより高値であったが、OFLX, CPFXより1段階優れた抗菌力を有した。

(2) MRSA

MRSAに対するMIC値は17株(54.8%)が1 μ g/ml以下に分布し、そのピーク値は0.5 μ g/mlであった。NM394の抗菌力はCPFXと同等であった。

(3) *S. epidermidis*

*S. epidermidis*に対するMIC値は27株(54.0%)が2~64 μ g/mlに分布したが、19株(38.0%)が0.5 μ g/ml以下で二峰性に分布した。NM394はOFLX, CPFXと同等の抗菌力を有した。

(4) *E. faecalis*

*E. faecalis*に対するMIC値は33株(66.0%)が1 μ g/ml以下に分布し、そのピーク値は0.5 μ g/mlであった。NM394のMIC₅₀はTFLXより1段階高かったが、

OFLX, CPFXよりは優れた抗菌力を有した。

(5) *E. faecium*

*E. faecium*に対するMIC値は37株(74.0%)が1 μ g/ml以下に分布し、ピーク値は0.5 μ g/mlであった。NM394のMIC₅₀はCPFXと同等で、OFLX, TFLXより優れた抗菌力であった。

すなわちMSSA, MRSA, *S. epidermidis*, *E. faecalis*に対するNM394のMIC₅₀, MIC₉₀はOFLX, CPFXと同等であった。*E. faecium*に対してはOFLX, CPFX, TFLXより優れた抗菌力であった。グラム陽性球菌群に対する優れた臨床効果が期待された。

2) グラム陰性桿菌に対する抗菌力 (Table 2)

(1) *E. coli*

*E. coli*に対するMIC値は49株(98.0%)が0.063 μ g/ml以下で、そのピーク値は<0.032 μ g/mlであった。NM394はCPFX, TFLXと同等で、OFLXより優れた抗菌力を有した。

(2) *K. pneumoniae*

*K. pneumoniae*に対するMIC値は44株(88.0%)が0.032 μ g/ml以下であった。NM394はCPFX, TFLX, OFLXより優れた抗菌力を有した。

(3) *P. mirabilis*

*P. mirabilis*に対するMIC値は49株(98.0%)が0.032 μ g/ml以下で、1 μ g/mlに1株認められた。NM394はOFLX, CPFX, TFLXよりも優れた抗菌力を有した。

(4) Indole-positive *Proteus* spp.

Indole-positive *Proteus* spp.に対するMIC値は45

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of NM394 against clinical isolated cocci

Test organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μ g/ml)													MIC range (μ g/ml)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)		
		<0.032	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64				128	>128
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (50)	NM394				8	19	6		1	1		1	1		13	0.125~>128	0.25	>128	
	ofloxacin					19	12	2	1	4	1	5	5		1	0.25 ~>128	0.5	128	
	ciprofloxacin				3	19	7	4		1	1	3			12	0.125~>128	0.5	>128	
	tosufloxacin	2	10	16	3	2			1	1	2	1			12	<0.032~>128	0.063	>128	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (31)	NM394					7	8	2		2					12	0.25 ~>128	1	>128	
	ofloxacin				1	2	9	3	3	1			9	3		0.125~ 128	2	64	
	ciprofloxacin					3	9	5	1	1					12	0.25 ~>128	1	>128	
	tosufloxacin		2	8	3	4	1			1					12	0.032~>128	0.25	>128	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (50)	NM394	1		4	9	3	2	4	3	2	5	8	5		4	<0.032~>128	4	64	
	ofloxacin		1		3	9	3	2	2	8	5	6	1	1	9	0.032~>128	4	>128	
	ciprofloxacin	1			12	3	3		2	4	3	2	6	10	1	3	<0.032~>128	4	64
	tosufloxacin	2	9	5		2	2	3	6	2					19	<0.032~>128	2	>128	
<i>Enterococcus faecalis</i> (50)	NM394					4	23	6	1	2	7	4			3	0.25 ~>128	0.5	32	
	ofloxacin									17	16	1		13	1	2	1 ~ 128	2	32
	ciprofloxacin				1	21	11	1	1	5	7	3				0.25 ~ 64	1	32	
	tosufloxacin			4	21	8	1			1					15	0.125~>128	0.25	>128	
<i>Enterococcus faecium</i> (50)	NM394				3	11	16	7	1	2	4	4			2	0.125~>128	0.5	16	
	ofloxacin					1	4	9	19	5	1	6	3	1	1	0.25 ~>128	2	32	
	ciprofloxacin					7	29		1	2	1	1	7	2		0.25 ~ 64	0.5	32	
	tosufloxacin			2	4	10	8	12	2	2					10	0.063~>128	1	>128	

Inoculum size: 10⁸ CFU/ml

Table 2. *In vitro* antibacterial activity of NM394 against clinical isolated rods

Test organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)				
		<0.032	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16				32	64	128	>128
<i>Escherichia coli</i> (50)	NM394	44	3	2			1									<0.032 ~ 0.5	<0.032	0.032	
	ofloxacin	2	24	18	3		2	1								<0.032 ~ 1	0.032	0.125	
	ciprofloxacin	43	3	1	2			1								<0.032 ~ 1	<0.032	0.032	
	tosufloxacin	45	2	1	1		1									<0.032 ~ 0.5	<0.032	<0.032	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	NM394	40	4		3	1	1	1								<0.032 ~ 2	<0.032	0.125	
	ofloxacin		4	24	14	2	2	1	2	1						0.032 ~ 8	0.063	0.5	
	ciprofloxacin	18	23	3		3	1	1	1							<0.032 ~ 4	0.032	0.25	
	tosufloxacin	18	24	3	1		3		1							<0.032 ~ 4	0.032	0.063	
<i>Proteus mirabilis</i> (50)	NM394	46	3						1							<0.032 ~ 1	<0.032	<0.032	
	ofloxacin	1	6	24	15	3			1							<0.032 ~ 2	0.063	0.125	
	ciprofloxacin	29	15	5			1									<0.032 ~ 0.5	<0.032	0.063	
	tosufloxacin	2	2	16	26	3	1									<0.032 ~ 0.5	0.125	0.125	
Indole-positive <i>Proteus</i> spp. (50)	NM394	45			1	1	1		1			1				<0.032 ~ 32	<0.032	<0.032	
	ofloxacin	3	19	15	5	3			2	2	1					<0.032 ~ 16	0.063	0.25	
	ciprofloxacin	43	2			1	2		1				1			<0.032 ~ 64	<0.032	0.032	
	tosufloxacin	9	11	14	8	4	1	1		2						<0.032 ~ 8	0.063	0.25	
<i>Enterobacter</i> spp. (50)	NM394	32	3	2	5	2	3	1	1		1					<0.032 ~ 32	<0.032	0.5	
	ofloxacin		4	19	10	4	3	3	4	1	1		1			0.032 ~ 64	0.125	2	
	ciprofloxacin	21	10	3	5	4	1	4	1		1					<0.032 ~ 32	0.032	1	
	tosufloxacin	22	9	5	1	10	1		1					1		<0.032 ~ >128	0.032	0.25	
<i>Serratia marcescens</i> (50)	NM394	16	2		5	8	3	5	3	4	1	1	2			<0.032 ~ 32	0.25	4	
	ofloxacin		1	3	14	3	3	7	6	3	3	4	2	1		0.032 ~ 64	1	16	
	ciprofloxacin	7	10	1	4	5	4	5	5	1	4	2	2			<0.032 ~ 32	0.25	8	
	tosufloxacin	2	4	12	3	9	3	4	3	2	5			3		<0.032 ~ >128	0.25	8	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	NM394	4	5	15	4	4	1	1	2	2	11			1		<0.032 ~ >128	0.125	16	
	ofloxacin		2	1		1	9	14	4	1	2		2	5	2	7	0.032 ~ >128	1	>128
	ciprofloxacin	4		4	16	5	3	1	1	2	1	10	2		1	<0.032 ~ >128	0.25	32	
	tosufloxacin	1	2	2	12	9	5	1	2	1				15		<0.032 ~ >128	0.25	>128	

Inoculum size: 10^8 CFU/ml

株 (90.0%) が $<0.032 \mu\text{g/ml}$ であった。NM394 は CPFX と同等で、OFLX, TFLX より優れた抗菌力を有した。

(5) *Enterobacter* spp.

Enterobacter spp. に対する MIC 値は 35 株 (70.0%) が $0.032 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。NM394 は CPFX, TFLX, OFLX より優れた抗菌力を有した。

(6) *S. marcescens*

S. marcescens に対する MIC 値は 39 株 (78.0%) が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下で、そのピーク値は $<0.032 \mu\text{g/ml}$ であった。NM394 は CPFX, TFLX と同等で、OFLX より優れた抗菌力を有した。

(7) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa に対する MIC 値は 33 株 (66.0%) が $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で、そのピーク値は $0.063 \mu\text{g/ml}$ であった。NM394 は CPFX, TFLX, OFLX より優れた抗菌力を有した。

すなわちグラム陰性桿菌群においては、*S. marcescens* に対しての MIC₉₀ 値が $4 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* に対しての MIC₉₀ 値が $16 \mu\text{g/ml}$ と、OFLX, CPFX, TFLX より優れた抗菌力を示した。他のグラム陰性桿菌に対しては比較薬と同等の抗菌力を示した。

2 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

各症例の詳細と臨床成績を Table 3, 4 に示した。NM441 により治療した 20 例中 UTI 薬効評価基準による臨床評価可能な症例は、本薬投与前に菌陰性あるいは菌数不足などの 5 例、初回以降来院しなかった 2 例および副作用中止脱落 1 例を除いて、12 例であった。200mg single dose therapy では、Table 3 に示すように 5 例中 3 例が 3 日目で UTI 薬効評価基準に準じて評価可能であり、3 例とも「著効」であった。また、主治医判定可能 4 例においては、すべて「著効」であった。

また、3 日治療 15 例では、Table 4 に示すように UTI 薬効評価基準による判定が可能であった 9 例において、8 例「著効」、1 例「有効」であった。

再発検討は 3 日後に「著効」および「有効」であった症例で休業後に検討可能であった 12 症例について行った。その結果、1 例 (8.3%) に再発が認められ、2 例 (16.7%) に再発を疑わせる所見を認めた。Table 5 に UTI 薬効評価基準に対応した 12 例の総合臨床効果を示すが、今回の検討では 11 例が「著効」、1 例が「有効」で、100% の総合有効率であった。

投与後の細菌学的効果と分離された細菌に対する

Table 3. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with NM441 (single dose therapy)

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						species	count (CFU/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI**	Dr.		
1	57 F	acute cystitis	200mg single	+	+	<i>P. mirabilis</i>	10^7	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
				—	—	—	—	—				
				—	—	—	—	—	—	excellent		
2	63 F	acute cystitis	200mg single	++	++	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	excellent	excellent	—	recurrence suspicious day 12
				—	—	—	—	—				
				—	—	CNS <i>E. faecalis</i>	10^3	0.20 0.78	good			
3	24 F	acute cystitis	200mg single	+	+	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	excellent	excellent	eruption	recurrence suspicious day 14
				—	—	—	—	—				
				—	—	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10^4	0.10 0.78	good			
4	20 F	acute cystitis	200mg single	+	±	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
				—	—	—	—	—				
				—	—	<i>S. epidermidis</i>	$<10^3$	25				
5	65 F	acute cystitis	200mg single	+	+	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	unknown	unknown	unknown	
				—	—	—	—	—				
				—	—	—	—	—	—			

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

UTI: criteria proposed the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

* before **3 days treatment
 3 days treatment recurrence
 recurrence

NM394のMICとの関係をTable 6に示す。検討可能であった12症例から起炎菌として分離された3菌種12株のMIC値はすべて $0.05\mu\text{g/ml}$ 以下で、菌消失率は100%であった。

2) 慢性複雑性膀胱炎

各症例の詳細をTable 7に示した。NM441を投与した複雑性膀胱炎6例中UTI薬効評価基準による臨床評価可能例は5例で、除外脱落例は本薬を3日間服用した症例であった。総合臨床効果をTable 8に示すが、評価可能であった5例のうち「著効」4例、「無効」1例で、4/5の有効率であった。また、Table 9に示すように病態群別では4群(その他の下部尿路感染症)が3例、6群(カテーテル非留置複数菌感染症)が2例であり、「無効」例1例の病態は6群であった。

5例で分離された4菌種8株に対する細菌学的効果とMICとの関係をTable 10に示した。MIC値はすべて $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下であり、8株すべてが消失した。投与後出現菌としては*E. faecalis*、真菌が1株ずつ認められた。

3) 副作用

副作用は本薬を投与した26例中2例(7.7%)に認められた。1例は軽度の悪心および軽度の頭痛で服用を中止したが、中止直後より症状は消失した。他1例は軽度の皮疹で、服用終了後、症状は消失した。臨床検査は本薬投与前後に末梢血液(RBC, Hb, Ht, WBC, platelet, 白血球分画)、肝機能(GOT, GPT, ALP, bilirubin)、腎機能(BUN, creatinine)等を実施し得た15例すべて

に異常変動は認められなかった。

III. 考 察

1. 基礎的研究

教室保存の尿中分離株に対するNM441の活性体であるNM394の抗菌力をMIC₅₀, MIC₉₀値によりOFLX, CPMX, TFLXとの間で比較した。グラム陽性球菌に対しては比較薬と同等の抗菌力を有し、特に*E. faecium*に対しては他の比較薬に比して最も優れ、グラム陽性球菌に対して優れた抗菌力を有することが示された。グラム陰性桿菌に対してのMIC₉₀値は*P. aeruginosa* $16\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* $4\mu\text{g/ml}$ であり、他のグラム陰性桿菌に対するMIC₉₀値はすべて $0.5\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*P. aeruginosa*, *S. marcescens*に対しては比較薬に比して最も優れた抗菌力を示し、他の菌種に対してはTFLXと同等の抗菌力を有していた。以上の結果から、NM394はグラム陽性、陰性菌の両者に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有することが認められた。

尿路感染症に対する最近の治療学は、治療が困難な*P. aeruginosa*等の起炎菌あるいは耐性菌を克服すること等が課題である。NM441はこれらの課題を克服できる薬として、尿路感染症に対しても良好な臨床成績が期待される。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎では、単回投与または3日間投与とともに有効率100%と良好な成績であった。また、検討可能な症例12例中、再発例は1例に認められ、他に2例

Table 4. Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with NM441 (three days therapy)

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
			dose (mg/day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI**	Dr.		
1	58 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
2	49 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
3	20 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.025	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
4	64 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
5	21 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
6	27 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	—	recurrence day11
						—	—	—	—	—				
						+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05				
7	57 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
8	71 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
9	69 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	moderate	good	—	
						—	±	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
10	68 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁹	≤0.025 6.25	—	good	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
11	22 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	—	unknown	unknown	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
12	51 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	—	—	—	—	good	—	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
13	53 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	+	+	—	—	—	—	fair	—	
						—	±	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
14	52 F	acute cystitis	200×2	P.O.	3	—	+	—	—	—	—	fair	—	
						—	±	—	—	—				
						—	—	—	—	—				
15	48 F	acute cystitis	200×1	P.O.	1	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	—	excellent	nausea headache	
						—	—	—	—	—				
						—	—	—	—	—				

UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: doctor's evaluation

* before
3 days treatment
recurrence

** 3 days treatment
recurrence

Table 5. Overall clinical efficacy of NM441 in acute uncomplicated UTI

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	11	1								12
	decreased (replaced)										0
	unchanged										0
Effect on pain on micturition		12			0			0			patient total 12
Effect on pyuria		11			1			0			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent					11			overall efficacy rate 12/12			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate					1						
<div style="border: 2px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor (including failure)					0						

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in uncomplicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size : 10^6 cells/ml	Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0	>100			
<i>Escherichia coli</i>	8/8	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		10/10	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		1/1	
<i>Proteus mirabilis</i>	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		1/1	
Total	9/9	3/3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		12/12	

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 7. Clinical summary of complicated UTI cases treated with NM441

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg \times /day)	route	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr.		
1	72 F	chronic cystitis neurogenic bladder	G-4	100 \times 2	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
							—	—	—	—				
							—	—	—	—				
2	80 M	chronic cystitis BPH	G-4	100 \times 2	P.O.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10^6	0.20	excellent	excellent	—	
							—	—	—	—				
							—	—	—	—				
3	78 F	chronic cystitis neurogenic bladder	G-4	100 \times 2	P.O.	5	+	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
							—	—	—	—				
							—	—	—	—				
4	39 F	chronic cystitis neurogenic bladder	G-6	100 \times 2	P.O.	5	±	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> γ - <i>Streptococcus</i>	10^4	≤ 0.025 0.10 0.78	poor	fair	—	
							—	<i>E. faecalis</i> <i>C. tropicalis</i>	10^6	100				
							—	—	—	—				
5	71 M	chronic cystitis BPH	G-6	200 \times 2	P.O.	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10^7	0.78 ≤ 0.025	excellent	excellent	—	
							—	—	—	—				
							—	—	—	—				
6	75 F	chronic cystitis stress incontinence		100 \times 2	P.O.	3	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i>	10^7	≤ 0.025 ≤ 0.025		unknown	—	excluded
							—	—	—	—				
							—	—	—	—				

BPH: benign prostatic hypertrophy

UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: doctor's evaluation

*before treatment

5 days treatment

recurrence

**5 days treatment

recurrence

Table 8. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		4			4
Decreased					
Replaced				1	1
Unchanged					
Effect on pyuria		4		1	patient total 5
		Excellent		4	overall efficacy rate 4/5
		Moderate			
		Poor (including failure)		1	

Table 9. Overall clinical efficacy of NM441 classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0				
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	0				
	group 4 (lower UTI)	3	3			3/3
	sub-total	3	3			3/3
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0				
	group 6 (no indwelling catheter)	2	1		1	1/2
	sub-total	2	1		1	1/2
Total		5	4		1	4/5

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Inoculum size : 10^6 cells/ml	Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	50.0			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	/	/	1/1	1/1	/	/	/	/	/	/	/	/	/		2/2
γ -streptococci	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/		1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	/		1/1
<i>Escherichia coli</i>	4/4	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		4/4
Total	4/4	/	1/1	1/1	/	2/2	/	/	/	/	/	/	/		8/8

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

に再発の疑いが認められたが、本疾患に対しては1日1回200mg単回投与で十分な臨床効果が得られたものと考えた。また、NM394の尿中排泄では、200mg単回投与での尿中濃度推移は、薬動学的パラメーターをone compartment modelで算出⁵⁾すると、*E. coli*に対してのMIC₉₀値(0.0313 $\mu\text{g/ml}$)をカバーする時間は56時間と長く、本薬の優れた抗菌力を反映しているものと考えられた。この結果は本薬の新薬シンポジウム¹⁾で報告された結果と同様であり、急性単純性膀胱炎に対しては既

存のニューキノロン薬と同様に優れた治療成績が得られるものと考えられた。

他方、複雑性尿路感染症では、対象症例がすべて非カテーテル留置症例であったが、5例中4例が「著効」であり、複雑性膀胱炎に対して1回100mg、1日2回、5日間投与で十分な臨床効果が得られると考えられた。投薬終了後7日目までに再発例は認めなかった。

副作用は軽度の悪心および軽度の頭痛で服用中止した1例と軽度の皮疹の1例の2例(7.7%)であり、新薬シ

ンポジウムで報告された副作用発現頻度 (3.5%) より高かった。

臨床検査値異常は本薬投与前後に検査を実施したすべての症例に認められなかった。安全性の点においては特に問題はなかった。

以上より, NM441 はグラム陽性球菌, 陰性桿菌を起炎菌とする単純性および複雑性尿路感染症に対し有効, かつ安全な治療薬であると考えられた。

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) 藤井元広, 榊知果夫, 中野忠実, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC2000 システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定値の比較検討。Chemotherapy 29: 1424~1428, 1981
- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 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) 西村昌宏, 熊本悦明, 渋谷秋彦, 広瀬崇興, 塚本泰司, 大屋 哲: 尿中抗菌薬濃度自動シミュレーター装置を用いた *in vitro* における実験的複雑性膀胱炎治療の検討。感染症学雑誌 64: 1004~1012, 1990

Antibacterial activity and clinical studies on NM441 in urinary tract infections

Yoshikazu Sato, Takaoki Hirose, Yoshiaki Kumamoto and Taiji Tukamoto

Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine

291 Nishi 16, Minami 1, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Fundamental and clinical studies of NM441, a new quinolone antimicrobial agent, were performed.

In the fundamental study, MICs of NM394, the active form of NM441, were examined against isolates obtained from patients with urinary tract infection and stored at our department and compared with those of ofloxacin, ciprofloxacin and tosufloxacin. Against gram-positive cocci (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*), the MIC₉₀ of NM394 showed the highest values, 16 μg/ml, against *E. faecium*. While, the MIC₉₀s of NM394 against gram-negative rods (*Escherichia coli* etc.) were 0.5 μg/ml or less excluding 16 μg/ml against *Pseudomonas aeruginosa* and 4 μg/ml against *Serratia marcescens*.

In comparison with other drugs as the antibacterial activities against gram-positive cocci, the MIC₉₀ of NM394 was almost equal to those of the other drugs against MRSA and superior to those against *E. faecium*. In the activities against gram-negative rods, the MIC₉₀s of NM394 against *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was superior to those of the other antimicrobial agents.

The clinical study was performed in the total of 26 patients, including 20 with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 6 with chronic complicated cystitis (CCC). Efficacy evaluation was performed according to the criteria of Japanese UTI Committee, and 12 patients with AUC were determined to be eligible for the evaluation. The clinical efficacy rates were 100% in both patients treated with single administration and administration for 3 days. In the bacteriological efficacy, all 12 strains of causative organisms were eliminated. While, efficacy evaluation was performed according to the criteria of Japanese UTI Committee, and 5 patients with CCC were determined to be eligible for the evaluation. The evaluation at 5th day was excellent in 4, and the efficacy rates were 80%. In the bacteriological efficacy, all 8 strains of causative organisms were eliminated. However, *E. faecalis* and *Candida tropicalis* appeared after treatment in 1 patient.

Side effects were observed in 2 of 26 patients, mild headache and nausea, and skin rash in 1 patient each. Each symptom was disappeared by withdrawal.