

尿路感染症に対する NM441 の基礎的・臨床的検討

押 正也¹⁾・朝蔭 裕之¹⁾・河邊 香月¹⁾・阿曾 佳郎¹⁾・仁籬 博²⁾

¹⁾東京大学医学部泌尿器科学教室*, ²⁾武蔵野赤十字病院泌尿器科

キノロン系合成抗菌剤である NM394 (NM441 の抗菌活性体) について, 臨床分離保存菌株 *Staphylococcus aureus* 25 株, *Enterococcus faecalis* 24 株, *Escherichia coli* 25 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Serratia marcescens* 24 株, *Pseudomonas aeruginosa* 24 株に対する試験管内抗菌力を norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, tosufloxacin (TFLX), fleroxacin と比較検討した。本剤はグラム陽性球菌に対しては TFLX よりやや劣るも, 他剤より 1~3 管程度優れた抗菌力を示し, グラム陰性桿菌に対しては他剤より 1~4 管程度優れた抗菌力を示した。

また, 本剤を 1 回 100~200mg, 1 日 2 回, 3~5 日間経口投与した急性単純性膀胱炎 9 例, 複雑性尿路感染症 27 例の臨床効果および安全性について検討した。UTI 薬効評価基準に準じた総合臨床効果は, 急性単純性膀胱炎の起炎菌はすべて消失し, 7 例全例が「著効」であった。複雑性尿路感染症 25 例では「著効」12 例, 「有効」9 例, 「無効」4 例で, 84.0% の有効率であった。起炎菌は 36 株のうち 33 株 (91.7%) が消失した。本剤投与による副作用は 1 例に軽度の皮疹を認めたのみであった。臨床検査値の異常変動は, 検討し得た症例では 1 例も認められなかった。

Key words: NM441, 抗菌力, 尿路感染症, 臨床成績

NM441 は日本新薬株式会社で新規に合成されたキノロン系合成抗菌剤である。本剤はキノロン環骨格の 1 位と 2 位を S を介して四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ニルメチル基を有することにより吸収性が高められたプロドラッグ型の化合物である。本剤は腸管壁より吸収され, オキソジオキソニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 となる。この活性体はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲のスペクトラムを有している。特に緑膿菌, その他グラム陰性菌などの実験的マウス感染症に対して強い抗菌力を示す¹⁾。

今回, 当教室の臨床分離保存菌 6 菌種, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力を norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), tosufloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX) を対照薬とし比較検討を行った。また, 尿路感染症に対する臨床効果および安全性について検討する機会を得たのでその成績を以下に報告する。

I 方 法

1 抗菌力

尿路由来の教室保存菌株を用いて, 本剤の抗菌力を寒天培地を用い, 日本化学療法学会標準法²⁾に従って MIC を測定した。接種菌量は 10^6 個/ml である。

2 臨床的検討

対象患者は, 1992 年 2 月から 1993 年 6 月までの間に東京大学医学部附属病院ならびに武蔵野赤十字病院泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者で, 本治験参加に同意が得られた患者とした。年齢は 18~83 歳, 男性が 14

例, 女性が 22 例の計 36 例で, その内訳は急性単純性膀胱炎 9 例, 複雑性腎盂腎炎 9 例, 複雑性膀胱炎 18 例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は, 前立腺肥大症 8 例, 神経因性膀胱 7 例, 尿路結石 5 例, 尿道狭窄 3 例, その他 4 例であった。

投与方法は急性単純性膀胱炎の 9 例には 1 回 100mg を 1 日 2 回, 3 日間, 複雑性尿路感染症の 27 例には 1 回 100~200mg, 1 日 2 回, 5 日間経口投与した。それぞれ臨床効果と安全性につき検討した。効果判定は主治医判定ならびに UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ に準じて行った。また, 安全性に関しては, 投与開始後の副作用の有無を調査し, また投与前後の血液一般, 肝機能, 腎機能等について検討した。なお, 分離された細菌の MIC 測定は日本化学療法学会標準法²⁾によった。

II. 成 績

1. 抗菌力 (Table 1)

S. aureus に対する本剤の MIC は 0.05~50 μ g/ml の間に分布し, MIC₅₀ は 12.5 μ g/ml, MIC₉₀ は 25 μ g/ml であり, TFLX には 2 管程度劣るものの, 他剤より 2~3 管程度優れた抗菌力を有した。

E. faecalis に対する本剤の MIC は 0.78~25 μ g/ml の間に分布し, MIC₅₀ は 0.78 μ g/ml, MIC₉₀ は 12.5 μ g/ml で, TFLX には 1 管程度劣るものの, 他剤より 1~2 管程度優れた抗菌力を有した。

E. coli に対する本剤の MIC は 0.025~0.78 μ g/ml の間に分布し, MIC₅₀ は 0.025 μ g/ml, MIC₉₀ は 0.05 μ g/ml であり, 他剤より 1~4 管程度優れた抗菌力を有した。

Table 1. Antibacterial activity of NM394 and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (25)	NM394	0.05 ~ 50	12.5	25
	norfloxacin	0.78 ~ >100	100	>100
	ofloxacin	0.2 ~ >100	25	50
	enoxacin	0.39 ~ >100	50	50
	tosufloxacin	0.025 ~ 100	1.56	6.25
	fleroxacin	0.39 ~ >100	50	>100
<i>Enterococcus faecalis</i> (24)	NM394	0.78 ~ 25	0.78	12.5
	norfloxacin	1.56 ~ 50	3.13	25
	ofloxacin	0.78 ~ 50	1.56	25
	enoxacin	3.13 ~ 25	6.25	25
	tosufloxacin	0.1 ~ 12.5	0.2	6.25
	fleroxacin	3.13 ~ 100	3.13	50
<i>Escherichia coli</i> (25)	NM394	0.025 ~ 0.78	0.025	0.05
	norfloxacin	0.025 ~ 12.5	0.1	0.78
	ofloxacin	0.025 ~ 6.25	0.05	0.78
	enoxacin	0.05 ~ 50	0.1	3.13
	tosufloxacin	0.025 ~ 3.13	0.025	0.2
	fleroxacin	0.025 ~ 12.5	0.1	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25)	NM394	0.025 ~ 6.25	0.025	0.39
	norfloxacin	0.05 ~ 50	0.1	6.25
	ofloxacin	0.05 ~ 25	0.1	1.56
	enoxacin	0.1 ~ 50	0.2	12.5
	tosufloxacin	$\leq 0.0125 \sim 3.13$	0.025	0.78
	fleroxacin	0.1 ~ 50	0.1	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (24)	NM394	0.025 ~ >100	0.2	50
	norfloxacin	0.05 ~ >100	6.25	>100
	ofloxacin	0.1 ~ >100	3.13	100
	enoxacin	0.1 ~ >100	3.13	>100
	tosufloxacin	0.025 ~ >100	0.39	>100
	fleroxacin	0.1 ~ >100	1.56	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (24)	NM394	0.1 ~ 50	1.56	25
	norfloxacin	0.78 ~ >100	6.25	100
	ofloxacin	0.78 ~ >100	12.5	100
	enoxacin	0.39 ~ >100	6.25	>100
	tosufloxacin	0.1 ~ >100	1.56	>100
	fleroxacin	0.78 ~ >100	6.25	>100

K. pneumoniae に対する本剤の MIC は 0.025~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 0.025 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 19 株 (76%) が分布し, TFLX とほぼ同等, 他剤より 2~4 管程度優れた抗菌力を有した。

S. marcescens に対する本剤の MIC は 0.025~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ であり, 他剤に比して 1~3 管程度優れた抗菌力を有した。

P. aeruginosa に対する本剤の MIC は 0.1~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ であり, 他剤より 2~4 管程度優れた抗菌力を有した。

2. 臨床成績

1) 急性単純性膀胱炎

症例一覧を Table 2 に示す。

急性単純性膀胱炎 9 例中の UTI 薬効評価基準による薬効評価可能な症例は, 本剤投与前に菌陰性の 2 例 (除外脱落症例) を除いて, 7 例であった。総合臨床効果を

Table 3 に示した。7 例とも「著効」であった。起炎菌として分離された菌種は *E. coli* 6 株, *Proteus mirabilis* 1 株であり, 本剤投与後, 全株消失した。

2) 複雑性尿路感染症

症例一覧を Table 4 に示す。

複雑性尿路感染症 27 例中の UTI 薬効評価基準による薬効評価可能症例は, 本剤投与前に菌陰性あるいは菌数不足であった 2 例 (除外脱落症例) を除いて, 25 例であった。病態群別では第 4 群 (その他の下部尿路感染症) が 14 例, 第 3 群 (その他の上部尿路感染症) が 7 例, 第 6 群 (カテーテル非留置複数菌感染症) が 4 例であった。

薬効評価として 5 日間投与での総合臨床効果を Table 5 に示した。成績は「著効」12 例, 「有効」9 例, 「無効」4 例で, 有効率は 84.0% であった。病態群別では第 3 群の 7 例中 6 例, 第 4 群の 14 例中 11 例, 第 6 群 4 例の全例が「有効」以上であった (Table 6)。細菌学的効果を Table 7 に示した。25 症例で分離された 12 菌種 29 株中 26 株が消失し, 菌消失率は 89.7% であった。残存

Table 2. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			mg×times/day	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1	67 F	AUC	100×2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ 0	≤0.025	excellent	excellent	-	
2	61 F	AUC	100×2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ 0	≤0.025	excellent	excellent	-	
3	18 F	AUC	100×2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	≥10 ⁶ 0	≤0.025	excellent	excellent	-	
4	56 F	AUC	100×2	3	+ -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ 0	0.05	excellent	excellent	-	
5	50 F	AUC	100×2	3	## -	## -	<i>P. mirabilis</i> -	10 ⁷ 0	≤0.025	excellent	excellent	-	
6	62 F	AUC	100×2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ 0	≤0.025	excellent	excellent	-	
7	75 F	AUC	100×2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ 0	≤0.025	excellent	excellent	-	
8	62 F	AUC	100×2	3	+ -	± -	- -	0 0			good	-	
9	33 F	AUC	100×2	3	+ +	+ -	- -	0 0			fair	Eruption	

*Before treatment **UTI: Criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 After treatment Dr.: Doctor's evaluation
 AUC: Acute uncomplicated cystitis

Table 3. Overall clinical efficacy of NM441 in acute uncomplicated UTI

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	7									7
	Decreased (Replaced)										0
	Unchanged										0
Effect on pain on micturition		7			0			0			Patient total
Effect on pyuria		7			0			0			
Excellent		7			0			0			Overall efficacy rate 7/7
Moderate		0			0			0			
Poor (including failure)		0			0			0			

菌は *Staphylococcus epidermidis* 1 株と *E. coli* 2 株であった。

急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症の 32 例で分離された 12 菌種 36 株に対する細菌学的効果と MIC との関係を表 8 に示した。残存菌は複雑性尿路感染症において認められた 2 菌種 3 株であり、各々の MIC

は 50, 3.13, 6.25 μg/ml であった。消失率は MIC 50 μg/ml の 1 株を含め 91.7% (33/36) であった。

副作用が認められた症例は 1 例のみで、本剤を服用直後に皮疹が前腕部に出現し、3 日後(服薬終了日)には消失した。

臨床検査値には本薬投与前後に実施し得た 34 症例中、

Table 4-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Re- marks
					mg×times /day	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr.		
1	72 M	CCC	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10^6	0.78	moderate	good	—	
		BPH					±	—	0					
2	75 M	CCC	—	G-4	100×2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	0.10	moderate	good	—	
		BPH					—	CNS	10^3	25				
3	75 F	CCC	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	poor	poor	—	
		NGB					##	<i>E. coli</i>	10^7	3.13				
4	65 M	CCC	—	G-4	100×2	5	+	<i>E. coli</i>	10^6	0.78	poor	poor	—	
		urethral stricture					+	<i>E. coli</i>	$\geq 10^6$	6.25				
5	73 M	CCC	—	G-4	100×2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10^6	12.5	poor	poor	—	
		BPH prostatic cancer					±	<i>S. epidermidis</i>	10^6	50				
6	71 M	CCC	—	G-4	200×2	5	+	<i>E. coli</i>	10^6	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
		BPH					—	—	0					
7	83 F	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
		NGB					—	—	0					
8	68 F	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>E. coli</i>	10^6	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
		urethral stricture					—	—	0					
9	65 M	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>K. oxytoca</i>	10^6	0.10	excellent	excellent	—	
		BPH					—	—	0					
10	67 M	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>E. coli</i>	10^6	0.05	excellent	excellent	—	
		BPH bladder neck contracture					—	—	0					
11	75 M	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>S. epidermidis</i>	10^6	0.10	excellent	excellent	—	
		NGB					—	—	0					
12	75 M	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>S. aureus</i>	10^7	12.5	moderate	good	—	
		urethral stricture BPH post ope.					+	CNS	10^3	50				
13	75 F	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>C. freundii</i>	10^6	≤ 0.025	moderate	good	—	
		NGB					±	—	0					
14	73 M	CCC	—	G-4	200×2	5	##	<i>S. agalactiae</i>	10^5	0.20	moderate	good	—	
		BPH					—	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Candida</i> sp.	10^3	6.25 6.25				
15	78 F	CCC	—	G-6	100×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	0.20	excellent	excellent	—	
		NGB					—	<i>M. morgani</i>	0	≤ 0.025				
16	66 M	CCC	—	G-6	200×2	5	+	CNS	10^7	6.25	excellent	excellent	—	
		NGB					—	<i>S. agalactiae</i>	0	0.78				
17	81 M	CCC	—	G-6	200×2	5	##	<i>M. morgani</i>	10^7	0.05	moderate	excellent	—	
		BPH					—	<i>E. faecalis</i>	10^3	50				
18	49 F	CCP	—	G-3	100×2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10^4	1.56	excellent	excellent	—	
		vesicoureteral reflux					—	—	0					
19	49 M	CCP	—	G-3	200×2	5	+	<i>S. aureus</i>	10^7	0.78	excellent	excellent	—	
		l-renal stone					—	—	0					
20	51 M	CCP	—	G-3	200×2	5	##	<i>S. agalactiae</i>	10^6	0.39	excellent	excellent	—	
		bladder tumor					—	—	0					

CCC : Chronic complicated cystitis,
BPH : Benign prostatic hypertrophy,
NGB : Neurogenic bladder,
CCP : Chronic complicated pyelonephritis, CNS : Coagulase-negative *Staphylococcus*

*Before treatment
After treatment

**UTI : Criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr. : Doctor's evaluation

Table 4-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Re- marks
					mg × times /day	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
21	58 F	CCP	—	G-3	200 × 2	5	## —	<i>E. coli</i>	10^6	≤ 0.025	excellent	excellent	—	
		r-renal stone polycystic kidney						—	0					
22	50 F	CCP	—	G-3	200 × 2	5	## ±	<i>P. mirabilis</i>	10^4	0.05	moderate	good	—	
		renal stone						—	0					
23	38 F	CCP	—	G-3	200 × 2	5	## ±	<i>E. aerogenes</i>	10^7	0.20	moderate	good	—	
		renal stone						<i>Corynebacterium</i> sp.	< 10^3	3.13				
24	52 F	CCP	—	G-3	200 × 2	5	+ +	<i>E. coli</i>	10^7	≤ 0.025	poor	poor	—	
		r-renal stone						<i>Stomatococcus</i> sp.	10^4	100				
25	62 F	CCP	—	G-6	100 × 2	5	## ##	<i>E. coli</i>	10^4	≤ 0.025	moderate	fair	—	
		hydronephrosis						<i>E. aerogenes</i>	< 10^3	1.56				
26	48 F	CCC	—		200 × 2	5	## —	—	0		/	unknown	—	
		NGB						—	0					
27	29 F	CCP	—		200 × 2	5	+ —	α -streptococci	10^3		/	unknown	—	
		bil.-ureteral polyp						—	0					

CCC : Chronic complicated cystitis,

NGB: Neurogenic bladder,

CCP : Chronic complicated pyelonephritis, CNS: Coagulase-negative *Staphylococcus*

*Before treatment

After treatment

**UTI: Criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: Doctor's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	12	4	1	17 (68%)
Decreased				
Replaced	3	1	1	5 (20%)
Unchanged			3	3 (12%)
Effect on pyuria	15 (60%)	5 (20%)	5 (20%)	Patient total 25
Excellent		12 (48%)		Overall efficacy rate 21/25 (84%)
Moderate		9 (36%)		
Poor (including failure)		4		

本剤によると思われる異常変動は認められなかった。

III. 考 察

尿路感染症に対する治療薬としてニューキノロン剤は、その強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトラムを有することから頻用されている。

NM441はその抗菌活性体 NM394のプロドラッグ型のニューキノロン剤である。NM394は既存のニューキ

ノロン剤が緑膿菌に対して十分な抗菌力を示さないのに対して、他剤に比して強い抗菌力を示すとされている¹⁾。また、その血中半減期が8~10時間と比較的長く⁴⁾、NM441は尿路感染症に対して1日2回投与で十分な臨床効果が期待される。

尿路由来の教室保存株に対するNM394の抗菌力を、NFLX, OFLX, ENX, TFLX, FLRXとの間で比較し

Table 6. Overall clinical efficacy of NM441 classified by the type of infection

Group		No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0				
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	7 (28%)	4	2	1	85.7%
	group 4 (lower UTI)	14 (56%)	6	5	3	78.6%
	sub-total	21 (84%)	10	7	4	81.0%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0				
	group 6 (no indwelling catheter)	4 (16%)	2	2		100 %
	sub-total	4 (16%)	2	2		100 %
Total		25 (100%)	12	9	4	84.0%

Table 7. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	1	1
CNS	1	1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	3	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2	
<i>Escherichia coli</i>	9	7	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	
<i>Morganella morganii</i>	2	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3	
Total	29	26 (89.7)	3

*Persisted: regardless of bacterial count

CNS: Coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size : 10^8 CFU/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>Staphylococcus aureus</i>						1/1				1/1						2/2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			1/1							0/1						1/2
CNS								1/1								1/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>				1/1	1/1	1/1										3/3
<i>Enterococcus faecalis</i>						1/1						1/1				2/2
<i>Escherichia coli</i>	11/12	2/2				0/1										13/15
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1															1/1
<i>Klebsiella oxytoca</i>			1/1													1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>				1/1			1/1									2/2
<i>Proteus mirabilis</i>	1/1	1/1														2/2
<i>Morganella morganii</i>	1/1	1/1														2/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1/1	1/1			1/1									3/3
Total	14/15	4/4	3/3	3/3	1/1	3/4	2/2		1/1	1/2		1/1				33/36 (91.7%)

CNS: Coagulase-negative *Staphylococcus*

(): No. of strains eradicated/no. of strains isolated

た。その結果、本剤はグラム陽性球菌に対しては TFLX よりやや劣るも、他剤より優れた抗菌力を、グラム陰性桿菌に対しては比較した薬剤の中で最も強い抗菌力を示した。

急性単純性膀胱炎では 1 回 100mg, 1 日 2 回, 3 日間

投与で起炎菌はすべて消失し、7 例全例が「著効」であった。一方、複雑性尿路感染症では、1 回 100mg, 1 日 2 回, 5 日間投与では 8 例中「著効」2 例, 「有効」3 例で、1 回 200mg, 1 日 2 回, 5 日間投与では 17 例中「著効」10 例, 「有効」6 例で有効率 94.1% となり、症例

数が少なく断定できるものではないが、用量依存性を示唆するものと考えられる。これらのことから急性単純性膀胱炎に対しては1回100mg, 1日2回, 3日間投与で、複雑性尿路感染症に対しては1回200mg, 1日2回, 5日間投与で十分な有効性が期待できるものと思われる。

副作用は1例(2.8%)に服用直後に軽度の皮疹が認められたが、服用終了後に症状は消失した。本剤の副作用の発現率は他のニューキノロン剤に比しても低率であり、新薬シンポジウム⁴⁾で報告された3.5%と同様低率であった。また、臨床検査では本剤によると思われる異常変動は認められなかった。従って、本剤の安全性には特に問題はないものと考えられる。

以上より、NM441はグラム陽性球菌、グラム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する治療薬として有効性が高く、かつ安全な抗菌剤であると考えられた。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) 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
- 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) 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

Fundamental and clinical studies on NM441 for urinary tract infections

Masaya Oshi¹⁾, Hiroyuki Asakage¹⁾, Kazuki Kawabe¹⁾,
Yoshio Aso¹⁾ and Hiroshi Nito²⁾

¹⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

²⁾Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

NM394 (the active form of NM441), a new quinolone antimicrobial agent, was evaluated in terms of its MIC values against clinical isolates and for clinical efficacy in patients with urinary tract infections (UTI). The MIC values for 147 strains consisting of 6 species isolated from UTI were compared against those of norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, tosufloxacin (TFLX) and fleroxacin.

Against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, the antibacterial activities of NM394 were slight inferior to those of TFLX and superior to those of the other comparative drugs. Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, the antibacterial activities of NM394 were superior to those of the other drugs tested.

The clinical efficacy of NM441 was evaluated for a total of 36 patients, 9 with acute uncomplicated cystitis (AUC), 27 with complicated UTI without indwelling catheter. Efficacy was judged according to the criteria of the Japanese UTI Committee. The clinical efficacy rate in the evaluable 7 cases with AUC was excellent. The clinical response in the evaluable 25 cases with complicated UTI was excellent in 12 and moderate in 9, the efficacy rate being 84.0%.

As a side effect of NM441, eruption was observed in one of the 36 cases. Abnormal laboratory findings were not observed in any of the 34 cases.

We conclude that NM441 is a useful drug in the treatment of urinary tract infections.