

慢性細菌性前立腺炎に対する NM441 の基礎的・臨床的検討

鈴木 恵三¹⁾・堀場 優樹^{1)*}・石川 清仁¹⁾・名出 頼男²⁾・星長 清隆²⁾
 柳岡 正範^{2)**}・加藤 忍²⁾・安藤 慎一²⁾・置塩 則彦³⁾・浅野 晴好⁴⁾

¹⁾平塚市民病院泌尿器科* (* 現：藤田保健衛生大学泌尿器科学教室)，

²⁾藤田保健衛生大学泌尿器科学教室 (** 現：静岡赤十字病院泌尿器科)，

³⁾静岡赤十字病院泌尿器科，⁴⁾愛知県済生会病院泌尿器科

新しいキノロン系合成抗菌薬 NM441 について以下の成績を得た。

1. 基礎的検討

1) ヒト前立腺組織(PT)への移行

本剤 200mg 内服後 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8, 24 時間の PT 内濃度(平均値)はそれぞれ 1.72, 1.20, 1.25, 1.29, 1.17, 0.52, 0.38 μ g/g, 血清中濃度(平均値)はそれぞれ 1.42, 0.40, 0.28, 0.42, 0.36, 0.19, 0.06 μ g/ml で, PT 内濃度と血清中濃度の比は 0.71~13.0 であった。

2) ヒト前立腺液(PF)への移行

本剤 200mg 内服後 1 時間の PF 中濃度は <0.01~0.44 μ g/ml で, 血清中濃度は平均 0.50 μ g/ml, 内服後 1.5, 2, 4 時間の PF 中濃度(平均値)はそれぞれ 0.05, 0.02, 0.14 μ g/ml, 血清中濃度(平均値)はそれぞれ 0.73, 0.80, 0.28 μ g/ml で, PF 中濃度と血清中濃度の比は 0.02~1.62 であった。

2. 臨床的検討

慢性細菌性前立腺炎患者 22 例に本剤 1 回 200mg を 1 日 2 回, 10~22 日間(平均 14.3 日)経口投与した。UTI 薬効評価基準(第 3 版, 追補)に合致した 17 例の有効率は 76.5% であった。

副作用としては, 胃部不快感・胸やけ 1 例, 口内違和感 1 例の計 2 例に認められたが, いずれも軽度で投与を継続した。臨床検査値の異常変動として好酸球増多が 1 例に認められたが, 投与終了 8 日後の検査では回復していた。

Key words: NM441, 前立腺液, 前立腺組織移行, 慢性前立腺炎

慢性前立腺炎のうち, 慢性細菌性前立腺炎(chronic bacterial prostatitis, CBP)は経口ニューキノロン系抗菌薬が有効であることが広く認められている疾患である。

NM441 は本邦で開発された新しい経口ニューキノロン薬で, チアゼトキノリン骨格をもつプロドラッグ型の薬剤である¹⁾。本剤は経口投与後に小腸上部から吸収されて活性本体の NM394 として体内に分布する。本剤は類薬と比較して, グラム陽性球菌(gram-positive cocci, GPC)およびグラム陰性桿菌(gram-negative rods, GNR)に対して総じて最も抗菌活性が強い群に入る^{1~5)}。特に *Pseudomonas aeruginosa* を含む難治性の GNR に対しても抗菌活性が優れ, subMIC 効果も高いことが知られている¹⁾。

今回我々は NM441 を CBP の治療に用いて有効性, 安全性の検討を行った。また, 臨床試験と同時に, ヒト前立腺組織, ヒト前立腺液への移行濃度を測定した。

I 対象と方法

1. 体液内濃度測定

1) ヒト前立腺組織(human prostatic tissue, PT)への移行濃度

PT は, 経尿道的前立腺切除(transurethral resection of prostate, TURP)または前立腺摘出術を行った 24 症

例から得た前立腺切除組織 24 検体の濃度を測定した。NM441 を 200mg, 術前に約 100ml の水で内服した後, 1~24 時間の間に組織を切除すると同時に採血し血清を得た。組織については bioassay 法により, 血清については高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法によって NM394 濃度の測定を行った。なお, 薬剤投与後に手術中止となり, 検体採取を行わなかった症例が 2 例あった。

2) ヒト前立腺液(human prostatic fluid, PF)への移行濃度

PF への移行試験は 22 例に実施し, その多くは慢性前立腺炎の患者であった。NM441 を 200mg, 100~200ml の水とともに単回経口投与し, 投与後 1~4 時間に前立腺マッサージを行い, PF を採取すると同時に採血し血清を得た。濃度測定法は, PF, 血清とも投与後 1 時間の 9 検体については bioassay 法を用いたが, その他の検体では検出限界を下げるために HPLC 法を用いて測定した。

試験期間は 1993 年 4 月~1993 年 7 月と 1994 年 3 月~1994 年 10 月で, 実施施設は藤田保健衛生大学病院泌尿器科とその関連施設の 3 泌尿器科である。

なお、PT内およびPF中濃度測定と一般臨床試験は、GPC「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(1989年10月2日、厚生省薬務局長通知)を遵守して行った。

2. 臨床的検討

1993年4月～1993年8月および1994年8月～9月の間に、平塚市民病院泌尿器科外来を受診した22例の慢性前立腺炎の患者を対象とした。年齢分布は23～73歳、平均年齢は50.6歳であった。NM441は原則として1日2回、朝食後と夕食後にそれぞれ200mg(1錠100mg含有)を経口投与した。投与期間は、UTI薬効評価基準⁶⁾(第3版、追補)(UTI基準)に準じ10～22日間、平均14.3日間であった。

なお、慢性前立腺炎の診断については、CBPと非細菌性前立腺炎とを鑑別するために、原則的に本剤治療前にはStamey & Meares⁷⁾の示した方法により診断を行った。

細菌学的検討のため、前立腺圧出液(expressed prostatic secretion, EPS)をシードスワブに採取し、細菌の定量培養、同定および本剤の分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。VB₃等の尿検体についても菌量の測定および菌種の同定を行った。EPS中の白血球数は400倍の鏡検によった。前立腺の触診ではUTI基準で示された圧痛をはじめとする各所見を検討した。また、自覚症状については問診によった。

臨床効果は主治医による判定と、UTI基準で評価可能な症例はこれに基づいて判定した。また、本剤投与による分離菌の推移により細菌学的効果を判定した。安全性については、自覚的副作用を観察するとともに、血液一般、腎機能、肝機能、尿所見などの臨床検査を実施し、異常変動の有無を検討した。

II. 成績

1. ヒトPFおよびPTへの移行

1) ヒトPT内濃度測定

PT内のNM394濃度は、投与1.3時間後および1.5時間後では1.53 μ g/gおよび1.91 μ g/g(平均1.72 μ g/g)であり、血清中濃度は2.15 μ g/mlおよび0.68 μ g/ml(平均1.42 μ g/ml)で、その比PT/Sはそれぞれ0.71, 2.81(平均1.76)であった。

投与2時間後および2.1時間後では、NM394のPT内濃度は0.12～3.95 μ g/g(平均1.20 \pm 1.60 μ g/g, n=5)、血清中濃度は0.05～0.67 μ g/ml(平均0.40 \pm 0.30 μ g/ml, n=5)で、PT/Sは0.86～5.90(平均2.82 \pm 2.10, n=5)であった。

投与2.7時間後では、NM394のPT内濃度は1.25 μ g/g、血清中濃度は0.28 μ g/mlであり、PT/Sは4.46であった。

投与4時間後および4.1時間後では、NM394のPT内濃度は0.36～2.51 μ g/g(平均1.29 \pm 0.76 μ g/g, n=7)、血清中濃度は0.07～0.89 μ g/ml(平均0.42 \pm 0.30

μ g/ml, n=7)で、PT/Sは1.65～10.46(平均4.07 \pm 3.01, n=7)であった。

投与5.8時間～6.1時間後では、NM394のPT内濃度は0.40～2.65 μ g/g(平均1.17 \pm 1.01 μ g/g, n=4)、血清中濃度は0.16～0.86 μ g/ml(平均0.36 \pm 0.33 μ g/ml, n=4)で、PT/Sは1.90～5.63(平均3.47 \pm 1.56, n=4)であった。

投与7.8時間後では、NM394のPT内濃度は0.52 μ g/g、血清中濃度は0.19 μ g/mlであり、PT/Sは2.74であった。

投与24時間～24.2時間後では、NM394のPT内濃度は0.24～0.49 μ g/g(平均0.38 \pm 0.10 μ g/g, n=4)、血清中濃度は0.03～0.10 μ g/ml(平均0.06 \pm 0.03 μ g/ml, n=4)で、PT/Sは2.40～13.0(平均8.68 \pm 4.47, n=4)であった(Fig. 1)。

2) ヒトPF中濃度測定

測定した22検体のうち2検体は尿混入のため解析から除外した。

PF中のNM394濃度は、投与1時間後では検討した10検体中9検体が検出限界以下で、1検体が濃度測定可能で0.44 μ g/mlであり、血清中濃度(1.56 μ g/ml)との比(PF/S)は0.28であった。なお、9検体の検出限界は測定法、サンプル量などによりそれぞれで異なった。

投与1.5時間後では、NM394のPF中濃度は0.02～0.11 μ g/ml(平均0.05 \pm 0.03 μ g/ml, n=5)、血清中濃度は0.09～1.10 μ g/ml(平均0.73 \pm 0.41 μ g/ml, n=5)であり、PF/Sは0.04～0.22(平均0.10 \pm 0.07, n=5)であった。

投与2時間後では3検体中2検体で測定可能であり、NM394のPF中濃度は0.02 μ g/mlおよび0.01 μ g/ml(平均0.02 μ g/ml)、血清中濃度は1.01 μ g/mlおよび0.58 μ g/ml(平均0.80 μ g/ml)であった。PF/Sはいずれも0.02であった。検出できなかった1検体の検出限界は<0.01 μ g/mlであった。

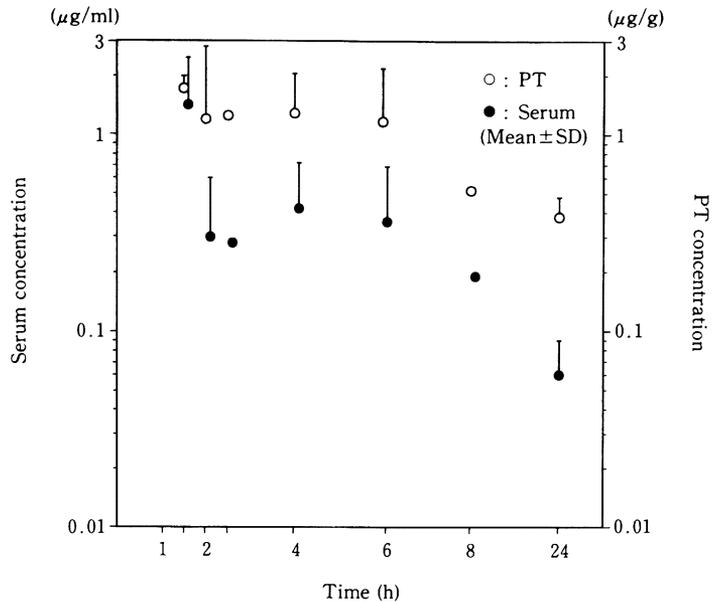
投与4時間後では、NM394のPF中濃度は0.21 μ g/mlおよび0.06 μ g/ml(平均0.14 μ g/ml)、血清中濃度は0.13 μ g/mlおよび0.43 μ g/ml(平均0.28 μ g/ml)で、PF/Sは1.62および0.14(平均0.88)であった(Fig. 2)。

安全性では、本剤投与3時間後に足に軽度の発疹が認められたが、処置なく6時間後に消失した。

2. 臨床的検討

検討した22例の概要をTable 1に示した。主治医による効果判定が可能であったのは19例で、「著効」1例、「有効」12例、「やや有効」1例、「無効」5例であった。

また、UTI基準で評価可能な症例は17例であり、総合臨床効果は「著効」3例、「有効」10例、「無効」4例で、有効率は76.5%であった。なお、基礎疾患として軽度の前立腺肥大症を伴う症例(症例No. 17)が1例あったが、「薬効評価に影響なし」と判断し、解析対象症例とした。



Time after dosing (h)	1.5	2.0	2.5	4.0	6.0	8.0	24.0	
No. of specimen	2	5	1	7	4	1	4	
Range	PT ¹⁾	1.53 ~1.91	0.12 ~3.95	—	0.36 ~2.51	0.40 ~2.65	—	0.24 ~0.49
	Serum ²⁾	0.68 ~2.15	0.05 ~0.67	—	0.07 ~0.89	0.16 ~0.86	—	0.03 ~0.10
Average	PT	1.72	1.20 ±1.60	1.25	1.29 ±0.76	1.17 ±1.01	0.52	0.38 ±0.10
	Serum	1.42	0.40 ±0.30	0.28	0.42 ±0.30	0.36 ±0.33	0.19	0.06 ±0.03
Rate	PT/Serum	1.76	2.82 ±2.10	4.46	4.07 ±3.01	3.47 ±1.56	2.74	8.68 ±4.47

¹⁾ Concentration: $\mu\text{g/g}$

²⁾ Concentration: $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1. Concentration of NM394 in human prostatic tissue (PT) after 200mg oral administration

(Table 2)。

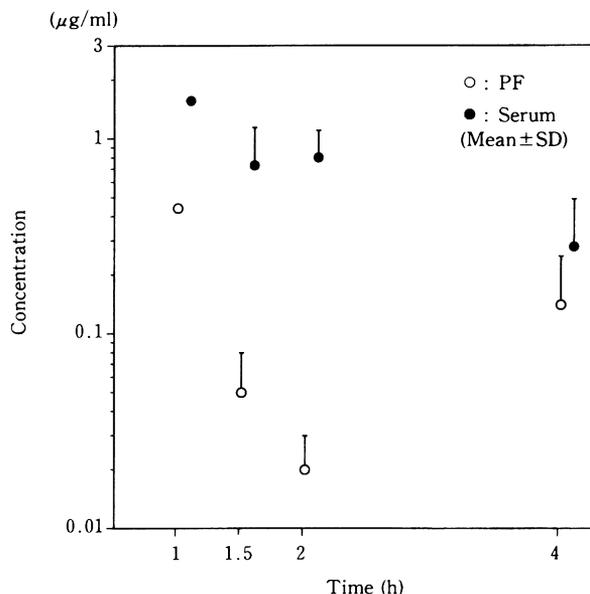
細菌学的効果は、UTI 基準により評価した 17 例より 13 菌種 27 株が分離され、25 株が消失し、全体の菌消失率は 92.6%であった。グラム陽性菌は 8 菌種 20 株が分離され、18 株が消失して 90.0%の消失率であった。グラム陰性菌は 5 菌種 7 株が分離され、すべての株が消失した。存続した 2 株は、coagulase negative *Staphylococcus* と *Enterococcus faecalis* のそれぞれ 1 株であった (Table 3)。

臨床試験において検討された 22 例のうち、初回以降来院のなかった 1 例を除く 21 例中、胃部不快感・胸やけ、口内違和感がそれぞれ 1 例に認められたが、いずれも軽度で本剤の継続投与は可能であり、終了後すみやかに消失した。なお、胃部不快感・胸やけの症例では患者の自己判断により内服量の減量を行った (Table 4)。また、臨床検査の実施された 19 例のうち、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。検査値の

推移は 8.8% (投与前) → 17.0% (投与 8 日目) → 13.0% (終了時) で、投与終了 8 日後の検査では 6.3% で投与前値まで回復した。

III. 考 察

NM441 の PT 内への移行濃度は、1.5 時間から 24 時間までの推移を動態として測定した。その結果、投与後 1.5 時間の組織移行濃度が最も高く 1.72 $\mu\text{g/g}$ であった。その後の推移は 2 時間 (1.20 \pm 1.60 $\mu\text{g/g}$) から 6 時間 (1.17 \pm 1.01 $\mu\text{g/g}$) までの濃度に大きな差がみられなかった。その後徐々に減少し、24 時間後では 0.38 \pm 0.10 $\mu\text{g/g}$ であった。血清中濃度は 1.5 時間がピークで 1.42 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、2 時間 (0.40 \pm 0.30 $\mu\text{g/ml}$) から 6 時間 (0.36 \pm 0.33 $\mu\text{g/ml}$) までの推移は PT 内の濃度と平行しており、この 4 時間は plateau であった。PT 内と血清中濃度との比は、投与 6 時間までの観察では 2.5 時間後が最も高く 4.46 であった。概略的にみれば 1.5~6 時間ではおよそ血清中濃度の 2~4 倍の濃度が PT 内に移



Time after dosing (h)		1.0	1.5	2.0	4.0
No. of specimen		1	5	2	2
Range (μg/ml)	PF*	—	0.02~0.11	0.01~0.02	0.06~0.21
	Serum	—	0.09~1.10	0.58~1.01	0.13~0.43
Average (μg/ml)	PF	0.44	0.05±0.03	0.02	0.14
	Serum	1.56	0.73±0.41	0.80	0.28
Rate		PF/Serum	0.10±0.07	0.02	0.88

* pH of PF: 6.09~7.57

Fig. 2. Concentration of NM394 in human prostatic fluid (PF) after 200mg oral administration

行するものとみられた。

PF中への移行濃度は、1時間後では10検体を濃度測定したが、1検体のみが0.44μg/mlの濃度を検出し得た。一方、血清中濃度は0.03~1.56μg/mlで、平均0.50±0.45μg/mlであった。1.5および2.0時間のPF中移行濃度の平均はそれぞれ0.05±0.03, 0.02μg/mlであったが、4時間では0.14μg/mlと被検した中では最も高かった。PF中と血清中濃度との対比では、1.5~2時間では2~10%程度と低いが、4時間では約90%の移行が認められた。

以上のPT内とPF中への薬剤移行動態をみると、NM441は内服後1.5時間でPT内への移行を示したが、PF中へは1.5~2時間後から徐々に薬剤の移行がみられ、約4時間後に最も高い濃度が得られた。なお、濃度移行のPTとPFとの相関性については、前者は前立腺肥大症の切除組織、後者はほとんどが前立腺肥大を伴わない慢性前立腺炎患者の前立腺圧出液で被検体の病態が異なるものを比較しており、同一レベルでの成績を比較したものではないが、多くのこれまでの報告者の例にならって考察を行った。

NM441の薬動学的パラメーターは、200mg投与で C_{max} 1.09±0.17(μg/ml), T_{max} 0.7±0.1(h), $T_{1/2}$ 8.9±0.6(h)と報告されている¹⁾。この動態は、これまでに開発されたニューキノロン薬の中ではciprofloxacin(CPFX)に類似している^{8~10)}。PT内およびPF中への移行濃度の様態は、CPFXと比べてほぼ同等か若干低いように思われる。ニューキノロン薬では、tosufloxacinがPT内やPF中への移行濃度が最も低い^{11~14)}。NM441はこれに比べると高いが、移行の良いofloxacin(OFLX)^{15,16)}, enoxacin¹⁷⁾, sparfloxacin^{18,19)}, levofloxacin(LVFX)^{20,21)}等の類薬と比べると明らかに移行濃度は低い。しかし、現在繁用されている経口セフェム薬、経口ペニシリン薬は、ほとんどPT内やPF中へ移行しないことを考慮すると、NM441は類薬の中では移行濃度が低いものの、*in vitro*での抗菌活性が優れていることも加味して考えれば、前立腺の感染症に有効であることが示唆された。

臨床的検討では、22例中17例をCBPと診断して、有効性と安全性について評価した。評価症例からGPCは8菌種20株が分離され、18株(90%)が除菌された。一

Table 1-1 Clinical summary of chronic prostatitis patients treated with NM441

Patient no.	Initial Age	Treatment		Symptom*	WBC*	Bacteria*			Evaluation**		Side effects and remarks	
		Dose (mg×/day)	Duration (days)			EPS	EPS			UTI		Dr
							species	count	MIC			
1	O.K. • 26	200×2	14	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	>100	Moderate	Good	—	
				—	+	CNS	10 ⁴	50				
				—	+	negative	0					
2	S.S. • 46	200×2	14	+	+	CNS	10 ⁵	6.25	Poor	Poor	—	
				—	+	CNS	10 ⁵	25				
3	O.F. • 63	200×2	14	—	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.05	Excellent	Good	—	
				—	±	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.78				
				—	±	<i>S. haemolyticus</i>	10 ³					
4	Y.K. • 51	200×2	7	+	+	CNS	10 ⁴	0.39	Poor	Poor	Stomach discomfort heartburn	
		↓ 200×1	7	—	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	0.20				
				—	+	<i>M. morgani</i>	10 ⁶	≤0.025				
5	K.M. • 47	200×2	14	—	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.10	Moderate	Good	—	
				—	##	CNS	<10 ³	0.39				
				—	##	<i>S. pneumoniae</i>	<10 ³	0.78				
6	K.Y. • 69	200×2	14	—	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.10	Poor	Poor	—	
				—	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	12.5				
				—	##	CNS	10 ⁵	25				
7	T.H. • 64	200×2	14	+	##	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Good	—	
				—	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	0.20				
				—	+	negative	0					
8	M.K. • 57	200×2	14	+	+	<i>α-Streptococcus</i>	10 ⁵	6.25	Moderate	Good	—	
				—	±	CNS	10 ⁴	>100				
9	Y.H. • 47	200×2	22	##	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	0.20	Moderate	Good	—	
				—	##	<i>Proteus sp.</i>	10 ⁸	≤0.025				
				—	##	<i>E. coli</i>	10 ⁹	≤0.025				
10	W.T. • 43	200×2	14	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Good	—	
				—	##	negative***	0					
11	I.H. • 51	200×2	14	+	##	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Fair	—	
				—	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.78				
				—	##	<i>A. lwoffii</i>	10 ⁹	0.20				
12	T.K. • 43	200×2	14	+	+	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁷	0.10	Excellent	Excellent	—	
				—	—	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.10				
				—	—	negative	0					
13	K.A. • 64	200×2	17	+	+	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	10 ⁴	1.56	Excellent	Good	Oral cavity discomfort	
				—	±	negative	0					
14	A.Y. • 41	200×2	14	—	##	<i>α-Streptococcus</i>	10 ⁶	3.13	Moderate	Good	—	
				—	##	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.20				
				—	##	negative	0					

* before treatment
after treatment** [UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr: dr's evaluation*** specimen was from VB₃CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, NT: not tested, NE: non evaluable, SE: side effects, ALF: abnormal laboratory findings

Table 1-2 Clinical summary of chronic prostatitis patients treated with NM441

Patient no.	Initial Age	Treatment		Symptom*	WBC*	Bacteria*			Evaluation**		Side effects and remarks	
		Dose (mg×/day)	Duration (days)			EPS	EPS			UTI		Dr
							species	count	MIC			
15	H.T. • 46	200×2	14	+	##	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁹	≤0.025	Poor	Poor	-	
				-	##	CNS	10 ⁵	100				
16	T.M. • 54	200×2	10	+	##	<i>γ-Streptococcus</i>	10 ⁷	3.13	Moderate	Good	-	
				-	-	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁵	0.20				
						<i>S. aureus</i>	10 ⁸	12.5				
						<i>Micrococcus</i> sp.	10 ⁷	1.56				
17	O.R. • 73	200×2	14	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	Moderate	Good	-	
				-	±	<i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁸	50				
18	K.H. • 60	200×2	14	+	##	negative	0	/	NE	Poor	-	
				+	##	CNS	10 ⁵	25				
19	F.S. • 54	200×2	14	-	+	negative	0	/	NE	Good	eosinophilia	
				-	+	<i>Micrococcus</i> sp.	10 ⁴	0.20				
20	K.T. • 49	200×2	14	+	##	<i>S. agalactiae</i>	10 ⁷	0.39	NE	NE	SE : - ALF : NE	
				NT	NT	NT	/	/				
21	I.H. • 23	200×2	14	+	+	<i>α-Streptococcus</i>	10 ⁵	1.56	NE	NE	SE : NE ALF : NE	
				NT	NT	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.10				
22	O.H. • 42	200×2	14	+	##	<i>α-Streptococcus</i>	10 ⁶	1.56	NE	NE	SE : - ALF : NE	
				NT	NT	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.20				

* before treatment
after treatment** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr: dr's evaluation*** specimen was from VB₃CNS: coagulase negative *Staphylococcus*, NT: not tested, NE: non evaluable, SE: side effects, ALF: abnormal laboratory findings

Table 2. Overall clinical efficacy of NM441 in chronic prostatitis

Bacteriuria	WBC	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	3	2	4	9 (52.9%)
Decreased					
Replaced	3	1	2	6 (35.3%)	
Unchanged			2	2 (11.8%)	
Effect on WBC	6 (35.3%)	3 (17.6%)	8 (47.1%)	Patient total 17	
<input type="checkbox"/> Excellent		3 (17.6%)		Overall efficacy rate 13/17 (76.5%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		10 (58.8%)			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		4 (23.5%)			

Table 3. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in chronic prostatitis

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														Inoculum size 10^6 bacteria/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	50	100	> 100			
<i>Staphylococcus aureus</i>				1/1	1/1									1/1		3/3	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			3/3	1/1												4/4	
coagulase negative <i>Staphylococcus</i>					1/1								1/1			2/3	
<i>Streptococcus agalactiae</i>				2/2	1/1											3/3	
α - <i>Streptococcus</i>								1/1	1/1							2/2	
γ - <i>Streptococcus</i>								1/1								1/1	
<i>Enterococcus faecalis</i>						2/2				0/1						2/3	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.							1/1									1/1	
sub-total			3/3	4/4	3/3	2/2	1/1	2/2	1/2	0/1		1/1		1/1		18/20 (90.0)	
<i>Escherichia coli</i>	2/2	1/1														3/3	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1/1															1/1	
<i>Proteus</i> sp.	1/1															1/1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1/1												1/1	
<i>Pseudomonas</i> sp.			1/1													1/1	
sub-total	4/4	1/1	1/1	1/1												7/7	
Total	4/4	1/1	4/4	5/5	3/3	2/2	1/1	2/2	1/2	0/1		1/1		1/1		25/27 (92.6)	

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 4. Side effects*

Case no.	Age	Type of side effect	Severity	Dose	Day of appearance	Administration	Relation to NM441
4	51	stomach discomfort	+	200 \times 2	7	continued	probable
		heartburn	+	200 \times 1	7		probable
13	64	oral cavity discomfort	+	200 \times 2	9	continued	possible
Total no. of side effects				3			
Total no. of cases with side effects (%)				2/21 (9.5%)			

* In a case of tissue concentration of prostate, a temporary skin rash appeared

方, GNR は 5 菌種 7 株が分離され, 全株が除菌された。全体では 27 株中 25 株 (92.6%) が除菌された。菌の消長と MIC の関係について検討すると, GNR 7 株は *P. aeruginosa* を含めてすべてが $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, 特に CBP の主要菌種として重要な *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus* sp. の腸内細菌 5 株には $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ の優れた MIC を示した。一方, GPC では, 重要な病原菌種とされる *E. faecalis* には MIC が $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ と腸内細菌と比べて高かったが, GPC 全体では, 20 株中 12 株 (60%) が $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, NM441 が GNR, GPC 双方に対して優れた抗菌活性を持つことが示された。

前立腺への移行と MIC の関係では, PT 内の 1.5 時間値の平均濃度 $1.72 \mu\text{g/g}$ 以下の MIC を示した株は 27 株中 20 株 (74.1%) であり, これらの株はすべてが除菌された。PF 中の 4 時間平均濃度 $0.14 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した株は 27 株中 9 株 (33.3%) 認められた (Fig. 3)。

NM441 は, 既存または既開発の類薬と比べて体内への移行は低い方に属する¹⁾。PT 内や PF 中への移行も例外ではない。本剤はプロドラッグであることから, 小腸

上部からの吸収の個人差が, 体内への吸収に影響を与えているかも知れず, この差が有効性に影響を与える可能性がある。しかし, 低吸収の例でも抗菌活性が優るので, これを補って, 有効率 76.5% と OFLX, CPMX, LVFX, temafloxacin²²⁾ などによるこれまでの臨床成績に比肩する成績を得たものと思われる。

CBP は, 2 週間程度の化学療法では十分な治療効果を得ない。少なくとも 1~2 ヶ月の抗菌薬と, 次いで補充する薬剤—例えば漢方薬などを長期に投与する例が多い。

本剤は, これまでのニューキノロン薬の中では中枢系への移行が低く¹⁾, 従って中枢毒性が少ないものと予測される。実際に今回の臨床的検討例での 2 例の副作用も消化器症状であった。中枢症状の副作用は直ちに投与を中止すべきであるが, 消化器症状は症状に応じた対応で投与継続が可能な例もある。こうした観点から, NM441 の CBP に対するニューキノロン薬の中での位置づけとしては, 「マイルド」なものとして評価できる。つまり「効き方はシャープではないが効果は十分期待できる。副作用も消化器症状に主眼をおき注意すれば, まず安全であ

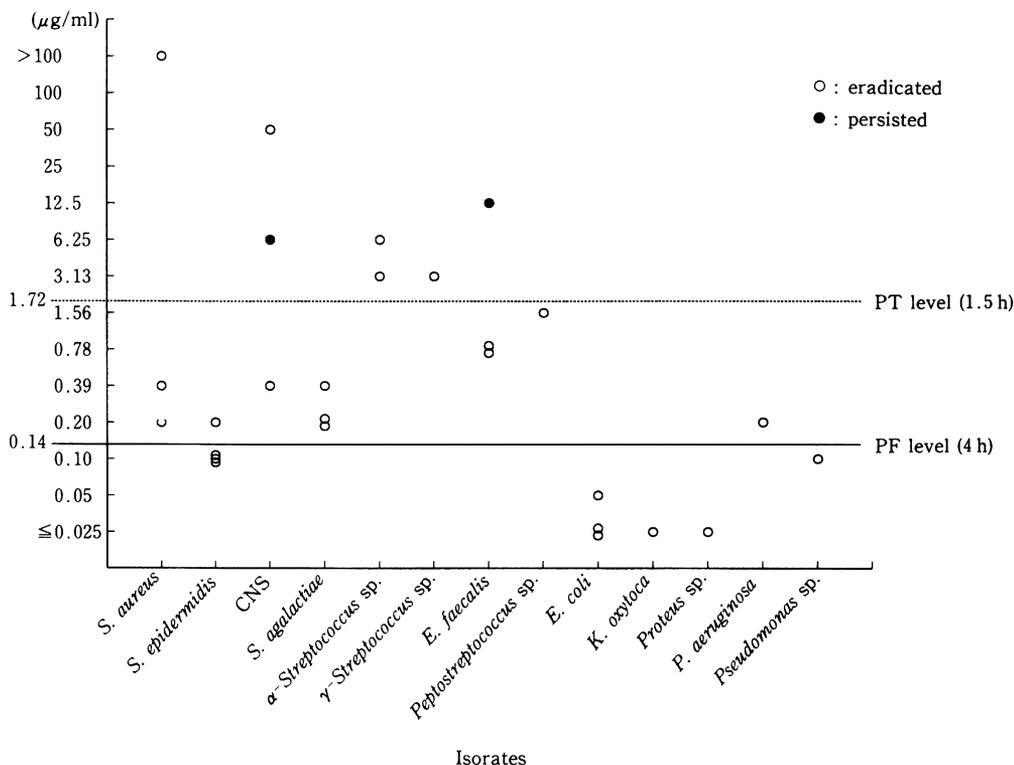


Fig. 3. Bacteriological response classified by species and MIC

ろう」という表現が妥当と思われた。

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) 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) Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394 the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 5) 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
- 6) UTI研究会 (代表: 大越正秋) UTI薬効評価基準 (第3版) 追補. *Chemotherapy* 39: 894~932, 1991
- 7) Meares E M, Stamey T A: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 5: 492~518, 1968
- 8) 鈴木恵三, 他: 新しい経口合成抗菌剤BAYo9867 (Ciprofloxacin) の泌尿器科領域感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 33(S-7): 632~699, 1985
- 9) 水野全裕, 他: 泌尿器科領域におけるBAYo9867の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 33(S-7): 714~728, 1985
- 10) 藤本佳則, 他: BAYo9867 (Ciprofloxacin) の尿路感染症に対する抗菌力, 前立腺組織移行および尿路感染症に対する有用性について. *Chemotherapy* 33(S-7): 671~683, 1985
- 11) 鈴木恵三, 他: T-3262の尿路・性器感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-9): 943~966, 1988
- 12) 斉藤 功, 他: T-3262の尿路感染症に対する基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-9): 903~913, 1988
- 13) 津川昌也, 他: 泌尿器科領域におけるT-3262の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-9): 1074~1090, 1988
- 14) 天野正道, 他: T-3262の尿路性器感染症に対する臨床的効果と前立腺, 精巣上体および精巣組織への移行について. *Chemotherapy* 36(S-9): 1091~1100, 1988
- 15) 鈴木恵三, 他: 尿路感染症に対するDL-8280の有効性と安全性に関する臨床的検討および前立腺分泌液移行に関する検討. *Chemotherapy* 32(S-1): 639~657, 1984
- 16) 公文裕也, 他: DL-8280の前立腺組織ならびに前立腺液移行. *泌尿紀要* 30: 1297~1305, 1984
- 17) 鈴木恵三, 他: 新経口合成抗菌剤AT-2266のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy* 32(S-3): 724~740, 1984
- 18) 鈴木恵三, 他: 尿路感染症に対するニューキノロン系抗菌剤sparfloxacinの臨床的検討. *泌尿紀要* 37: 1749~1757, 1991

- 19) 竹内敏視, 他: Sparfloxacin の前立腺組織移行に関する薬動力学的解析. *Chemotherapy* 39(S-4): 138~144, 1991
- 20) 那須 勝, 斎藤 厚: 第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム. Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1991
- 21) 山下真寿男, 他: Levofloxacin (DR-3355) の前立腺組織内への移行. *Chemotherapy* 40(S-3): 203~209, 1992
- 22) 鈴木恵三, 他: 慢性細菌性前立腺炎に対する Temafloxacin の臨床成績. *臨床と研究* 70: 255~261, 1993

Basic and clinical studies on NM441 in chronic bacterial prostatitis

Keizo Suzuki¹⁾, Masaki Horiba^{1)*}, Kiyohito Ishikawa¹⁾, Yorio Naide²⁾,
Kiyotaka Hoshinaga²⁾, Masanori Yanaoka^{2)*}, Shinobu Kato²⁾,
Shinichi Ando²⁾, Norihiko Okishio³⁾ and Haruyoshi Asano⁴⁾

¹⁾Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

* Present address: Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

²⁾Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

* Present address: Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

³⁾Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

⁴⁾Department of Urology, Aichi Saiseikai Hospital

We performed basic and clinical studies of NM441, a new quinolone antibiotic, in chronic bacterial prostatitis, and the following results were obtained.

1. Basic study

1) Human prostatic tissue concentrations

Concentrations in the prostatic tissue (Mean) were 1.72, 1.20, 1.25, 1.29, 1.17, 0.52 and 0.38 $\mu\text{g/g}$, and the serum concentrations (Mean) were 1.42, 0.40, 0.28, 0.42, 0.36, 0.19 and 0.06 $\mu\text{g/ml}$ at 1.5, 2, 2.5, 4, 6, 8 and 24h after 200mg of NM441 administration, respectively. The ratios of the concentrations of prostatic tissue and serum were 0.71 to 13.0.

2) Human prostatic fluid concentrations

Concentrations in the prostatic fluid were <0.01 to 0.44 $\mu\text{g/ml}$ at 1h after 200mg of NM441 administration, and mean concentrations were 0.05, 0.02 and 0.14 $\mu\text{g/ml}$ at 1.5, 2 and 4h after administration, respectively. The serum concentrations (Mean) were 0.50, 0.73, 0.80 and 0.28 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 1.5, 2, and 4h after administration, respectively. The ratios of the concentrations of prostatic fluid and serum were 0.02 to 1.62.

2. Clinical study

NM441 was orally administered to 22 patients with chronic bacterial prostatitis at a dose of 200mg twice a day for 10~22 days (Mean: 14.3 days). The clinical efficacy rate was 76.5% in 17 patients evaluable according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

Side effects were observed in a total of 2 cases; stomach discomfort and heartburn in 1, and oral cavity discomfort in 1, but all were mild and the treatment was continued. An abnormal laboratory finding was observed eosinophilia in 1 case, but this case recovered at 8 days after the termination of administration.