

泌尿器科領域における NM441 の基礎的・臨床的検討

櫻本 耕司¹⁾・藤田 竜二¹⁾・渡辺 豊彦¹⁾・竹中 皇¹⁾・門田 晃一¹⁾・島 和宏^{1)*}
 小野 憲昭¹⁾・那須 良次¹⁾・津川 昌也¹⁾・公文 裕巳¹⁾・大森 弘之¹⁾・難波 克一²⁾
 城仙泰一郎³⁾・宇埜 智^{3)**}・陶山 文三⁴⁾・三枝 道尚^{5)***}・早田 俊司⁶⁾

¹⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室* (主任:大森 弘之教授) (* 現:日本鋼管福山病院泌尿器科),

²⁾岡山市立市民病院泌尿器科, ³⁾社会保険広島市民病院泌尿器科 (** 現:十全総合病院泌尿器科),

⁴⁾三豊総合病院泌尿器科, ⁵⁾広島県厚生連府中総合病院泌尿器科 (***) 現:姫路聖マリア病院泌尿器科),

⁶⁾鳥取市立病院泌尿器科

新規キノロン系合成抗菌薬 NM394 の抗菌力ならびにそのプロドラッグである経口薬 NM441 の尿路感染症に対する有用性について検討を行った。

1) 抗菌力: 尿路感染症由来の教室保存株 15 菌種 200 株に対する NM394 の MIC を測定し, 同系薬剤である ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), norfloxacin(NFLX), sparfloxacin(SPFX), lomefloxacin(LFLX), tosufloxacin(TFLX) と比較検討した。

グラム陽性菌に対しては, TFLX, LFLX, SPFX には 1~5 管程度劣るものの, CPFX, OFLX とほぼ同等の抗菌力を示し, NFLX に比べ 1~3 管程度強い抗菌力を示した。グラム陰性菌に対しては, ほとんどすべての菌種で比較薬剤中最も強力な抗菌力を示した。

2) 臨床効果: 単純性尿路感染症 11 例, 急性前立腺炎 2 例, 複雑性尿路感染症 32 例の計 45 症例を対象に, 本剤を 1 回 100mg ないし 200mg, 原則として 1 日 2 回, 5~7 日間投与し, 臨床的有用性を検討した。

UTI 薬効評価基準により評価可能であった症例の総合臨床効果は, 急性単純性尿路感染症 9 例すべてで「著効」, 急性前立腺炎 2 例はともに「有効」であった。また, 複雑性尿路感染症 27 例では「著効」15 例, 「有効」9 例, 「無効」3 例で, 有効率は 88.9%であった。細菌学的効果では, 急性単純性尿路感染症で分離菌 4 菌種 11 株すべてが消失し, 急性前立腺炎では分離菌 3 菌種 3 株すべてが消失した。複雑性尿路感染症では分離菌 14 菌種 29 株中 25 株が消失し, その除菌率は 86.2%であった。

自・他覚的副作用については, 1 例のみ嘔気が出現したが, 投与中止により症状は消失した。臨床検査値の異常変動については, 1 例で好酸球の増多が認められたのみであった。

Key words: NM441, 尿路感染症, 抗菌力, 臨床的検討

NM441 は日本新薬株式会社と明治製薬株式会社で共同開発されたプロドラッグ型新規キノロン系経口合成抗菌薬であり, 小腸上部より吸収され抗菌活性本体である NM394 として体内に分布する。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し, 殺菌的に作用する。特に *Pseudomonas aeruginosa* 等のグラム陰性菌に対しては優れた抗菌力を示すとされる¹⁾。NM441 の 100~400mg 単回経口投与では, 血中濃度半減期は 7.7~8.9 時間, 48 時間までに 30.6~46.0%が尿中に排泄され, 400mg 投与時の糞中排泄率は 52.9%であり, 反復投与による体内蓄積性はないとされる¹⁾。

今回我々は, NM394 の抗菌力ならびにそのプロドラッグである NM441 の臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象および方法

標準株 3 株 (*Escherichia coli* 2 株, *Proteus mirabilis*

1 株) および尿路感染症由来の教室保存株 200 株 (グラム陽性菌 50 株, グラム陰性菌 150 株) に対して NM394 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾ に準じ, 接種菌量 10^6 cells/ml とし, MIC 2000 を用いて測定した。また, 同系薬剤である ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), norfloxacin(NFLX), sparfloxacin(SPFX), lomefloxacin(LFLX), tosufloxacin(TFLX) についても併せて MIC を測定し, 本剤と比較検討した。

2 結果

標準株 *E. coli* Kp, *E. coli* ATCC 27166, *P. mirabilis* TH-4 に対する NM394 の MIC は, 他の 6 剤と同様に $\leq 0.06\mu\text{g/ml}$ であった。

菌種別にみると, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (10 株) では, NM394 の MIC は 0.5~32 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 8 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 32 $\mu\text{g/ml}$ であり, SPFX, TFLX に比較して 2~5 管, また

LFLX には 1 管劣るが, OFLX, CPFX とほぼ同等であり, NFLX に比し 2 管程度強い抗菌力を示した。

Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) (10 株) では, MIC₅₀ は 2 μ g/ml, MIC₉₀ は >128 μ g/ml であり, SPFX および TFLX に 3~5 管程度, OFLX, LFLX に 1~3 管程度劣るが, CPFX とほぼ同等, NFLX に比し 3 管強い抗菌力を示した。

Staphylococcus epidermidis (10 株) では, MIC₅₀ は 64 μ g/ml, MIC₉₀ は >128 μ g/ml であり, 本剤の MIC₅₀ は SPFX, LFLX および TFLX には 3~4 管, OFLX には 1 管劣るが, CPFX とほぼ同等, NFLX に比し 1 管強い抗菌力を示した。

Enterococcus faecalis (20 株) では, MIC₅₀ は 1 μ g/ml, MIC₉₀ は >128 μ g/ml であり, MIC₅₀ では CPFX, SPFX および TFLX に 1 管劣るが, LFLX と同等, OFLX および NFLX に比し 1~2 管優れており, MIC₉₀ では CPFX と SPFX にはやや劣るものの, その他の比較薬剤とほぼ同等の値を示した。

グラム陰性菌である *E. coli* (20 株) において, MIC は \leq 0.06~0.13 μ g/ml の間に分布し, 他の比較薬剤と同様の強い抗菌力を示した。

Klebsiella pneumoniae (15 株) に対する MIC₅₀, MIC₉₀ はともに \leq 0.06 μ g/ml であり, 比較薬剤中最も強い抗菌力を示した。

Klebsiella oxytoca (10 株) においても, 本剤の MIC₉₀ は 0.25 μ g/ml であり, TFLX および SPFX には若干劣るものの, その他の比較薬剤に比べては同等ないし, それ以上の優れた抗菌力を示した。

Enterobacter aerogenes (10 株) に対する MIC は \leq 0.06

~1 μ g/ml の間に分布し, MIC₉₀ は \leq 0.06 μ g/ml であり, CPFX, SPFX, LFLX および TFLX とはほぼ同等の強い抗菌力を示し, MIC₉₀ は OFLX および NFLX に比べ 3~4 管優れていた。

Enterobacter cloacae (10 株) に対しては, MIC₅₀ は \leq 0.06 μ g/ml, MIC₉₀ は 0.25 μ g/ml であり, 他のすべての比較薬剤に比し MIC₉₀ では 1~4 管優れていた。

Citrobacter freundii (10 株) においては, MIC は \leq 0.06~8 μ g/ml の間に分布し, 比較薬剤中最も強い抗菌力を示した。

P. mirabilis (10 株) に対する MIC は \leq 0.06~16 μ g/ml に分布し, 他の比較薬剤と同様に強い抗菌力を示した。

Proteus vulgaris (10 株) に対しても, MIC₅₀ は \leq 0.06 μ g/ml, MIC₉₀ は 0.5 μ g/ml で, 比較薬剤中最も強い抗菌力を示した。

Morganella morganii (10 株) では, MIC₅₀ は 1 μ g/ml, MIC₉₀ は 8 μ g/ml であり, 抗菌力は比較薬剤に比し 1~4 管程度優れていた。

Serratia marcescens (15 株) でも, MIC₅₀ は 0.25 μ g/ml, MIC₉₀ は 8 μ g/ml であり, 比較薬剤中最も強い抗菌力を示した。

P. aeruginosa (20 株) では MIC は \leq 0.06~64 μ g/ml の間に分布しており, MIC₉₀ は 64 μ g/ml であったが, 他の比較薬剤に比べると MIC₅₀, MIC₉₀ にて 1~3 管程度強い抗菌力を示した。

Pseudomonas putida (10 株) では, 本剤の MIC₅₀ は CPFX と同等, またその他の比較薬剤より 1~4 管優れた値を示した (Table 1)。

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

Test organism (No. of strains)	Quinolone	MIC (μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (10)	NM394	0.5 ~ 32	8	32
	ofloxacin	1 ~ 64	8	32
	ciprofloxacin	0.5 ~ 64	8	64
	norfloxacin	2 ~ >128	32	128
	sparfloxacin	\leq 0.06~ 16	0.25	8
	lomefloxacin	0.5 ~ 64	4	16
	tosufloxacin	0.13~ 16	1	16
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (10)	NM394	0.25~>128	2	>128
	ofloxacin	0.25~>128	1	32
	ciprofloxacin	0.13~>128	2	128
	norfloxacin	0.5 ~>128	16	>128
	sparfloxacin	\leq 0.06~ 128	\leq 0.06	8
	lomefloxacin	0.13~>128	0.5	16
	tosufloxacin	\leq 0.06~>128	0.25	16
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (10)	NM394	0.13~>128	64	>128
	ofloxacin	0.5 ~>128	32	>128
	ciprofloxacin	0.5 ~ 128	64	128
	norfloxacin	1 ~>128	128	>128
	sparfloxacin	\leq 0.06~ 128	8	128
	lomefloxacin	0.13~>128	8	128
	tosufloxacin	0.25~>128	4	>128

Table 1. Continued

Test organism (No. of strains)	Quinolone	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)	NM394	0.5 ~ >128	1	>128
	ofloxacin	1 ~ >128	2	>128
	ciprofloxacin	0.25 ~ 64	0.5	64
	norfloxacin	1 ~ >128	4	128
	sparfloxacin	0.13 ~ 64	0.5	64
	lomefloxacin	0.5 ~ >128	1	>128
	tosufloxacin	0.13 ~ >128	0.5	>128
<i>Escherichia coli</i> (20)	NM394	≤ 0.06 ~ 0.13	≤ 0.06	≤ 0.06
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 0.13	≤ 0.06	≤ 0.06
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 1	≤ 0.06	≤ 0.06
	sparfloxacin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ 0.13	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (15)	NM394	≤ 0.06 ~ 2	≤ 0.06	≤ 0.06
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 32	≤ 0.06	0.5
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 8	≤ 0.06	0.25
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 32	≤ 0.06	1
	sparfloxacin	≤ 0.06 ~ 8	≤ 0.06	0.25
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 16	≤ 0.06	0.5
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ 8	≤ 0.06	0.5
<i>Klebsiella oxytoca</i> (10)	NM394	≤ 0.06 ~ 32	≤ 0.06	0.25
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 64	≤ 0.06	1
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 64	≤ 0.06	0.25
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 128	≤ 0.06	2
	sparfloxacin	≤ 0.06 ~ 128	≤ 0.06	0.13
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 64	0.25	0.25
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ >128	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)	NM394	≤ 0.06 ~ 1	≤ 0.06	≤ 0.06
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 2	≤ 0.06	0.5
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 1	≤ 0.06	0.13
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 4	≤ 0.06	1
	sparfloxacin	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	0.13
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 1	≤ 0.06	0.25
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Enterobacter cloacae</i> (10)	NM394	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	0.25
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 2	0.5	1
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	0.5
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 4	0.5	4
	sparfloxacin	≤ 0.06 ~ 1	0.13	0.5
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 1	0.25	1
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ 1	≤ 0.06	0.5
<i>Citrobacter freundii</i> (10)	NM394	≤ 0.06 ~ 8	≤ 0.06	8
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 64	0.13	64
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 32	≤ 0.06	32
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 128	0.13	128
	sparfloxacin	≤ 0.06 ~ 64	0.25	64
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 64	0.13	32
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ >128	0.13	>128
<i>Proteus mirabilis</i> (10)	NM394	≤ 0.06 ~ 16	≤ 0.06	≤ 0.06
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 32	≤ 0.06	≤ 0.06
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 32	≤ 0.06	≤ 0.06
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 128	≤ 0.06	≤ 0.06
	sparfloxacin	≤ 0.06 ~ 16	≤ 0.06	0.25
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 16	≤ 0.06	≤ 0.06
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ >128	0.13	0.25
<i>Proteus vulgaris</i> (10)	NM394	≤ 0.06 ~ 2	≤ 0.06	0.5
	ofloxacin	≤ 0.06 ~ 8	≤ 0.06	2
	ciprofloxacin	≤ 0.06 ~ 4	≤ 0.06	1
	norfloxacin	≤ 0.06 ~ 8	≤ 0.06	4
	sparfloxacin	≤ 0.06 ~ 64	≤ 0.06	16
	lomefloxacin	≤ 0.06 ~ 4	≤ 0.06	2
	tosufloxacin	≤ 0.06 ~ >128	≤ 0.06	>128

Table 1. Continued

Test organism (No. of strains)	Quinolone	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Morganella morganii</i> (10)	NM394	$\leq 0.06 \sim 32$	1	8
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 32$	8	16
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 16$	4	16
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim 128$	8	64
	sparfloxacin	$\leq 0.06 \sim 64$	8	64
	lomefloxacin	$\leq 0.06 \sim 32$	2	32
	tosufloxacin	$0.13 \sim > 128$	4	> 128
<i>Serratia marcescens</i> (15)	NM394	$\leq 0.06 \sim 16$	0.25	8
	ofloxacin	$0.13 \sim 64$	1	32
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 32$	0.5	16
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim 128$	2	64
	sparfloxacin	$0.13 \sim 32$	0.5	32
	lomefloxacin	$\leq 0.06 \sim 32$	0.5	16
	tosufloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.5	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	NM394	$\leq 0.06 \sim 64$	16	64
	ofloxacin	$0.13 \sim > 128$	128	> 128
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 128$	32	128
	norfloxacin	$\leq 0.06 \sim > 128$	128	> 128
	sparfloxacin	$0.13 \sim > 128$	> 128	> 128
	lomefloxacin	$0.13 \sim > 128$	64	> 128
	tosufloxacin	$0.13 \sim > 128$	> 128	> 128
<i>Pseudomonas putida</i> (10)	NM394	$0.13 \sim > 128$	8	> 128
	ofloxacin	$0.5 \sim > 128$	64	> 128
	ciprofloxacin	$0.13 \sim > 128$	8	> 128
	norfloxacin	$0.5 \sim > 128$	32	> 128
	sparfloxacin	$0.25 \sim > 128$	16	> 128
	lomefloxacin	$0.5 \sim > 128$	16	> 128
	tosufloxacin	$0.25 \sim > 128$	> 128	> 128

II. 臨床成績

1 対象および方法

平成4年4月より平成5年8月までの期間において、岡山大学泌尿器科および関連施設において、臨床試験参加の同意が得られた尿路・男子性器感染症患者を対象とした。症例の内訳は、急性単純性尿路感染症患者11例（急性単純性膀胱炎8例，急性単純性腎盂腎炎3例），急性前立腺炎2例および慢性複雑性尿路感染症患者32例（複雑性膀胱炎30例，複雑性腎盂腎炎2例）であった。なお，複雑性尿路感染症患者の基礎疾患は，神経因性膀胱15例，前立腺肥大症9例（5例の術後症例を含む），前立腺癌4例，膀胱癌2例，腎結石1例，尿管結石1例などであった（Table 2～3）。

投与方法は，NM441を1回100mgないし200mg，原則として1日2回，5～7日間経口投与とした。

臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準（第3版）³⁾および追補⁴⁾に準じて行い，全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 結果

1) 急性単純性尿路感染症

主治医判定では「著効」9例，「有効」2例で，有効率100%（11/11）であり，UTI薬効評価基準に準じて評価可能であった9症例では，全例が「著効」を示した。膿

尿に対する効果も11例全例で正常化した（Table 2）。また，細菌学的効果では投与前分離菌4菌種11株すべてが消失し，除菌率は100%であった（Table 4）。

2) 急性前立腺炎

急性前立腺炎の2例では，1例は症状消失し，菌は陰性化した，膿尿は「不変」であった。他の1例では，菌の陰性化を認めたが，発熱，膿尿とも持続した。しかし，UTI薬効評価基準では2例とも「有効」と判定された（Table 2）。

3) 慢性複雑性尿路感染症

主治医判定では「著効」15例，「有効」11例，「やや有効」2例，「無効」3例，「判定不能」1例であり，有効率83.9%（26/31）であった（Table 3）。

UTI薬効評価基準合致例は27例であり，総合臨床効果判定では「著効」15例，「有効」9例，「無効」3例であり，有効率は88.9%（24/27）であった。膿尿に対する効果については「正常化」17例（63.0%），「改善」4例（14.8%），「不変」6例（22.2%），細菌尿に対する効果については「陰性化」21例（77.8%），「減少」2例（7.4%），「菌交代」2例（7.4%），「不変」2例（7.4%）であった（Table 5）。

UTI疾患病態群別効果をみると，単数菌感染25例では「著効」15例，「有効」7例，「無効」3例で，有効率88.0%（22/25）であった。また，複数菌感染2例はとも

Table 2. Clinical summary of patients treated with NM441

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects and remarks
			dose (mg×/day)	duration (days)			species	count (/ml)	UTI	Dr	
1	29 F	AUP	200×2	6	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	excellent	excellent	-
2	64 F	AUP	200×2	6	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^5}{-}$	excellent	excellent	-
3	35 F	AUP	200×2	7	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{S. agalactiae}$	$\frac{10^6}{-}$	excellent	excellent	-
4	51 F	AUC	100×2	5	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	excellent	excellent	-
5	25 F	AUC	100×2	7	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{S. epidermidis}{E. faecalis}$	$\frac{10^4}{-}$	excellent	excellent	-
6	60 F	AUC	200×2	5	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	excellent	excellent	-
7	22 F	AUC	100×2	5	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	excellent	excellent	-
8	35 F	AUC	100×2	5	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^4}{-}$	excellent	excellent	Eosino. (1 → 11%)
9	21 F	AUC	100×2	5	$\frac{\#}{-}$	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	excellent	excellent	-
10	43 F	AUC	200×2	7	$\frac{-}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{-}{-}$		good	-
11	41 F	AUC	200×2	5	$\frac{\#}{-}$	$\frac{+}{-}$	$\frac{-}{-}$	$\frac{-}{-}$		good	-
12	49 M	acute prostatitis	200×2	12	$\frac{+^{1)} +^{2)}}{-^{1)} -^{2)}$	$\frac{\#^{3)}}{\#^{3)}$	$\frac{E. faecalis}{CNS}$	$\frac{10^6}{10^3}$	moderate	good	-
13	70 M	acute prostatitis	200×2	7	$\frac{\#^{1)} +^{2)}}{\#^{1)} -^{2)}$	$\frac{+^{3)}}{\#^{3)}$	$\frac{E. coli}{Bacillus sp.}$	$\frac{10^7}{-}$	moderate	fair	-

*before treatment after treatment **UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr: doctor's evaluation

AUC: acute uncomplicated cystitis, AUP: acute uncomplicated pyelonephritis, CNS: coagulase negative staphylococci

¹⁾: fever, ²⁾: pain on micturition, ³⁾: WBC in expressed prostatic secretion

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with NM441

Patient no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects and remarks
					dose (mg×/day)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr	
1	73 M	CCC BPH post-ope	-	G-2	100×2	5	$\frac{\#}{+}$	$\frac{S. aureus}{-}$	$\frac{10^7}{-}$	25	moderate	good	-
2	79 M	CCC BPH post-ope	-	G-2	200×2	5	$\frac{\#}{+}$	$\frac{P. aeruginosa}{P. aeruginosa}$	$\frac{10^6}{10^6}$	50 50	poor	poor	-
3	55 M	CCC BPH post-ope	-	G-2	100×2	7	$\frac{\#}{+}$	$\frac{S. marcescens}{-}$	$\frac{10^4}{-}$	6.25	moderate	good	-
4	79 M	CCC BPH post-ope	-	G-2	100×2	5	$\frac{\#}{+}$	$\frac{S. marcescens}{Flavobacterium sp.}$	$\frac{10^6}{10^6}$	1.56 >100	poor	poor	-
5	80 M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200×2	5	$\frac{+}{\pm}$	$\frac{S. maltophilia}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	12.5	moderate	good	-
6	61 F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100×2	7	$\frac{\#}{-}$	$\frac{E. coli}{-}$	$\frac{10^6}{-}$	≤0.025	excellent	excellent	-

*before treatment after treatment **UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee, MIC: 10⁶ CFU/ml
Dr: doctor's evaluation

CCC: chronic complicated cystitis, BPH: benign prostatic hypertrophy

Table 3. Continued

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects and remarks
		Underlying condition			dose (mg×/day)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr	
7	40 M	CCC	-	G-4	200×2	7	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	≤0.025	excellent	excellent	-
		prostatic tumor						-	-	-			
8	78 M	CCC	-	G-4	200×2	7	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	25	poor	poor	-
		prostatic cancer						+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷			
9	63 F	CCC	-	G-4	100×2	9	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder						-	-	-			
10	71 M	CCC	-	G-4	200×2	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	good	-
		BPH polycystic kidney						-	-	-			
11	68 F	CCC	-	G-4	200×2	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder bladder neck polyp						-	-	-			
12	52 M	CCC	-	G-4	100×2	7	+	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder						-	-	-			
13	61 M	CCC	-	G-4	200×3	7	##	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder						-	-	-			
14	73 F	CCC	-	G-4	200×2	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder rt. nephroptosis						-	-	-			
15	80 M	CCC	-	G-4	200×2	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	-
		bladder cancer						-	-	-			
16	67 M	CCC	-	G-4	200×2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder						-	-	-			
17	71 F	CCC	-	G-4	200×2	6	## ±	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	moderate	good	-
		neurogenic bladder urethral caruncle						-	-	-			
18	69 F	CCC	-	G-4	200×2	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder urethral caruncle						-	-	-			
19	76 F	CCC	-	G-4	200×2	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴	≤0.025	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder						-	-	-			
20	77 M	CCC	-	G-4	200×2	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		BPH						-	-	-			
21	74 M	CCC	-	G-4	200×2	5	##	<i>C. freundii</i>	10 ⁶	0.39	moderate	good	-
		neurogenic bladder						-	<i>P. paucimobilis</i>	10 ³			
22	58 F	CCC	-	G-4	200×2	7	## +	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	moderate	good	-
		neurogenic bladder						-	CNS	<10 ³			
23	74 M	CCC	-	G-4	200×2	7	## +	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.10	moderate	good	-
		prostatic cancer						-	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³			
24	64 M	CCC	-	G-4	200×2	7	##	α-streptococci	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	-
		neurogenic bladder						-	-	-			
25	81 M	CCC	-	G-4	200×2	7	##	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	-
		prostatic cancer						-	-	-			
26	69 M	CCC	-	G-6	200×2	5	## +	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	25	moderate	good	-
		BPH post-ope						-	<i>E. faecalis</i>	-			
27	81 M	CCC	-	G-6	200×2	7	+ -	CNS	10 ⁶	50	moderate	excellent	-
		BPH						-	<i>B. cepacia</i>	-			
								CNS	<10 ³	100			

* before treatment **UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee, MIC: 10⁶ CFU/ml
 after treatment Dr: doctor's evaluation

CCC: chronic complicated cystitis, BPH: benign prostatic hypertrophy
 CNS: coagulase negative staphylococci

Table 3. Continued

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects and remarks
		Underlying condition			dose (mg×/day)	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr	
28	50 F	CCP	-	/	100×2	5	#	-	-	-		fair	-
		renal stone						-	-	-			
29	51 M	CCP	-	/	200×2	5	#	-	-	-		good	-
		lt. ureter stone						-	-	-			
30	83 F	CCC	-	/	100×2	7	#	-	-	-		fair	-
		bladder tumor						-	-	-			
31	73 M	CCC	-	/	200×2	5	#	-	-	-		good	-
		BPH						-	-	-			
32	55 F	CCC	-	/	100×1	1	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	0.10		unknown	nausea
		neurogenic bladder						<i>E. faecalis</i>	-	12.5			

*before treatment after treatment **UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee, MIC: 10⁶ CFU/ml
Dr: doctor's evaluation

CCC: chronic complicated cystitis, CCP: chronic complicated pyelonephritis, BPH: benign prostatic hypertrophy

Table 4. Bacteriological response to NM441 in acute uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	
<i>Escherichia coli</i>	8	8	
Total	11	11 (100%)	0

*: regardless of bacterial count

Table 5. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	15	3	3	21 (77.8%)
Decreased	1	1		2 (7.4%)	
Replaced	1		1	2 (7.4%)	
Unchanged			2	2 (7.4%)	
Effect on pyuria	17 (63.0%)	4 (14.8%)	6 (22.2%)	Patient total 27	
Excellent	15 (55.6%)		Overall efficacy rate 24/27 (88.9%)		
Moderate	9				
Poor (including failure)	3				

に「有効」であった (Table 6)。

なお、投与量別に総合臨床効果を見ると、1日200mg投与群では「著効」3例、「有効」2例、「無効」1例であり、1日400mg以上投与群では「著効」12例、「有効」7例、「無効」2例で、有効率90.5% (19/21) であった (Table 7)。

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された14菌種29株中25株が消失し、除菌率は86.2%であった。なお、存続した4株は*S. epidermidis*, coagulase negative staphylococci (CNS), *E. faecalis* および *P. aeruginosa* 各1株であった (Table 8)。

投与後出現菌としては、CNS, *Pseudomonas paucimo-*

bilis, *Flavobacterium* sp. が認められた (Table 9)。

4) 自・他覚的副作用および臨床検査値異常変動

自・他覚的副作用については、1例2.2% (1/45) のみ嘔気が出現したが、投与中止により症状は翌日消失した。臨床検査値の異常変動についても、1例2.2% (1/45) で好酸球の増多が認められたのみであった。

III. 考 察

NM441はプロドラッグ型の新規キノロン系経口合成抗菌薬であり、小腸上部より吸収され抗菌活性本体である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広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用する¹⁾。今回の抗菌力の検討でもNM394の抗

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

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	4 (14.8%)	15	5	1	2/ 4
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)					
sub-total		25 (92.6%)	15	7	3	22/25 (88.0%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (7.4%)	0	2	0	2/ 2
	group 6 (no indwelling catheter)					
	sub-total					
Total		27 (100%)	15	9	3	24/27 (88.9%)

Table 7. Overall clinical efficacy of NM441 classified by daily dose in complicated UTI

Daily dose (mg×times)	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
100×2	6	3	2	1	5/ 6
200×2	20	11	7	2	18/20 (90.0%)
200×3	1	1			1/ 1
Total	27	15	9	3	24/27 (88.9%)

Table 8. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1		1
coagulase negative staphylococci	1		1
α -streptococci	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	1
<i>Escherichia coli</i>	10	10	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2	
<i>Serratia marcescens</i>	2	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	
Total	29	25 (86.2%)	4 (13.8%)

* : regardless of bacterial count

Table 9. Strains* appearing after NM441 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
coagulase negative staphylococci	1
<i>Pseudomonas paucimobilis</i>	1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1
Total	3

* : regardless of bacterial count

菌力は、グラム陽性菌に対しては TFLX, LFLX および SPFX には 1~5 管程度劣るものの、CPFX および OFLX とほぼ同等、NFLX に比べ 1~3 管程度強い抗菌力を示した。また、グラム陰性菌に対しては比較薬剤である OFLX, CPFX, NFLX, SPFX, LFLX および TFLX と比べ、ほとんどすべての菌種において最も強い抗菌力を示した。

臨床的検討では、UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性尿路感染症 9 例の有効率は 100% であり、一方、慢性複雑性尿路感染症でも有効率 88.9% と良好な成績であった。また、以前に当教室で行った慢性複雑性尿路感染症における同系薬剤の有効率、NFLX 81.8% (18/22)⁵⁾, OFLX 91.7% (11/12)⁶⁾, CPFX 80.0% (20/25)⁷⁾, LFLX 64.4% (38/59)⁸⁾, TFLX 60.0% (15/

25)⁹⁾, SPFX 57.9% (11/19)¹⁰⁾ と比べ、優るとも劣らない成績であった。

細菌学的効果については、急性単純性尿路感染症では 4 菌種 11 株全株が消失し、除菌率は 100% であった。また、慢性複雑性尿路感染症では 14 菌種 29 株中 25 株が消失し、除菌率は 86.2% であった。慢性複雑性尿路感染症での同系薬剤の除菌率は、NFLX 88.5% (23/26)⁵⁾, OFLX 91.7% (11/12)⁶⁾, CPFX 80.6% (25/31)⁷⁾, LFLX 73.0% (54/74)⁸⁾, TFLX 75.0% (21/28)⁹⁾, SPFX 72.0% (18/25)¹⁰⁾ であり、本剤の複雑性尿路感染症での除菌率は OFLX, NFLX に次いで高い値であった。ニューキノロン系薬剤に対する耐性菌が増えつつある昨今、本剤の有効率ならびに除菌率は、ともに優れた結果であると考えられる。

本剤投与全 45 症例中、自・他覚的副作用が 1 例 2.2% (1/45) に嘔気としてみられたが、投与中止により症状は消失した。臨床検査値の異常変動についても、1 例 2.2% (1/45) で好酸球の増多が認められた。同系薬剤での副作用発現率 (0~4.5%⁵⁻¹⁰⁾、臨床検査値異常の発現率 (0~10%程度⁵⁻¹⁰⁾ を考えると、本剤の安全性に特に問題があるとは考えられない。

以上より、本剤は尿路感染症に対して有効かつ安全な薬剤であり、有用性の高い薬剤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) 日本化学療法学会抗菌剤感受性測定法検討委員会: 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: 103~105, 1990
- 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) 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

- 5) 石戸則孝, 沖宗正明, 宮田和豊, 高本 均, 平野 学, 大橋輝久, 荒木 徹, 大森弘之, 近藤 淳: 尿路感染症に対する AM-715 の臨床的検討。Chemotherapy 29(S-4): 566~577, 1981
- 6) 宮田和豊, 沖宗正明, 石戸則孝, 赤沢信幸, 公文裕巳, 大森弘之: 泌尿器科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 698~707, 1984
- 7) 水野全裕, 他 (5 施設および関連施設): 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
- 8) 那須良次, 他 (11 施設および関連施設): NY-198 の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(S-2): 974~998, 1988
- 9) 津川昌也, 他 (6 施設および関連施設): 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
- 10) 宇埜 智, 西谷嘉夫, 山田大介, 津川昌也, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 岸 幹雄: Sparfloxacin の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39(S-4): 513~522, 1991

Basic and clinical studies on NM441 in urological field

Koushi Sakuramoto¹⁾, Ryuji Fujita¹⁾, Toyohiko Watanabe¹⁾, Tadasu Takenaka¹⁾,
 Kouichi Monden¹⁾, Kazuhiro Hata¹⁾, Noriaki Ono¹⁾, Yoshitsugu Nasu¹⁾,
 Masaya Tsugawa¹⁾, Hiromi Kumon¹⁾, Hiroyuki Ohmori¹⁾,
 Katsuichi Nanba²⁾, Taiichiro Josen³⁾, Satoshi Uno³⁾,
 Bunzo Suyama⁴⁾, Michinao Saegusa⁵⁾ and Shunji Hayata⁶⁾

¹⁾Department of Urology (Director: Prof. H. Ohmori), Okayama University Medical School
 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

²⁾Department of Urology, Okayama City Hospital

³⁾Department of Urology, Hiroshima Municipal Hospital

⁴⁾Department of Urology, Mitoyo General Hospital

⁵⁾Department of Urology, Fuchu General Hospital

⁶⁾Department of Urology, Tottori City Hospital

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of NM441, a new oral quinolone, which is the prodrug of the biologically active NM394.

1) Antibacterial activity: We measured the MICs of NM394 against 200 clinical isolates from urinary tract infections (UTI), and compared them with those of ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX), sparfloxacin (SPFX), lomefloxacin (LFLX) and tosufloxacin (TFLX).

The antibacterial activities of NM394 against gram-positive bacteria were a little inferior to those of SPFX, LFLX or TFLX, but were comparable to those of OFLX or CPFX. On the other hand, against gram-negative bacteria, in general, antibacterial activities of NM394 were superior to those of other new quinolones.

2) Clinical efficacy: According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 100% (9/9) for uncomplicated UTI and was 88.9% (24/27) for chronic complicated UTI. Bacteriologically, 25 of 29 strains (86.2%) were eradicated for chronic complicated UTI.

3) Side effect: Nausea was observed in 1 patient (2.2%), and an abnormal laboratory finding was observed in 1 patient (2.2%), that showed transient eosinophilia.