

NM441の腎機能障害者における体内動態および尿路感染症に対する臨床的検討

野田 進士¹⁾・植田 省吾^{1)*}・山下 拓郎^{1)**}・大藪 裕司²⁾¹⁾久留米大学医学部泌尿器科学教室* (* 現：植田泌尿器科, ** 現：山下泌尿器科),²⁾大牟田市立病院泌尿器科

NM441の腎機能障害者における体内動態および尿路感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) NM441 200mgの食後投与において、中等度腎機能障害者では C_{max} $0.52 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, T_{max} $4.9 \pm 2.3\text{h}$, $T_{1/2}$ $7.5 \pm 3.6\text{h}$, $AUC_{0-\infty}$ $6.50 \pm 2.20 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ および尿中排泄率 $21.5 \pm 7.9\%$, 軽度腎機能障害者では C_{max} $0.65 \mu\text{g/ml}$, T_{max} 5.0h , $T_{1/2}$ 6.5h , $AUC_{0-\infty}$ $6.95 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ および尿中排泄率 21.1% であった。

2) 急性単純性膀胱炎での臨床効果は、主治医判定およびUTI薬効評価基準に準じた判定とも3例全例が「著効」であった。複雑性尿路感染症での臨床効果は、主治医判定で「著効」1例, 「有効」5例, 「無効」1例, UTI薬効評価基準による判定で「著効」1例, 「有効」4例, 「無効」2例であった。

3) 細菌学的効果では、急性単純性膀胱炎で *Escherichia coli* 3株のすべてが消失し、複雑性尿路感染症で7株中5株が消失した。

4) 副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words: NM441, NM394, 体内動態, 腎機能障害者, 尿路感染症

NM441は新しく合成されたプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌剤である。本剤は経口投与後上部消化管より吸収され、生体内でNM394として抗菌活性を示す¹⁾。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有し、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モデルに対し強い抗菌力を示す^{2,3)}。

今回我々は、本剤の腎機能障害者での体内動態および尿路感染症に対する有効性および安全性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 腎機能障害者における体内動態

1993年2月より3月までに久留米大学病院泌尿器科に入院加療中で、本試験の実施に際し治験の意義、内容、目的について十分な説明を受け、試験参加に文書による同意が得られた腎機能障害を有する患者9例を対象とした。対象患者の背景をTable 1に示した。対象患者の年齢は51~79歳、全例男性であった。いずれも腎・尿管腫瘍、片腎摘除術等により腎機能が低下しており、本剤投与前の内因性クレアチンクリアランス値(Ccr)を指標に、Ccrが33.0~44.6ml/min(平均38.9ml/min)の7例を中等度腎機能障害群(I群)とし、63.0および76.8ml/min(平均69.9ml/min)の2例を軽度腎機能障害群(II群)とした。

患者は朝食後1時間に、本剤200mgを服薬した。採血は投与前、投与後1, 2, 4, 8, 12, 24および48時間に行い、遮光下にて血清を分離した。採尿は0~4, 4~

8, 8~12, 12~24および24~48時間に遮光下蓄尿し、全尿量測定後5mlを採取した。これらの血清および尿はNM394の濃度を測定するまで -20°C にて凍結保存した。NM394濃度は(株)三菱化学ビーシーエルにてHPLC法により測定した。また、薬物速度論的パラメーターを実測値に基づき算出した。本文中の値は平均値±標準偏差で表示した。

臨床検査は本院で通常実施される項目について可能な限り投与前後で実施し、異常変動の有無を評価した。また、本剤の糖代謝に及ぼす影響を検討する目的で血中イ

Table 1. Background characteristics of 9 patients with renal dysfunction

Group	Patient no.	Age (yr)	Sex	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)
I	1	51	M	50	38.6
	2	52	M	66	37.8
	3	75	M	52	41.5
	4	67	M	48	39.9
	5	67	M	50	36.9
	6	60	M	61	44.6
	7	79	M	62	33.0
	Mean ±SD	64.4 ±9.6	/	55.6 ±7.2	38.9 ±3.7
II	8	71	M	60.5	76.8
	9	69	M	53	63.0
	Mean	70.0	/	56.8	69.9

ンスリン値IRI ($\mu\text{U}/\text{ml}$) およびCペプチドCPR (ng/ml)を投与後1, 4, 24 および48時間に測定した。

2. 臨床的検討

1993年4月から6月までに久留米大学病院泌尿器科および関連施設において急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症と診断され、本試験参加に同意が得られた10例を対象とした。投与方法は急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症とも1回200mgを1日2回、5日間経口投与した。臨床効果の判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)⁴⁾に基づいて行った。

II. 結果

1. 腎機能障害者における体内動態

血清中濃度推移をTable 2およびFig. 1に、薬物速度論的パラメーターをTable 3に示した。薬物速度論的パラメーターは、 C_{max} がI群で $0.52 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{ml}$, II群で $0.65 \mu\text{g}/\text{ml}$, T_{max} がI群で $4.9 \pm 2.3 \text{h}$, II群で 5.0h , $T_{1/2}$ がI群で $7.5 \pm 3.6 \text{h}$, II群で 6.5h , $\text{AUC}_{0-\infty}$ がI群で $6.50 \pm 2.20 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, II群で $6.95 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった。

累積尿中排泄率をTable 4およびFig. 2に示した。投与後48時間までの累積尿中排泄率はI群で $21.5 \pm 7.9\%$, II群で 21.1% であった。

投与後1, 4, 24 および48時間後のIRIおよびCPRをTable 5に示した。特に食後1時間に測定を行った投与後4および24時間で異常とすべき変動はみられなかった。また、投与後随伴症状および薬剤との因果関係が疑われた臨床検査値異常変動は認められなかった。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎の対象3例の臨床成績をTable 6に示した。主治医判定およびUTI薬効評価基準に準じた判定とも全例「著効」であった。また、起炎菌の*Escherichia coli* 3株はすべて消失した。複雑性尿路感染症の対象7例の臨床成績をTable 7に示した。主治医判定は「著効」1例, 「有効」5例, 「無効」1例であった。

UTI薬効評価基準による総合臨床効果をTable 8に示した。7例全例がUTI薬効評価基準に合致しており, 「著効」1例, 「有効」4例, 「無効」2例であった。病態

Table 2. Serum concentrations of NM394 in patients with renal dysfunction after oral administration of NM441

Group	Patient no.	Serum concentration of NM394 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
		1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
I	1	1.02	0.60	0.46	0.25	0.15	0.05	ND
	2	0.07	0.12	0.71	0.32	0.18	0.06	ND
	3	0.07	0.10	0.13	0.29	0.19	0.13	ND
	4	ND	0.19	0.43	0.46	0.24	0.06	ND
	5	0.41	0.67	0.73	0.47	0.37	0.12	ND
	6	0.08	0.22	0.39	0.19	0.09	ND	ND
	7	ND	0.07	0.49	0.45	0.24	ND	ND
	Mean	0.24	0.28	0.48	0.35	0.21	0.06	—
	$\pm\text{SD}$	± 0.37	± 0.25	± 0.20	± 0.11	± 0.09	± 0.05	—
II	8	0.08	0.54	0.28	0.16	0.10	ND	ND
	9	0.05	0.06	0.21	0.75	0.49	0.17	ND
	Mean	0.07	0.30	0.25	0.46	0.30	0.08	—

ND: $< 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$

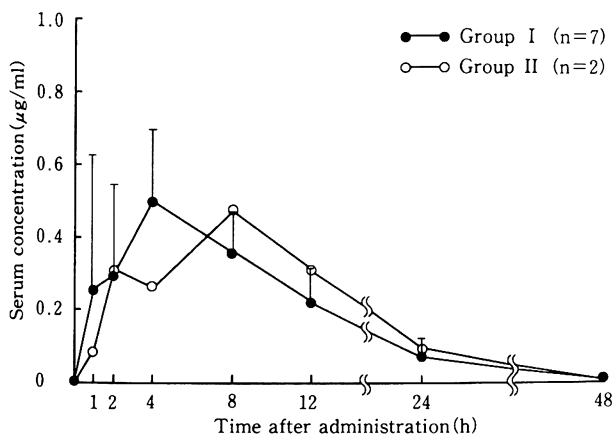


Fig. 1. Serum concentrations of NM394 in patients with renal dysfunction after oral administration of NM441 (Mean \pm SD)

Table 3. Pharmacokinetic parameters of NM394 in patients with renal dysfunction after oral administration of NM441

Group	Patient no.	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)
I	1	0.60	2.0	6.4	6.23
	2	0.71	4.0	5.9	5.92
	3	0.29	8.0	15.1	6.81
	4	0.46	8.0	5.6	6.17
	5	0.73	4.0	7.8	10.53
	6	0.39	4.0	3.8	3.01
	7	0.49	4.0	7.8	6.80
	Mean	0.52	4.9	7.5	6.50
	$\pm\text{SD}$	± 0.16	± 2.3	± 3.6	± 2.20
II	8	0.54	2.0	5.4	3.34
	9	0.75	8.0	7.6	10.55
	Mean	0.65	5.0	6.5	6.95

Table 4. Cumulative urinary excretion rate of NM394 in patients with renal dysfunction after oral administration of NM441

Group	Patient no.	Urinary excretion rate (%)				
		0~4 h	4~8 h	8~12 h	12~24 h	24~48 h
I	1	15.7	22.8	26.0	30.5	32.9
	2	4.5	17.6	22.2	27.5	29.9
	3	1.4	7.0	9.3	12.1	14.2
	4	2.6	10.0	14.3	19.0	20.9
	5	4.8	10.1	13.2	18.2	21.3
	6	2.9	4.0	6.0	9.7	10.9
	7	1.5	8.4	12.2	16.8	20.2
	Mean ±SD	4.8 ±5.0	11.4 ±6.5	14.7 ±7.1	19.1 ±7.6	21.5 ±7.9
II	8	6.7	10.5	12.7	15.3	16.5
	9	0.9	8.1	12.7	21.0	25.7
	Mean	3.8	9.3	12.7	18.1	21.1

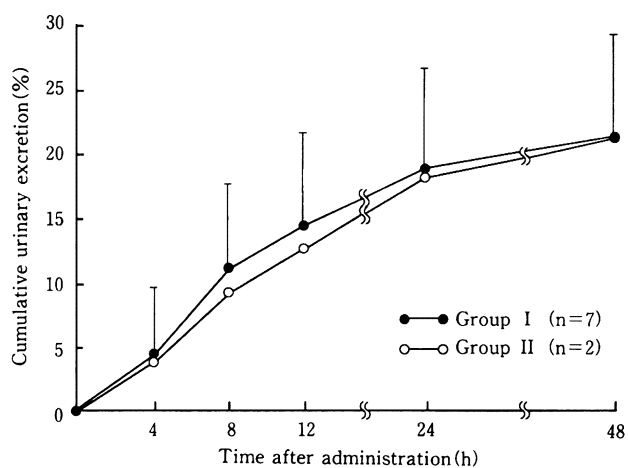


Fig. 2. Cumulative urinary excretion of NM394 in patients with renal dysfunction after oral administration of NM441 (Mean±SD)

Table 5. IRI and CPR in patients with renal dysfunction after oral administration of NM441

Group	Patient no.	Item	Time after administration (h)			
			1	4	24	48
I	1	IRI (μ U/ml)	21	15	15	30
		CPR (ng/ml)	5.0	5.2	3.5	5.8
	2	IRI (μ U/ml)	39	62	44	69
		CPR (ng/ml)	9.6	10.3	8.2	10.4
	3	IRI (μ U/ml)	4	36	28	28
		CPR (ng/ml)	1.0	7.2	6.5	6.6
	4	IRI (μ U/ml)	9	17	24	41
CPR (ng/ml)		4.6	6.5	5.9	9.0	
5	IRI (μ U/ml)	110	60	93	8	
	CPR (ng/ml)	16.0	11.6	11.7	2.5	
6	IRI (μ U/ml)	60	47	55	6	
	CPR (ng/ml)	12.9	10.8	10.9	2.5	
7	IRI (μ U/ml)	27	30	54	4	
	CPR (ng/ml)	7.9	8.1	10.3	2.5	
II	8	IRI (μ U/ml)	6	14	51	20
		CPR (ng/ml)	4.2	5.4	7.5	6.4
9	IRI (μ U/ml)	19	23	25	3	
	CPR (ng/ml)	8.6	9.9	7.6	1.7	

IRI: immunoreactive insulin, CPR: C-peptide immunoreactivity

Table 6. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with NM441

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
			Dose (mg×times/day)	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	55 F	AUC	200×2	5	##	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	excellent	excellent	—
					—	—	(-)	0			
2	70 F	AUC	200×2	5	##	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	excellent	excellent	—
					—	—	(-)	0			
3	64 F	AUC	200×2	5	##	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	excellent	excellent	—
					—	—	(-)	0			

AUC: acute uncomplicated cystitis *before treatment / after treatment **UTI: criteria proposed by the UTI Committee
 Dr. : doctor's evaluation

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

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
		Underlying condition			Dose (mg×times/day)	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	75 M	CCP	—	G-3	200×2	5	—	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	moderate	good	—
		total cystectomy ileal conduit					—	±	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵			
2	76 M	CCC	—	G-4	200×2	5	##	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	moderate	good	—
		urethral stricture					+	+	(-)	0			
3	71 M	CCC	—	G-4	200×2	5	+	##	<i>P. rettgeri</i>	>10 ⁵	poor	poor	—
		neurogenic bladder					—	##	<i>P. rettgeri</i>	>10 ⁵			
4	79 M	CCC	—	G-4	200×2	5	+	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	moderate	good	—
		prostatic cancer					—	+	(-)	0			
5	78 M	CCC	—	G-4	200×2	5	+	±	<i>P. rettgeri</i>	>10 ⁵	poor	good	—
		prostatic cancer					—	+	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁴			
6	66 F	CCC	—	G-4	200×2	5	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	excellent	excellent	—
		neurogenic bladder					—	—	(-)	0			
7	67 M	CCC	—	G-4	200×2	5	+	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	moderate	good	—
		BPH					+	±	(-)	0			

CCP: chronic complicated pyelonephritis *before treatment / after treatment **UTI: criteria proposed by the UTI Committee
 CCC: chronic complicated cystitis Dr. : doctor's evaluation
 BPH: benign prostatic hypertrophy

Table 8. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	1	1	2	4
Decreased				
Replaced		1		1
Unchanged			2	2
Effect on pyuria	1	2	4	patient total 7
<input type="checkbox"/> Excellent		1	Overall efficacy 5/7	
<input type="checkbox"/> Moderate		4		
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		2		

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

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1		1		1/1
	group 4 (lower UTI)	6	1	3	2	4/6
	sub-total	7	1	4	2	5/7
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)					
	sub-total					
Total		7	1	4	2	5/7

Table 10. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2	
<i>Escherichia coli</i>	2	2	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	
<i>Providencia rettgeri</i>	2	0	2
Total	7	5	2

* · Regardless of bacterial count

疾患群別の臨床効果を Table 9 に示した。すべて単独菌感染であり、3 群の 1 例は「有効」、4 群では「著効」1 例、「有効」3 例、「無効」2 例であった。

複雑性尿路感染症での細菌学的効果を Table 10 に示した。7 株の菌が検出され、*Enterococcus faecalis* 2 株、*E. coli* 2 株、*Proteus mirabilis* 1 株についてはすべて消失したが、*Providencia rettgeri* 2 株が存続した。投与後出現菌は *E. faecalis* 1 株であった (Table 7)。

副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

腎機能障害者 9 例に本剤 200mg を経口投与し、抗菌活性体である NM394 の血清中濃度推移および尿中排泄率について検討した。今回 Ccr を指標として腎機能障害の程度を軽度および中等度に分類したが、疾患として腎・尿管腫瘍、片腎摘除術等重症のものも多く、加療中の摂水制限の影響あるいは年齢による腎機能の差異等を加味すると、これら 2 群間での腎機能障害の程度の差は必ずしも明確なものではなかった。薬物速度論的パラメーターおよび尿中排泄率は I 群と II 群間で著明な差は認められなかった。今回の成績を臨床第 I 相試験の健常人における 200mg 食後単回投与時の成績⁵⁾と比較すると、 T_{max} の延長、 $AUC_{0-\infty}$ の増加および尿中排泄の低下がうかがわれたが、その程度は軽微であった。他のニューキノロン系抗菌剤の腎機能障害者における体内動態の成績と比較すると、本剤は fleroxacin⁶⁾ および levofloxacin⁷⁾ ほど大きな影響を受けず、尿中排泄率の低い sparfloxacin⁸⁾ と同様に軽度～中等度腎機能障害者での影響

は少ないと考えられるが、腎機能障害者に対する長期投与においては十分に配慮する必要があると思われた。随伴症状および本剤投与によると思われる臨床検査値異常は認められなかった。また、IRI および CPR についても異常と思われる変動はみられず、本剤の糖代謝に及ぼす影響はないものと推察された。

臨床的検討では、急性単純性膀胱炎 3 例および複雑性尿路感染症 7 例を対象とした。急性単純性膀胱炎 3 例に対する臨床効果は主治医判定および UTI 薬効評価基準に準じた判定とも全例「著効」で、起炎菌の *E. coli* 3 株はすべて消失し、良好な成績が得られた。複雑性尿路感染症 7 例に対する臨床効果は UTI 薬効評価基準による判定で「著効」1 例、「有効」4 例、「無効」2 例であった。細菌学的には 7 株中 5 株が消失し、「無効」例で *P. rettgeri* 2 株が存続した。副作用および臨床検査値異常はみられず、安全性に特に問題はないものと思われた。

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) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版). *Chemotherapy* 34: 409~441, 1986
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: *Pharmacokinetics*

- and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 34 : 930~937, 1994
- 6) 蟹本雄右, 村中幸二, 岡田謙一郎, 河田幸道, 齋藤 功 : 尿路感染症に対する Fleroxacin の基礎的, 臨床的検討および腎機能障害例における体内動態。Chemotherapy 38(S-2) : 520~530, 1990
- 7) 河田幸道, 他 (3 施設) : 腎機能障害患者における Levofloxacin の体内動態の検討。Chemotherapy 40(S-3) : 188~195, 1992
- 8) 植田省吾, 江藤耕作 : Sparfloxacin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 39(S-4) : 538~544, 1991

Clinical study in urinary tract infection and pharmacokinetics in patients with renal dysfunction on NM441

Shinshi Noda¹⁾, Shogo Ueda^{1)*}, Takuro Yamashita^{1)**} and Yuji Oyabu²⁾

¹⁾Department of Urology, Kurume University School of Medicine
67 Asahi-machi, Kurume 830, Japan

(* : Ueda Urological Clinic, ** : Yamashita Urological Clinic)

²⁾Department of Urology, Omuta Municipal Hospital

NM441, a new quinolone, was studied for pharmacokinetics in patient with renal dysfunction and clinical efficacy and safety in the treatment of the acute uncomplicated cystitis and complicated urinary tract infection (UTI), and the following result was obtained.

1) Serum concentration and urinary excretion of NM394 were measured in 9 patients with renal dysfunction after administration of NM441 at 200mg after meal. C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$ and urinary excretion were follows, $0.52 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, $4.9 \pm 2.3\text{h}$, $7.5 \pm 3.6\text{h}$, $6.50 \pm 2.20 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and $21.5 \pm 7.9\%$ in 7 patients with moderate renal dysfunction, $0.65 \mu\text{g/ml}$, 5.0h , 6.5h , $6.95 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ and 21.1% in 2 patients with slight renal dysfunction.

2) The clinical effects in 3 all patients of acute uncomplicated cystitis were excellent, and that were excellent in 1, moderate in 4 and poor in 2 in 7 patients of complicated UTI.

3) Bacteriologically, all 3 strains of *Escherichia coli* from acute uncomplicated cystitis and 5 of 7 strains from complicated UTI were eradicated.

4) No side effects and abnormal laboratory findings were observed.