

NM394の抗菌力、髄液中移行および尿路性器感染症におけるNM441の臨床的検討

後藤 俊弘¹⁾・牧之瀬信一¹⁾・北川 敏博¹⁾・川原 和也¹⁾・川原 元司¹⁾大井 好忠¹⁾・川島 尚志²⁾・速見 浩志²⁾・今村 章³⁾¹⁾鹿児島大学医学部泌尿器科* (主任:大井好忠),²⁾今給黎総合病院泌尿器科, ³⁾阿久根市民病院泌尿器科

経口用キノロン系抗菌薬 NM441 の試験管内抗菌力、髄液中移行ならびに尿路感染症 (UTI) に対する有用性を検討した。

本剤 200mg 単回投与 (14 例) または連続投与 (6 例) 2 時間後の NM394 の血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は平均でそれぞれ 0.65 ± 0.30 , 0.82 ± 0.63 であったが、髄液中濃度は連続投与の 1 例 (0.11) を除き、いずれも測定限界値 ($0.05 \mu\text{g/ml}$) 以下であった。

UTI 分離菌 11 菌種各 30 株に対する NM394 の最小発育阻止濃度を日本化学療法学会標準法で測定し、対照薬とした ofloxacin, tosufloxacin の抗菌力と比較した。グラム陽性球菌に対しては対照薬とほぼ同等の抗菌力であったが、グラム陰性桿菌に対しては同等以上の抗菌力を示し、*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては対照薬よりも 2~3 段階優れていた。

急性単純性膀胱炎 10 例、慢性複雑性 UTI 15 例、慢性前立腺炎 1 例を対象に、NM441 を 1 回 100~300 mg, 1 日 2~3 回, 3~8 日間経口投与し、臨床効果、安全性を検討した。UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎 8 例ではいずれも「有効」以上、複雑性 UTI 13 例では「著効」9 例、「有効」2 例、「無効」2 例で、有効率 84.6% であった。髄液中移行の検討対象とした症例も含め本剤を投与した 47 例のうち、1 例で投与 1 日後に痒痒感が出現した以外には自他覚的副作用は認められなかった。本剤投与前後に臨床検査が施行された 37 例のうち、1 例に好酸球の増多、他の 1 例に GOT, GPT, LDH の一過性上昇が認められた。

Key words: NM441, 抗菌力, 髄液中移行, 尿路感染症, 臨床的検討

NM441 は経口投与後小腸上部から吸収され、抗菌活性本体である NM394 として体内に分布するプロドラッグ型の新しい経口用キノロン系抗菌薬である。本剤の吸収性は比較的高く、投与後 24 時間で 30~40% が尿中に排泄される¹⁾。本剤は既存の同系薬剤に比べ、グラム陰性菌、特に緑膿菌に対して強い抗菌力を示すことが特徴の一つとされている¹⁾。今回、本剤の髄液中移行、試験管内抗菌力ならびに尿路性器感染症に対する有効性、安全性を検討したのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1 試験管内抗菌力

1990 年から 1991 年に尿路感染症 (UTI) 患者尿から分離された 11 菌種各 30 株に対する NM394 の最小発育阻止濃度を、ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX) を対照薬として、日本化学療法学会標準法 (寒天平板希釈法)²⁾ に従って測定した。

2 髄液中移行

治験の同意が得られた腰椎麻酔下手術施行患者 21 例を対象に、本剤 200mg を単回経口投与 (14 例) または 3 日ないし 5 日間連続投与 (7 例) し、2 時間後の髄液ならびに血液を採取した。髄液ならびに血清中の NM394

の濃度の測定は HPLC 法で行ったが、本法による NM394 の測定限界は髄液中、血清中ともに $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

3 臨床的検討

1992 年 1 月から 1993 年 8 月までに鹿児島大学医学部泌尿器科ならびに関連施設を受診した尿路性器感染症患者で、治験の同意が得られた 26 例を対象とし、本剤の臨床効果、安全性、有用性を検討した。対象患者の内訳は、急性単純性膀胱炎 10 例 (女性 10 例, 平均年齢 49.9 歳), 複雑性膀胱炎 14 例 (男性 7 例, 女性 7 例, 平均年齢 60.3 歳), 複雑性腎盂腎炎 1 例 (男性, 年齢 69 歳), 慢性前立腺炎 1 例 (年齢 72 歳) であった。複雑性 UTI の基礎疾患として神経因性膀胱が 8 例, 尿道狭窄および膀胱腫瘍が各 2 例, 前立腺癌, 前立腺肥大症および前立腺癌と尿道狭窄が各 1 例に認められた。本剤の 1 回投与量は急性単純性膀胱炎では 100mg, 複雑性 UTI では 100~300 mg とし、1 日 2~3 回, 3~8 日間投与した。臨床効果の判定は各主治医が行うとともに、UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ による判定も行った。また、本剤の投与に関連した自他覚的副作用、血液生化学的異常所見の有無も検討した。

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of NM394, ofloxacin and tosylfloxacin against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		range	50%	80%	90%	
meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	NM394	0.20~>100		0.20	25	>100
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$		0.39	12.5	50
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim >100$		≤ 0.10	100	>100
coagulase negative <i>Staphylococcus</i> (30)	NM394	0.20~>100		3.13	100	>100
	ofloxacin	0.20~ 100		12.5	50	50
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim >100$		3.13	>100	>100
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	NM394	1.56~ 25		1.56	6.25	12.5
	ofloxacin	1.56~ 100		1.56	12.5	25
	tosylfloxacin	0.20~>100		0.20	3.13	100
<i>Escherichia coli</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim$	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim$	0.78	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim$	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim$	12.5	≤ 0.10	0.39	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim$	100	0.39	3.13	6.25
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim >100$		0.20	1.56	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim$	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim$	0.78	≤ 0.10	≤ 0.10	0.39
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim$	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim$	12.5	≤ 0.10	0.20	0.78
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim$	25	≤ 0.10	1.56	6.25
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim$	100	≤ 0.10	0.39	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim >100$		3.13	>100	>100
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim >100$		3.13	>100	>100
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim >100$		1.56	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim$	1.56	≤ 0.10	≤ 0.10	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim$	12.5	≤ 0.10	0.39	1.56
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim$	6.25	≤ 0.10	0.20	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim$	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim$	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim$	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	NM394	$\leq 0.10 \sim >100$		0.39	6.25	12.5
	ofloxacin	$\leq 0.78 \sim >100$		3.13	50	100
	tosylfloxacin	$\leq 0.10 \sim >100$		0.78	>100	>100

II. 結 果

1. 試験管内抗菌力 (Table 1)

UTI 患者尿から分離された methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 30 株に対する NM394 の MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は、それぞれ >100, >100, 12.5, ≤ 0.10 , 1.56, 0.20, 0.78, >100, 0.39, ≤ 0.10 , 12.5 であった。対照薬の OFLX, TFLX の抗菌力と比べた場合、MRSA, CNS に対しては同等か 1 段階劣るが、*E. faecalis* ならびにグラム陰性菌に対しては同等以上の抗菌力を示した。特に、抗菌薬に耐性株の多い *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対しては対照薬よりも 2~3 段階優れていた。

2. 髄液中移行

本剤 200mg 単回投与 2 時間後、NM394 の血清中濃度は 14 名の平均で $0.65 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$ であったが、髄液中

濃度はいずれも測定限界値 ($0.05 \mu\text{g/ml}$) 以下であった。本剤 200mg を 1 日 2 回、3 ないし 5 日間連続投与した 6 例における最終投与 2 時間後の血清中濃度の平均は $0.82 \pm 0.63 \mu\text{g/ml}$ であったが、髄液中濃度は $0.11 \mu\text{g/ml}$ の 1 例を除き測定限界値以下であった。なお、連続投与の 1 例については、血液および髄液とも採取されなかった。

3. 臨床的検討

単純性 UTI 10 例と複雑性 UTI 15 例および慢性前立腺炎 1 例の臨床経過を Table 2, Table 3 に示す。単純性 UTI 10 例に対する本剤の臨床効果は、主治医判定で「著効」5 例、「有効」5 例で、有効率は 100% であった。UTI 薬効評価基準に合致した 8 例の総合臨床効果は、「著効」7 例、「有効」1 例で、全例「有効」以上であった。細菌学的検討では、本剤投与前に分離された *E. coli* 5 株, *Staphylococcus saprophyticus*, CNS 各 2 株, *C. freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *E. faecalis* 各 1 株, 計 12 株はいずれも本剤の投与により消失したが、投与後出現菌として 1 例で CNS が分離された。

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

Case No.	Age (yr) Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Treatment Duration (days)	Symptoms*	pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remarks
							species	count (CFU/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr	
1	77 F	43	AUC	100×2	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.78	excellent	excellent	-
				3	-	-	<i>C. freundii</i>		0.10			
2	69 F	44	AUC	100×2	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	excellent	excellent	-
				3	-	-	-		0			
3	66 F	68	AUC	100×2	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	excellent	excellent	-
				3	-	-	-		0			
4	44 F	42	AUC	100×2	+	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	0.20	excellent	excellent	-
				3	-	-	<i>A. calcoaceticus</i>		0.10			
5	20 F	52	AUC	100×2	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	excellent	excellent	-
				3	-	-	-		0			
6	49 F	-	AUC	100×2	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	≤ 0.025	excellent	good	-
				8	-	-	-		0			
7	33 F	-	AUC	100×2	+	+	<i>Lactobacillus</i> sp.	10 ⁹	6.25	/	good	-
				7	-	-	not done		0			
8	25 F	-	AUC	100×2	+	+	not done	not done		/	good	-
				4	-	-	-		0			
9	51 F	-	AUC	100×2	+	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶	0.20	moderate	good	itching
				3	-	-	CNS		10 ⁴			
10	65 F	-	AUC	100×2	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	excellent	good	-
				5	-	-	CNS		0			

AUC: acute uncomplicated cystitis

* before treatment

**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

after treatment

Dr doctor's evaluation

複雑性 UTI 15 例に対する臨床効果は、主治医判定で「著効」10 例、「有効」2 例、「無効」2 例で、有効率は 85.7% であった。なお、症例 15 は投与前菌陰性であったため、主治医により「判定不能」とされた。UTI 薬効評価基準に合致した 13 例に対する臨床効果は、膿尿の「正常化」9 例(69.2%)、「改善」1 例(7.7%)、「不変」3 例(23.1%)、細菌尿の「陰性化」11 例(84.6%)、「菌交代」1 例(7.7%)、「不変」1 例(7.7%) であり、総合臨床効果は「著効」9 例、「有効」2 例、「無効」2 例で、有効率 84.6% であった (Table 4)。疾患病態群別検討では、単独菌感染群 6 例に対し「著効」5 例、「有効」1 例で、全例「有効」以上、複数菌感染群 7 例では「著効」4 例、「有効」1 例、「無効」2 例であった (Table 5)。細菌学的検討では、20 株中 19 株 (95.0%) が本剤の投与により消失し、存続したのは *S. aureus* 1 株のみであった (Table 6)。また、本剤投与後、CNS、*Alcaligenes* sp., *Flavobacterium odoratum*, *E. faecalis* 各 1 株が出現した (Table 6)。

慢性前立腺炎の 1 例は患者が再診しなかったために臨床効果、安全性の検討対象から除外した。

本剤の髄液中移行の検討対象とした症例も含め、本剤を投与した 47 例について自覚的副作用の有無を検討

し、1 例で軽度の痒痒感が認められたが、投与は継続でき投与終了 1 日後に消失した。

本剤投与前後の臨床検査が実施できた 37 例のうち 2 例に異常変動が認められた。1 例は好酸球増多が認められ、投与終了 2 週間後の検査でも異常値を示していた。他の 1 例は GOT, GPT, LDH の一過性上昇が認められ、投与終了 1 週間後の検査では GOT, GPT は正常化した。

III. 考 察

広い抗菌スペクトルと優れた組織移行を示すニューキノロン系抗菌薬は、抗菌化学療法に欠かせない薬剤の一つである。既に 10 種類以上の薬剤が市販されているが、さらに抗菌力が強く、安全性の高い薬剤あるいは体内動態に特徴を持つ薬剤の開発が進められている。NM441 はプロドドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬で、投与後 24 時間までの尿中排泄率は 30~40% と、同系薬剤のなかでは中等度であるが、グラム陰性菌には従来の薬剤より強い抗菌力を示すことが特徴の一つとされている¹⁾。UTI 分離菌を対象にした今回の検討でも、抗菌薬に耐性株の多い *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対し、本剤は OFLX, TFLX よりも 2~3 段階強い抗

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

Case No.	Age (yr) Sex	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter route	UTI group	Treatment Duration (days)	Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects Remarks	
									species	count (CFU/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	UTI	Dr		
1	62 M	64	CCC prostatic cancer	-	G-6	100×2	-	#	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁷	≤0.025 12.5	poor	poor	-	
						5	-	#							<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>
2	60 F	50	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100×2	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-	
						5	-	-							-
3	69 M	61	CCP urethral stenosis	-	G-3	200×2	+	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	eosinophil : 0 → 810 → (756)***	
						5	-	-							-
4	76 M	54	CCC urethral stenosis	-	G-6	100×2	#	##	<i>S. cohnii</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	1.56 6.25	excellent	excellent	-	
						5	-	-							-
5	53 F	45	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100×2	##	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	-	
						5	-	-							-
6	69 F	65	CCC neurogenic bladder	-	G-6	100×2	##	#	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	≤0.025 0.78	excellent	excellent	-	
						5	-	-							-
7	44 F	42	CCC bladder tumor	-	/	100×2	#	##	<i>C. glabrata</i>	10 ⁶	/	/	good	-	
						5	-	+							-
8	72 M	52	CCC prostatic cancer urethral stenosis	-	G-6	100×2	#	#	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	0.10 6.25	moderate	excellent	-	
						5	-	±							-
9	59 M	/	CCC BPH	-	G-4	200×2	-	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	moderate	good	-	
						5	-	+							-
10	54 F	46	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200×2	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-	
						5	-	-							CNS
11	51 M	/	CCC neurogenic bladder	-	G-6	200×3	-	#	<i>S. marcescens</i> <i>S. saprophyticus</i>	10 ⁵	3.13 0.20	excellent	excellent	-	
						5	-	-							-
12	50 F	/	CCC neurogenic bladder	-	G-6	100×2	-	##	<i>S. aureus</i> CNS	10 ⁶	0.20 0.10	excellent	excellent	-	
						5	-	-							-
13	67 F	50	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200×3	#	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-	
						5	-	-							-
14	72 M	57	CCC neurogenic bladder	+	G-5	200×3	-	#	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	25 0.10	poor	poor	GOT : 22.1 → 102.5 → (33.1)*** GPT : 15.1 → 49.4 → (19.7)*** LDH : 347 → 862 → (ND)***	
						5	-	#							<i>F. odoratum</i> <i>Alcaligenes</i> sp.
15	55 M	54	CCC bladder tumor	+	/	300×2	-	±	-	0	/	/	unknown	-	
						7	-	ND							ND
16	72 M	/	chronic prostatitis (-)	-	/	200×2	- ¹⁾ + ²⁾ # ³⁾	# ³⁾	GNF-GNR <i>P. aeruginosa</i>	<10 ²	50 12.5	/	/	unknown	-
						14									

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

BPH : benign prostatic hypertrophy

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rod

¹⁾: fever, ²⁾: pain on micturition, ³⁾: WBC in expressed prostatic secretion* before treatment
after treatment

**UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : doctor's evaluation

()*** : follow up values

ND : not done

Table 4. Overall clinical efficacy of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	9	1	1	11 (84.6%)
Decreased					
Replaced			1	1 (7.7%)	
Unchanged			1	1 (7.7%)	
Effect on pyuria	9 (69.2%)	1 (7.7%)	3 (23.1%)	Patient total 13	
<input type="checkbox"/> Excellent		9 (69.2%)		Overall efficacy rate 11/13 (84.6%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		2 (15.4%)			
<input type="checkbox"/> Poor or failure		2 (15.4%)			

Table 5. 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)	0				
	Group 2 (post-prostatectomy)	0				
	Group 3 (upper UTI)	1 (7.7%)	1			1/1
	Group 4 (lower UTI)	5 (38.5%)	4	1		5/5
	sub-total	6 (46.2%)	5	1		6/6
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	1 (7.7%)			1	0/1
	Group 6 (no indwelling catheter)	6 (46.2%)	4	1	1	5/6
	sub-total	7 (53.8%)	4	1	2	5/7
Total		13 (100%)	9	2	2	11/13(84.6%)

Table 6. Bacteriological response to NM441 and strains appearing after treatment in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated	Persisted*	Strains appearing* after treatment
GPC	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1	
	<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	1		
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1		
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1		
	CNS	1	1		1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4		1
	sub-total	10	9	1	2
GNB	<i>Escherichia coli</i>	5	5		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1		
	<i>Serratia marcescens</i>	2	2		
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1		
	<i>Alcaligenes</i> sp.				1
	<i>Flavobacterium odoratum</i>				1
sub-total	10	10		2	
Total		20	19(95.0%)	1	4

GPC : gram positive cocci

GNB : gram negative bacteria

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

*regardless of bacterial count

菌を示した。臨床的検討は限られた症例数ではあるが、急性単純性膀胱炎 8 例と慢性複雑性 UTI 13 例から分離された 15 菌種 32 株のうち 31 株 (96.9%) が本剤の投与により消失したことは、本剤の試験管内抗菌力が反映された結果と考えられる。全国レベルでも、複雑性 UTI ではグラム陽性菌が 81.2% (121/149)、グラム陰性菌が 86.7% (209/241) と比較的高い細菌の消失率が得られている。しかし、菌種別にみると緑膿菌の消失率は 41.7% (10/24) と、その他の菌種に比べ低値である¹⁾。各菌株の MIC とその消失率の検討成績からみても、緑膿菌は同じ MIC を示してもその他のグラム陰性菌に比べ消失率が低い¹⁾。緑膿菌が分離された個々の症例の患者背景や薬剤の投与量は明確ではないが、尿路留置カテーテルや尿路結石などに合併した緑膿菌バイオフィルムの形成が緑膿菌の消失率を低下させる要因となった可能性が高い。抗菌薬投与の適否は別問題として、緑膿菌による複雑性 UTI の治療に際しては、バイオフィルム菌の存在を念頭におき、高用量の薬剤投与の必要性が示唆される。

本剤 200mg 単回または連続経口投与 2 時間後の髄液中移行を検討したが、1 例 (0.11 μ g/ml) を除き、いずれも測定限界値以下であった。健康成人における本剤の血中半減時間は 7~8 時間と長い²⁾が、 T_{max} は 1 時間前後であること³⁾、ならびに過去に検討した同系他剤の髄液中移行の検討成績⁴⁻⁹⁾とも併せて考えると、本剤はニューキノロン系抗菌薬のなかでは最も髄液中移行の少ない薬剤であることが示唆された。

以上の検討結果から、NM441 は UTI の治療に有用な薬剤と考えられる。

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: 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) 川原和也: ニューキノロン剤のヒト髄液中移行に関する研究。Chemotherapy 38: 461~476, 1990
- 5) 川原和也, 川原元司, 後藤俊弘, 大井好忠: Sparfloxacin のヒト髄液中移行について, 他ニューキノロン 5 剤との比較において。Chemotherapy 39(S-4): 149~157, 1991
- 6) 大井好忠, 後藤俊弘, 川原和也, 川原元司, 川島尚志, 永山一浩: Fluoroquinolone 薬のヒト髄液中移行の検討。第 3 報 Levofloxacin について。Chemotherapy 40: 469~473, 1992
- 7) 後藤俊弘, 小濱康彦, 山内大司, 大井好忠, 川原和也, 江田晋一, 尾立源昭, 永田進一: 尿路感染症における Temafloxacin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41(S-5): 571~577, 1993
- 8) 山内大司, 他: 尿路感染症における grepafloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 43(S-1): 405~409, 1995
- 9) 後藤俊弘, 江田晋一, 北川敏博, 牧之瀬信一, 山内大司, 水間良裕, 川原和也, 川原元司, 大井好忠: 尿路感染症における balofloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 43(S-5): 330~335, 1995

In vitro activity of NM394, penetration of NM394 to cerebrospinal fluid and clinical evaluation of NM441 in urinary tract infections

Toshihiro Goto¹⁾, Shinichi Makinose¹⁾, Toshihiro Kitagawa¹⁾, Kazuya Kawahara¹⁾,
Motoshi Kawahara¹⁾, Yoshitada Ohi¹⁾, Takashi Kawabata²⁾,
Hiroshi Hayami²⁾ and Akira Imamura³⁾

¹⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

²⁾Division of Urology, Imakyure General Hospital

³⁾Division of Urology, Akune City Hospital

We studied the *in vitro* activity, penetration to cerebrospinal fluid and clinical usefulness of NM441, a new oral fluoroquinolone.

The *in vitro* activity of NM394, a bacteriologically active form of NM441, against 30 strains each of 11 bacterial species isolated from patients with urinary tract infections (UTI) was measured by the agar dilution method with an inoculum size of 10^6 CFU/ml. The drug showed activity superior to that of ofloxacin and tosufloxacin against gram-negative bacteria and comparable with those against gram-positive cocci.

The mean serum level of NM394 at 2 hours after 200mg NM441 oral dose in 20 patients who underwent transurethral surgery was $0.70\mu\text{g/ml}$, but NM394 was not detected in all samples of cerebrospinal fluid except in one case ($0.11\mu\text{g/ml}$).

Ten cases with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 15 cases with complicated UTI were treated with a daily dose of 200mg to 600mg of NM441 for 3 to 8 days. The clinical efficacy rates of the drug against 8 cases with AUC and 13 cases with complicated UTI judged by the criteria proposed by the Japanese UTI Committee were 100% and 84.6%, respectively. As for adverse reactions, itching was observed in one of 47 cases. Eosinophilia and transient elevations of GOT, GPT and LDH were observed in each one case.

We conclude that NM441 is a useful drug in the treatment of UTI.