

## 外科領域における NM441 の基礎的，臨床的検討

品川 長夫<sup>1)\*</sup>・真下 啓二<sup>1)</sup>・伊藤 昭敏<sup>2)</sup>・保里 恵一<sup>2)</sup>・岩井 昭彦<sup>3)</sup>・水野 裕支<sup>3)</sup>  
 早川 哲史<sup>3)</sup>・前田 誠司<sup>3)</sup>・大久保 憲<sup>4)</sup>・村元 雅之<sup>4)</sup>・田辺 克彦<sup>5)</sup>・舟橋 整<sup>5)</sup>  
 鈴木 啓充<sup>5)</sup>・中村 善則<sup>5)</sup>・谷口 正哲<sup>6)</sup>・國井 康男<sup>7)</sup>・正宗 良知<sup>7)</sup>・相川 直樹<sup>8)</sup>  
 今枝 博之<sup>8)</sup>・岩井 重富<sup>9)</sup>・国松 正彦<sup>9)</sup>・増田 英樹<sup>10)</sup>・村中 博<sup>10)</sup>・炭山 嘉伸<sup>11)</sup>  
 草地 信也<sup>11)</sup>・小野 成夫<sup>12)</sup>・納賀 克彦<sup>13)</sup>・清水 武昭<sup>14)</sup>・木下 博明<sup>15)</sup>  
 前田 史一<sup>15)</sup>・折田 薫三<sup>16)</sup>・井上 文之<sup>16)</sup>・石井 泰則<sup>16)</sup>  
 小長 英二<sup>17)</sup>・竹内 仁司<sup>17)</sup>・池田 靖洋<sup>18)</sup>・安波 洋一<sup>18)</sup>

<sup>1)</sup>名古屋市立大学医学部第一外科\* (\* 現：名古屋市厚生院附属病院)，<sup>2)</sup>掛川市立総合病院外科，

<sup>3)</sup>知多厚生病院外科，<sup>4)</sup>刈谷総合病院外科，<sup>5)</sup>臨港病院外科，<sup>6)</sup>泰玄会病院外科，

<sup>7)</sup>国立仙台病院外科，<sup>8)</sup>慶應義塾大学救急部，<sup>9)</sup>日本大学医学部第三外科，

<sup>10)</sup>日本大学板橋病院第三外科，<sup>11)</sup>東邦大学付属大橋病院第三外科，<sup>12)</sup>東京歯科大学外科，

<sup>13)</sup>川崎市立川崎病院外科，<sup>14)</sup>信楽園病院外科，<sup>15)</sup>大阪市立大学医学部第二外科，

<sup>16)</sup>岡山大学医学部第一外科，<sup>17)</sup>国立岩国病院外科，<sup>18)</sup>福岡大学医学部第一外科

新規のキノロン系合成抗菌薬である NM441 について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 胆汁および胆嚢組織移行：本剤 200mg を 19 例に単回投与した際の血清中濃度は、投与 4～6 時間後に 0.50～0.55 $\mu$ g/ml のピークを示した。これに対し胆汁中濃度は、投与 4 時間後に最高 51.96 $\mu$ g/ml、平均 25.83 $\mu$ g/ml のピークに達した。また、胆嚢組織内濃度のピークは投与 6 時間後で、最高 2.88 $\mu$ g/g、平均 2.49 $\mu$ g/g に達した。

2) 臨床使用成績：外科的感染症 116 例に対し本剤を投与した。有効性評価の可能であった 110 例のうちでは、「著効」36 例、「有効」63 例、「やや有効」7 例、「無効」4 例で、有効率は 90.0%であった。細菌学的効果の評価可能であった 84 例のうちでは、「消失」70 例、「菌交代」7 例、「部分消失」2 例、「不変」5 例であり、消失率は 91.7%であった。また、各分離菌の消長については 112 株中、「消失」105 株、「不変」7 株で、93.8%の消失率であった。自覚的副作用は 3 例に、臨床検査値の異常変動は 9 例に認められた。

**Key words:** NM441, ニューキノロン, 胆汁中移行, 胆嚢組織移行, 外科領域感染症

NM441 は新規に開発されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬であり、経口投与後小腸上部より吸収され、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。

活性本体である NM394 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ルを有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* や *Serratia marcescens* などのグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、subMIC においても優れた抗菌活性を示すとされている。

本剤の安全性については、一般毒性試験、一般薬理試験、生殖・発生毒性試験、変異原性試験などの前臨床試験および臨床第 I 相試験ですでに確認されている<sup>1)</sup>。

今回我々は本剤の提供を受け、胆汁および胆嚢組織への移行と、多施設における外科的感染症に対する有効性と安全性について検討したので報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 胆汁中移行

1993 年 4 月から 1993 年 8 月までに刈谷総合病院外科

に入院し、胆嚢摘出術を施行した 19 例を対象とした。投与に先立ち、患者またはその代理人に治験参加の同意を得た。

手術に際して検体採取を予定した 2～24 時間前に NM441 200mg を単回投与した。開腹後、胆嚢管と胆嚢動脈を結紮したのち胆嚢胆汁、胆嚢底部胆嚢壁を採取し、同時に肘静脈より採血した。いずれの検体も -20°C にて凍結遮光保存し、血清、胆汁中 NM394 濃度およびグルクロン酸抱合体濃度は HPLC 法にて、胆嚢組織中 NM394 濃度は *Escherichia coli* Kp 株あるいは N691 株を検定菌とする Bioassay 法により、株式会社三菱化学ビーシーエルまたは日本新薬株式会社において測定した。

### 2. 臨床的検討

1992 年 9 月から 1993 年 8 月の期間中に前述した施設において、治験参加の同意の得られた外科領域感染症患

者116例に本剤を投与し、その臨床および細菌学的効果と安全性について検討した。

本剤の投与方法は1回100~300mgを1日2~3回経口投与し、投与期間は原則として3~10日間とした。他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤との併用は禁止し、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、制酸剤、鉄剤など薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与は避けた。

臨床効果判定は、原則として以下の判定基準に従い判定した。すなわち、「著効」とは投与3日で主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの、「有効」とは投与5日で主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの、「やや有効」とは投与7日で主要自他覚症状・所見の改善または消失が得られたもの、「無効」とは7日以上投与しても主要自他覚症状・所見の改善しないもの、あるいは症状が悪化したものとした。細菌学的効果は、投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により「消失」、「部分消失」、「不変」、「菌交代」の4段階および「判定不能」で判定した。なお、排膿が消失し菌検出が不能となった場合には「消失」と判定した。また、薬剤投与によると思われる自他覚的副作用および臨床検査値の異常変動についても検討を行った。

## II. 結 果

### 1. 胆汁中移行

対象症例は男性12例、女性7例の計19例で、年齢は19~76歳(平均51.1歳)、体重は48~89kg(平均60.4kg)であった。投与から検体採取までの時間は2時間(4例)、4時間(4例)、6時間(4例)、8時間(3例)、24時間(4例)であった。

血清中濃度は、投与後4~6時間に平均0.50~0.55  $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、投与24時間後においても0.06~0.13  $\mu\text{g/ml}$ (平均0.09  $\mu\text{g/ml}$ )の濃度が得られた

(Fig. 1)。

胆嚢胆汁中濃度は、投与4時間後にピークに達し最高51.96  $\mu\text{g/ml}$ 、平均25.83  $\mu\text{g/ml}$ で、その後濃度は徐々に減少し、投与6、8時間では平均14.23、9.66  $\mu\text{g/ml}$ を示し、投与24時間後は平均1.84  $\mu\text{g/ml}$ であった(Fig. 2)。

胆嚢壁組織内濃度は、投与6時間後に最高2.88  $\mu\text{g/g}$ 、平均2.49  $\mu\text{g/g}$ のピークに達し、投与24時間後でも平均で1.72  $\mu\text{g/g}$ を示した(Fig. 3)。

代謝物であるグルクロン酸抱合体の胆嚢胆汁中濃度は、投与4~6時間後にピークとなり平均で3.82~8.18  $\mu\text{g/ml}$ を示した(Fig. 4)。NM394未変化体との濃度比は0.02~4.24の間で広く分布し、測定された18例中9例が0.1~0.7に分布した。

### 2. 臨床的検討

総投与症例数116例のうち除外、脱落の6例を除いた110例について臨床効果判定を行った。除外は術後感染予防投与、直前化療改善傾向、基礎疾患重篤の各1例の計3例、脱落は来院せず2例、併用薬違反1例の計3例であった。副作用の評価は基礎疾患重篤1例、来院せず2例の計3例を除く113例について検討を行った。臨床検査値異常変動の評価は、副作用評価症例数113例中、投与前後の検査が実施され評価可能であった86例について検討した。

臨床効果判定対象症例110例の内訳は男性66例、女性44例で、年齢は19~79歳で、平均46.5歳であった。1日投与量は200mg $\times$ 2/日が82例(74.5%)、100mg $\times$ 2/日が23例(20.9%)であった。投与日数は6~7日間が最も多く48例(43.6%)、次いで4~5日間が39例(35.5%)と続いていた。

全症例110例に対する臨床効果は、「著効」36例、「有効」63例、「やや有効」7例、「無効」4例で、有効率90.0%であった。疾患別にみると(Table 1)、浅在性化膿性疾

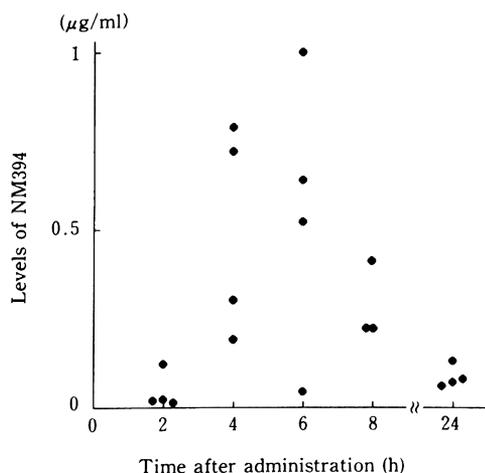


Fig. 1. NM394 levels in serum

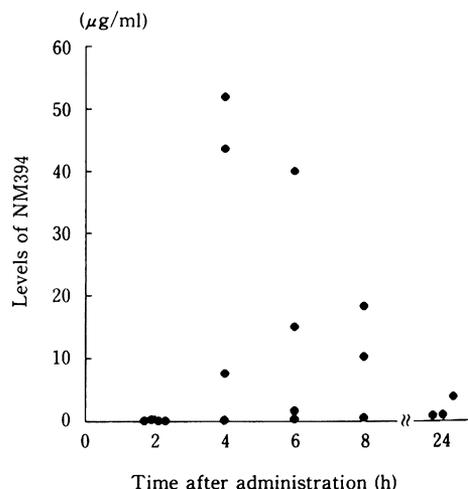


Fig. 2. NM394 levels in gallbladder bile

患では 53 例中 47 例、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、後腹膜膿瘍では各々 2 例、18 例、1 例の全例で、二次感染では 28 例中 24 例、胆嚢、胆管炎では 8 例中 7 例で「有効」以上の成績が得られた。1 日投与量別臨床効果は、100mg×2/日で 95.7% (22/23)、200mg×2/日で 89.0% (73/82) の有効率であった (Table 2)。

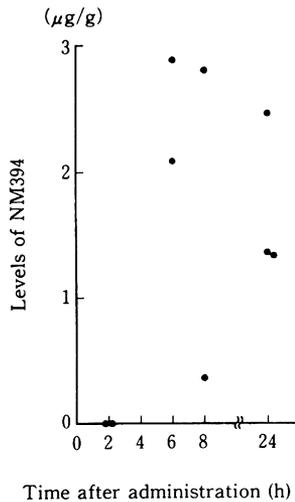


Fig. 3. NM394 levels in gallbladder tissue

分離菌別臨床効果 (Table 3) は、病巣より菌が分離された 89 例について検討され、単独菌感染では 59/69 (85.5%)、複数菌感染で 20/20 (100%) であった。単独菌感染のうちグラム陽性菌では、*Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) が多く検出され、各々 84.6, 100% の有効率であった。グラム陰性菌で

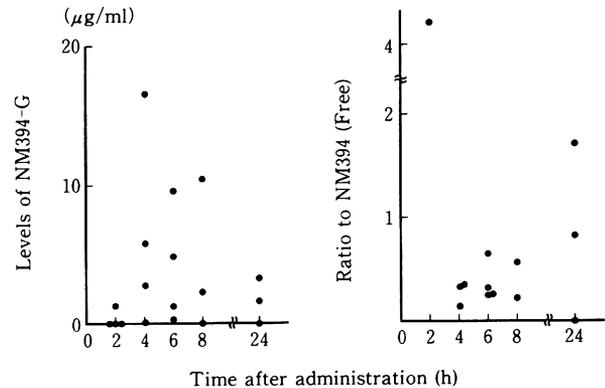


Fig. 4. NM394-glucuronide (NM394-G) levels in gallbladder bile

Table 1. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%) (excellent+good)
		excellent	good	fair	poor	
Cellulitis	1		1			1/1
Felon	1	1				1/1
Subcutaneous abscess	4	3	1			4/4
Infected atheroma	42	8	31	2	1	39/42 ( 92.9)
Others	5	1	1	1	2	2/5
Mastitis	2	1	1			2/2
Periproctal abscess	18	6	12			18/18 (100 )
Peritoneal abscess	1	1				1/1
Secondary infection	28	11	13	4		24/28 ( 85.7)
Cholecystitis	2	1	1			2/2
Cholangitis	6	3	2		1	5/6
Total	110	36	63	7	4	99/110 ( 90.0)

Table 2. Efficacy rate classified by diagnosis and daily dose

Diagnosis	Daily dose (mg×times)			Efficacy rate (%) (excellent+good)
	100×2	200×2	other	
Infected atheroma	12/12	26/28	1/2	39/42 ( 92.9)
Skin and soft tissue infection		7/10	1/1	8/11 ( 72.7)
Mastitis	1/1	1/1		2/2
Periproctal abscess	1/1	15/15	2/2	18/18 (100 )
Peritoneal abscess		1/1		1/1
Secondary infection	8/9	16/19		24/28 ( 85.7)
Cholecystitis and cholangitis		7/8		7/8
Total	22/23 (95.7)	73/82 (89.0)	4/5	99/110 (90.0)

Table 3. Clinical efficacy classified by isolated bacteria

Isolated bacteria			No. of patients	Efficacy				Efficacy rate (%) (excellent+good)
				excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection	gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	3	8	1	1	11/13 ( 84.6 )
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	1	1	1		2/3
		coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	10	1	9			10/10 ( 100 )
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		1			1/1
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1				1/1
		<i>Streptococcus</i> spp.	2		1	1		1/2
		<i>Enterococcus faecalis</i>	3		2	1		2/3
		<i>Corynebacterium</i> spp.	3		3			3/3
	<i>Bacillus</i> spp.	2	1	1			2/2	
	gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	2		2			2/2
		<i>Enterobacter cloacae</i>	1				1	0/1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	5	4	1		9/10 ( 90.0 )
	anaerobe	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	2	1	1			2/2
		<i>Peptostreptococcus magnus</i>	3		1	1	1	1/3
		<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	1		1			1/1
		<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3	1	2			3/3
		<i>Propionibacterium acnes</i>	3	1	2			3/3
		<i>Bacteroides fragilis</i>	2	2				2/2
		<i>Bacteroides capillosus</i>	1			1		0/1
		<i>Bacteroides</i> spp.	3	2	1			3/3
		Sub-total	69	19	40	7	3	59/69 ( 85.5 )
Polymicrobial infection	2 species	G(+) + G(+)	6	2	4			6/6
		G(+) + G(-)	3	2	1			3/3
		G(-) + G(-)	4	1	3			4/4
	≥3 species	7	3	4			7/7	
	Sub-total	20	8	12	0	0	20/20 ( 100 )	
Unknown			21	9	11	0	1	20/21 ( 95.2 )
Total			110	36	63	7	4	99/110 ( 90.0 )

G(+): gram-positive bacteria, G(-): gram-negative bacteria

Table 4. Bacteriological response classified by case

Isolated bacteria			No. of patients	Bacteriological response				Eradication rate (%) (eradicated + replaced)
				eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection	gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	11		1	1	12/13 ( 92.3 )
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3				3/3
		coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	10	10				10/10 ( 100 )
		<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1				1/1
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1				1/1
		<i>Streptococcus</i> sp.	1	1				1/1
		<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1			2	1/3
		<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2				2/2
	<i>Bacillus</i> spp.	2	2				2/2	
	gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	2	2				2/2
		<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1		1/1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	9				9/9
	anaerobe	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	2	2				2/2
		<i>Peptostreptococcus magnus</i>	3	1		1	1	2/3
		<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	1	1				1/1
		<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3	2			1	2/3
		<i>Propionibacterium acnes</i>	3	3				3/3
		<i>Bacteroides fragilis</i>	2	2				2/2
		<i>Bacteroides capillosus</i>	1			1		1/1
		<i>Bacteroides</i> spp.	3	3				3/3
	Sub-total	66	57	0	4	5	61/66 ( 92.4 )	
Polymicrobial infection	2 species	G(+) + G(+)	5	5				5/5
		G(+) + G(-)	3	1	2			1/3
		G(-) + G(-)	4	2		2		4/4
	≥3 species	6	5		1		6/6	
Sub-total	18	13	2	3	0	16/18 ( 88.9 )		
Total			84	70	2	7	5	77/84 ( 91.7 )

G(+): gram-positive bacteria, G(-): gram-negative bacteria

は *P. aeruginosa* が最も多く、9/10 (90.0%) の有効率であった。

Table 4 に分離菌別細菌学的効果を示した。投与前に菌が分離された症例のうち投与後の検査が未実施で評価できなかった5例を除く84例で検討した。70例が消失し、「菌交代」7例、「部分消失」2例、「不変」5例で、消失率は91.7% (77/84) であった。単独菌感染と複数菌感染に区分すると、各々92.4% (61/66), 88.9% (16/18) の消失率であった。

各分離菌の消長 (Table 5) をみると、検出された112株中、「不変」の7株を除く105株が消失し、消失率93.8%であった。グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に分けてみると、各々92.2% (47/51), 96.9% (31/32), 93.1% (27/29) と、いずれも90%以上の成績であった。分離菌別の消失率は、*S. aureus* 93.3% (14/15), CNS 100% (11/11), *E. coli* 100% (10/10), *P. aeruginosa*

91.7% (11/12) などであった。一方、存続したのは *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus* sp. 各1株および *Enterococcus faecalis* 3株であった。

本剤投与に起因すると考えられる副作用は3例(下痢、下痢・胃もたれ、めまい・耳閉塞感各1例)認められ、発現率は2.7% (3/113) であった (Table 6)。このうち2例は投与中止により、残る1例は継続投与し経過観察にて症状は消失した。一方、本剤投与との因果関係が疑われる臨床検査値異常変動(悪化)は10.5% (9/86) に認められた。項目別にみると (Table 7)、肝機能異常が5例と多く、好酸球増多、クームス試験陽性、尿中赤血球増多、尿潜血陽性は各1例であった。これらのうち追跡調査の施行された例ではいずれも正常化または改善傾向が確認されており、臨床的に問題となる例は認められなかった。

Table 5. Bacteriological response classified by isolated bacteria

Isolated bacteria		No. of strains	Eradicated (%)	Unchanged	
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	15	14 ( 93.3)	1	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	4		
	CNS	11	11(100 )		
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1		
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	2		
	<i>Streptococcus</i> spp.	4	4		
	<i>Enterococcus faecalis</i>	7	4		3
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	1		
	<i>Corynebacterium</i> spp.	3	3		
	<i>Bacillus</i> spp.	2	2		
	GPC	1	1		
	Sub-total	51	47( 92.2)		
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	10	10(100 )	1	
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	1		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4		
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	11( 91.7)		
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1		
	GNF-GNR	1	1		
	Sub-total	32	31( 96.9)		
Anaerobe	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2	2	1	
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	4	4		
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	3	2		
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1		
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	1	1		
	<i>Peptostreptococcus tetradius</i>	1	1		
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	3		1
	<i>Propionibacterium acnes</i>	3	3		
	<i>Clostridium</i> sp.	1	1		
	<i>Bacteroides fragilis</i>	3	3		
	<i>Bacteroides capillosus</i>	1	1		
	<i>Bacteroides</i> spp.	3	3		
	<i>Prevotella</i> spp.	2	2		
	Sub-total	29	27( 93.1)		
	Total	112	105( 93.8)		

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

GPC: gram-positive cocci

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

Table 6. Adverse reactions

Symptoms	Severity	Age (yr)	Sex	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Day of appearance (days)	Administration	Treatment	Day of disappearance (days)
Dizziness	moderate	71	M	200×2	2	2	discontinued	none	3
Feeling of ear closed	moderate					2		none	3
Diarrhea	mild	64	M	100×2	7	2	continued	none	3
Diarrhea	moderate	24	M	200×2	3	3	discontinued	none	10
Stomach feeling heavy	mild					3		none	10

Incidence: 3/113(2.7%)

Table 7. Abnormal laboratory findings

Age (yr)	Sex	Items	Parameters			
			before	within	after	follow
29	M	Eosino.	298	N.D.	760	N.D.
64	F	S-GOT	51	119	60	58
		S-GPT	43	93	59	53
49	M	S-GOT	46	N.D.	74	51
		S-GPT	33	N.D.	60	42
		Urine sugar	(-)	N.D.	2(+)	(-)
59	M	S-GOT	17	N.D.	209	N.D.
		S-GPT	32	N.D.	121	N.D.
		LDH	286	N.D.	559	N.D.
53	M	S-GOT	76	420	308	124
		S-GPT	229	717	737	324
		ALP	616	984	989	889
		D-Bil	0.20	0.70	1.10	0.50
		T-Bil	0.40	1.10	1.80	1.00
		LDH	306	638	445	282
		γ-GTP	421	712	603	568
Urobilinogen	(-)	N.D.	2(+)	N.D.		
77	F	S-GPT	23	47	23	N.D.
		D-Bil	0.20	0.40	0.20	N.D.
65	M	Coombs' test	0	0	1	0
66	M	U-RBC	7~8/hpf	21~22/hpf	16~17/hpf	2~3/hpf
61	M	U-occult blood	(±)	N.D.	2(+)	N.D.

N.D.: not done

U-RBC: urine-RBC

U-occult blood: urine-occult blood

Incidence: 9/86(10.5%)

### III. 考 察

新規のプロドラッグ型キノロン系抗菌薬 NM441 の体内動態と臨床使用成績について検討した。

本剤 200mg を経口投与した際の活性本体 NM394 の胆嚢胆汁中濃度は、4 時間後に最高 51.96 $\mu$ g/ml、平均 25.83 $\mu$ g/ml に達しており、胆汁中への高い移行性が示された。また、投与 24 時間後においても平均 1.84 $\mu$ g/ml と十分に抗菌力を期待し得る濃度であった。一方、胆嚢炎の際の感染の場となる胆嚢壁への移行についても、6 時間後で平均 2.49 $\mu$ g/g、24 時間後で平均 1.72 $\mu$ g/g といずれも血清中より高い値が示された。一般にキノロン系抗菌薬は胆汁中や胆嚢組織内に高い濃度で移行する<sup>2,3)</sup>が、本剤においても同様の結果が得られ、特に胆汁中への移行性は極めて高い薬剤といえる。これらの特性は、本剤の幅広くかつ優れた抗菌活性と相まって、胆道

感染に対する良好な臨床効果をもたらすものと期待される。

臨床的検討では、全体の有効率は 90.0% (99/110) と良好で、疾患別にみても感染性粉瘤をはじめとする浅在性化膿性疾患、二次感染、肛門周囲膿瘍、乳腺炎など、いずれの群においても 85%以上の高い有効率が得られた。また、前述の胆道感染では 8 例中 7 例が「有効」以上で、うち 4 例が「著効」とやはり優れた成績であった。

1 日投与量別には、1 回 100mg 1 日 2 回投与例と 1 回 200mg 1 日 2 回投与例でそれぞれ 95.7%、89.0%と高い有効率であり、これらの 1 日投与量が適切であることが示唆された。

分離菌の面から有効性および細菌学的効果を見ると、単独菌感染のみでなく複数菌感染においても極めて優れた結果が得られた。

また、分離菌の消長が確認された 112 株では 105 株が消失し、93.8%と高い消失率であった。特に *P. aeruginosa* においては 91.7% (11/12) と、本菌種としては極めて高い消失率が得られた。

本剤の活性本体である NM394 の抗菌活性の特徴として、MIC と MBC がほぼ等しく、subMIC でも殺菌力に優れていること、キノロン系抗菌薬としては長い post-antibiotic effect (PAE) や effective regrowth time (ERT) を有すること、菌体内移行性が高いことなどが指摘されている<sup>7)</sup>。また、キノロン耐性の *P. aeruginosa* に対しても、他の同系薬剤に比べ良好な抗菌活性を示すと報告されている<sup>8)</sup>。今回の臨床的検討で得られた高い有効率や優れた細菌学的効果には、前述の高い胆汁中移行をはじめとする体内動態の特性や、これらの優れた抗菌活性が寄与しているものと推察される。

安全性の面からは、本剤の投与に起因すると考えられる副作用が 3 例 (2.7%) に、臨床検査値の異常変動は 9 例 (10.5%) に認められたが、いずれも臨床的に問題と

なることはなかった。

以上の結果より、NM441 は外科的感染症に対し有用な薬剤となり得ることが示唆された。特に胆道感染あるいは *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌を起炎菌とする感染症に対しては優れた臨床効果を発揮するものと期待されよう。

#### 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) 松本文夫: 新キノロン剤の吸収・排泄・体内分布。新キノロン剤の臨床 (上田 泰編), p.43~50, ライフ・サイエンス, 東京, 1988
- 3) 品川長夫: 胆道感染症とニューキノロン薬。キノロン系薬剤の使い方 (嶋田甚五郎編), p.154~157, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993
- 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

## Basic and clinical studies on NM441 in the surgical field

Nagao Shinagawa<sup>1)\*</sup>, Keiji Mashita<sup>1)</sup>, Akitoshi Ito<sup>2)</sup>, Keiichi Hori<sup>2)</sup>, Akihiko Iwai<sup>3)</sup>, Hiroshi Mizuno<sup>3)</sup>, Tetsushi Hayakawa<sup>3)</sup>, Seiji Maeda<sup>3)</sup>, Takashi Okubo<sup>4)</sup>, Masayuki Muramoto<sup>4)</sup>, Katsuhiko Tanabe<sup>5)</sup>, Hitoshi Funahashi<sup>5)</sup>, Hiromitsu Suzuki<sup>5)</sup>, Yoshinori Nakamura<sup>5)</sup>, Masaaki Taniguchi<sup>6)</sup>, Yasuo Kunii<sup>7)</sup>, Ryochi Masamune<sup>7)</sup>, Naoki Aikawa<sup>8)</sup>, Hiroyuki Imaeda<sup>8)</sup>, Shigetomi Iwai<sup>9)</sup>, Masahiko Kunimatsu<sup>9)</sup>, Hideki Masuda<sup>10)</sup>, Hiroshi Muranaka<sup>10)</sup>, Yoshinobu Sumiyama<sup>11)</sup>, Shinya Kusachi<sup>11)</sup>, Shigeo Ono<sup>12)</sup>, Katsuhiko Nohga<sup>13)</sup>, Takeaki Shimizu<sup>14)</sup>, Hiroaki Kinoshita<sup>15)</sup>, Fumikazu Maeda<sup>15)</sup>, Kunzo Orita<sup>16)</sup>, Fumiyuki Inoue<sup>16)</sup>, Yasunori Ishii<sup>16)</sup>, Eiji Konaga<sup>17)</sup>, Hitoshi Takeuchi<sup>17)</sup>, Seiyo Ikeda<sup>18)</sup> and Youichi Yasunami<sup>18)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

(\*Present address : Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital)

<sup>2)</sup>Department of Surgery, Kakegawa City Hospital

<sup>3)</sup>Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

<sup>4)</sup>Department of Surgery, Kariya Sogo Hospital

<sup>5)</sup>Department of Surgery, Rinko Hospital

<sup>6)</sup>Department of Surgery, Taigenkai Hospital

<sup>7)</sup>Department of Surgery, Sendai National Hospital

<sup>8)</sup>Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Keio University

<sup>9)</sup>Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

<sup>10)</sup>Third Department of Surgery, Nihon University Itabashi Hospital

<sup>11)</sup>Third Department of Surgery, Toho University Ohashi Hospital

<sup>12)</sup>Department of Surgery, Tokyo Dental College

<sup>13)</sup>Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

<sup>14)</sup>Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

<sup>15)</sup>Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

<sup>16)</sup>First Department of Surgery, Okayama University Medical School

<sup>17)</sup>Department of Surgery, Iwakuni National Hospital

<sup>18)</sup>First Department of Surgery, Fukuoka University Medical School

Fundamental and clinical studies of NM441, a new quinolone antibiotic, were carried out in surgical field and the following results were obtained.

1) Transport into bile and gallbladder : When NM441 was administered to 19 patients once at a dose of 200mg, the peak values of serum concentrations of NM394 were 0.50~0.55 $\mu$ g/ml at 4~6 h after the administration. The transport of NM394 into bile reached its peak, the maximum 51.96 $\mu$ g/ml; the average 25.83 $\mu$ g/ml, at 4 h after the administration. The transport into gallbladder of NM394 reached its peak, the maximum 2.88 $\mu$ g/g; the average 2.49 $\mu$ g/g, at 6 h after the administration.

2) Results of clinical use : NM441 was administered to 116 patients with surgical infection. The clinical efficacy was examined in 110 evaluable patients, and the efficacy rate was 90%, with excellent in 36 cases, good in 63, fair in 7 and poor in 4. The bacteriological efficacy was examined in 84 evaluable patients, and the eradication rate was 91.7%, with eradicated in 70 cases, replaced in 7, partially eradicated in 2 and unchanged in 5. The bacteriological response of each organisms isolated from patients was eradicated in 105 and unchanged in 7 of 112 strains, showing a 93.8% eradication rate. Subjective or objective adverse reactions were observed in 3 cases and abnormal laboratory findings were observed in 9 cases.