

皮膚科領域における NM441 の基礎的・臨床的検討

荒田 次郎^{1)a,b,c)}・鳥越利加子^{1)*}・松浦 能子²⁾・妹尾 明美²⁾・石橋 康正^{3)*b)}・竹原 和彦³⁾
 小方 冬樹³⁾・五十棲 健³⁾・菊池かな子³⁾・金子 健彦³⁾・藤本 学³⁾・窪江 一城³⁾
 高橋 久⁴⁾・渡辺 晋^{4)b)}・大西 誉光⁴⁾・阿部 裕明⁴⁾・中村 絵美⁴⁾・福本 智恵⁴⁾
 弘瀬 幹子⁴⁾・原田昭太郎⁵⁾・中西 浩⁵⁾・川端 康浩⁵⁾・鳥居 秀嗣⁵⁾・富澤 尊儀⁶⁾
 山田 耕次⁶⁾・尹 浩信⁶⁾・長谷 哲男⁷⁾・馬場 直子⁷⁾・森 俊二⁸⁾・米田 和史^{8)*}
 坂 昌範⁹⁾・加賀美 潔¹⁰⁾・清水 正之¹¹⁾・金森 正志¹¹⁾・河合 修三¹²⁾・為政 大幾¹²⁾
 朝田 康夫^{12)*}・早川 寛¹³⁾・黒川 一郎¹⁴⁾・魚井美由紀¹⁴⁾・吉川 邦彦¹⁵⁾・佐藤 健二¹⁵⁾
 山本 昇壯¹⁶⁾・中村 浩二¹⁶⁾・波多野裕二¹⁶⁾・小玉 肇¹⁷⁾・池田 政身¹⁷⁾・堀 嘉昭^{18)b)}
 古賀 哲也^{18)*}・安元慎一郎¹⁹⁾・吉田彦太郎²⁰⁾・宿論 哲生^{20)*}・塚崎 直子²⁰⁾・鳥山 史^{21)*}
 清水 和宏^{21)†)}・廣瀬 寮二²¹⁾・小出 隆²¹⁾・西本勝太郎²²⁾

¹⁾岡山大学医学部皮膚科 (*現：香川県立中央病院皮膚科), ²⁾三豊総合病院皮膚科,

³⁾東京大学医学部皮膚科 (*現：東京通信病院), ⁴⁾帝京大学医学部皮膚科, ⁵⁾関東通信病院皮膚科,

⁶⁾関東労災病院皮膚科, ⁷⁾横浜市立大学医学部皮膚科, ⁸⁾岐阜大学医学部皮膚科 (*現：岐阜市民病院皮膚科),

⁹⁾羽島市民病院皮膚科, ¹⁰⁾京都第一赤十字病院皮膚科, ¹¹⁾三重大学医学部皮膚科,

¹²⁾関西医科大学皮膚科 (*現：朝田皮膚科クリニック), ¹³⁾大阪赤十字病院皮膚科,

¹⁴⁾兵庫県立塚口病院皮膚科, ¹⁵⁾大阪大学医学部皮膚科, ¹⁶⁾広島大学医学部皮膚科,

¹⁷⁾高知医科大学皮膚科, ¹⁸⁾九州大学医学部皮膚科 (*現：福岡大学皮膚科),

¹⁹⁾九州厚生年金病院皮膚科, ²⁰⁾長崎大学医学部皮膚科 (*現：国立佐賀病院皮膚科),

²¹⁾国立長崎中央病院皮膚科 (*現：長崎大学皮膚科, †現：田川市立病院皮膚科), ²²⁾長崎市立市民病院皮膚科

^{a)}治験総括医師, ^{b)}小委員, ^{c)}論文執筆者

新規のプロドラッグ型キノロン薬である NM441 のヒトにおける皮膚組織内移行, および臨床効果を検討した。

1) ヒト皮膚組織および浸出液中濃度の測定

100 あるいは 200mg を単回投与し, 浸出液中, 皮膚組織への移行を検討した。浸出液中濃度は投与後 60 分後に 100mg 投与で $<0.05\mu\text{g/ml}$ (血清 $0.89\mu\text{g/ml}$), 200mg 投与で $0.588\mu\text{g/ml}$ (血清 $0.56\mu\text{g/ml}$) であった。皮膚組織内濃度は投与後 60~240 分で $0.133\sim 1.47\mu\text{g/g}$ (血清 $0.36\sim 0.96\mu\text{g/ml}$) であった。

2) 臨床的検討

解析対象症例は, 第 I 群 33 例, 第 II 群 37 例, 第 III 群 8 例, 第 IV 群 39 例, 第 V 群 54 例, 第 VI 群 24 例, 計 195 例であった。原則として, 投与量は 1 回 100 あるいは 200mg 1 日 2 回投与とし, 投与期間は第 V 群の 10 日間投与以外は 7 日間投与とした。臨床効果は「著効」98 例, 「有効」84 例, 「やや有効」5 例, 「無効」8 例で, 有効率 (「有効」以上) は 93.3% であった。細菌学的効果は 145 株中 134 株が消失し, 消失率は 92.4% であった。副作用は 214 例中 12 例 (5.6%) に認められ, 主に消化器症状であった。臨床検査値異常変動は 182 例中 8 例 (4.4%) に認められ, 肝機能異常が主であった。副作用, 臨床検査値異常変動ともに臨床上特に問題となるものはなかった。

Key words: NM441, dermatology, MIC, skin concentration, clinical study

NM441 は日本新薬株式会社研究所で作られられた新しいキノロン薬であり, 明治製薬株式会社と共同で開発が進められている。NM441 はプロドラッグ型のキノロン薬で, その活性本体 NM394 ((±)-6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid) の N-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)

methyl 誘導体である¹⁾。1 位と 2 位を thiazeto-quinoline 骨格とした特徴的構造を持つ¹⁾。NM441 は経口投与後小腸上部より吸収され, 速やかに NM394 となり体内に分布する²⁾。イヌの実験では, NM394 本体投与時の吸収は NM441 として投与した時の 1/4 である。NM394 は他のニューキノロン薬と同様に幅広い抗菌スペクトルを持っている。特に *Pseudo-*

monas aeruginosa に優れている点の特長であるが、*Staphylococcus aureus* に対する抗菌力も ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) と同等である³⁻⁵⁾。NM441 は健康成人においても安全性、認容性が確認されていて⁶⁾、皮膚科領域でも臨床試験を行うこととした。

I. 材料と方法

1. ヒト皮膚組織内、浸出液中および血清中への移行
1993年2月から1993年8月までに帝京大学、京都第一赤十字病院、関西医科大学、岡山大学、高知医科大学および長崎大学の各施設を受診した皮膚手術予定患者および浸出液採取が可能な患者のうち事前に同意の得られた患者14名を対象とした。本剤100あるいは200mgを単回投与し、投与50~240分後に手術摘出皮膚組織または浸出液採取を行い、同時に採血した。採取した血液は速やかに遮光下血清分離し、濃度測定に供するまで-20℃にて凍結保存した。摘出皮膚はその表面に付着した血液をガーゼにて除去した後、皮下組織を除去して検体とした。浸出液はペーパーディスクにしみ込ませた後、余分の液を除いて検体とした。いずれの検体も濃度測定に供するまで-20℃にて凍結保存した。血清中 NM394 濃度は高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法により、また皮膚組織内、浸出液中 NM394 濃度については *Escherichia coli* Kp 株または 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

1) 研究期間と研究参加施設

1992年12月から1993年8月まで、および1994年4月から1994年10月までの期間に表記22施設を受診し、事前に治験参加の同意の得られた皮膚科領域細菌感染症患者を対象とした。

2) 対象疾患

本剤感性の細菌による下記感染症とした。

第I群：毛囊炎（毛包炎）

第II群：癬、癬腫症、癩

第III群：伝染性膿痂疹

第IV群：蜂巣炎、丹毒、癰疽、化膿性爪囲（廓）炎

第V群：皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤、その他の慢性膿皮症

第VI群：二次感染（急性のものに限る）

3) 対象患者

原則として、16歳以上の軽症ないし中等症感染症患者で、感染症として症状、所見の明確な患者とし、性別および入院、外来は問わないこととした。

4) 除外規定

以下の患者は対象から除外することとした。

キノロン系抗菌薬の反復投与がなされ無効である症例、投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し本

剤の有効性・安全性の判定が困難な症例、高度の心・肝・腎機能障害を有する症例、重篤な薬物アレルギー既往歴を有する症例、キノロン系抗菌薬にアレルギー既往歴を有する症例、てんかんあるいは易痙攣性などの既往を有する症例、老化などの症状が高度で薬効評価に不適と考えられる症例、妊婦・妊娠している可能性のある婦人および授乳中の症例、その他担当医が不適当と判断した症例。

5) 試験方法

本剤の投与方法は1回100あるいは200mgを1日2回経口投与し、投与期間は原則として7日間（第I~IV群、第VI群）あるいは10日間（第V群）とし、少なくとも3日間以上は投与することとした。

6) 併用薬剤および外科的処置

他の抗菌性薬剤（局所投与を含む）との併用は禁止し、副腎皮質ステロイドとの新たな併用は行わないこととした。また、原則として本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤（抗炎症剤、解熱鎮痛剤、制酸剤、鉄剤、 γ -グロブリン製剤、コロン刺激因子など）との併用は避けた。さらに、原則として菌検査目的以外の切開、穿刺などの外科的処置は行わないこととした。

7) 全般改善度

臨床症状の経過を投与前から投与終了日まで調査し、全般改善度を6段階（「治癒」、「著しく改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」）で評価した。なお、投与開始5日後（5・6日後）を重点評価日とした。

8) 臨床効果

規定の投与期間終了時（中止の場合はその時点）の全般改善度をもとに、病期、病勢、治癒までの期間などを考慮して、治験担当医師の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階および「判定不能」で判定した。なお、規定投与期間を越えて投与された症例においても規定投与期間内に臨床症状が観察されていれば、その時点での全般改善度をもとに臨床効果を判定することとした。

9) 細菌学的検査

投与前・（中）・後に病巣の適切な部位より検体を採取後速やかに三菱化学ビーシーエルに送付し、細菌の分離、同定および最小発育阻止濃度（MIC）を日本化学療法学会標準法^{7,8)}に従い一括測定した。また、各施設においても可能な限り投与前・（中）・後に菌検索を行い、分離された菌はすべて症例記録に列記することとした。なお、治癒または略治により検体採取が不可能となった症例においては、細菌学的検査は実施しなくてよいこととした。

10) 安全性

投与期間中の自覚症状の観察をするとともに、投与前後の血液（赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類など）、肝機能（S-GOT、S-GPT、ALP、直接・総ビリルビンなど）、腎機能（BUN、

血清クレアチニンなど)、尿所見(蛋白, 糖, ウロビリノーゲンなど)の検査を実施し、臨床検査値の異常変動の有無を確認した。随伴症状の程度および臨床検査値異常変動の有無の判断は、化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁹⁾を参考とした。

11) 解析対象例の検討

試験終了後小委員会において、各症例の臨床効果、安全性および有用性について治験担当医師による判定の妥当性を検討し、さらに起炎菌の推定および細菌学的効果の判定を行った。細菌学的効果の判定は推定起炎菌の推移をもとに「消失」、「一部消失」、「不変」、「菌交代」の4段階、および「判定不能」で判定した。なお、投与前の検査で推定起炎菌が検出されており、投与終了時に略治または治癒により検体採取が不可能となった場合は「消失」と判定した。

II. 結果

1. 皮膚組織内、浸出液中および血清中への移行

Table 1 に結果を示す。浸出液中濃度は100mg 投与60分後では検出限界以下($<0.05\mu\text{g/ml}$)であったが(症例1)、200mg 投与60分後では $0.588\mu\text{g/ml}$ (血清比1.05)であった(症例2)。皮膚組織内濃度は100mg 投与例では投与後60分で $0.156\mu\text{g/g}$ (血清比0.26)であり(症例3)、投与後120分で $0.578\mu\text{g/g}$ (血清比1.07)であった(症例4)。200mg 投与例では9例中2例検出限界以下であったが(症例5, 6)、他の7例では投与後60~240分で $0.133\sim 1.47\mu\text{g/g}$ であり、血清比0.31~

1.79(平均0.98)であった。

なお、1例は濃度測定が実施されなかった。

2. 臨床的検討

総投与症例数219例中195例について臨床効果判定を行った。臨床効果判定の解析対象外症例の内訳は対象外疾患3例、基礎疾患重篤1例、感染症状不明確(第VI群熱傷の2次感染例において起炎菌検出せず)3例、副作用中止3例、合併症発現中止1例、服用量規定未達3例、初回以降来院せず2例、ステロイド併用1例、併用薬違反2例、観察・測定時期違反5例の計24例であった。臨床効果判定の解析対象症例の背景因子をTable 2に示す。年齢は16~85歳(平均40.8歳)、男性107例、女性88例であった。重症度は中等症が140例と多くを占めていた。本剤の用法・用量は1回100mg 1日2回投与が99例、1回200mg 1日2回投与が83例であり、これらで全体の90%以上を占め、投与期間は6~7日間投与が96例と最も多く49.2%を占めた。

疾患別臨床効果をTable 3に示す。臨床効果は195例中、「著効」98例、「有効」84例、「やや有効」5例、「無効」8例で、有効率は93.3%(182/195)であった。群別臨床効果をみると第I群90.9%(30/33)、第II群91.9%(34/37)、第III群100%(8/8)、第IV群97.4%(38/39)、第V群98.1%(53/54)、第VI群79.2%(19/24)の有効率であった。

疾患別全般改善度(5日後)をTable 4に示す。いずれの群においても80%以上の改善度が認められ、全体でも「治癒」24例、「著しく改善」62例、「改善」45例、「やや

Table 1. Skin and exudate penetration

	No.	Age (yr) · Sex BW* (kg)	Dose (mg)	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Skin · Exudate /Serum
					Serum	Skin · Exudate	
Exudate	1	62 · F	100	60	0.89	<0.05	—
	2	28 · M	200	60	0.56	0.588	1.05
	3	46 · M 62	100	60	0.60	0.156	0.26
	4	54 · F 53.5	100	120	0.54	0.578	1.07
	5	74 · F	200	50	0.045	<0.125	—
	6	33 · F	200	60	0.30	<0.50	—
	7	51 · F 50	200	60	0.37	0.133	0.36
Skin	8	45 · F	200	60	0.41	0.269	0.66
	9	25 · F	200	60	0.83	1.47	1.77
	10	25 · F 50	200	120	0.73	0.228	0.31
	11	51 · M	200	120	0.80	0.990	1.24
	12	22 · M 50	200	160	0.36	0.643	1.79
	13	71 · F 59.4	200	240	0.96	0.670	0.70

*BW: body weight

改善」8例, 「不変」5例, 「悪化」3例で, 89.1%の全般改善度(「改善」以上)であった。

分離菌ごとの消失率を Table 5 に示す。菌の消長が確認されたのは 145 株(103 例)であった。菌種別にみると *S. aureus* 50 株, *Staphylococcus epidermidis* 24 株, *S. epidermidis* 以外の coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 19 株, *Streptococcus pyogenes* 9 株等グラム陽性菌が 124 株と約 85% を占め, 他はグラム陰性桿菌 13 株, 嫌気性菌 8 株が検出された。消失率はグラム陽性菌 91.9% (114/124), グラム陰性菌 92.3% (12/13), 嫌気性菌は 8 株中 8 株消失であり, 全体では 92.4% (134/145) であった。分離菌別では, *S. aureus* は 50 株中 44 株消失, *S. epidermidis* は 24 株すべての株が消失した。また, *S. pyogenes* についても 9 株分離され, 全株消失した。存続したのは *S. aureus* 6 株, other CNS 2 株, *Coryne-*

bacterium sp. 1 株, *Streptococcus agalactiae* 1 株および *P. aeruginosa* 1 株の 11 株であった。

治療開始時の分離菌に対する NM394 の MIC を Table 6 に示す。グラム陽性菌においては約 90% の菌株が $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ に, グラム陰性菌においては 10 株すべて $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ に分布した。嫌気性菌においては幅広く $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

副作用は服用量規定未達 2 例, 合併症発現中止, 併用薬違反および初回以降来院せず各 1 例の計 5 例を除く 214 例を判定対象症例とした。このうち本剤投与に起因すると考えられる副作用は 12 例に認められ, 発現率 5.6% (12/214) で重篤なものはなかった。その内訳は下痢 3 例, 下痢・軟便, 下痢・胃(腹)痛, 軟便, 胃(腹)痛, 悪心, 嘔気, 頭痛各 1 例, 胃(腹)部不快感 2 例の計 12 例であり, 主に消化器症状であった (Table 7)。

また, 本剤投与との因果関係が疑われる臨床検査値異常変動は 182 例中 8 例 (4.4%) に認められた。その内訳は S-GOT, S-GPT, γ -GTP などの血清トランスアミナーゼの上昇が 5 例, 白血球数減少, 好酸球数増多, 直接ビリルビン上昇各 1 例であった (Table 8)。これらの異常変動はいずれも軽度であり, 臨床上特に問題となる例は認められなかった。

III. 考 察

NM441 は内服後小腸上部より速やかに吸収され, その活性本体である NM394 となり, 体内に分布する²⁾。健康成人 6 名での空腹時内服試験での成績によると, 100 mg, 200mg 内服時の薬動学的パラメーターはそれぞれ T_{max} : $1.25 \pm 0.38\text{h}$, $0.67 \pm 0.11\text{h}$; C_{max} : $0.68 \pm 0.14 \mu\text{g/ml}$, $1.09 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$; $T_{1/2}$: $7.72 \pm 0.82\text{h}$, 8.92

Table 2. Characteristics of patients

Age (yr)	Range	16 ~85
	Mean \pm SD	40.8 \pm 16.9
Sex (No. of patients)	Men	107
	Women	88
Severity (No. of patients)	Severe	14
	Moderate	140
	Mild	41
Daily dose (No. of patients)	100mg \times 2	99
	200mg \times 2	83
	Others	13
Duration of therapy (days)	1~ 3	7
	4~ 5	21
	6~ 7	96
	8~14	70
	15~	1

Table 3. Efficacy in each disease

Group	Disease	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
I	folliculitis	33	17	13	2	1	90.9
	furuncle	24	13	10		1	95.8
II	furunculosis	11	4	6	1		90.9
	carbuncle	2		1		1	1/2
	subtotal	37	17	17	1	2	91.9
III	impetigo contagiosa	8	5	3	0	0	8/8
	cellulitis	12	5	6		1	91.7
	erysipelas	2	2				2/2
IV	felon	9	5	4			9/9
	acute paronychia	16	8	8			100
	subtotal	39	20	18	0	1	97.4
V	subcutaneous abscess	5	2	3			5/5
	hidradenitis suppurativa	1	1				1/1
	infected atheroma	46	22	23		1	97.8
	chronic pyoderma	2		2			2/2
	subtotal	54	25	28	0	1	98.1
VI	secondary infection	24	14	5	2	3	79.2
	Total	195	98	84	5	8	93.3

* excellent + good / No. of patients

Table 4. Overall improvement rate in each disease group (5 days)

Group	Disease	No. of patients	General improvement rate							III ~ II (%)
			III	II	I	+	0	×	unknown	
I	folliculitis	33	5	7	8	1	1	0	11	90.9 (20/22)
	furuncle	24	6	8	6				4	100 (20/20)
II	furunculosis	11		5	1	1			4	6/7
	carbuncle	2		1				1		1/2
	subtotal	37	6	14	7	1	0	1	8	93.1 (27/29)
III	impetigo contagiosa	8	1	3	1	0	0	0	3	5/5
IV	cellulitis	12	1	4	2			1	4	7/8
	erysipelas	2	1	1						2/2
	felon	9	1	2	4				2	7/7
	acute paronychia	16	2	6	3	1			1	84.6 (11/13)
	subtotal	39	5	13	9	1	1	1	9	90.0 (27/30)
V	subcutaneous abscess	5		2	1	1			1	3/4
	hidradenitis suppurativa	1	1							1/1
	infected atheroma	46	3	14	17	2	1	1	8	89.5 (34/38)
	chronic pyoderma	2				2				0/2
	subtotal	54	4	16	18	5	1	1	9	84.4 (38/45)
VI	secondary infection	24	3	9	2	0	2	0	8	87.5 (14/16)
	Total	195	24	62	45	8	5	3	48	89.1 (131/147)

III : cured, II : marked improvement, I : improvement, + : slight improvement, 0 : unchanged, × : aggravated

Table 5. Bacteriological response

Microorganism		Eradication	Persistence	Eradication rate (%)
G (+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	44	6	44/ 50 (88.0)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	24		24/ 24 (100)
	other CNS	17	2	17/ 19 (89.5)
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	9		9/ 9
	<i>Corynebacterium</i> sp.	6	1	6/ 7
	others	14	1	14/ 15 (93.3)
	subtotal	114	10	114/124 (91.9)
G (-)		12	1	12/ 13 (92.3)
Anaerobes		8	0	8/ 8
Total		134	11	134/145 (92.4)

G(+): gram-positive bacteria

G(-): gram-negative rods

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 6. Minimum inhibitory concentration of NM394 for bacteria isolated at start of treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	not done	
<i>Staphylococcus aureus</i>		3	9	14	13	3	1	1	1		5	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		2	7	10					1	1	3	24
Other CNS			11	2	4						2	19
<i>Streptococcus pyogenes</i>			1	5	1						2	9
<i>Corynebacterium</i> sp.	1		2	1		1	1			1		7
Other gram-positive bacteria			1	3	5		2				4	15
Gram-negative rods	5	2	2	1							3	13
Anaerobes	1		3		1		1		1		1	8
Total	7	7	36	36	24	4	5	1	3	2	20	145

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 7. Adverse reactions

Patient		Adverse reaction				
age (yr)	sex	symptoms	severity	occurrence on day	relation to NM441	administration
55	F	diarrhea	mild	6	probable	continued
50	F	diarrhea	moderate	2	possible	discontinued
30	M	diarrhea	moderate	3	probable	discontinued
72	F	diarrhea loose stools	moderate moderate	3 3	probable probable	discontinued
39	F	diarrhea stomachache	moderate moderate	2 2	probable probable	discontinued
39	F	loose stools	mild	2	definite	continued
51	F	abdominal pain	moderate	1	probable	continued
28	M	stomach discomfort	mild	1	definite	continued
31	M	stomach discomfort	mild	7	possible	continued
51	F	nausea	mild	2	probable	continued
35	F	nausea	mild	2	probable	continued
48	F	headache	moderate	2	possible	discontinued

Incidence: 12/214 (5.6%)

Table 8. Abnormal laboratory findings

Patient		Laboratory findings		Relation to NM441
age (yr)	sex			
64	F	WBC (/mm ³)	4400 → 2700	possible
50	F	Eosino. (/mm ³)	384 → 603	possible
30	M	S-GOT (IU/l)	17 → 27	possible
		S-GPT (IU/l)	14 → 31	possible
58	M	S-GOT (IU/l)	28 → 108 → (49)	definite
		S-GPT (IU/l)	20 → 60 → (31)	definite
		γ-GTP (IU/l)	40 → 44 → (41)	definite
55	M	S-GOT (IU/l)	18 → 45 → (15)	definite
		S-GPT (IU/l)	18 → 50 → (19)	definite
		γ-GTP (IU/l)	79 → 210 → (154)	definite
52	M	S-GPT (IU/l)	30 → 51 → (35)	possible
48	F	S-GPT (IU/l)	15 → 53 → (8)	possible
		ALP (IU/l)	121 → 282 → (132)	possible
		γ-GTP (IU/l)	23 → 110 → (26)	possible
		LAP (IU/l)	38 → 71 → (40)	possible
19	F	D-Bil (mg/dl)	0.2 → 0.4	possible

Data in parenthesis indicate follow up results.

Incidence: 8/182 (4.4%)

±0.64hである。食事により T_{max} が遅れるが、 C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ はほとんど影響を受けない⁶⁾。皮膚内への移行はややばらつきがあるが、皮膚内濃度/血清中濃度比は0.26~1.79 (平均0.91) (ただし2例の検出不能を除く)であり、ほぼ血清中濃度に近い値が得られると考えられる。浸出液中へは1例では検出されていないが、1例では血清中濃度とほぼ同じ値となっている。

S. aureus に対する NM394 の MIC は、methicillin-

susceptible *S. aureus* (MSSA) で 0.10~6.25 μ g/ml⁴⁾, 0.39~3.13 μ g/ml³⁾, MIC₅₀ 0.39 μ g/ml⁴⁾, 0.78 μ g/ml³⁾, MIC₉₀ 0.78 μ g/ml⁴⁾, 1.56 μ g/ml³⁾ と報告されている。Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) では MIC 0.78~100 μ g/ml (MIC₅₀ 1.56 μ g/ml, MIC₉₀ 12.5 μ g/ml)³⁾, 0.20~>100 μ g/ml (MIC₅₀ 1.56 μ g/ml, MIC₉₀ 100 μ g/ml)⁴⁾ である。NM441新薬シンポジウム⁵⁾の成績でも傾向は同じであるが、MSSA, MRSAともNM394耐性

により近い菌がやや多くなっている。*S. pyogenes* に対する抗菌力は他のニューキノロン薬と同様ペニシリン系薬剤に比べて劣るが、MICは0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ (MIC₉₀ 0.78 $\mu\text{g/ml}$)³⁾, 0.10~1.56 $\mu\text{g/ml}$ (MIC₉₀ 0.39 $\mu\text{g/ml}$)⁴⁾ である。*S. epidermidis* に対するMIC₉₀ は0.78 $\mu\text{g/ml}$ ^{3,4)} と報告されているが、新薬シンポジウムの成績ではMIC 0.05~100 $\mu\text{g/ml}$ (MIC₉₀ 3.13 $\mu\text{g/ml}$) であり、MIC分布のピークは0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ である。

皮膚科領域の主要分離菌は *S. aureus*, *S. epidermidis* であり、潰瘍などの二次感染では分離菌は多彩となる¹⁰⁾。上記の基礎的データとあわせて考えると、100mg 内服、200mg 内服で多くの感染症をカバーできると推測される。

今回の臨床試験では100mg 1日2回、200mg 1日2回が主として用いられた。有効率は93.3%で極めて優れた成績が得られ、この成績は過去に行われたニューキノロン薬の新薬シンポジウムでの皮膚科領域の成績 (levofloxacin 91.0%¹¹⁾, lomefloxacin 78.4%¹²⁾, sparfloxacin 88.5%¹³⁾, fleroxacin 79.5%¹⁴⁾, tosufloxacin 86.2%¹⁵⁾) に比較してもよい成績といえる。群別にみる

と、二次感染群(第VI群)では有効率がやや低い(79.2%)が、他群はすべて90%以上の有効率を示している点が注目される。5日後の全般改善度は薬剤の“切れ味”をみるのによい指標となり、89.1%の改善率は優れたものといえる。また、第VI群で5日後の観察があったのは16例であるが87.5%の改善率で悪くないものの、有効率は前述の通り79.2%とやや低く、さまざまな基礎病変を有する第VI群の多様性が示されている。

細菌学的効果において、*S. aureus* 50株中6株が存続していた。これらの症例を疾患別にみると、二次感染4例、伝染性膿痂疹、化膿性爪囲炎各1例の計6例であった。*S. aureus* は膿汁、浸出液が残存する場合には消失しにくく、投与後存続した6株中4株が二次感染例であり、いずれも膿苔もしくは浸出液の残存が認められた。*S. pyogenes* 9株はすべて消失し、それら症例の臨床効果もすべて「有効」以上であった。疾患群別にみると、第I群1例、第III群4例、第IV、VI群各2例であり、9例中8例が複数菌感染例であった (Table 9)。本菌に対する既存のニューキノロン薬の抗菌活性はあまり強くなく、本菌による皮膚感染症に対しては第一選択とはならない¹⁶⁾。

Table 9. Clinical results of NM441 for the cases isolated *Streptococcus pyogenes* as a causative organism

Group	Disease	Underlying disease	Causative organisms (MIC $\mu\text{g/ml}$: 10 ⁶ CFU/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect
I	folliculitis	atopic dermatitis	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. pyogenes</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	excellent
III	impetigo contagiosa	(-)	<i>S. aureus</i> (0.39) <i>S. pyogenes</i> (0.20) ↓ <i>S. aureus</i> (0.20)	partially eradicated	good
	impetigo contagiosa	(-)	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	eradicated	excellent
	impetigo contagiosa	(-)	<i>S. aureus</i> (0.10) <i>S. pyogenes</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	excellent
	impetigo contagiosa	eczema	<i>S. pyogenes</i> ↓ (-)	eradicated	excellent
IV	cellulitis	(-)	<i>S. aureus</i> (0.20) <i>S. pyogenes</i> (0.39) Group G <i>Streptococcus</i> (0.39) ↓ (-)	eradicated	excellent
	felon	(-)	<i>S. aureus</i> (0.20) <i>S. pyogenes</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	good
VI	secondary infection	tinea	<i>S. aureus</i> (0.20) <i>S. pyogenes</i> (0.10) <i>E. cloacae</i> (≤ 0.025) ↓ (-)	eradicated	excellent
	secondary infection	tinea	<i>S. pyogenes</i> (0.20) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.78) ↓ (-)	eradicated	excellent

しかし、上記9株に対する NM394 の MIC はペニシリン程ではないが 0.10~0.39 μ g/ml に分布し、臨床的には十分効果を発揮し得ると考えられた。

副作用は頭痛の1例のほかはすべて消化器系症状であったが、特に重篤なものはなかった。各科の全国集計成績よりは高率であったが、今後の臨床応用を妨げるものではなかった。光線過敏症はニューキノロンの重要な副作用であるが、今回の臨床試験、各科の全国集計でも光線過敏を示した患者はなかった。しかし、このような副作用は広く使われてから、はじめにはっきりする場合も多く、今後とも注意が必要である。NM441 の皮膚内濃度は前述のとおり、ほぼ血清中濃度と同じレベルになる。光線過敏の点からいえば、この薬剤の血清中濃度があまり高くない点はプラスに働くかも知れない。

臨床検査値異常は主に肝酵素の上昇で、重篤なものはなかった。

以上を総合して、NM441 は皮膚科領域の感染症の治療薬として有用性の高い抗菌薬となり得ると考えられた。

文 献

- 1) Sagawa 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
- 2) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991

- 3) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 4) Yoshida T, Mitsunashi S: Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 5) 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
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 小菅和仁: NM441 の臨床第I相試験. *日化療誌* 44(S-1): 180~206, 1996
- 7) 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
- 8) 日本化学療法学会: 微量液体希釈による MIC 測定法(微量液体希釈法). *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 9) 清水喜八郎, 国井乙彦, 原 耕平, 熊澤浄一, 嶋田甚五郎, 品川長夫, 砂川慶介, 高橋 久: 日本化学療法学会副作用判定基準判定委員会報告. 1991
- 10) 秋山尚範, 神崎寛子, 荒田次郎: 常在菌と病原菌—皮膚. *検査と技術* 18: 1043~1047, 1990
- 11) 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. DR-3355, 大分, 1991
- 12) 川名林治, 副島林造, 松本文夫: 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. NY-198, 盛岡, 1987
- 13) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. AT-4140, 岐阜, 1990
- 14) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. AM-833, 和歌山, 1989
- 15) 国井乙彦, 嶋田 馨: 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. T-3262, 東京, 1987
- 16) 荒田次郎: 経口抗菌剤の進歩とその使い方—皮膚科領域—. *臨床と微生物* 17: 179~183, 1990

Basic and clinical evaluations of NM441, a prodrug new quinolone, in dermatology

Jiro Arata^{1)a,b,c)}, Rikako Torigoe¹⁾, Yoshiko Matsuura²⁾, Akemi Senoo²⁾, Yasumasa Ishibashi^{3)b)}, Kazuhiko Takehara³⁾, Fuyuki Ogata³⁾, Ken Iozumi³⁾, Kanako Kikuchi³⁾, Takehiko Kaneko³⁾, Manabu Fujimoto³⁾, Kazuki Kuboe³⁾, Hisashi Takahashi⁴⁾, Shin-ichi Watanabe^{4)b)}, Takamitsu Onishi⁴⁾, Hiroaki Abe⁴⁾, Emi Nakamura⁴⁾, Tomoe Fukumoto⁴⁾, Motoko Hirose⁴⁾, Shotaro Harada⁵⁾, Hiroshi Nakanishi⁵⁾, Yasuhiro Kawabata⁵⁾, Hidetsugu Torii⁵⁾, Takanori Tomizawa⁶⁾, Koji Yamada⁶⁾, Hironobu In⁶⁾, Tetsuo Nagatani⁷⁾, Naoko Baba⁷⁾, Shunji Mori⁸⁾, Kazufumi Yoneda⁸⁾, Masanori Ban⁹⁾, Kiyoshi Kagami¹⁰⁾, Masayuki Shimizu¹¹⁾, Masashi Kanamori¹¹⁾, Shuzo Kawai¹²⁾, Taiki Isei¹²⁾, Yasuo Asada¹²⁾, Hiroshi Hayakawa¹³⁾, Ichiro Kurokawa¹⁴⁾, Miyuki Uoi¹⁴⁾, Kunihiko Yoshikawa¹⁵⁾, Kenji Sato¹⁵⁾, Shoso Yamamoto¹⁶⁾, Koji Nakamura¹⁶⁾, Yuji Hatano¹⁶⁾, Hajime Kodama¹⁷⁾, Masami Ikeda¹⁷⁾, Yoshiaki Hori^{18)b)}, Tetsuya Koga¹⁸⁾, Shin-ichiro Yasumoto¹⁹⁾, Hikotaro Yoshida²⁰⁾, Tetsuo Shukuwa²⁰⁾, Naoko Tsukazaki²⁰⁾, Fumi Toriyama²¹⁾, Kazuhiro Shimizu²¹⁾, Ryoji Hirose²¹⁾, Takashi Koide²¹⁾ and Katsutarō Nishimoto²²⁾

- ¹⁾Department of Dermatology, Okayama University Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan
- ²⁾Department of Dermatology, Mitoyo Sogo Hospital
- ³⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
- ⁴⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University
- ⁵⁾Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital
- ⁶⁾Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital
- ⁷⁾Department of Dermatology, Yokohama City University School of Medicine
- ⁸⁾Department of Dermatology, Gifu University of Medicine
- ⁹⁾Department of Dermatology, Hashima City Hospital
- ¹⁰⁾Department of Dermatology, Kyoto First Red Cross Hospital
- ¹¹⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mie University
- ¹²⁾Department of Dermatology, Kansai Medical University
- ¹³⁾Department of Dermatology, Osaka Red Cross Hospital
- ¹⁴⁾Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital
- ¹⁵⁾Department of Dermatology, Osaka University Medical School
- ¹⁶⁾Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine
- ¹⁷⁾Department of Dermatology, Kochi Medical School
- ¹⁸⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University
- ¹⁹⁾Department of Dermatology, Kyusyu Koseinenkin Hospital
- ²⁰⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Nagasaki University
- ²¹⁾Division of Dermatology, Nagasaki Chuo National Hospital
- ²²⁾Department of Dermatology, Nagasaki City Hospital

^{a)}chief investigator, ^{b)}evaluation committee member, ^{c)}author

We studied NM441, the prodrug of active form NM394, and obtained the following results.

1) Skin penetration of NM441 was examined using exudates from skin lesions and skin samples from skin surgery patients after informed consent was obtained. The concentration of NM394 in exudates (n=2) was $<0.05\mu\text{g/ml}$ in one patient at 60 min after a single oral administration of 100mg with the corresponding serum concentration of $0.89\mu\text{g/ml}$ and $0.588\mu\text{g/ml}$ in the other patient at 60 min after a single oral administration of 200mg with the corresponding serum concentration of $0.56\mu\text{g/ml}$. The concentration of NM394 in the skin (n=11) varied from 0.133 to $1.47\mu\text{g/g}$ (sampling time: 50~240 min) excluding 2 samples in which the concentration in the skin was below the limit of detection. The corresponding concentration in the serum ranged from 0.36 to $0.96\mu\text{g/ml}$. The skin and serum concentration rate ranged from 0.26 to 1.79 (avg=0.91).

2) NM441 was evaluated in a multicenter clinical trial in the treatment of skin and skin structure infections. Patients, older than 16 years, with skin and skin structure infections (folliculitis; furuncle, furunculosis, carbuncle; impetigo contagiosa; cellulitis, erysipelas, felon, acute paronychia; infected atheroma and miscellaneous abscesses; secondary skin infections) were enrolled after informed consent was obtained. The dosage was 100mg or 200mg twice a day in most patients. The patients were treated for 7 days except those with infected atheroma and miscellaneous abscesses treated for 10 days. The clinical efficacy rate was 93.3%. The bacteriological response rate was 92.4%. Adverse reactions were seen in 12 out of 214 patients (5.6%). Most of these were gastrointestinal. All were minor. Abnormal laboratory findings were observed in 8 out of 182 patients (4.4%). Liver enzyme elevation was the most frequent. All abnormalities were minor.

These results suggest that NM441 will be an effective, safe, and useful drug in the treatment of skin and skin structure infections.