

眼科領域における NM441 の基礎的、臨床的検討

鈴木 明子

秋田赤十字病院眼科（現：すずき眼科*）

眼科領域における NM441 の基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得たので報告する。

眼科手術施行患者に NM441 を 200mg 単回経口投与後、前房水中へ 1 時間で 11.3ng/ml、2 時間で 18.2ng/ml の移行濃度が認められた。瞼板腺組織内へ 1 時間前後で 0.44~1.13 μ g/g の移行濃度が認められた。

臨床試験は瞼板腺炎、角膜潰瘍、眼瞼炎、涙囊炎の計 10 例に本薬を 1 日 200~400mg、分 2 経口投与して臨床効果と安全性を検討した。「著効」5 例、「有効」4 例、「無効」1 例で、有効率は 90%であった。細菌学的には、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Enterococcus faecalis*、*Serratia marcescens* が分離同定された。本薬投与後の菌消失は 8 株中 6 株であった。

Key words: NM441, NM394, 眼科領域感染症, 眼組織移行, 前房水中移行

NM441 は日本新薬株式会社研究所で新しく合成されたピリドンカルボン酸系のプロドラッグ型の経口抗菌薬である。本薬はキノリン環骨格の 1 位と 2 位に S を介して 4 員環構造にし抗菌力を高め、さらに 7 位のピペラジン環にオキソジオキソニルメチル基を有し、吸収性を高めた化合物である。本薬は腸管壁より吸収され、オキソジオキソニルメチル基が離脱し活性体 NM394 となり、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ている¹⁾。

今回本薬の生体内動態について、眼組織内濃度、前房水中濃度および血漿中濃度を比較検討した。また、臨床的検討として、外眼部の各種感染症を中心に本薬を投与して、その有用性を検討したので報告する。

I. 方 法

1. 組織移行検討

1) ヒト眼における検討

対象は白内障、霰粒腫、翼状片の手術予定患者で、治験参加の同意を得た 25 症例であった。本薬の投与は手術開始前に 200mg を単回経口投与した。手術時に血液、前房水、瞼板腺または結膜を採取し、日本新薬株式会社または株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて HPLC 法または *Escherichia coli* を検定菌とする Bioassay 法にて、NM394 濃度を測定した。

2. 臨床的検討

平成 4 年 12 月より平成 5 年 3 月までに秋田赤十字病院の眼科を受診した外眼部感染症患者で治験参加の同意の得られた 10 症例を対象として検討した。年齢は 22 歳から 85 歳までの男性 2 例、女性 8 例であった。

本薬の投与は 1 回 100mg を 1 日 2 回、4~6 日間投与が 4 例、1 回 200mg を 1 日 2 回、4~7 日間投与が 5 例であり、眼瞼炎の 1 例では 1 回 200mg を 1 日 2 回、2 日間投与した後、1 回 300mg を 1 日 2 回、7 日間投与した。

有効性の判定は、判定委員会の症例取り扱い基準に

従って行った。すなわち細菌学的効果を加えて、4 日以内に主要症状の著しい改善が認められ、7 日間以内の投与ですべての症状が消失したものは「著効」とし、1 週間以内の観察で主要症状の改善が認められ、2 週間以内の投与で治癒に至ったものは「有効」、1 週間以内の観察で主要症状の改善傾向が認められるものは「やや有効」、主要症状が改善されなかった症例、または悪化したものは「無効」とした。

細菌学的検査として、本薬投与前および後に菌検査用の検体を採取し、速やかに株式会社三菱化学ビーシーエルに送付し、同所にて菌の分離・同定ならびに本薬の活性体 NM394 の MIC 測定を日本化学療法学会標準法²⁾にて実施した。

II. 結 果

1. ヒト眼の成績

1) 前房水中濃度

9 名について検討した前房水および血漿中濃度の成績を Table 1, Fig. 1 に示した。本試験は 13 名で検討したが、うち 4 例については再測定が不可能なため測定結果を測定濃度の限界以下と示した。

200mg 服用、60 分後で採取された前房水中には 11.3 ng/ml の移行濃度が認められた。97 分後では 13.0ng/ml、105 分後では 18.2ng/ml の移行濃度を認めたが、117 分以降 134 分後までは 7.8~96.6ng/ml の間にあり、移行濃度に大きな幅がみられた。同時に採血して測定した血漿中濃度は、60 分後 0.37 μ g/ml、97 分後は 0.34 μ g/ml、117 分後では 1.29 μ g/ml で、前房水対血漿の比率はそれぞれ 3%、4%、7%であった。117 分以降血漿中濃度は 0.26~0.33 μ g/ml で房血比率は 3%であった。

2) 眼組織内濃度

6 名について検討した瞼板腺および血漿中濃度の成績

* 〒010-14 秋田市仁井田新田 1 丁目 1-36

を Table 2, Fig. 2 に示した。本試験は 8 名について検討したが、うち 2 例については再測定が不可能なため測定結果を測定濃度の限界以下と示した。

200mg 服用, 49 分後に採取された瞼板腺中には 0.66 $\mu\text{g/g}$ の移行濃度が認められた。72 分後の症例では 0.44 $\mu\text{g/g}$ が認められ, 49 分後から 72 分後の間の移行濃度は 0.44~1.13 $\mu\text{g/g}$ であった。同時に採血して測定した血漿中濃度は, 49 分後 0.89 $\mu\text{g/ml}$, 72 分後は 0.72 $\mu\text{g/ml}$ であった。瞼板腺対血漿の比は 0.62~1.42 であった。

また, 4 名について検討した結膜中濃度の成績を Table 3 に示した。3 例については再測定が不可能なため測定結果を測定濃度の限界以下とした。1 症例の測定結果は, 本薬服用 57 分後, 結膜中濃度が 2.55 $\mu\text{g/g}$, 血漿中濃度が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。対血漿比は 6.54 であった。

2. 臨床成績

疾患の内訳は瞼板腺炎 3 例, 角膜潰瘍 5 例, 眼瞼炎 1 例, 涙嚢炎 1 例であった (Table 4)。

Table 1. Aqueous humor and plasma levels of NM394

Case no.	Age · Sex (yr)	Time (min)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Aqueous humor (ng/ml)	A/P
1	70 · M	134	0.26	7.8	0.03
2	72 · F	78	0.043	2.54	0.06
3	62 · F	117	1.29	96.56	0.07
4	72 · M	97	0.34	12.96	0.04
5	76 · F	58	0.043	1.73	0.04
6	65 · F	123	0.33	9.39	0.03
7	67 · F	105	0.036	18.19	0.51
8	65 · F	60	0.37	11.32	0.03
9	53 · M	81	1.05	52.56	0.05
10	85 · F	67	1.59	<200	—
11	82 · F	78	<0.05	<250	—
12	43 · M	91	0.28	<200	—
13	71 · F	109	0.52	<250	—

A/P: Aqueous humor/Plasma

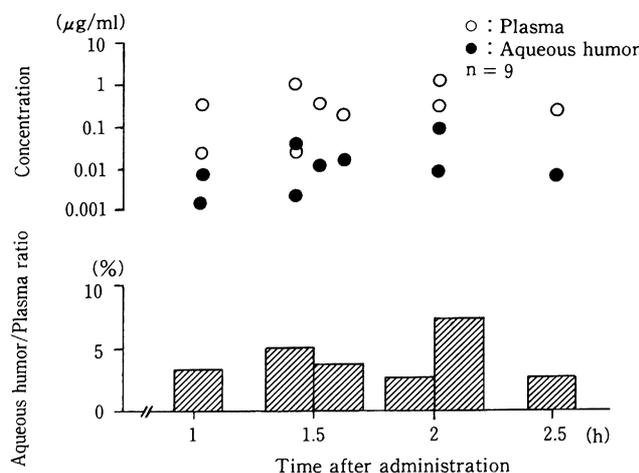


Fig. 1. Aqueous humor and plasma concentration (NM441 200mg single dose)

Table 2. Meibomian and plasma levels of NM394

Case no.	Age · Sex (yr)	Time (min)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Meibomian ($\mu\text{g/g}$)	M/P
1	18 · F	61	0.67	0.728	1.09
2	18 · F	68	1.25	1.02	0.82
3	21 · M	49	0.89	0.661	0.74
4	23 · F	72	0.72	0.443	0.62
5	22 · F	58	0.78	1.11	1.42
6	43 · F	63	1.26	1.13	0.90
7	25 · F	112	0.97	<2.5	—
8	40 · M	101	0.014	<1.25	—

M/P: Meibomian/Plasma

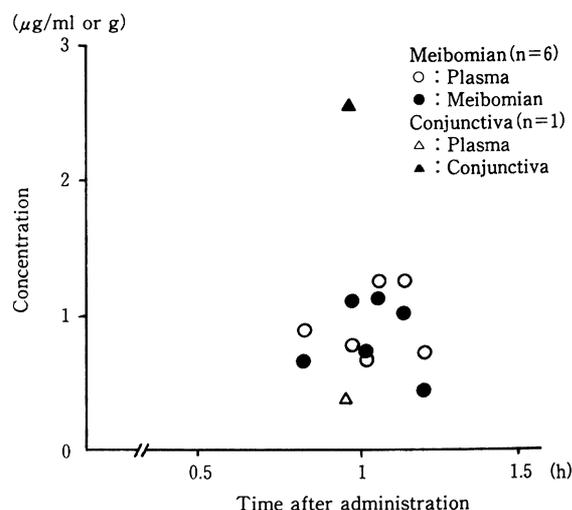


Fig. 2. Ocular tissue and plasma concentration (NM441 200mg single dose)

Table 3. Conjunctiva and plasma levels of NM394

Case no.	Age · Sex (yr)	Time (min)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Conjunctiva ($\mu\text{g/g}$)	C/P
1	64 · M	57	0.39	2.55	6.54
2	70 · F	71	0.83	<0.65	—
3	58 · M	73	0.17	<1.25	—
4	56 · M	75	0.031	<0.125	—

C/P: Conjunctiva/Plasma

Table 4. Therapeutic effect of NM441

Case no.	Name	Age Sex	Diagnosis	Administration			Organism before after	Effect		Side effect
				daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacteriological	
1	I.A.	22 M	Meibomitis	100×2	4	0.8	<i>S. epidermidis</i> (-)	excellent	eradicated	-
2	M.K.	46 F	Meibomitis	100×2	4	0.8	<i>S. epidermidis</i> (-)	excellent	eradicated	-
3	S.S.	63 M	Meibomitis	100×2	5	1.0	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	good	partially eradicated	-
4	T.K.	74 F	Corneal ulcer	100×2	6	1.2	(-) (-)	good	unknown	-
5	I.A.	51 F	Corneal ulcer	200×2	4	1.6	(-) (-)	excellent	unknown	-
6	K.M.	75 F	Corneal ulcer	200×2	5	2.0	<i>S. marcescens</i> (-)	excellent	eradicated	-
7	S.W.	58 F	Corneal ulcer	200×2	7	2.8	(-) (-)	excellent	unknown	-
8	I.Y.	62 F	Corneal ulcer	200×2	7	2.8	(-) (-)	good	unknown	-
9	N.K.	43 F	Blepharitis	200×2 300×2	2 7	5.0	<i>S. epidermidis</i> (-)	poor	eradicated	-
10	M.M.	85 F	Dacryocystitis	200×2	5	2.0	<i>S. aureus</i> (-)	good	eradicated	-

瞼板腺炎の症例は異物感、眼瞼腫脹、眼痛および発赤などが認められた。本薬を1回100mg、1日2回、4～5日間投与した。異物感、眼瞼腫脹は投与終了時にはすべて消失して、「著効」2例、「有効」1例であった。全例にプラノプロフェン点眼液が併用された。細菌学的検討では、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Enterococcus faecalis*が単独または複数菌で検出された。

角膜潰瘍は5例(症例4～8)で、異物感、眼脂および流涙あるいは発赤を主訴とした。他覚的には角膜浮腫(症例6)、前房混濁(症例5、6、7)を認めた。本薬を1回100～200mg、1日2回、4～7日間投与した。症例4を除いてフラビンアデニンジヌクレオチド点眼液が併用された。症例6は異物感および前房混濁が3日後に、角膜浮腫および発赤が5日後には消失し、「著効」を示した。角膜潰瘍の擦過物の菌培養で症例6から*Serratia marcescens*が検出された。症例4は1回100mgを1日2回、6日間投与した症例で、「有効」であった。他の3例は「著効」2例、「有効」1例であった。

眼瞼炎の症例(症例9)は、眼瞼腫脹、眼痛、眼脂、発赤が著明であり、本薬を1回200mg、1日2回、2日間投与後、さらに100mgを増量して7日間投与した。症状の改善がみられず、投薬5日後より抗菌薬点眼を併用

したため、臨床効果は「無効」と判定した。細菌学的には眼脂より*S. epidermidis*が検出され、4日後には消失した。

涙囊炎の症例(症例10)には、本薬を1回200mg、1日2回、5日間投与し、眼瞼腫脹、眼痛、眼分泌物、発赤等の症状の消失を認めた。細菌学的には眼脂より*S. aureus*が検出され、5日後には消失を認めたが、3日後に口内炎を認めたため、「有効」症例とした。口内炎はトローチ内服により本薬投与終了後症状の改善を認めたが、本薬との因果関係はないらしいと判定した。

以上の疾患別臨床効果をTable 5に示した。「著効」5例、「有効」4例、「無効」1例で、有効率は90.0%であった。

分離菌別臨床効果をTable 6に示した。各分離菌の消滅は、全8株中6株が消失した。

1例に本薬投与中口内炎が認められたが、発症2日後より塩化デカリニウムトローチを投与し4日後に症状は消失した。

III. 考 察

NM441の眼科領域における臨床応用のために基礎的検討を行った。今回の検討では、検体の絶対量不足などで濃度が確定できなかった症例を除くと、本薬の眼組織内への移行濃度は、投与後1時間で瞼板腺中に

Table 5. Efficacy of NM441 classified by clinical diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Meibomitis	3	2	1			3/3
Corneal ulcer	5	3	2			5/5
Blepharitis	1				1	0/1
Dacryocystitis	1		1			1/1
Total	10	5	4		1	9/10(90.0)

Table 6. Bacteriological response of NM441

Organisms	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	
Total	8	6	2

0.44~1.13 $\mu\text{g/g}$ で、血漿との比は0.62~1.42を示した。従って、本薬の移行は良好であると考えた。

ヒト眼の前房水中移行については、服用後1時間で11.3ng/mlの移行濃度が認められた。また、移行濃度には濃度が低いこともあり大きな幅が認められたが、2時間後においても移行は確認されている。また、同時に採血して測定した血漿中濃度との比較においては、60分、97分、117分でその比率が3%、4%、7%であった。NM394の前房水中への移行が明らかであること、また優れた抗菌力を有することより、本薬は眼科領域における感染症治療薬として期待できるものと考えられる。

臨床治験では本薬を1回100~200mg、1日2回、4~7日間投与し、効果と安全性を検討した。*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. pyogenes*、*E. faecalis*、*S. marcescens*が単独または複数菌で検出された角膜潰瘍、瞼板腺炎、眼瞼炎、涙囊炎の計10症例を治療して、「著効」5例、「有効」4例、「無効」1例の結果が得られた。有効率は90.0%であった。今回の成績は新薬シンポジウム³⁾における眼科領域の成績と同じであった。

口内炎が1例に認められたが、本症例は塩化デカリニウムトローチ使用後に症状の消失をみた。症例は85歳と高齢で、全身症状が良好とはいえないこともあり、本薬との因果関係はないらしいと判定した。新薬シンポジウムにおける各科領域でのNM441投与症例全体の集計では、副作用は2,024例中71例(3.5%)に消化器症状、アレルギー症状等の発現が認められ、臨床検査値異常変動は1,726例中81例(4.7%)で、主なものはGPT上昇(2.1%)、GOT上昇(1.6%)等であった。

以上の結果より、NM441はグラム陽性菌、陰性菌による眼感染症に対して有用性が期待できる抗菌薬であると考えられる。

文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 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) 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

Fundamental and clinical studies on NM441 in the field of ophthalmology

Akiko Suzuki

Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

(Present address: Suzuki Ophthalmologic Clinic)

1-1-36 Niidashinden, Akita 010-14, Japan

Fundamental and clinical studies on NM441 were performed in the field of ophthalmology, and the following results were obtained.

After the single oral administration of NM441 at 200mg to patients, the concentration into the aqueous humor of anterior chamber reached 11.3ng/ml at 1 h after administration and 18.2ng/ml at 2 h, and the concentration into the meibomian tissue were 0.44~1.13 μ g/g at about 1 h after administration.

In the clinical efficacy and safety study, NM441 was administered orally at 100~200mg twice a day to 10 patients with meibomitis, corneal ulcer, blepharitis and dacryocystitis. The clinical response was excellent in 5 cases, good in 4 and poor in 1 patient, and the efficacy rate being 90%. In the bacteriological efficacy, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* and *Serratia marcescens* were isolated from patients, and the eradication rate was 6/8 after the administration of NM441.