

## 眼科領域における NM441 の基礎的、臨床的検討

大石 正夫<sup>1)\*</sup>・宮尾 益也<sup>1)</sup>・阿部 達也<sup>1)</sup>・笹川 智幸<sup>1)</sup>・本山まり子<sup>1)</sup>・今井 晃<sup>2)</sup>  
 田沢 博<sup>3)</sup>・松田 英彦<sup>4)</sup>・小竹 聡<sup>4)</sup>・津田久仁子<sup>4)</sup>・松山 秀一<sup>5)</sup>・松橋 英昭<sup>5)</sup>  
 一戸 敏<sup>6)</sup>・三上 規<sup>7)</sup>・田澤 豊<sup>8)</sup>・桑島 一郎<sup>9)\*\*</sup>・佐々木一之<sup>10)</sup>・狩野 宏成<sup>10)</sup>  
 福田 正道<sup>10)</sup>・長谷川榮一<sup>11)</sup>・金山 俊也<sup>11)</sup>・奥山 義男<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>新潟大学医学部眼科学教室\* (\* 現：信楽園病院眼科), <sup>2)</sup>水原郷病院眼科, <sup>3)</sup>新潟県立新発田病院眼科,

<sup>4)</sup>北海道大学医学部眼科学教室, <sup>5)</sup>弘前大学医学部眼科学教室, <sup>6)</sup>五所川原市立西北中央病院眼科,

<sup>7)</sup>大館市立病院眼科, <sup>8)</sup>岩手医科大学眼科学教室, <sup>9)</sup>八戸赤十字病院眼科 (\*\* 現：長井市立総合病院眼科),

<sup>10)</sup>金沢医科大学眼科学教室, <sup>11)</sup>香川医科大学眼科学教室, <sup>12)</sup>日本新薬株式会社創薬研究本部

新しいプロドラッグ型ニューキノロン薬である NM441 の眼科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

1) NM441 の抗菌スペクトルは、ofloxacin, ciprofloxacin および norfloxacin に類似して、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* に強い抗菌力を示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* 20 株は  $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示して、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布の山がみられた。*P. aeruginosa* 20 株は  $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布して、分布の山は  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にあった。

2) 有色家兎に 20mg/kg 1 回経口投与した時の前房水中濃度は、1 時間後に  $0.0138 \mu\text{g/ml}$  のピーク値が認められた。以後は漸減して、24 時間後は  $0.0018 \mu\text{g/ml}$  であった。ピーク時の房水血清比は 6.3% であった。1 時間後の眼組織内濃度は、外眼部組織に  $0.04 \sim 0.69 \mu\text{g/g}$ 、眼内部組織に  $0.0086 \sim 0.39 \mu\text{g/g}$  or ml であった。なお、硝子体では定量限界以下であった。投与後 24 時間および 120 時間では、虹彩毛様体、網脈絡膜に他の眼組織に比べてより高濃度が持続して認められた。

3) 臨床治験は、眼瞼炎 (3 例)、麦粒腫 (28 例)、瞼板腺炎 (16 例)、眼瞼膿瘍 (3 例)、涙囊炎 (8 例)、結膜炎 (5 例)、角膜炎 (9 例)、角膜潰瘍 (3 例) の計 75 例で検討された。本剤を 1 回 100mg または 200mg、1 日 2～3 回経口投与して、「著効」16 例、「有効」49 例、「やや有効」5 例、「無効」5 例の臨床効果が得られた。有効率は 86.7% であった。特に、投与前に *P. aeruginosa* が分離された 3 症例はすべて「有効」に作用して、本剤の抗菌作用を反映するものであった。分離菌は *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, coagulase negative staphylococci, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, 嫌気性菌などで、細菌学的効果は 87.5% の菌消失率であった。

副作用は 3 例、3.8% に認められて、嘔気・嘔吐、胃部不快感、上腹部痛が各 1 例であった。いずれも投与中または終了後消失した。臨床検査値の異常変動は、検査が施行された 31 例中 1 例、3.2% に認められて、LDH の上昇を示した。

**Key words:** NM441, 抗菌力, 家兎眼組織内移行, 眼科領域感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成され、明治製菓株式会社と共同で開発された新規なプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である<sup>1)</sup>。

本剤は経口投与後小腸上部より吸収されて、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。NM394 は、グラム陽性菌からグラム陰性菌ならびに嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対する抗菌力に優れ、速やかな殺菌作用を示す<sup>2)</sup>。

眼科領域における本剤の有用性を評価するために、基礎的実験を行い、全国眼科の多施設で臨床治験を実施したので、以下にそれらの成績を報告する。

## I. 材料および方法

## 1. 抗菌スペクトル

新潟大学医学部眼科学教室保存菌株を用いて、NM394 の抗菌力を日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に準じて、菌原液接種で最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を測定した。

## 2. 臨床分離菌株の薬剤感受性

眼科感染症患者より分離した *Staphylococcus aureus* 20 株および *P. aeruginosa* 20 株に対する NM394 の抗菌力を、前記同様の方法で測定した。

### 3. 家兎眼における眼内動態

有色成熟家兎(ダッチ種, 12 匹, 24 眼, 体重 2kg 前後)を用いて, NM441 を投与した際の眼内移行の動態を検討した。0.5% ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-SL) 水溶液に懸濁した NM441 を, 20mg (NM394 等量換算量)/kg の用量でネラトンカテーテルを用いて家兎の胃内に投与した。投与後, 経時的に前房水および血液を採取して, 前房水中および血清中 NM394 濃度を測定した。また, 投与後 1 時間 (前房水中濃度の peak 時), 24 時間および 120 時間に眼球を摘出して, 各眼組織内 NM394 濃度を測定した。

濃度測定は, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって行った。

血清では, 松田らの有機溶媒抽出法に準じた方法で NM394 濃度を測定した<sup>4)</sup>。移動相は 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 2)/アセトニトリル/メタノール (5 : 4 : 4) を用い, 定量限界は 0.05 $\mu$ g/ml であった。

前房水では, 0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.4) で希釈後, 沝過したのち, そのうちの一部を HPLC に注入した。前房水以外の眼組織では, 眼組織に 6N 水酸化カリウム水溶液を眼組織 30mg に対して 2ml の割合で加えたのち, 超音波で 30 分間ホモジネートした。遠心分離後上清液 0.1ml に 50% 酢酸 0.1ml を加えて混和したのち, 沝過した。そのうちの一部を HPLC に注入した。カラムは Capcell Pak C<sub>18</sub> SG 120 (資生堂, 4.6mm $\phi$  × 250mm) を用いた。移動相は, 前房水では 0.05M リン酸緩衝液 (pH 2)/アセトニトリル/エタノール (10 : 1 : 1), 虹彩毛様体では 0.05M リン酸緩衝液 (pH 2)/アセトニトリル/エタノール (20 : 1 : 1) および他の眼組織では 0.05M リン酸緩衝液 (pH 2)/アセトニトリル/エタノール (10 : 0.8 : 0.8) を用いた。また, いずれの場合も流速は 1.0ml/min, カラム温度は 40°C で行った。NM394 の検出には蛍光検出器 (821-FP, 日本分光) を用い, 励起波長 275nm, 蛍光波長 425nm で測定した。定量限界は前房水, 虹彩毛様体および他の眼組織でそれぞれ 0.001 $\mu$ g/ml, 0.002 $\mu$ g/vial (約 0.06 $\mu$ g/g tissue) および 0.001 $\mu$ g/vial (約 0.03 $\mu$ g/g tissue) であった。なお, 検量線の作成には control 血清, control 前房水および蒸留水を用いた。また, 本定量法のアルカリ溶液処理において, メラニンを含む虹彩毛様体からの NM394 の回収率は 64% であった。

### 4. 臨床試験

1992 年 11 月から 1993 年 8 月までの期間に北海道大学医学部眼科, 弘前大学医学部眼科, 岩手医科大学眼科, 金沢医科大学眼科, 香川医科大学眼科, 新潟大学医学部眼科ならびに各大学の関連病院眼科を受診した細菌性眼感染症のうち眼瞼炎, 麦粒腫, 瞼板腺炎, 眼瞼膿瘍, 涙嚢炎, 結膜炎, 角膜炎および角膜潰瘍の症例で, 治験参加に同意の得られた患者を対象とした。

本剤を 1 回 100mg または 200mg, 1 日 2 ~ 3 回経口投与して, 有効性と安全性について検討した。

臨床効果の判定は主治医により, 自他覚所見の改善度を指標として, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」および「判定不能」と判定した。

細菌学的検査として, 本剤投与前および投与後に眼病巣より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, 同所にて細菌の分離, 同定ならびに本剤の MIC 測定を日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>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および投与後に菌検索を行った。なお, 治癒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もよいこととした。

細菌学的効果は, 起炎菌と推定される分離菌の消長を「消失」, 「菌交代」, 「減少または一部消失」, 「不変」の 4 段階および「判定不能」で判定した。なお, 治癒により検体採取が不可能となった症例についての細菌学的効果は「消失」とした。

安全性の検討は, 自他覚的な随伴症状を観察するとともに, 本剤投与前, 投与中および投与終了後に血液, 肝腎機能, 尿所見につき臨床検査を実施し, 随伴症状あるいは臨床検査値の異常変動と本剤の因果関係を判定した。

なお, 最終判定は小委員会 (大石正夫, 藤原隆明, 原二郎) において眼感染症学会制定 (1985 年改訂, 1988 年追加) の判定基準<sup>5)</sup>を参照し, 主治医判定の妥当性について検討し決定した。

## II. 結 果

### 1. 抗菌スペクトル (Table 1)

*Haemophilus aegyptius* (4 株) 0.78~1.56 $\mu$ g/ml, *Moraxella lacunata* (7 株)  $\leq$  0.1 $\mu$ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* (8 株) 0.78~1.56 $\mu$ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae* (4 株)  $\leq$  0.1 $\mu$ g/ml, *Neisseria gonorrhoeae* (1 株)  $\leq$  0.1 $\mu$ g/ml, *Streptococcus haemolyticus* (2 株)  $\leq$  0.1 $\mu$ g/ml, *viridans* group streptococci (2 株) 0.78, 1.56 $\mu$ g/ml, *S. aureus* (4 株)  $\leq$  0.1~0.78 $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa* (2 株) 0.1, 0.2 $\mu$ g/ml, *S. aureus* 209P (1 株) 0.1 $\mu$ g/ml であった。

本剤は併記の ofloxacin (OFLX)<sup>6)</sup>, ciprofloxacin (CPFX)<sup>7)</sup> および norfloxacin (NFLX)<sup>8)</sup> と類似の抗菌スペクトルを示した。

### 2. 臨床分離菌株の薬剤感受性 (Table 2)

#### 1) *S. aureus*

NM394 の MIC は  $\leq$  0.2~1.56 $\mu$ g/ml に感受性分布を示し,  $\leq$  0.2 $\mu$ g/ml に 5 株, 25.0% があり, 分布の山は 0.39 $\mu$ g/ml にあって 14 株, 70.0% をしめた。1.56 $\mu$ g/ml に 1 株がみられた。MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに 0.39 $\mu$ g/ml であった。

Table 1. Antimicrobial spectrum

Organism	No. of strains	(μg/ml)			
		NM394	ofloxacin	ciprofloxacin	norfloxacin
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	0.78~1.56	0.78~1.56	1.56	1.56
<i>Moraxella lacunata</i>	7	≤0.1	0.2~0.39	≤0.1	≤0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	0.78~1.56	1.56~6.25	0.78~1.56	3.13~6.25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4	≤0.1	0.39	≤0.1	0.39
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	≤0.1	0.2	≤0.1	≤0.1
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	2	≤0.1	0.37, 1.56	0.2, 0.78	1.56, 3.13
<i>viridans</i> group streptococci	2	0.78, 1.56	0.78, 1.56	0.39, 1.56	1.56, 3.13
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	≤0.1~0.78	0.2~0.78	0.2~1.56	0.78, 1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	1	0.1	0.39	0.2	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0.1, 0.2	1.56, 3.13	0.2, 0.39	0.78~1.56

Table 2. Sensitivity distribution against clinical isolates

Organism (No. of strains)	MIC (μg/ml)	10 <sup>8</sup> CFU/ml, (%)								
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	5 (25.0)	14 (70.0)		1 (5.0)					
	ofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	3 (15.0)						
	ciprofloxacin	7 (35.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	2 (10.0)					
	norfloxacin			5 (25.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	1 (5.0)			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	NM394	15 (75.0)	2 (10.0)	3 (15.0)						
	ofloxacin				11 (55.0)	6 (30.0)	3 (15.0)			
	ciprofloxacin	8 (40.0)	8 (40.0)	4 (20.0)						
	norfloxacin			5 (25.0)	8 (40.0)	4 (20.0)	3 (15.0)			

10<sup>8</sup> CFU/ml, (%)2) *P. aeruginosa*

NM394のMICは $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示した。15株, 75.0%は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にあって,  $0.39 \mu\text{g/ml}$ に2株,  $0.78 \mu\text{g/ml}$ に3株がみられた。MIC<sub>50</sub>は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

## 3. 家兎眼における眼内動態

成績は3または4眼の平均値で示した。

## 1) 前房水中移行 (Fig. 1)

投与15分後に $0.0018 \mu\text{g/ml}$ のNM394濃度が認められ, 1時間後に $0.0138 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。以後は漸減して2時間後 $0.0086 \mu\text{g/ml}$ , 4時間後 $0.0087 \mu\text{g/ml}$ , 6時間後 $0.0060 \mu\text{g/ml}$ , 8時間後 $0.0048 \mu\text{g/ml}$ であった。12時間後には $0.0036 \mu\text{g/ml}$ に減少して, 24時間後は $0.0018 \mu\text{g/ml}$ の移行濃度が認められた。

同時に測定した血清中濃度は, 15分後が最高で $0.38 \mu\text{g/ml}$ を示し, 以後は漸減して12時間後 $0.03 \mu\text{g/ml}$ を認め, 24時間後には定量限界値以下であった。

前房水中濃度のピーク時, すなわち投与1時間後における房水血清比(房血比)は6.3%であった。

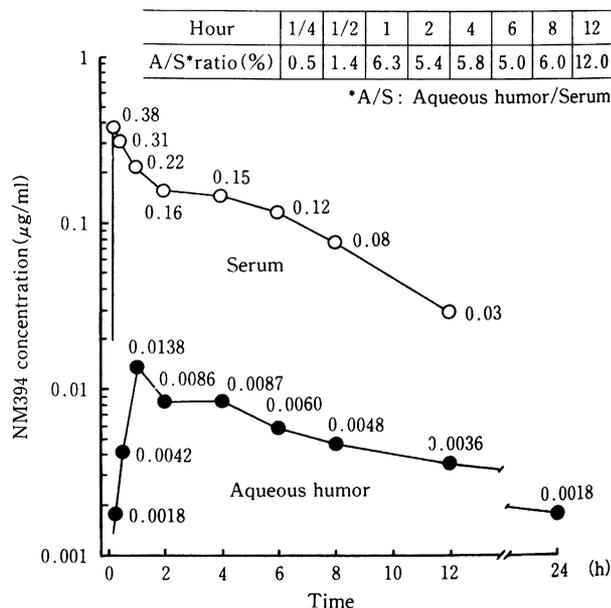


Fig. 1. Aqueous humor and serum concentrations of NM394 (rabbit eye, n=4, NM441 20mg/kg, p.o.)

## 2) 眼組織内濃度 (Fig. 2)

前房水中濃度のピーク時、すなわち投与1時間後の眼組織内濃度を Fig. 2 に示した。

外眼部組織では、外眼筋に  $0.69\mu\text{g/g}$  と最も高い移行濃度が認められた。次いで眼瞼  $0.54\mu\text{g/g}$ 、球結膜  $0.36\mu\text{g/g}$ 、強膜  $0.29\mu\text{g/g}$ 、角膜  $0.04\mu\text{g/g}$  の順であった。眼内部組織では、網脈絡膜に  $0.39\mu\text{g/g}$  と高く、虹彩毛様体  $0.29\mu\text{g/g}$ 、視神経  $0.11\mu\text{g/g}$ 、水晶体  $0.01\mu\text{g/g}$  および前房水  $0.0086\mu\text{g/ml}$  の移行濃度が認められた。硝子体への移行濃度は証明されなかった。血清中濃度は  $0.32\mu\text{g/ml}$  であった。

血清中濃度に対する各組織内濃度比 (T/S 比) をみると、外眼筋で 2.16 と最も高く、以下眼瞼 1.69、網脈絡膜 1.22、球結膜 1.13 で、血清中濃度を上回る移行濃度を

示した。他の組織では血清中濃度以下の値であった。なお、虹彩毛様体では T/S 比は 0.91 であった。

経口投与後 24 時間 (1 日) および 120 時間 (5 日) に測定した眼瞼、角膜、前房水、虹彩毛様体および網脈絡膜の各濃度を Fig. 3 に示した。

24 時間後には網脈絡膜で  $0.26\mu\text{g/g}$ 、虹彩毛様体  $0.13\mu\text{g/g}$ 、眼瞼  $0.11\mu\text{g/g}$ 、角膜  $0.05\mu\text{g/g}$ 、前房水  $0.0003\mu\text{g/ml}$  の移行濃度が測定された。120 時間後では網脈絡膜  $0.17\mu\text{g/g}$ 、虹彩毛様体  $0.08\mu\text{g/g}$  の NM394 濃度を証明したが、眼瞼、角膜および前房水には証明されなかった。

血清には 24 時間後、120 時間後とも移行濃度は認められなかった。

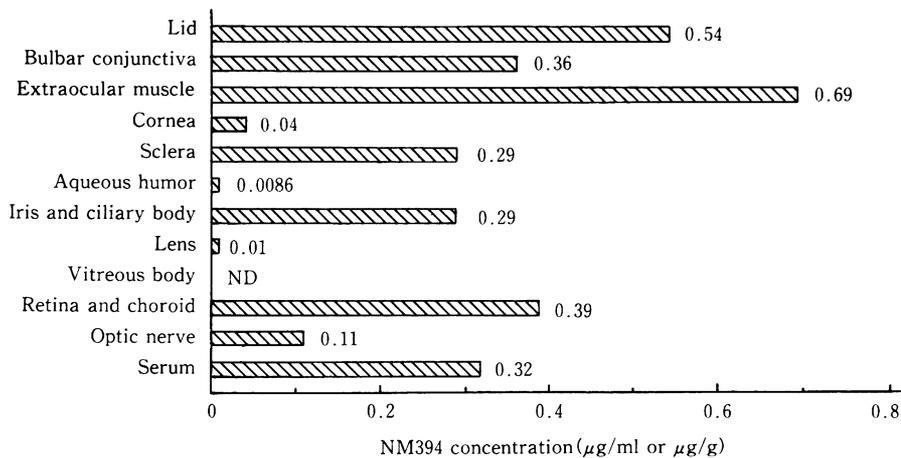


Fig. 2. Ocular tissue concentrations of NM394 at 1 hour after oral administration of NM441 (rabbit eye,  $n=3$ ,  $20\text{mg/kg}$ , p.o.)  
ND: not detected

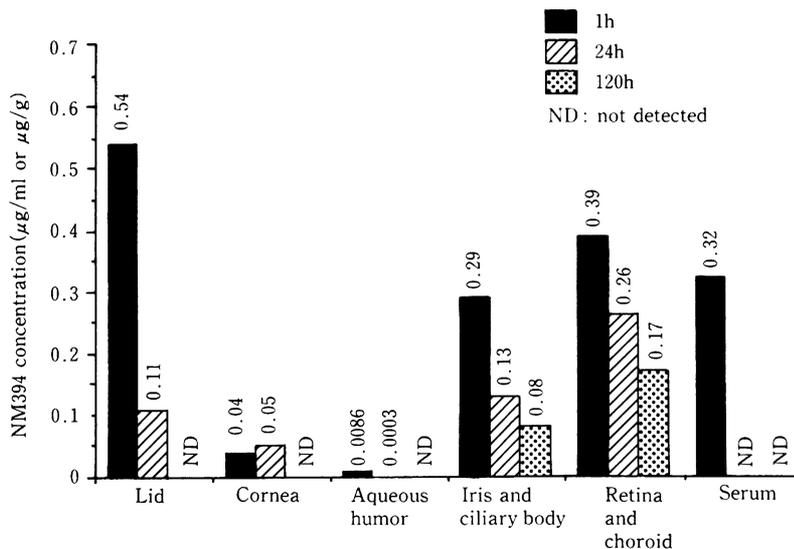


Fig. 3. Ocular tissue concentrations of NM394 (rabbit eye,  $n=3\sim 4$ , NM441,  $20\text{mg/kg}$ , p.o.)  
ND: not detected

## 4. 臨床成績

## 1) 症例内訳 (Fig. 4)

総症例数は89例で、うち14例が有効性解析対象外症例で、75例が有効性判定に採用された。安全性判定は初回以降来院のなかった11例を解析対象外とし、継続投与された78例で評価された。

## 2) 性別・年齢分布 (Table 3)

男性27例(36.0%)、女性48例(64.0%)で、年齢は15歳から88歳にわたっていた。

## 3) 1日投与量と投与日数 (Table 4)

1日投与量は、1回100mg 1日2回が47例(62.7%)で過半数をしめ、次いで1回200mg 1日2回が24例(32.0%)であった。1回100mg 1日3回が3例、休薬が1例あった。

投与日数は最短3日間、最長14日間であり、7日間までが大部分(71例)であった。

## 4) 臨床効果

疾患別臨床効果をTable 5に示した。全75例中、「著効」16例、「有効」49例、「やや有効」5例、「無効」5例で、有効率は86.7%であった。

以下、各疾患別に述べる。

(1) 眼瞼炎は3例で、*S. aureus*, *Corynebacterium* spp., *Pseudomonas putida* が検出された。全例1日200mg分2、3~7日間投与で、「著効」1例、「有効」2例であった。

(2) 麦粒腫28例からは、*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, coagulase negative staphylococci (CNS), *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas* sp., *Stenotrophomonas maltophilia* などが分離された。14例に1日200mg分2、12例には1日400mg分2、2例に1日300mg分3で投与された。3~8日間投与で、「著効」7例、「有効」19例、「やや有効」2例で、有効率は92.9%であった。

(3) 瞼板腺炎は16例で、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. maltophilia*, *Pseudomonas* sp. が検出された。14例に1日200mg分2、1例に1日400mg分2が投与され、1例は1日400mg分2投与であったが、3回分の休薬があった。3~7日間投与して、「著効」2例、「有効」11例、「無効」3例で、有効率は81.3%であった。

(4) 眼瞼膿瘍は3例で、*S. aureus*, *S. epidermidis*,

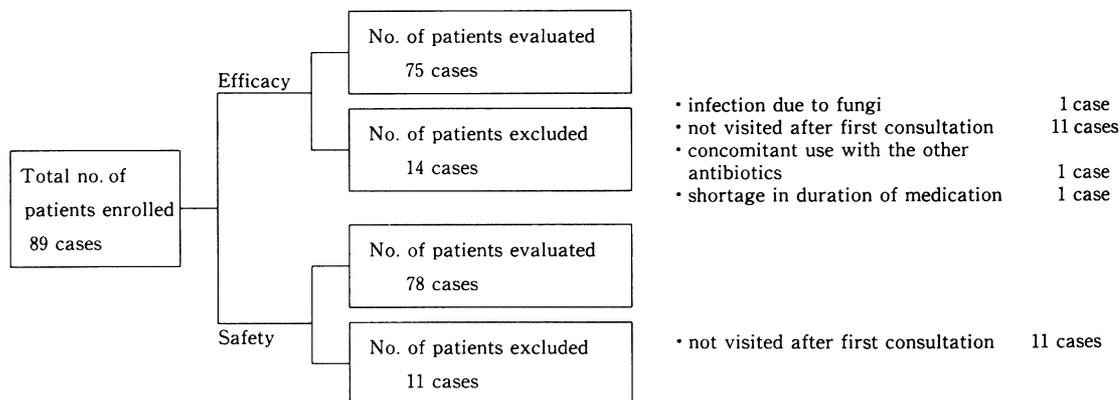


Fig. 4. Patients composition

Table 3. Number of patients classified by age and sex

Age (yr)	Sex		Total (%)
	Male	Female	
15~19	4	1	5 (6.7)
20~29	1	7	8 (10.7)
30~39	4	9	13 (17.3)
40~49	7	10	17 (22.7)
50~59	3	5	8 (10.7)
60~69	6	13	19 (25.3)
70~79	2	2	4 (5.3)
80~88		1	1 (1.3)
Total (%)	27 (36.0)	48 (64.0)	75

Min : 15 years old  
Max : 88 years old

Table 4. Daily dose and treatment duration of NM441

Daily dose (mg×times)	Duration (days)				Total (%)
	1~3	4~5	6~7	8~	
100×2	3	6	35	3	47 (62.7)
100×3		2	1		3 (4.0)
200×2	3	8	12	1	24 (32.0)
withdrawal		1			1 (1.3)
Total (%)	6 (8.0)	17 (22.7)	48 (64.0)	4 (5.3)	75

Max : 14 days

Table 5. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
blepharitis	3	1	2			3/ 3
hordeolum	28	7	19	2		26/28 (92.9)
meibomitis	16	2	11		3	13/16 (81.3)
lid abscess	3	2	1			3/ 3
dacryocystitis	8		5	2	1	5/ 8
conjunctivitis	5	2	2		1	4/ 5
keratitis	9	1	7	1		8/ 9
corneal ulcer	3	1	2			3/ 3
Total	75	16	49	5	5	65/75 (86.7)

\* excellent+good/no. of patients

CNS が分離された。1日 400mg 分 2, 5日間投与して, 2例に「著効」, 1例に「有効」に作用した。

(5) 涙嚢炎の 8 例中, 急性涙嚢炎が 1 例, 慢性涙嚢炎が 1 例, 他の 6 例は慢性の急性増悪症例であった。涙嚢よりの膿性逆流分泌物の培養で, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, group G *Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, glucose non-fermenting gram-negative rod (GNF-GNR) が複数菌または単独菌で検出された。生理食塩水による涙嚢洗滌を併用の上, 本剤を 1日 200mg 分 2 (6 例) および 400mg 分 2 (2 例) 投与した。投与期間は 7 日間で, 5 例が「有効」, 2 例に「やや有効」, 1 例は「無効」であった。*P. aeruginosa* の検出例は 60 歳, 女性で, 1日 400mg 7日間使用し, 「有効」であった。分離菌の NM394 の MIC は 0.78 $\mu$ g/ml であったが, 菌の消失はみられなかった。

(6) 結膜炎は 5 例で, 急性結膜炎 2 例, 慢性結膜炎 3 例であった。眼脂培養で *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Propionibacterium acnes* が分離された。全例 1日 200mg 分 2 の投与量で 4~14 日間投与し, 2 例に「著効」, 2 例に「有効」, 1 例が「無効」であった。*P. aeruginosa* が検出された症例は 79 歳, 男性, 慢性結膜炎であった。1日 200mg 分 2, 14 日間の投与で菌は消失し, 結膜炎は治癒した。分離菌の MIC は 0.05 $\mu$ g/ml であった。

(7) 角膜炎の 9 例からは, CNS, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Pseudomonas* sp., *B. cepacia*, GNF-GNR が分離された。1日 200mg 分 2 (5 例) および 400mg 分 2 (4 例) 投与で, 4~14 日間使用し, 「著効」1 例, 「有効」7 例, 「やや有効」が 1 例あった。69 歳, 女性の右角膜炎は, *P. aeruginosa* (MIC 0.2 $\mu$ g/ml) と *S. maltophilia* (MIC 0.78 $\mu$ g/ml) の複数菌感染で, 1日 200mg 分 2, 14 日間投与して菌は消失し, 角膜炎は治癒した。

(8) 角膜潰瘍は 3 例あった。 $\alpha$ -*Streptococcus*, GNF-GNR が検出された。1日 300mg 分 3 (1 例) を 4 日間, または 400mg 分 2 (2 例) を 7 日間投与し, 1 例が「著効」, 2 例が「有効」であった。

#### 5) 分離菌別臨床効果 (Table 6)

単独菌感染では, *S. aureus*, *S. epidermidis*, CNS, *S. pneumoniae* などグラム陽性菌感染の 20 例中 17 例 (85.0%) は「有効」以上, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., GNF-GNR などグラム陰性菌の 18 例中 17 例 (94.4%) が「有効」以上の効果を示した。嫌気性菌の *P. acnes* 1 例には「有効」, 複数菌感染の 4 例中 3 例には「有効」であった。菌検出例は 43 例で 38 例が「有効」以上であり, 88.4%の有効率であった。

*P. aeruginosa* 単独の 2 例には「有効」, 複数菌の 1 例にも「有効」であった。

#### 6) 分離菌の消長 (Table 7)

*S. aureus* 6 株中 4 株が消失, *S. epidermidis* 10 株では 8 株 (80%) が消失した。CNS 3 株はすべて消失, *S. pneumoniae* 1 株は存続した。グラム陽性菌 24 株で 19 株が消失し, 79.2%の消失率であった。

*P. aeruginosa* 3 株では 2 株が消失, *Pseudomonas* spp. 6 株は全株が消失した。*B. cepacia*, *S. maltophilia* 各 3 株および GNF-GNR 5 株のすべてが消失した。グラム陰性菌 23 株中 22 株が消失し, 95.7%の消失率であった。

嫌気性菌の *P. acnes* 1 株は消失した。

全 48 株中 42 株が消失して, 消失率は 87.5%であった。

#### 7) 副作用

副作用は安全性解析対象症例 78 例中 3 例 (3.8%) に認められた。嘔気・嘔吐 (49 歳, 女性, 400mg/日, 分 2), 胃部不快感 (60 歳, 女性, 200mg/日, 分 2), 上腹部痛 (64 歳, 女性, 400mg/日, 分 2) のそれぞれ 1 例で, 本剤投与後 2, 3 日目に発現した。副作用の程度は軽度または中等度で, 嘔気・嘔吐の 1 例は 3 回休薬し SM 散® を投与した後, 本剤投与を再開した。その他の 2 例は無処置で投与を継続したが, 投与終了または投与終了後症状は消失した。

臨床検査は 31 例に施行し, 1 例 (3.2%) に検査値の異常変動がみられた。69 歳, 女性で, 1日 200mg 分 2 で 14 日間の投与例で, LDH が投与前 359(U), 投与中 354, 488, 投与後 419 を示した。

Table 6. Clinical efficacy classified by isolated bacteria

Isolated bacteria		No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	4		4		4/4	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	2	4	2	1	6/9
		Coagulase negative staphylococci	3	1	2			3/3
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1		1			1/1
		$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1		1			1/1
		<i>Corynebacterium</i> spp.	2	1	1			2/2
	sub-total		20	4	13	2	1	17/20 (85.0)
	gram-negative bacteria	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		2			2/2
		<i>Pseudomonas putida</i>	1		1			1/1
		<i>Pseudomonas</i> spp.	5	2	3			5/5
		<i>Burkholderia cepacia</i>	3	1	2			3/3
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2		1		1	1/2
GNF-GNR		5	1	4			5/5	
sub-total		18	4	13	0	1	17/18 (94.4)	
anaerobe	<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0	1	0	0	1/1	
total		39	8	27	2	2	35/39 (89.7)	
Polymicrobial infection	G(+) + G(-)		1		1		1/1	
	G(-) + G(-)		1		1		1/1	
	3 species		2		1	1	1/2	
	total		4	0	3	1	0	3/4
No. of patients isolated causative organism		43	8	30	3	2	38/43 (88.4)	
Unknown		32	8	19	2	3	27/32 (84.4)	
Total		75	16	49	5	5	65/75 (86.7)	

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

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

\*: excellent + good / no. of patients

Table 7. Bacteriological response of NM441

Organisms		No. of strains	Eradicated	Persisted
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	6	4	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	8 (80.0)	2
	Coagulase negative staphylococci	3	3	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	1
	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1	1	
	group G <i>Streptococcus</i>	1	1	
	<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2	
	sub-total		24	19 (79.2)
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2	1
	<i>Pseudomonas putida</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	6	6	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	3	3	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	3	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	
	GNF-GNR	5	5	
sub-total		23	22 (95.7)	1
Anaerobe	<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1	0
Total		48	42 (87.5)	6

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

### III. 考 察

NM441 はグラム陽性菌，グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示すニューキノロン薬である<sup>1)</sup>。著者の一人，大石らの教室保存菌株に対する抗菌力を検討したところでは，OFLX, CPFx および NFLX に

類似の抗菌スペクトルを示し，特に *P. aeruginosa* にはこれら 3 剤より強い抗菌力を示した。

臨床分離の *S. aureus* 20 株は  $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示し， $0.39 \mu\text{g/ml}$  に 14 株，70.0% があって分布の山を示した。*S. aureus* に対する感受性は OFLX,

CPFx に類似し、NFLX より優れていた。

*P. aeruginosa* 20 株に対する感受性は  $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布して、15 株、75.0% が  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にあって分布の山を示した。*P. aeruginosa* に対しては OFLX, NFLX より 3, 4 段階、CPFx よりやや高い感受性を示した。

第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会における新薬シンポジウム<sup>9)</sup>の全国集計の成績では、臨床分離の *S. aureus* 679 株は  $0.05 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  に分布して、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  に 214 株、31.5% があって分布の山を示している。これは OFLX, CPFx と類似していた。同様に全国集計の *P. aeruginosa* 856 株は  $\leq 0.025 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  の感受性分布で、218 株、25.5% が  $0.2 \mu\text{g/ml}$  にあって分布の山を示した。これは CPFx に類似し、OFLX, NFLX より高感受性を示していた。著者らの成績はこれらの成績に類似するものであった。

本剤の眼内動態の報告はまだない。

著者らが有色家兎に  $20\text{mg/kg}$  を 1 回経口投与で、前房水へは 1 時間後にピーク値  $0.0138 \mu\text{g/ml}$  の移行濃度を認めた。この時点での房血比は 6.3% であった。前房水中濃度は以後漸減して、24 時間後も  $0.0018 \mu\text{g/ml}$  の移行濃度を示した。投与 1 時間後の前房水中濃度のピーク時、眼組織内濃度は、外眼部組織に  $0.04 \sim 0.69 \mu\text{g/g}$ 、眼内部組織では  $0.0086 \sim 0.39 \mu\text{g/g}$  or  $\text{ml}$  の移行濃度が測定された。硝子体は定量限界以下であった。投与後 24 時間および 120 時間に測定した眼組織内濃度は、虹彩毛様体および網脈絡膜は他の眼組織に比べて高濃度の NM394 が長時間持続することが認められた。

ニューキノロン系薬はメラニン親和性が高いものがあり、薬剤が虹彩毛様体、網脈絡膜に蓄積されることがある<sup>10)</sup>。今回、NM441 の実験においてもこのことが証明されたものと考えられた。

臨床的には、*S. aureus*, *S. epidermidis*, CNS, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, 嫌気性菌などが検出された眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍の各症例に本剤を投与して、臨床効果と安全性を検討した。

NM441 を 1 回  $100\text{mg}$  または  $200\text{mg}$  を 1 日 2 ~ 3 回経口投与して、解析対象症例 75 例中、「著効」16 例、「有効」49 例、「やや有効」5 例、「無効」5 例の成績が得られた。有効率は 86.7% であった。特に *P. aeruginosa* が分離された 3 症例（涙嚢炎、結膜炎、角膜炎の各 1 例）には全例「有効」に作用しており、本剤の抗菌作用を反映する成績が得られた。

副作用は解析対象症例 78 例中 3 例、3.8% に、嘔気・嘔吐、胃部不快感、上腹部痛の消化器症状が認められたが、投与終了後にこれらの症状は消失している。

全国集計<sup>9)</sup>では 2,024 例中 71 例、3.5% に副作用が発現している。消化器症状（下痢、胃部不快感、嘔気、嘔吐など）が 43 例で最も多く、次いでアレルギー症状 13 例、神経症状 12 例の順であった。神経症状は、頭痛、めまい、不眠、眠気などであった。

臨床検査値の異常変動は 31 例中 1 例、3.2% にみられ、LDH の軽度上昇を示した。

全国集計<sup>9)</sup>では 1,726 例中 81 例、4.7% に臨床検査値の異常変動の発現が認められていた。好酸球増多 (21 件)、S-GOT (26 件)、S-GPT (34 件)、 $\gamma$ -GTP (9 件) の上昇その他であった。

以上、NM441 について、著者らが基礎的ならびに臨床的検討を行って得られた成績から、本剤は各種細菌性眼感染症に有用性の高い経口抗菌薬であると考えられた。

#### 文 献

- 1) Segawa 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 vitro* Antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 3) 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
- 4) 松田真人, 奥山義男, 森野 昭, 尾崎正邦: NM441 の体液内濃度測定法. *日化療会誌* 44(S-1): 147~154, 1996
- 5) 三井幸彦, 他: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準. *日眼会誌* 90: 511~515, 1986
- 6) 大石正夫, 永井重夫: 眼科領域における DL-8280 の基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 32(S-1): 1050~1055, 1984
- 7) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 米山恵子: 眼感染症に対する BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的、臨床的検討. *Chemotherapy* 33(S-7): 1014~1021, 1985
- 8) 大石正夫: 経口抗菌剤の評価と問題点—特にニューキノロンについて—眼科領域感染症. *Progressive in Medicine* 7(S-1): 2234~2242, 1987
- 9) 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
- 10) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内動態におけるメラニンの関与. *日本眼科学会雑誌* 92: 1839~1843, 1988

## Fundamental and clinical studies on NM441 in ophthalmology

Masao Ooishi<sup>1)\*</sup>, Masuya Miyao<sup>1)</sup>, Tatsuya Abe<sup>1)</sup>, Tomoyuki Sasagawa<sup>1)</sup>,  
Mariko Motoyama<sup>1)</sup>, Akira Imai<sup>2)</sup>, Hiroshi Tazawa<sup>3)</sup>, Hidehiko Matsuda<sup>4)</sup>,  
Satoshi Kotake<sup>4)</sup>, Kuniko Tsuda<sup>4)</sup>, Shuuichi Matsuyama<sup>5)</sup>, Hideaki Matsuhashi<sup>5)</sup>,  
Satoshi Ichinohe<sup>6)</sup>, Tadashi Mikami<sup>7)</sup>, Yutaka Tazawa<sup>8)</sup>, Ichiro Kuwajima<sup>9)\*\*</sup>,  
Kazuyuki Sasaki<sup>10)</sup>, Hironari Kanoh<sup>10)</sup>, Masamichi Fukuda<sup>10)</sup>, Eiichi Hasegawa<sup>11)</sup>,  
Toshiya Kanayama<sup>11)</sup> and Yoshio Okuyama<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine  
757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951, Japan

(\* Present Address: Department of Ophthalmology, Shinrakuen Hospital)

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Shibata Hospital

<sup>4)</sup>Department of Ophthalmology, Hokkaido University, School of Medicine

<sup>5)</sup>Department of Ophthalmology, Hirosaki University, School of Medicine

<sup>6)</sup>Department of Ophthalmology, Goshogawara City Seihokuchuo Hospital

<sup>7)</sup>Department of Ophthalmology, Oodate City Hospital

<sup>8)</sup>Department of Ophthalmology, Iwate Medical University, School of Medicine

<sup>9)</sup>Department of Ophthalmology, Hachinohe Red Cross Hospital

(\* Present Address: Department of Ophthalmology, Nagai City General Hospital)

<sup>10)</sup>Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

<sup>11)</sup>Department of Ophthalmology, Kagawa Medical University

<sup>12)</sup>Research Laboratories, Nippon Shinyaku Co., Ltd.

Fundamental and clinical studies on NM441, a new prodrug type of new quinolone, were performed in the field of ophthalmology.

1) NM441 like ofloxacin, ciprofloxacin and norfloxacin, had broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria, and particularly showed a high antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. The susceptibility of 20 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* ranged from  $\leq 0.2$  to  $1.56\mu\text{g/ml}$  with a peak level at  $0.39\mu\text{g/ml}$ . The susceptibility of 20 clinical isolates of *P. aeruginosa* ranged from  $\leq 0.2$  to  $0.78\mu\text{g/ml}$  with a peak level at  $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ .

2) When NM441 was administered orally once at a dose of 20mg/kg to pigmented rabbits, the peak aqueous humor level was  $0.0138\mu\text{g/ml}$  at 1 h after administration and thereafter the level gradually decreased to  $0.0018\mu\text{g/ml}$  at 24 h after administration. The ratio of the peak aqueous humor level to the serum level was 6.3%. The ocular tissue concentrations at 1 h after administration were  $0.04\sim 0.69\mu\text{g/g}$  in the extraocular tissues and  $0.0086\sim 0.39\mu\text{g/ml}$  or g in the intraocular tissues. The vitreous body level was less than the measurable level. At 24 h and 120 h after administration, the concentrations of iris and ciliary body, retina and choroid were kept higher levels than those of other ocular tissues.

3) In the clinical study, NM441 was administered orally b.i.d. or t.i.d. at daily dose of 200, 300 or 400 mg to a total of 75 patients, including 3 with blepharitis, 28 with hordeolum, 16 with meibomitis, 3 with lid abscess, 8 with dacryocystitis, 5 with conjunctivitis, 9 with keratitis and 3 with corneal ulcer. Clinical response was excellent in 16 cases, good in 49, fair in 5 and poor in 5, with the efficacy rate of 86.7%. Particularly, NM441 was effective for all of 3 patients isolated *P. aeruginosa* before treatment, which result reflected on its high antibacterial activity. *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, coagulase negative staphylococci, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* and anaerobes were isolated as causative organisms. In bacteriological efficacy, the eradication rate was 87.5%. Side effects were observed in 3 cases (3.8%), each 1 case of nausea and vomiting, stomach discomfort, and upper abdominal pain, but all of them disappeared during or after treatment. As for abnormal laboratory findings, an elevation of LDH was observed in 1 case (3.2%) of 31 patients performed laboratory test.