

NM441 の臨床的検討

遅野井 健¹⁾・黒田 裕久¹⁾・斎藤三代子¹⁾・須賀 茂樹¹⁾・平井 裕一²⁾・武部 和夫²⁾¹⁾総合病院水戸協同病院内科*, ²⁾弘前大学医学部第三内科

新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である NM441 を急性扁桃炎 5 例, 急性気管支炎 2 例, 急性肺炎 2 例の合計 9 例に 1 回 100~200mg を 1 日 2 回, 3~15 日間投与した。分離菌は *Streptococcus pneumoniae* 1 株であった。臨床効果は「著効」4 例, 「有効」4 例, 「無効」1 例であった。細菌学的効果は「消失」1 例であった。副作用は軽度の発疹, 軽度のめまいが各々 1 例にみられた。また, 臨床検査値異常としては血小板数の低下が 1 例にみられた。

Key words: NM441, 呼吸器感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成された新しいプロドラッグ型の経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤で, キノリン環骨格の 1 位と 2 位を 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レニルメチル基を結合し, 吸収力を高めた化合物である。本剤は経口投与後腸管壁より吸収され, オキソジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 として体内に分布する。NM394 の抗菌力は既存のピリドンカルボン酸系薬剤の中では強い部類に属して広範囲のスペクトルを有し, グラム陽性菌に対しては ciprofloxacin (CPFX) とほぼ同等, グラム陰性菌に対しても同等であった。特に臨床分離株の *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* 等のグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示した¹⁾。

健康人に本剤 200mg を空腹時に経口投与したとき, 活性体の NM394 の最高血中濃度は投与後 1 時間で $1.01 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ に達し, その血中消失半減期は約 9 時間である。尿中には投与後 48 時間以内で, NM394 およびグルクロン酸抱合体を合わせて約 40% 回収された²⁾。このような薬剤特性を持つ NM441 の呼吸器感染症に対する臨床効果および安全性を検討した。

平成 4 年 10 月から平成 5 年 8 月末までの間に, 弘前大学第三内科およびその関連施設を受診し感染症と診断され, 本試験参加の同意が得られた 9 例に本剤を投与した。その内訳は急性扁桃炎 5 例, 急性気管支炎 2 例, 急性肺炎 2 例であった。性別は男性 1 例, 女性 8 例であり, 年齢は 20 代が 1 例, 30 代が 2 例, 40 代が 1 例, 50 代が 1 例, 60 代が 3 例, 70 代が 1 例であった。感染症の重症度は軽症が 4 例, 中等症が 4 例, 重症が 1 例であった。基礎疾患は糖尿病 2 例, 陳旧性肺結核と高血圧症を合併している症例, 胃癌術後で糖尿病を合併している症例が各々 1 例であった。これらの対象に対して, 本剤を 1 回 100mg あるいは 200mg, 1 日 2 回, 3~15 日間投与した。

臨床効果は, 体温, 咳嗽, 喀痰(量・性状), 呼吸困難,

胸部ラ音, 胸痛, 脱水症状, チアノーゼなどの臨床症状, 白血球数, 赤沈, CRP 値および胸部線写真より「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」の 5 段階に分けて判定した。

各症例の概要を Table 1 に示した。その疾患別臨床効果は急性扁桃炎では「著効」が 2 例, 「有効」が 2 例, 「無効」が 1 例, 急性気管支炎では「有効」が 2 例, 急性肺炎では「著効」が 2 例であった。全体では「著効」4 例, 「有効」4 例, 「無効」1 例であった。また, 起炎菌と推定されたものは, 急性気管支炎 1 例において *Streptococcus pneumoniae* が検出され, 細菌学的効果は 1 例中 1 例が「消失」であった。この起炎菌に対する NM394 の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。今回の試験では炎症所見は認められているにもかかわらず, 起炎菌が検出されなかった症例が大部分であった。

今回, 我々は呼吸器感染症の患者に本剤を 1 日 2 回投与し, その臨床効果を検討して良好な成績が得られた。1 日 2 回投与により臨床効果が認められたのは, 本剤の血中消失半減期が比較的長いと報告されている²⁾ ことによるものと考えられる。また, 本剤の組織移行性についても検討されて, 喀痰への移行は良行であるという報告もなされている¹⁾。NM441 は経口投与後速やかに吸収され, 血中濃度を維持し体内への移行も良好な抗菌剤であると思われる。

今回の試験で副作用は, めまいと発疹が各々 1 例にみられたが, いずれも軽度で試験薬剤の投与は継続可能であった。めまいは発症日に消失, 発疹については抗アレルギー剤を服用し発症 3 日後に消失した。本剤との因果関係では, めまいに対しては「関係あるかもしれない」, 発疹に対しては「多分関係あり」と判断した。臨床検査値については 1 例に本剤投与後に血小板数の低下がみられたが, 服用終了 4 日後には正常に復した (Table 2)。

以上, NM441 は呼吸器感染症に対して有用な抗菌剤であると考えられる。

Table 1. Clinical summary of NM441 treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis (underlying disease) and complications	Treatment			Organism isolated* (MIC: µg/ml)	Bacteriological efficacy	Body* Temp. (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm ³)	Clinical efficacy	Side effects
			dose (mg×/day)	duration (days)	total dose (g)								
1	57 F	acute tonsillitis	200×2	8	3.2	normal flora	unknown	38.4	NT	1.77	6,900	excellent	—
						not done		↓	↓	↓	↓		
2	22 F	acute tonsillitis	200×2	8	3.0	normal flora	unknown	38.6	NT	7.34	8,000	excellent	—
						normal flora		↓	↓	↓	↓		
3	49 F	acute tonsillitis	200×2	10	4.0	normal flora	unknown	37.8	17	1.23	4,700	good	eruption
						not done		↓	↓	↓	↓		
4	30 F	acute tonsillitis (diabetes mellitus)	200×2	15	5.6	normal flora	unknown	38.4	28	3.63	10,700	good	dizziness
						normal flora		↓	↓	↓	↓		
5	30 M	acute tonsillitis	200×2	3	1.2	normal flora	unknown	38.8	NT	23.9	15,900	poor	—
						normal flora		↓	↓	↓	↓		
6	60 F	acute bronchitis (diabetes mellitus)	200×2	14	5.6	<i>S. pneumoniae</i> (1.56)	eradicated	38.0	66	5.54	9,100	good	—
						normal flora		↓	↓	↓	↓		
7	72 F	acute bronchitis (old pulmonary tuberculosis) hypertension	100×2	7	1.4	normal flora	unknown	38.5	24	1.21	6,100	good	—
						not done		↓	↓	↓	↓		
8	64 F	acute pneumonia (postoperation of gastric cancer) diabetes mellitus	100×2	14	2.7	not done	unknown	37.5	66	1.7	2,700	excellent	—
						not done		↓	↓	↓	↓		
9	63 F	acute pneumonia	200×2	10	4.0	normal flora	unknown	37.4	62	1.03	5,500	excellent	—
						not done		↓	↓	↓	↓		

* before treatment NT : not tested
↓
after treatment

Table 2. Laboratory findings before and after NM441 treatment

Case no.		RBC (×10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	t-Bil (mg/dl)	d-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electrolyte (mEq/l)		
														Na	K	Cl
1	B	399	12.7	39.2	6,900	12.9	21	12	131	0.8	0.1	10	0.9	135	3.6	94
	A	418	13.2	40.9	7,900	26.8	27	21	152	0.9	0.2	13	0.66	141	4.6	99
2	B	446	12.5	38.8	8,000	15.9	19	13	162	0.4	0.0	18	1.03	141	3.4	99
	A	443	12.5	38.3	7,000	22.9	23	23	167	0.4	0.0	18	0.90	137	4.0	99
3	B	425	13.2	40.6	4,700	18.6	16	12	222	0.4	0.1	14	0.94	140	4.2	102
	A	415	12.8	39.0	5,400	26.2	15	21	213	0.4	0.1	11	0.79	143	4.0	109
4	B	469	11.3	36.2	10,700	17.0	29	41	259	0.9	0.2	9	0.49	139	3.9	101
	A	481	11.5	37.3	7,500	27.6	25	22	282	0.3	0.1	16	0.54	143	3.8	105
5	B	441	13.8	39.7	15,900	12.4	67	65	351	1.4	0.5	32	1.83	132	3.8	90
	A	380 (378)	11.6 (11.8)	34.7 (35.3)	15,700 (18,400)	4.7* (11.9)	43 (54)	50 (103)	607 (782)	1.3 (1.1)	0.7	29 (16)	1.28 (0.93)	136 (140)	3.9 (4.9)	94 (99)
6	B	394	11.1	34.2	9,100	13.4	24	19	521	0.4	0.0	16	0.5	137	4.7	100
	A	425	12.1	37.3	4,000	14.0	30	23	455	0.8	0.1	13	0.5	143	4.4	102
7	B	421	12.4	39.5	6,100	16.7	21	13	267	0.6	0.1	19	0.82	135	3.8	97
	A	401	11.7	37.8	4,600	21.3	20	12	266	0.4	0.1	18	0.97	141	4.6	100
8	B	316	11.9	32.5	2,700	13.8	41	26	NT	NT	NT	8	0.8	142	4.0	103
	A	278	10.5	29.2	3,400	25.4	23	12	77	0.6	NT	12	0.7	139	4.8	98
9	B	386	12.2	38.9	5,500	19.1	17	13	257	0.4	0.1	11	0.72	142	4.3	103
	A	427	13.6	42.9	6,100	20.5	25	31	290	0.4	0.1	17	0.86	142	4.5	103

B: before treatment, A: after treatment, *: Abnormal value, (): follows, NT: not tested

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) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y,

Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 34: 930~937, 1994

Clinical study on NM441

Takeshi Osonoi¹⁾, Hirohisa Kuroda¹⁾, Miyoko Saito¹⁾, Shigeki Suga¹⁾,
Hirokazu Hirai²⁾ and Kazuo Takebe²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Mito Kyodo General Hospital
3-2-7, Miya-machi, Mito, Ibaraki 310, Japan

²⁾Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

We evaluated the clinical efficacy and safety of NM441, a new oral pyridone carboxylic acid derivative, administered at a daily doses of 200~400mg for 3~15 days in 9 patients. Five cases were diagnosed as acute tonsillitis, 2 cases as acute bronchitis and 2 cases as acute pneumonia.

The clinical efficacies were excellent in 4 cases, good in 4 and poor in 1.

As the side effect of NM441, eruption and dizziness were observed in 1 case each. A slight decrease of platelet was observed in 1 case, but was transient.