

新規キノロン系合成抗菌薬 NM441 の臨床的検討

島田 馨^{1)*}・木村 哲¹⁾・岡 慎一¹⁾・佐野 靖之²⁾・宮本 康文²⁾
 荒井 康男²⁾・稲松 孝思³⁾・国井 乙彦⁴⁾・西谷 肇⁴⁾・大谷津 功⁴⁾

¹⁾東京大学医科学研究所感染免疫内科 (* 現：社会保険中央総合病院)，

²⁾同愛記念病院アレルギー呼吸器科*，³⁾東京都老人医療センター感染症科，

⁴⁾帝京大学医学部第二内科

新規キノロン系合成抗菌薬 NM441 について臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

呼吸器感染症 32 例，尿路感染症 2 例の計 34 例に NM441 を 1 日 100～600mg，4～18 日間投与し、その有効性，安全性について検討した。

1) 臨床効果の評価可能例は 34 例で、その疾患別臨床効果は肺炎 2/2，急性気管支炎 4/4，慢性気管支炎 18/22，気管支拡張症の二次感染 1/1，気管支喘息の二次感染 1/1，肺気腫の二次感染 1/1，血胸の二次感染 1/1，腎盂腎炎 1/2 で、全症例では 29/34 であり、有効率は 85.3%であった。

2) 1 日投与量別臨床効果は、呼吸器感染症では 200mg 3/3，400mg 23/27，600mg 2/2 であった。また、尿路感染症では 100mg 0/1，200mg 1/1 であった。

3) 起炎菌が同定されたのは 10 例で、8 菌種 13 株が分離された。細菌学的効果は 75.0%の菌消失率であった。

4) 副作用は投与 34 例全体が検討可能であり、軽度の頭痛が 1 例 (2.9%) 認められた。臨床検査値の異常変動は 33 例で検討し、軽度の GOT，GPT 上昇が 1 例 (3.0%) に認められた。

以上の臨床成績より、NM441 は内科領域感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: NM441, 呼吸器感染症

NM441 は、日本新薬株式会社と明治製菓株式会社が共同開発中の、プロドラッグ型の新しいキノロン系合成抗菌薬である。本剤はキノリン環骨格の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環構造にして抗菌力を高め、さらに 7 位のピペラジン環にオキシジオキソニルメチル基を結合して吸収性を高めた、新規の合成抗菌薬である¹⁾。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、オキシジオキソニルメチル基が離脱した抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。

NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する。特に、緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示し、実験的マウス感染症に対して強い抗菌力を示す成績が得られている²⁻⁴⁾。

今回、我々は主に呼吸器感染症 32 例および尿路感染症 2 例に対して本剤の投与を行い、その臨床的有用性について評価したので報告する。

対象は平成 4 年 1 月から平成 5 年 6 月までの間に東京大学医科学研究所とその関連機関の 2 病院および帝京大学第二内科に入院または外来通院し、本試験の内容を説明して同意が得られた呼吸器感染症 32 例と尿路感染症 2 例であった (Table 1)。

性別は男性 13 例，女性 21 例であり，年齢は 25～78 歳

(平均 59.4 歳) であった。

疾患の内訳は肺炎 2 例，急性気管支炎 4 例，慢性気管支炎 22 例，気管支拡張症の二次感染 1 例，気管支喘息の二次感染 1 例，肺気腫の二次感染 1 例，血胸の二次感染 1 例，腎盂腎炎 2 例であった。

投与方法は症状により、1 回 100～300mg を 1 日 1～2 回食後経口投与した。投与期間は 4～18 日間で、総投与量は 0.7～7.2g であった。臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰の量および性状などの臨床症状に加え、胸部 X 線所見、赤沈、CRP、白血球数などの検査成績の改善度を指標として主治医が総合的に判定した。判定基準としては、感染症状が 3 日以内に著明に軽減し、検査所見が 7～10 日以内にほぼ正常化したものを「著効」、感染症状や検査成績の改善がこれより遅れたが最終的には消失・改善したものを「有効」、不完全な消失・改善しか認められなかったものは「やや有効」、改善のみられなかったもの、または悪化したものを「無効」とした。細菌学的効果としては検出された菌の消長により「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」の 4 段階および「判定不能」にて判定した。なお、本剤の副作用としてアレルギー症状、消化器症状、中枢神経症状などの出現がないか否かを検討した。また、本剤投与前後に血液、肝機能、腎機能などの臨床検査を施行して、臨床検査値の

Table 1. Clinical results of NM441 treatment

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Isolated* organism	Administration			WBC* (/mm ³)	CRP* (mg/dl)	ESR* (%)	Evaluation		Side effects
				daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)				clinical	bacteriological	
1	60 M	pneumonia	normal flora	200×2	7	2.8	6,500	1.32	50	good	unknown	(—)
		(—)	normal flora				5,200	0.30	24			
2	71 F	pneumonia	not tested	200×2	7	2.8	10,100	4.41	21	good	unknown	(—)
		(—)	not tested				8,800	≤0.25	16			
3	35 F	acute bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	8,800	0.99	24	good	unknown	(—)
		bronchial asthma	sputum (—)				5,400	0.29	22			
4	36 F	acute bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	10,000	3.90	10	good	unknown	(—)
		bronchial asthma	sputum (—)				8,900	0.29	not tested			
5	66 F	acute bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	4,800	1.10	40	good	unknown	(—)
		bronchial asthma hypertension	normal flora				10,700	0.29	16			
6	66 F	acute bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	4,800	1.10	40	good	unknown	(—)
		bronchial asthma hypertension liver dysfunction	sputum (—)				7,700	0.29	16			
7	50 F	chronic bronchitis	normal flora	100×2	7	1.4	19,600	2.98	not tested	excellent	unknown	(—)
		bronchial asthma	normal flora				14,900	0.26	not tested			
8	64 F	chronic bronchitis	normal flora	100×2	7	1.4	9,100	2.38	56	excellent	unknown	(—)
		bronchial asthma	normal flora				6,400	0.34	30			
9	73 F	chronic bronchitis	not tested	100×2	7	1.4	7,500	1.34	35	excellent	unknown	(—)
		bronchial asthma	normal flora				8,800	0.36	34			
10	25 F	chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i>	200×2	7	2.8	5,700	1.02	24	excellent	eradicated	(—)
		(—)	normal flora				6,500	<0.025	22			
11	70 F	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	200×2	8	3.2	8,300	5.31	76	excellent	unknown	(—)
		chronic pulmonary emphysema	not tested				9,100	0.29	57			
12	68 F	chronic bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	7,100	2.27	56	excellent	unknown	(—)
		bronchial asthma diabetes mellitus	normal flora				5,500	0.26	25			
13	63 M	chronic bronchitis	normal flora	200×2	11	4.4	9,800	4.67	72	excellent	unknown	(—)
		bronchial asthma diabetes mellitus	not tested				8,100	0.31	51			
14	66 F	chronic bronchitis	normal flora	200×2	9	3.6	9,900	2.30	11	good	unknown	(—)
		(—)	normal flora				9,500	0.33	1.3			
15	41 F	chronic bronchitis	not tested	200×2	7	2.8	10,400	1.73	40	good	unknown	(—)
		(—)	sputum (—)				10,100	0.25	17			
16	65 M	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	200×2	5	1.8	13,000	3.33	38	good	eradicated	(—)
		bronchial asthma	normal flora				8,800	0.53	26			
17	69 M	chronic bronchitis	<i>H. parainfluenzae</i>	200×2	7	2.8	6,300	1.49	8	good	eradicated	(—)
		bronchial asthma	normal flora				7,500	≤0.25	3			
18	78 M	chronic bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	8,600	1.54	15	good	unknown	(—)
		bronchial asthma	sputum (—)				9,100	0.31	9			
19	58 F	chronic bronchitis	<i>M. catarrhalis</i>	200×2	7	2.8	10,600	1.23	18	good	eradicated	(—)
		pulmonary emphysema	normal flora				7,700	≤0.25	12			
20	77 F	chronic bronchitis	not tested	200×2	7	2.8	4,200	0.35	40	good	unknown	(—)
		chronic hepatitis	normal flora				4,900	0.25	31			
21	55 F	chronic bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	8,000	5.20	108	good	unknown	(—)
		hypertension	normal flora				6,000	0.55	66			

* : before treatment
 * : after treatment

Table 1. continued

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Isolated* organism	Administration			WBC* (/mm ³)	CRP* (mg/dl)	ESR* (%)	Evaluation		Side effects
				daily dose (mg)	duration (days)	total dose (g)				clinical	bacteriological	
22	51 F	chronic bronchitis	not tested	200×2	7	2.8	13,000	1.07	17	good	unknown	(—)
		hypertension	sputum (—)				7,000	0.26	not tested			
23	58 F	chronic bronchitis	normal flora	200×2	7	2.8	9,100	2.42	42	fair	unknown	(—)
		(—)	not tested				not tested	not tested				
24	69 F	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> (#)	200×2	4	1.6	12,900	3.77	10	poor	decreased	(—)
		bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> (+)				9,300	3.88	39			
25	50 M	chronic bronchitis	normal flora	200×2	10	4.0	21,900	2.34	15	poor	unknown	(—)
		bronchial asthma	normal flora				22,900	12.5	66			
26	56 M	chronic bronchitis	not tested	200×2	18	7.2	10,000	4.91	56	poor	unknown	(—)
		bronchial asthma	not tested				6,800	7.25	42			
27	69 M	chronic bronchitis	normal flora	300×2	7	4.2	8,700	3.10	90	excellent	unknown	(—)
		(—)	normal flora				7,000	0.30	46			
28	27 M	chronic bronchitis	<i>M. catarrhalis</i>	300×2	7	4.2	16,600	3.90	55	excellent	eradicated	(—)
		bronchial asthma fatty liver	sputum (—)				12,800	0.61	16			
29	74 F	bronchiectasis + RTI	normal flora	200×2	7	2.8	5,600	1.81	40	good	unknown	(—)
		(—)	normal flora				6,500	≤0.25	30			
30	36 M	bronchial asthma + RTI	normal flora	200×2	12	4.8	18,000	6.21	30	excellent	unknown	GOT ↑ GPT ↑
		(—)	normal flora				9,300	0.26	3			
31	67 M	pulmonary emphysema + RTI	normal flora	200×2	7	2.8	11,200	2.18	16	good	unknown	(—)
		chronic hepatitis	sputum (—)				5,600	0.73	17			
32	64 M	hemothorax + RTI	<i>S. pneumoniae</i>	200×2	14	5.6	10,600	0.92	18	good	decreased	(—)
		right costa fracture	<i>E. coli</i> <i>S. pneumoniae</i>				7,500	≤0.25	9			
33	76 M	pyelonephritis	<i>S. aureus</i>	100×1	7	0.7	13,700	17.8	53	fair	decreased	(—)
		neurogenic bladder hypertrophy of the prostate	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>				13,800	13.2	68			
34	67 F	pyelonephritis	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	100×2	7	1.4	7,400	7.8	66	good	eradicated	headache
		(—)	<i>S. aureus</i> (10 ²) <i>E. faecalis</i> (10 ²)				5,300	0.2	48			

* : before treatment
after treatment RTI : respiratory tract infection

異常の出現の有無を検討した。

本剤の投与を行った 34 例全例が有効性解析対象例であり、臨床効果は 34 例中「著効」10 例、「有効」19 例、「やや有効」2 例、「無効」3 例であり、85.3% (29/34) の有効率であった (Table 2)。疾患別には肺炎 (2/2)、急性気管支炎 (4/4)、気管支拡張症の二次感染 (1/1)、気管支喘息の二次感染 (1/1)、肺気腫の二次感染 (1/1)、血胸の二次感染 (1/1) がすべて「有効」以上であり、慢性気管支炎が 22 例中 18 例が「有効」以上 (81.8%)、腎盂腎炎 2 例中 1 例が「有効」であった。

呼吸器感染症の 1 日投与量別臨床効果 (Table 3) は、600mg 投与例の 2 例では「著効」2 例、400mg 投与例の 27 例では「著効」5 例、「有効」18 例、「やや有効」1 例、「無効」3 例で有効率は 85.2%、200mg 投与例の 3 例では「著効」3 例であった。また、尿路感染症 2 例では、200

mg 投与例が「有効」、100mg 投与例が「やや有効」であった。

呼吸器感染症においては、臨床効果を検討した 32 例のうち起炎菌が検出された症例が 8 例で 6 菌種 9 株が分離された。菌種別にみた菌の消長 (Table 4) は *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 2 株、*Escherichia coli* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株、*Haemophilus influenzae* 1 株、*Haemophilus parainfluenzae* 1 株が全株「消失」であり、*Streptococcus pneumoniae* 3 株中の 2 株が「存続」、1 株が投与後の菌検索未実施のため「判定不能」であった。尿路感染症 2 例中、1 例 (Case 33) は 3 菌種感染であり、*Klebsiella pneumoniae*、*P. aeruginosa* は消失するも methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* が存続し、1 例 (Case 34) は投与終了後 *S. aureus*、*Enterococcus faecalis* が検出されるも菌数 10² cells/ml のため、

E. coli 消失例とした。全 34 例の細菌学的効果は 75% (9/12) の菌消失率であった。

副作用は投与した 34 例全例で検討し、1 例 (Case 34) に軽度の頭痛を認めた。処置無しで投与継続し 6 日後に症状は消失したが、投与開始後出現し服薬中継続しているため、本剤との因果関係があるかもしれないと判定した。臨床検査値 (Table 5) の異常変動は投与前・後に検査を実施した 33 例で検討し、1 例 (Case 30) に GOT,

GPT の軽度上昇を認めた。GOT は 16 から 43 (IU) に、GPT は 20 から 73 (IU) に上昇したが、投与終了 5 日目の追跡検査で各々 29, 45 と軽快したため、本剤との因果関係があるかもしれないと判定した。

以上、本剤は有効率が 85.3% (29/34) と高く、副作用が 2.9% (1/34)、臨床検査値異常変動が 3.0% (1/33) と少なく安全性が高いことより、内科領域感染症において十分に有用性が期待できる薬剤であると思われた。

Table 2. Clinical efficacy of NM441 according to diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) [*]
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	2		2			2/2
Acute bronchitis	4		4			4/4
Chronic bronchitis	22	9	9	1	3	18/22 (81.8)
Bronchiectasis + RTI	1		1			1/1
Bronchial asthma + RTI	1	1				1/1
Pulmonary emphysema + RTI	1		1			1/1
Hemothorax + RTI	1		1			1/1
Pyelonephritis	2		1	1		1/2
Total	34	10	19	2	3	29/34 (85.3)

^{*}(excellent + good)/No. of cases
RTI: respiratory tract infection

Table 3. Clinical efficacy of NM441 according to daily dose (respiratory tract infection)

Diagnosis Daily dose (mg)	Pneumonia	Acute bronchitis	Chronic bronchitis	Bronchiectasis + RTI	Bronchial asthma + RTI	Pulmonary emphysema + RTI	Hemothorax + RTI	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) [*]
									excellent	good	fair	poor	
600			2					2	2				2/2
400	2	4	17	1	1	1	1	27	5	18	1	3	23/27 (85.2)
200			3					3	3				3/3
Total	2	4	22	1	1	1	1	32	10	18	1	3	28/32 (87.5)

^{*}(excellent + good)/No. of cases
RTI: respiratory tract infection

Table 4. Bacteriological efficacy of NM441 (respiratory tract infection)

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological efficacy			Eradication rate [*]
		eradicated	persisted	unknown	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3		2	1	0/2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	2			2/2
<i>Escherichia coli</i>	1	1			1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1			1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1			1/1
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1			1/1
Total	9	6	2	1	6/8

^{*}eradicated strains/(No. of strains - unknown strains)

Table 5. Laboratory findings before and after treatment with NM441

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1 B	429	13.7	22.0	2.4	19	14	161	0.62	415	11.5	1.1
1 A	454	14.4	25.8	2.1	23	20	201	0.75	427	14.4	0.9
2 B	419	12.9	21.4	6.0	25	41	143	0.58	333	16.4	0.8
2 A	376	12.2	28.6	4.5	20	24	151	0.43	266	18.6	0.8
3 B	494	15.3	38.9	0.2	14	12	156	0.51	313	7.1	0.7
3 A	438	13.7	41.0	0.6	16	15	141	0.39	311	8.6	0.6
4 B	409	12.6	18.8	3.5	12	11	91	0.40	261	17.3	0.8
4 A	408	12.6	19.9	4.0	14	17	91	0.57	283	14.3	0.8
5 B	491	14.6	18.0	5.0	24	32	126	0.69	435	13.8	0.6
5 A	509	15.1	32.5	1.5	23	32	131	0.52	355	14.5	0.7
6 B	491	14.6	18.0	5.0	24	32	126	0.69	435	13.8	0.6
6 A	509	15.1	32.5	1.5	23	42	131	0.52	355	14.5	0.7
7 B	477	14.2	44.5	8.0	22	14	129	0.77	440	9.5	0.7
7 A	497	15.1	40.0	9.5	16	11	133	0.38	377	9.5	0.7
8 B	431	13.1	20.2	8.0	28	37	195	0.61	347	11.9	0.7
8 A	427	12.9	23.8	8.0	24	37	184	0.38	374	16.5	0.7
9 B	452	13.6	27.2	3.0	14	16	187	0.73	449	22.8	1.2
9 A	453	13.5	27.3	3.9	13	4	182	0.64	499	21.4	1.0
10 B	421	12.7	24.6	8.0	15	5	113	0.60	245	6.8	0.6
10 A	409	12.4	30.2	4.0	13	4	272	0.31	272	9.9	0.6
11 B	428	14.4	29.4	0.4	21	12	177	0.74	454	10.6	0.8
11 A	392	13.0	43.9	0.8	14	11	201	0.69	381	13.2	0.7
12 B	385	11.3	28.4	0.5	13	9	183	0.76	402	20.0	0.9
12 A	368	10.8	28.4	0.0	13	10	174	0.48	362	21.2	1.1
13 B	517	15.3	21.6	0.0	16	14	183	0.79	302	24.2	1.4
13 A	501	14.7	21.3	3.0	17*	13*	165*	0.54*	318*	14.7*	1.4*
14 B	421	13.9	27.3	0.0	24	18	122	0.69	489	16.7	0.8
14 A	433	13.9	31.2	0.5	27	16	115	1.15	480	13.2	0.7
15 B	465	14.5	31.4	3.7	11	10	108	0.77	287	8.1	0.6
15 A	423	13.2	40.3	1.5	12	18	110	0.39	264	9.5	0.7
16 B	452	14.0	23.5	0.0	16	18	209	0.73	452	15.1	0.8
16 A	449	14.1	27.6	0.0	12	16	211	0.51	464	18.1	0.7
17 B	423	13.7	22.0	7.5	28	23	112	0.61	511	14.7	1.1
17 A	410	13.6	20.9	3.0	33	26	127	0.29	536	13.5	1.1
18 B	532	16.2	22.0	2.3	20	18	181	0.62	308	14.4	1.1
18 A	484	15.7	17.9	1.4	21	34	161	0.40	271	17.2	1.0
19 B	439	12.8	34.0	1.0	13	8	122	0.55	329	13.9	0.8
19 A	430	13.2	41.8	3.0	12	9	138	0.37	313	16.7	0.8
20 B	357	12.3	16.4	3.3	56	38	217	1.17	451	9.8	0.8
20 A	345	12.0	18.5	2.7	43	37	194	0.64	443	14.6	0.9
21 B	398	12.0	37.9	0.6	18	18	188	0.62	302	11.6	0.7
21 A	399	11.9	42.5	2.2	14	14	196	0.32	311	14.9	0.7
22 B	493	14.4	39.2	0.5	27	25	184	0.81	659	13.6	1.2
22 A	496	15.0	39.3	4.0	27	34	186	0.82	627	11.3	1.0
23 B	462	13.7	27.2	0.0	18	19	188	0.63	388	11.0	0.8
23 A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
24 B	462	14.5	17.7	0.5	24	40	160	0.61	404	13.5	1.0
24 A	428	13.0	29.1	0.5	21	30	154	0.77	365	9.5	0.8
25 B	445	14.3	50.6	1.0	29	31	96	0.69	390	9.9	0.9
25 A	475	15.0	61.8	0.0	25	33	89	0.35	553	5.5	0.8
26 B	470	14.4	41.1	4.0	32	33	118	0.33	304	17.4	0.9
26 A	435	13.1	44.1	1.0	18	20	123	0.41	329	15.4	0.8
27 B	440	13.0	31.4	2.6	17	20	201	0.46	344	11.5	1.1
27 A	460	13.5	30.9	0.5	15	17	201	0.32	346	11.4	1.0
28 B	531	15.6	30.2	0.0	54	155	187	1.03	359	8.7	0.9
28 A	545	15.9	29.7	2.5	61	141	209	0.47	384	14.2	1.0

B: before treatment, A: after treatment, NT: not tested, *: during therapy

Table 5. Continued

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	
29	B	377	11.2	21.0	1.9	24	16	107	0.31	377	22.1	0.9
	A	371	11.2	30.2	2.2	20	18	111	0.55	368	20.9	0.9
30	B	481	14.9	44.1	7.5	16	20	265	0.40	353	10.0	1.0
	A	491	15.2	41.4	2.2	43	73	204	0.44	346	11.6	0.8
31	B	444	14.7	29.7	0.5	48	44	162	0.27	327	11.4	1.0
	A	445	14.3	29.0	2.4	49	47	146	0.33	369	12.9	1.1
32	B	440	14.0	17.1	0.5	31	44	188	0.68	401	8.8	0.7
	A	435	14.2	29.1	1.2	31	36	231	0.40	373	10.1	0.7
33	B	335	10.8	31.3	2.0	8	7	139	0.60	188	13.0	0.5
	A	340	10.8	31.7	1.0	10	10	153	0.60	187	15.0	0.5
34	B	408	12.0	32.3	2.0	17	17	191	0.60	312	11.2	0.7
	A	403	12.1	38.7	3.0	14	14	175	0.20	316	NT	NT

B: before treatment, A: after treatment, NT: not tested

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) Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394 the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents and Chemother* 37: 793~800, 1993
- 4) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991

Clinical study of NM441, a new quinolone antibiotic

Kaoru Shimada^{1)*}, Satoshi Kimura¹⁾, Shinichi Oka¹⁾, Yasuyuki Sano²⁾, Yasufumi Miyamoto²⁾, Yasuo Arai²⁾, Takashi Inamatsu³⁾, Otohiko Kunii⁴⁾, Hajime Nishiya⁴⁾ and Isao Ohyatsu⁴⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo
4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

(* Present address: Social Insurance Central Hospital)

²⁾Department of Allergy and Respiratory Diseases, Doai-Kinen Hospital

³⁾Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

⁴⁾Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

The clinical evaluation of a new quinolone antibiotic, NM441, was performed, and the following results were obtained.

NM441 was administered to a total of 34 patients including 32 cases with respiratory tract infections and 2 with urinary tract infections at daily dose of 100~600mg for 4~18days, and its efficacy and safety were investigated.

1) In 34 evaluable patients, the clinical efficacies classified by diagnosis were 2/2 in pneumonia, 4/4 in acute bronchitis, 18/22 in chronic bronchitis, 1/1 in secondary infection of bronchiectasis, 1/1 in secondary infection of bronchial asthma, 1/1 in secondary infection of pulmonary emphysema, 1/1 in secondary infection of hemothorax, 1/2 in pyelonephritis and 29/34 in total cases, and the efficacy rate was 85.3%.

2) In bacteriological efficacy, 13 strains of 8 species were isolated from 10 patients with determined causative organisms, and the eradication rate was 75.0%.

3) Side effects were evaluable in all 34 patients administered NM441, and a mild and transient headache was observed in 1 case (2.9%). Abnormal laboratory findings were investigated in 33 patients, and a mild elevation of GOT and GPT was observed in 1 case (3.0%).

From above results, NM441 was considered a useful drug in internal medical infections.