

## NM441 に関する基礎的・臨床的検討

小林 芳夫<sup>1)</sup>・内田 博<sup>1)</sup>・村田 満<sup>2)</sup>・池田 康夫<sup>2)</sup><sup>1)</sup>慶應義塾大学病院中央臨床検査部\*, <sup>2)</sup>慶應義塾大学医学部内科

新しく開発されたプロドラッグ型ニューキノロン系合成抗菌薬である NM441 の抗菌活性本体 NM394 の臨床材料由来株に対する抗菌力を既存の合成抗菌薬と比較検討した。26 株の *Staphylococcus aureus* はすべて polymerase chain reaction 法により *mecA* 遺伝子の有無を検査済みの株を使用した。このうち、*mecA* 遺伝子陰性の 10 株に対する NM394 の最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.2~0.78 $\mu$ g/ml で、ofloxacin (OFLX), fleroxacin (FLRX) のいずれよりも優れ、ciprofloxacin (CPFX) とほぼ同等であった。また、*mecA* 遺伝子陽性 16 株に対する MIC は 0.78 から >100 $\mu$ g/ml まで幅広く分布していた。*Escherichia coli* 22 株に対して NM394 は  $\leq$  0.025~0.1 $\mu$ g/ml の MIC で、MIC<sub>50</sub> は 0.025 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> は 0.05 $\mu$ g/ml であった。*Klebsiella pneumoniae* 18 株に対して NM394 は  $\leq$  0.025~3.13 $\mu$ g/ml の MIC で、MIC<sub>50</sub> は 0.025 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> は 3.13 $\mu$ g/ml であった。*Pseudomonas aeruginosa* 14 株に対する NM394 の MIC は 0.1~25 $\mu$ g/ml であり、MIC<sub>50</sub> は 0.2 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> は 0.39 $\mu$ g/ml であった。すなわち、NM394 は *E. coli*, *K. pneumoniae* に対し、OFLX, CPFX および FLRX のいずれよりも優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しては OFLX および FLRX より優れ、CPFX とほぼ同等の抗菌力を示した。

臨床的検討として、急性咽頭炎 1 例および急性気管支炎 1 例の計 2 例に NM394 のプロドラッグである NM441 を投与し、いずれも「有効」であった。本剤投与によると考えられる自覚的副作用は認められず、臨床検査値の異常変動は検査した範囲では認められなかった。

**Key words:** NM441, NM394, 細菌学的検討, 臨床効果

新しく開発されたプロドラッグ型ニューキノロン系合成抗菌薬である NM441<sup>1)</sup> の抗菌活性本体 NM394<sup>1)</sup> の臨床材料由来株に対する抗菌力の検討を行った。さらにそのプロドラッグである NM441 の臨床的検討を行う機会を得たので、その成績を報告する。

最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) の測定は、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup> に従い寒天平板倍数希釈法で行った。ただし、接種菌液としては Mueller-Hinton broth (BBL) による一昼夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を使用した。寒天培地として Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。NM394 (日本新薬株式会社, 明治製薬株式会社) および比較対照薬剤として使用した ofloxacin (OFLX: 第一製薬株式会社), ciprofloxacin (CPFX: ヘキストジャパン株式会社) ならびに fleroxacin (FLRX: 杏林製薬株式会社) は、いずれも含量の明らかな標準品を当該各社より提供を受けて使用した。

供試菌株としては *Staphylococcus aureus* 26 株, *Escherichia coli* 22 株, *Klebsiella pneumoniae* 18 株および *Pseudomonas aeruginosa* 14 株を使用した。これらの株はすべて慶應義塾大学病院中央臨床検査部において臨床検体より分離同定した。なお、*S. aureus* 26 株はすべて既に報告した<sup>3)</sup> polymerase chain reaction 法により

*mecA* 遺伝子の有無が確認されている株であり、*mecA* 遺伝子陰性株 10 株, *mecA* 遺伝子陽性株 16 株を使用した。検討成績は Table 1 に一括して掲げた。

*S. aureus* に対する NM394 の抗菌力であるが、*mecA* 遺伝子陰性の 10 株に対する本剤の MIC は 0.2~0.78  $\mu$ g/ml に分布しており、これらに対する OFLX の MIC は 0.2~1.56 $\mu$ g/ml に、CPFX および FLRX の MIC は各々 0.39~0.78 $\mu$ g/ml および 0.39~3.13 $\mu$ g/ml に分布していた。すなわち、*mecA* 遺伝子陰性の 10 株の *S. aureus* に対して NM394 はこれら OFLX および FLRX よりも優れ、CPFX とほぼ同等の抗菌力を示した。また、残る 16 株の *mecA* 遺伝子陽性 *S. aureus* に対しては、NM394 の MIC は 0.78 $\mu$ g/ml から >100 $\mu$ g/ml まで幅広く分布していたが、OFLX にやや劣るものの、CPFX および FLRX とほぼ同等であった。

*E. coli* 22 株に対して NM394 は  $\leq$  0.025~0.1 $\mu$ g/ml の MIC で、MIC<sub>50</sub> は 0.025 $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub> は 0.05 $\mu$ g/ml であった。また、OFLX, CPFX および FLRX の MIC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.1 $\mu$ g/ml, 0.025 $\mu$ g/ml および 0.1 $\mu$ g/ml であり、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.2 $\mu$ g/ml, 0.1 $\mu$ g/ml および 0.2 $\mu$ g/ml であるのと比較して、*E. coli* に対する NM394 の抗菌力は OFLX, CPFX および FLRX のいずれよりも優れている成績であった。

*K. pneumoniae* 18 株に対しても NM394 は  $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示し、MIC<sub>50</sub> は  $0.025 \mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であり、*E. coli* に対すると同様、*K. pneumoniae* に対する抗菌力は OFLX、CPFX および FLRX のいずれよりも優れていた。

また、*P. aeruginosa* 14 株に対しては NM394 の MIC は  $0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布していた。MIC<sub>50</sub> は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であり、MIC<sub>90</sub> は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であった。なお、本菌に対する CPFX の MIC は  $0.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、MIC<sub>50</sub> は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であり、MIC<sub>90</sub> は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  であった。OFLX および FLRX の MIC の分布はともに  $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  であり、MIC<sub>50</sub> は両薬剤とも  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $3.13 \mu\text{g/ml}$  および  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であった。すなわち、NM394 は *P. aeruginosa* に対しては CPFX とほぼ同等、かつ OFLX、FLRX のいずれよりも優れた抗菌力を示した。

臨床的検討対象は、1993 年 2 月から 4 月にかけて慶應義塾大学病院内科外来を受診し、細菌感染症が疑われた患者で、試験開始前に本治験の目的および方法などについて

説明し、治験参加の同意が得られた 3 例であった。投与量ならびに投与方法であるが、1 日 2 回の経口投与とし、1 回の投与量は 200mg とした。臨床効果、細菌学的効果ならびに本剤投与に伴う副作用あるいは臨床検査値異常変動の有無の判定は既に報告した方法<sup>4)</sup>で行った。

総投与症例は、急性咽喉炎 1 例、急性気管支炎 1 例および急性上気道炎 1 例の計 3 例であった。急性上気道炎の 1 例は本剤投与後に来院せず、検討し得たのは起炎菌と推定される *Haemophilus parahaemolyticus* が分離された急性咽喉炎と、有意菌が検出されなかった急性気管支炎各々 1 例ずつであった。Table 2 および Table 3 にこれら 2 例の年齢、性別、感染症診断名、臨床検査値等を一括して揚げた。2 例とも「有効」であった。本剤投与によると思われる臨床的副作用ならびに、Table 3 に示したように本剤投与によると考えられる臨床検査値の異常変動は、検査した範囲では認められなかった。

以上の結果より、本剤は今後さらに臨床的検討を重ねていく価値のある薬剤と考えられた。

Table 1. Antibacterial activity of NM394 and other quinolones

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		range	50%	80%	90%
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> [ <i>mecA</i> (+)] (16)	NM394	0.78 ~ >100	0.78	100	>100
	ofloxacin	0.39 ~ 100	0.78	25	100
	ciprofloxacin	0.78 ~ >100	0.78	50	>100
	floxacin	0.78 ~ >100	0.78	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> (10)	NM394	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78	0.78
	ofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.78	0.78	0.78
	ciprofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78	0.78
	floxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> (22)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.1$	0.025	0.025	0.05
	ofloxacin	0.05 ~ 0.78	0.1	0.2	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.025	0.05	0.1
	floxacin	0.025 ~ 0.78	0.1	0.2	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (18)	NM394	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.025	0.05	3.13
	ofloxacin	0.1 ~ 12.5	0.2	0.2	12.5
	ciprofloxacin	0.025 ~ 6.25	0.05	0.1	6.25
	floxacin	0.1 ~ 12.5	0.2	0.2	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (14)	NM394	0.1 ~ 25	0.2	0.2	0.39
	ofloxacin	0.78 ~ >100	1.56	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.1 ~ 50	0.2	0.2	0.39
	floxacin	0.78 ~ >100	1.56	1.56	1.56

Table 2. Clinical results of NM441

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease and complication	Administration (mg $\times$ times) (days) (g)	BT* ( $^{\circ}\text{C}$ )	CRP* (mg/dl)	ESR* (mm/h)	Isolated organism*	Evaluation		Side effect
								clinical	bacteriological	
1	44 M	pharyngitis	200 $\times$ 2	38.8	1.54	37	<i>H. parahaemolyticus</i>	good	unknown	—
		malignant lymphoma	7 2.8	36.7	not done	not done	not done			
2	55 M	acute bronchitis	200 $\times$ 2	not done	0.03	not done	normal flora	good	unknown	—
		—	7 2.8	not done	not done	not done	not done			

\* before  
after, BT: body temperature

Table 3. Laboratory data

Case no.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 B	429	14.4	42.2	2,800	10.3	13	7	188	12.8	1.3
1 A	366	12.2	36.3	3,000	13.5	8	5	185	14.5	1.0
2 B	471	14.8	44.2	4,600	14.7	24	12	150	20.1	1.3

B: before A: after

### 文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 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) Kobayashi Y, Kizaki M, Kawakami Y, Uchida H, Ikeda Y: Assessment of oxacillin salt agar for detection of MRSA identified by presence of the *mecA* gene: J Hosp Infect 23: 279~285 1993
- 4) 小林芳夫, 小川哲平, 木崎昌弘, 藤森一平: Cefdinir に関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37(S-2): 370~376, 1989

## Bacteriological and clinical studies on NM441

Yoshio Kobayashi<sup>1)</sup>, Hiroshi Uchida<sup>1)</sup>, Mitsuru Murata<sup>2)</sup> and Yasuo Ikeda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Microbiology, Clinical Laboratories, Keio University

35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Keio University

The *in vitro* activity of NM394, an active form of the newly developed quinolone NM441, for oral use, was studied by determining minimum inhibitory concentration (MIC) by an agar two-fold dilution method. The MICs of NM394 ranged from 0.78 to more than 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against 16 strains of *Staphylococcus aureus* with the *mecA* gene, but showed excellent activity against 10 strains without the *mecA* gene and against which the MICs of NM394 ranged from 0.2 to 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . NM394 was more active than ofloxacin (OFLX) and fleroxacin (FLRX) and almost equally active to ciprofloxacin (CPFX) against *S. aureus* without the *mecA* gene. NM394 was more active than OFLX, CPFX and FLRX against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The MICs of NM394 ranged from 0.025 or less to 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against *E. coli*, from 0.025 or less to 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against *K. pneumoniae*, and 0.1 to 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  against *Pseudomonas aeruginosa*. NM394 was more active than OFLX and FLRX and almost equally active to CPFX against *P. aeruginosa*.

Two patients with acute pharyngitis and acute bronchitis were successfully treated by administration of 400mg b.i.d. a day of NM441, a prodrug of NM394. No significant side effects or abnormalities of laboratory data were detected after administration of NM441.