

## NM441 の臨床的検討

鈴木 康稔<sup>1)</sup>・関根 理<sup>1)</sup>・宇野 勝次<sup>2)</sup>・八木 元広<sup>2)</sup>・堀 美沙子<sup>2)</sup><sup>1)</sup>水原郷病院内科\*, <sup>2)</sup>水原郷病院薬剤科

内科領域感染症に対し NM441 を使用し、その臨床的有効性と安全性について検討し、以下の成績を得た。

1) 呼吸器感染症 7 例、胆嚢炎 1 例、腎盂腎炎 3 例に対し、NM441 を 1 回 100mg または 200mg を 1 日 2 回 5～12 日間使用し、「著効」6 例、「有効」5 例で、全例「有効」以上の成績であった。起炎菌と推定された *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* および *Pseudomonas aeruginosa* の 5 菌種 8 株は全株消失した。

2) 本剤によると思われる自覚的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動として、好酸球増多および BUN の上昇がそれぞれ 1 症例に認められたが、重篤なものではなかった。

以上の成績より、NM441 は内科領域感染症に対して、有用性の期待できる薬剤であると考えられた。

**Key words:** NM441, キノロン薬, 内科領域感染症

NM441 は日本新薬株式会社で合成され、日本新薬株式会社および明治製菓株式会社で共同開発中のチアゼトキノリン骨格を有するプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。

抗菌活性本体 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し、特に緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌に対する抗菌力に優れ<sup>1)</sup>, subMIC においても強い殺菌力を示す<sup>2)</sup>。この作用を反映し、NM441 は緑膿菌に対する実験的マウス全身感染モデルおよび局所感染モデルに対して優れた治療効果を示す<sup>3)</sup>。

今回我々は、内科領域感染症に対し本剤を使用し、その臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

対象症例は、平成 4 年 2 月から平成 4 年 8 月までおよび平成 4 年 10 月から平成 5 年 8 月までに当科を受診した軽症または中等症の内科領域感染症患者のうち、本試験参加に同意の得られた 11 例であった。性別は男性 5 例、女性 6 例、年齢は 36～81 歳 (平均 64.1 歳) で、症例の内訳は急性扁桃炎 1 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎 1 例、気管支喘息+感染 1 例、肺気腫+感染 1 例、胆嚢炎 1 例および急性腎盂腎炎 3 例であった。用量は、年齢、疾患、重症度に応じ、1 回 100mg または 200mg を 1 日 2 回食後服用とした。1 日 200mg 服用例は 3 例、1 日 400mg 服用例は 8 例で、服薬期間は 5～12 日間 (平均 7.7 日間)、総服用量は 1.2～4.8g (平均 2.7g) であった。

臨床効果の判定は、咳、喀痰、発熱、胸部ラ音などの自覚所見、赤沈、CRP、白血球数などの臨床検査値、胸部 X 線所見などの改善度を指標として、「著効」、「有

効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で判定した。

喀痰などの臨床材料より、細菌の分離、同定、菌量測定を行い、分離菌を株式会社三菱化学ビーシーエルに送付し、最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準拠して測定した<sup>4)</sup>。細菌学的効果は、起炎菌と推定された分離菌の消長から、「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」の 4 段階、または「判定不能」で判定した。

安全性については、本剤服用中の自覚的な随伴症状を十分観察するとともに、臨床検査として血液、肝機能、腎機能、尿検査などの検査を実施し、随伴症状および臨床検査値の異常変動と本剤との因果関係を判定した。

Table 1 に各症例の概要をまとめて示した。臨床効果は「著効」6 例、「有効」5 例で、全例「有効」以上の成績であった。ただし、症例 2 は CRP が 0.37→3.8mg/dl, ESR が 14→85mm/h であったが、白血球数は 12300→6600/mm<sup>3</sup> と正常化し、咳嗽は軽度となり、喀痰消失、平熱化をみたため「有効」と判定した。また、症例 8 は急性胆嚢炎の症例である。発熱が持続し、CRP 1.41→23.17 mg/dl であったものの、白血球数は 10400→7900/mm<sup>3</sup> と正常化し、腹痛および筋性防御が消失したため「有効」と判定した。

呼吸器感染症 7 例のうち起炎菌が推定できたのは 4 例で、急性扁桃炎より *Haemophilus influenzae* (症例 1)、急性気管支炎より *H. influenzae* (症例 3)、慢性気管支炎より *Streptococcus pneumoniae* (症例 5)、肺気腫+感染より *S. pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* (症例 7) の 3 菌種 5 株が分離され、全株消失した。また、急性腎盂腎炎の 2 例からは *Escherichia coli* (症例 10, 11)、もう 1 例からは *Staphylococcus epidermidis* (症例

Table 1. Clinical results NM441 treatment

| Case no. | Age (yr)<br>Sex | BW (kg) | Diagnosis                                  |  | Isolated*<br>organism                        | Dosage<br>(mg×/day<br>× days) | BT*<br>(°C) | CRP*<br>(mg/dl) | ESR*<br>(mm/h) | WBC*<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Evaluation           |           | Remarks   |
|----------|-----------------|---------|--|--|--|-------------------------------|-------------|-----------------|----------------|-----------------------------|----------------------|-----------|-----------|
|          |                 |         | Underlying disease                         |  |  |                               |             |                 |                |                             | bacterio-<br>logical | clinical  |           |
| 1        | 56<br>F         |         | acute tonsillitis                          |  | <i>H. influenzae</i>                         | 200×2                         | 38.8        | 1.11            | 20             | 4600                        | eradicated           | excellent | —         |
|          |                 |         | (—)  |  | normal flora                                 | ×5                            | 36.2        | 0.46            | 25             | 4300                        |                      |           |           |
| 2        | 74<br>M         | 68      | acute bronchitis                           |  | normal flora                                 | 100×2                         | 38.7        | 0.37            | 14             | 12300                       | unknown              | good      | —         |
|          |                 |         | diabetes mellitus<br>after cerebral stroke |  | (—)  | ×6                            | 37.0        | 3.80            | 85             | 6600                        |                      |           |           |
| 3        | 59<br>F         | 40      | acute bronchitis                           |  | <i>H. influenzae</i>                         | 100×2                         | 37.3        | 0.93            | 22             | 5700                        | eradicated           | good      | —         |
|          |                 |         | sick sinus syndrome                        |  | normal flora                                 | ×7                            | 36.1        | 0.26            | 15             | 4700                        |                      |           |           |
| 4        | 36<br>F         | 62      | acute bronchitis                           |  | normal flora                                 | 200×2                         | 35.8        | 4.57            | 48             | 12400                       | unknown              | good      | Eosino. ↑ |
|          |                 |         | (—)  |  | (—)  | ×7                            | 36.3        | 0.25            | 50**           | 6500                        |                      |           |           |
| 5        | 65<br>M         |         | chronic bronchitis                         |  | <i>S. pneumoniae</i>                         | 200×2                         | 36.3        | 0.27            | 8              | 8100                        | eradicated           | good      | —         |
|          |                 |         | (—)  |  | normal flora                                 | ×9                            | 36.0        | 0.27            | 10             | 8500                        |                      |           |           |
| 6        | 58<br>F         | 49      | bronchial asthma + RTI                     |  | (—)  | 100×2                         | 38.2        | 0.54            | 12             | 6800                        | unknown              | excellent | —         |
|          |                 |         | chronic hepatitis                          |  | (—)  | ×10                           | 36.4        | 0.26            | 24             | 7700                        |                      |           |           |
| 7        | 61<br>M         | 40      | emphysema + RTI                            |  | <i>S. pneumoniae</i><br><i>P. aeruginosa</i> | 200×2                         | 39.0        | 11.62           | 6              | 9600                        | eradicated           | excellent | —         |
|          |                 |         | (—)  |  | normal flora                                 | ×12                           | 36.9        | 1.30            | 45             | 5400                        |                      |           |           |
| 8        | 69<br>M         | 65      | cholecystitis                              |  | not done                                     | 200×2                         | 37.7        | 1.41            | N.T.           | 10400                       | unknown              | good      | —         |
|          |                 |         | cholelithiasis                             |  | <i>E. faecalis</i>                           | ×7                            | 38.2        | 23.17           | N.T.           | 7900                        |                      |           |           |
| 9        | 81<br>M         | 50      | pyelonephritis                             |  | <i>S. epidermidis</i>                        | 200×2                         | 39.6        | 0.72            | 4              | 4000                        | eradicated           | excellent | BUN ↑     |
|          |                 |         | (—)  |  | (—)  | ×6                            | 36.0        | 0.27            | 10             | 4200                        |                      |           |           |
| 10       | 72<br>F         | 57      | pyelonephritis                             |  | <i>E. coli</i>                               | 200×2                         | 39.8        | 5.60            | 40             | 9400                        | eradicated           | excellent | —         |
|          |                 |         | hypertension                               |  | (—)  | ×7                            | 36.8        | 0.58            | 105            | 6300                        |                      |           |           |
| 11       | 74<br>F         | 50      | pyelonephritis                             |  | <i>E. coli</i>                               | 200×2                         | 40.1        | 8.57            | 26             | 7700                        | eradicated           | excellent | —         |
|          |                 |         | (—)  |  | (—)  | ×9                            | 36.2        | 0.58            | 48             | 4200                        |                      |           |           |

\* before  
after

\*\*during therapy

RTI: respiratory tract infection

BW: body weight BT: body temperature N.T.: not tested

9)の2菌種3株が分離され、全株消失した。

本剤によると思われる自覚的副作用は認められなかった。

臨床検査値の推移を Table 2 に示した。臨床検査値の異常変動として、好酸球増多(症例4)およびBUNの上昇(症例9)がそれぞれ1症例に認められた。これらの異常は重篤なものではなかった。

本剤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し、特に緑膿菌をはじめとするグ

ラム陰性菌に対する抗菌力に優れており<sup>1)</sup>、喀痰および扁桃組織への移行が認められている<sup>2)</sup>。今回の我々の臨床的検討において、呼吸器感染症7例、胆嚢炎1例、腎盂腎炎3例に対し、全例「有効」以上の臨床効果が得られた。さらに、*S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* の5菌種8株は全株消失し、良好な成績であった。

以上の成績より、NM441は内科領域感染症に対して、有用性の期待できる薬剤であると考えられた。

Table 2. Laboratory findings before and after NM441 treatment

| Case no. | RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | Eosino. (%) | Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT (U/l) | GPT (U/l) | ALP (U/l) | T-Bill (mg/dl) | LDH (U/l) | $\gamma$ -GTP (U/l) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) |     |
|----------|-----------------------------------|-----------|--------|-------------------------|-------------|---|-----------|-----------|-----------|----------------|-----------|---------------------|-------------|--------------|------------|-----------|------------|-----|
| 1        | B                                 | 453       | 13.5   | 41.3                    | 4600        | 0                                       | 16.3      | 24        | 16        | 212            | 0.5       | 362                 | 12          | 14           | 0.56       | 141       | 4.0        | 99  |
|          | A                                 | 453       | 13.9   | 41.6                    | 4300        | 0                                       | 20.6      | 20        | 15        | 182            | 0.5       | 402                 | 18          | 15           | 0.49       | 144       | 4.1        | 104 |
| 2        | B                                 | 446       | 13.8   | 41.9                    | 12300       | 0                                       | 21.2      | 72        | 36        | 175            | 0.5       | 416                 | 181         | 21           | 1.17       | 139       | 4.1        | 105 |
|          | A                                 | 393       | 12.5   | 36.9                    | 6600        | 1                                       | 24.4      | 46        | 34        | 165            | 0.6       | 426                 | 142         | 22           | 0.94       | 139       | 3.7        | 106 |
| 3        | B                                 | 375       | 11.8   | 35.6                    | 5700        | 3                                       | 16.2      | 17        | 12        | 156            | 0.7       | 356                 | 15          | 15           | 0.54       | 138       | 4.0        | 105 |
|          | A                                 | 363       | 11.1   | 34.2                    | 4700        | 4                                       | 19.3      | 22        | 13        | 139            | 0.3       | 381                 | 26          | 18           | 0.55       | 139       | 4.0        | 110 |
| 4        | B                                 | 401       | 12.1   | 35.6                    | 12400       | 3                                       | 33.1      | 13        | 12        | 91             | 0.4       | 350                 | 13          | 9            | 0.72       | 141       | 4.0        | 105 |
|          | D                                 | 408       | 12.4   | 36.1                    | 6400        | 14                                      | 39.7      | 16        | 16        | 89             | 0.5       | 344                 | 14          | 16           | 0.68       | 141       | 4.3        | 102 |
|          | A                                 | 413       | 12.5   | 36.7                    | 6500        | 14                                      | 40.1      | 15        | 11        | 89             | 0.5       | 276                 | 13          | 15           | 0.57       | 143       | 4.0        | 106 |
|          | F                                 | 432       | 13.2   | 38.2                    | 6900        | 12                                      | 41.3      | —         | —         | —              | —         | —                   | —           | —            | —          | —         | —          | —   |
| 5        | B                                 | 439       | 14.3   | 43.2                    | 8100        | —                                       | 22.1      | 18        | 12        | 147            | 0.5       | 305                 | 10          | 10           | 0.67       | 141       | 4.0        | 101 |
|          | A                                 | 447       | 13.9   | 43.7                    | 8500        | 10                                      | 23.4      | 19        | 10        | 147            | 0.6       | 304                 | 10          | 11           | 0.77       | 149       | 4.2        | 107 |
| 6        | B                                 | 433       | 12.5   | 37.6                    | 6800        | 2                                       | 19.3      | 31        | 40        | 389            | 0.6       | 341                 | 16          | 10           | 0.62       | 140       | 3.6        | 105 |
|          | D                                 | 447       | 13.2   | 38.9                    | 6100        | 10                                      | 21.7      | 29        | 31        | 352            | 0.4       | 376                 | 15          | 16           | 0.56       | 142       | 4.0        | 109 |
|          | A                                 | 419       | 12.1   | 36.3                    | 7700        | 4                                       | 23.6      | 25        | 26        | 325            | 0.5       | 326                 | 14          | 10           | 0.58       | 142       | 3.1        | 109 |
| 7        | B                                 | 402       | 14.0   | 39.8                    | 9600        | 0                                       | 18.7      | 15        | 13        | 121            | 1.4       | 267                 | 9           | 22           | 0.62       | 134       | 4.0        | 99  |
|          | D                                 | 367       | 12.3   | 36.3                    | 7600        | 1                                       | 35.8      | 16        | 8         | 108            | 0.5       | 270                 | 9           | 11           | 0.56       | 134       | 3.9        | 99  |
|          | A                                 | 325       | 11.0   | 32.0                    | 5400        | 4                                       | 38.7      | 12        | 8         | 103            | 0.3       | 253                 | 11          | 14           | 0.54       | 138       | 3.9        | 102 |
| 8        | B                                 | 449       | 14.0   | 40.4                    | 10400       | 0                                       | 22.6      | 70        | 30        | 140            | 1.9       | 411                 | 28          | —            | —          | —         | —          | —   |
|          | D                                 | 401       | 12.7   | 36.5                    | 10700       | 0                                       | 20.4      | 63        | 45        | 355            | 2.4       | 327                 | 74          | 64           | 2.16       | 135       | 3.5        | 96  |
|          | A                                 | 390       | 12.0   | 35.1                    | 7900        | 1                                       | 28.0      | 31        | 45        | 311            | 1.5       | 311                 | 133         | 27           | 1.02       | 138       | 3.6        | 99  |
| 9        | B                                 | 428       | 13.6   | 41.0                    | 4000        | 0                                       | 15.6      | 17        | 10        | 133            | 1.3       | 373                 | 12          | 16           | 0.54       | 141       | 4.1        | 101 |
|          | D                                 | 418       | 13.2   | 39.6                    | 3500        | 1                                       | 12.5      | 26        | 19        | 137            | 0.4       | 342                 | 19          | 17           | 0.59       | 140       | 4.1        | 102 |
|          | A                                 | 449       | 14.5   | 42.8                    | 4200        | 4                                       | 18.5      | 21        | 17        | 149            | 0.5       | 379                 | 22          | 25           | 0.56       | 140       | 4.2        | 101 |
| 10       | B                                 | 326       | 10.3   | 29.9                    | 9400        | 0                                       | 20.3      | 15        | 12        | 121            | 1.0       | 302                 | 10          | 15           | 0.63       | 142       | 3.2        | 107 |
|          | D                                 | 333       | 10.3   | 30.3                    | 3900        | 0                                       | 21.4      | 21        | 20        | 118            | 0.4       | 305                 | 13          | 14           | 0.80       | 140       | 3.7        | 104 |
|          | A                                 | 348       | 10.6   | 31.6                    | 6300        | 2                                       | 33.0      | 15        | 13        | 119            | 0.3       | 334                 | 14          | 12           | 0.76       | 143       | 4.0        | 111 |
| 11       | B                                 | 402       | 12.4   | 37.6                    | 7700        | 0                                       | 20.4      | 42        | 23        | 207            | 0.7       | 473                 | 43          | 23           | 0.65       | 139       | 3.2        | 101 |
|          | D                                 | 375       | 11.7   | 35.4                    | 3600        | 0                                       | 19.4      | 81        | 68        | 269            | 0.7       | 483                 | 85          | 15           | 0.51       | 143       | 3.9        | 104 |
|          | D                                 | 383       | 11.8   | 35.7                    | 4100        | 4                                       | 33.1      | 25        | 33        | 265            | 0.4       | 411                 | 95          | 17           | 0.51       | 141       | 3.9        | 101 |
|          | A                                 | 378       | 11.7   | 35.5                    | 4200        | 2                                       | 33.9      | 29        | 28        | 237            | 0.5       | 407                 | 77          | 19           | 0.45       | 142       | 4.1        | 101 |

B: before therapy

D: during therapy

A: after therapy

F: follow up

## 文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 2) 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

- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 4) 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

## Clinical study on NM441

Yasutoshi Suzuki<sup>1)</sup>, Osamu Sekine<sup>1)</sup>, Katsuji Uno<sup>2)</sup>, Motohiro Yagi<sup>2)</sup> and Misako Hori<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

13-23 Okayama-cho, Suibara-machi, Kitakanbara-gun, Niigata 959-21, Japan

<sup>2)</sup>Pharmacy, Suibarago Hospital

The clinical efficacy and safety of NM441 were investigated in patients with internal medical infection, and the following results were obtained.

1) NM441 was administered to 7 patients with respiratory tract infection, 1 with cholecystitis and 3 with pyelonephritis twice a day at a dose of 100 or 200mg for 5~12days. Clinical efficacy was excellent in 6 cases and good in 5. In bacteriological efficacy, all 8 strains of 5 species of causative organisms, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa*, were eradicated.

2) No subjective or objective side effects were observed. As for abnormal changes in laboratory findings, 1 case of an increase of eosinophile and 1 case of an elevation of BUN were observed, but both of them were not severe.

From the above results, NM441 was considered to be a drug expected to be useful for the treatment of internal medical infections.