

呼吸器感染症における NM441 の使用経験

下方 薫¹⁾・一山 智¹⁾・酒井 秀造²⁾・野村 史郎²⁾・千田 一嘉²⁾
 山本 雅史³⁾・矢守 貞昭⁴⁾・柴垣 友久⁴⁾・佐藤 元彦⁴⁾・村手 孝直⁵⁾
 今泉 和良⁵⁾・高木 英志⁶⁾・稲垣由布子⁶⁾・百合草直子⁶⁾

¹⁾名古屋大学医学部第一内科*, ²⁾名古屋第一赤十字病院呼吸器科,

³⁾名古屋掖済会病院内科, ⁴⁾国立療養所中部病院呼吸器内科,

⁵⁾名鉄病院呼吸器科, ⁶⁾愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院内科

新規プロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬 NM441 を呼吸器感染症患者 23 名に投与し、22 例に対し臨床効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値の異常変動について検討した。

疾患の内訳は、急性気管支炎 3 例、細菌性肺炎 11 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症の感染時 2 例、肺気腫の二次感染 1 例、マイコプラズマ肺炎 1 例であった。

臨床効果は「著効」6 例、「有効」12 例、「やや有効」1 例、「無効」3 例で、有効率は 81.8%であった。

細菌学的効果は、5 例より *Haemophilus influenzae* 3 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株の計 5 株が分離され、すべて消失した。

副作用は、口腔内違和感 1 件、食欲低下 1 件、軟便 1 件、頭のふらつき 1 件の 4 件が 3 例にみられ、1 例は投与中止後、他の 2 例は投与中あるいは投与終了後に症状は消失した。臨床検査値の異常変動は 2 例に好酸球の増多、1 例に GOT の軽度上昇がみられ、追跡検査が行えた GOT 上昇例は投与終了後、正常値に復した。

以上のことより、NM441 は各種呼吸器感染症に対し有用な薬剤であることが示唆された。

Key words : NM441, 呼吸器感染症, 臨床的検討

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中のプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。その構造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吸収性を高めた新規な化合物である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広範囲のスペクトルを有する。特に緑膿菌その他グラム陰性菌による実験的マウス感染症に対して強い抗菌力を示す^{2~4)}。

今回我々は NM441 の呼吸器感染症における臨床的検討を行う機会を得たので成績を報告する。

対象は、平成 4 年 4 月から平成 5 年 7 月まで名古屋大学医学部第一内科および関連施設を受診し、本試験について説明の上同意の得られた外来 12 例、入院 8 例、外来受診後入院した 1 例および入院より外来に転じた 2 例の計 23 例の呼吸器感染症患者である。性別は男性 11 例、女性 12 例であり、年齢は 18~78 歳である。投与方法は 1 回 100mg, 200mg もしくは 300mg を 1 日 2 回または 3 回経口投与とし、投与期間は 3~15 日間であり、総投与量は 0.7~8.6g であった。

臨床効果は、自覚症状および検査所見の推移を指標として総合判断し、主治医が「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階および「判定不能」で判定した。

細菌学的効果は、起炎菌の消長をもとに、「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」で判定した。

NM441 投与中は自覚症状を十分観察するとともに、投与前後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査などを行い、安全性を検討した。

投与 23 例のうち、1 例(症例 9)は投与期間中 erythromycin を併用していたため効果判定、安全性の判定から除外した。

効果判定が可能であった 22 例の成績を Table 1 に、臨床検査値の推移を Table 2 に示す。「著効」6 例、「有効」12 例、「やや有効」1 例、「無効」3 例であり、有効率(「有効」以上)は 81.8%であった。疾患別の臨床効果を Table 3 に示す。急性気管支炎 3 例中「著効」2 例、「無効」1 例、肺炎 11 例中「著効」4 例、「有効」5 例、「やや有効」1 例、「無効」1 例で有効率 81.8%、慢性気管支炎 4 例中「有効」3 例、「無効」1 例、気管支拡張症の感染時 2 例中「有効」2 例、肺気腫の二次感染、マイコプラズマ肺炎は各 1 例とも「有効」であった。

細菌学的検討では、5 例より *Haemophilus influenzae*

Table 1. Clinical summary of NM441 treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Organism isolated		Effect		Side effects	Abnormal changes on laboratory findings
							before	after	clinical	bacteriological		
1	21 F	acute bronchitis —	mild	100×2	4	0.7	sputum (-) sputum (-)	excellent	unevaluable	—	—	
2	60 F	acute bronchitis —	mild	100×2	8	1.6	normal flora normal flora	poor	unevaluable	discomfort in the mouth diminished appetite	eosinophil (/mm ³) 498 → 564 → 1,089	
3	18 M	acute bronchitis —	mild	100×2	4	0.8	<i>H. influenzae</i> sputum (-)	excellent	eradicated	—	—	
4	39 F	pneumonia —	moderate	100×2	7	1.4	sputum (-) sputum (-)	excellent	unevaluable	—	—	
5	31 M	pneumonia —	moderate	100×2	7	1.4	normal flora sputum (-)	good	unevaluable	loose stool	—	
6	29 F	pneumonia —	moderate	200×2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> sputum (-)	excellent	eradicated	—	—	
7	56 M	pneumonia diabetes chronic hepatitis	mild	200×2	14	5.6	normal flora sputum (-)	fair	unevaluable	—	—	
8	42 M	pneumonia —	moderate	200×3	9	5.4	normal flora (-)	excellent	unevaluable	—	—	
9	52 F	pneumonia bronchiectasis	moderate	300×2	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> not done	unevaluable	unevaluable	EM used simultaneously	EM used simultaneously	
10	45 F	pneumonia —	mild	300×2	14	8.4	normal flora not done	good	unevaluable	—	—	
11	61 M	pneumonia —	mild	200×1 300×2	1 14	8.6	<i>S. pneumoniae</i> normal flora	good	eradicated	—	—	
12	68 F	pneumonia bronchiectasis	moderate	200×2	14	5.6	normal flora not done	excellent	unevaluable	dizziness	—	
13	68 M	pneumonia —	mild	200×2	14	5.6	normal flora normal flora	good	unevaluable	—	—	
14	61 M	pneumonia —	moderate	200×3	12	7.0	sputum (-) sputum (-)	good	unevaluable	—	—	
15	68 F	pneumonia diabetes hypertension	moderate	200×2	3	1.2	not done not done	poor	unevaluable	—	—	
16	64 M	chronic bronchitis —	moderate	200×2	14	5.6	<i>H. influenzae</i> normal flora	good	eradicated	—	GOT ↑ 26 → 34 → 59 → 35	
17	78 M	chronic bronchitis pulmonary emphysema	severe	200×2	4	1.6	normal flora <i>S. maltophilia</i>	poor	unevaluable	—	—	
18	57 M	chronic bronchitis chronic hepatitis	mild	200×2	14	5.6	normal flora not done	good	unevaluable	—	eosinophil (%) 3.8 → 5.2 → 10.0	
19	69 F	chronic bronchitis —	mild	100×2	7	1.4	normal flora not done	good	unevaluable	—	—	

EM: erythromycin

Table 1. Continued

Case no.	Age Sex	Diagnosis		Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Organism isolated		Effect		Side effects	Abnormal changes on laboratory findings
		Underlying disease						before	after	clinical	bacteriological		
20	62 F	bronchiectasis + RTI bronchial asthma		mild	200 × 2	7	2.8	normal flora not done	good	unevaluable	—	—	
21	67 F	bronchiectasis + RTI iron deficiency anemia (rheumatoid arthritis)		mild	200 × 1 300 × 2	1 14	8.6	normal flora normal flora	good	unevaluable	—	—	
22	76 M	pulmonary emphysema + RTI gastric ulcer		moderate	200 × 2	14	5.6	<i>S. pneumoniae</i> normal flora	good	eradicated	—	—	
23	70 F	mycoplasma pneumonia —		moderate	300 × 2	9	5.4	not done sputum (—)	good	unevaluable	—	—	

RTI: respiratory tract infection

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) NM441 therapy

Case No.	Age Sex		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	21 F	B	446	13.4	5,800	1	15.1	15	9	2.6 [†]	6.2	0.8	1.8	16
		A	422	12.7	4,400	2	18.6	18	9	NT [†]	9.7	0.8	0.2	18
2	60 F	B	395	12.0	8,300	6	38.0	16	11	6.8 [†]	8.2	0.6	2.6	71
		A	368	11.6	12,100	9	40.7	20	14	6.4 [†]	9.6	0.7	3.3	86
3	18 M	B	508	15.5	9,600	0	28.2	17	14	5.2 [†]	19.0	0.9	2.3	NT
		A	539	16.5	7,300	4	33.7	15	11	4.9 [†]	18.2	1.1	0.1	NT
4	39 F	B	370	11.4	15,800	0	58.4	19	18	143	17	0.9	11.5	129
		A	394	11.6	7,800	1	55.5	25	18	160	18	0.9	1.0	102
5	31 M	B	502	15.4	5,500	0	20.2	36	18	137	12	1.0	8.4	20
		A	501	15.9	7,600	3	38.7	40	33	153	10	0.9	0.4	15*
6	29 F	B	440	13.5	9,800	4	27.7	16	16	4.6 [†]	4.9	0.7	10.6	80
		A	465	14.3	6,400	7	40.3	29	42	4.3 [†]	10.0	0.7	0.1	51
7	56 M	B	460	14.1	10,600	0	30.0	30	61	106	13	0.9	5.9	NT
		A	495	15.1	6,900	4	26.9	22	42	83	18	0.9	<0.3	NT
8	42 M	B	445	13.5	10,800	3	32.1	35	77	165	15	0.8	7.7	89*
		A	455	13.7	7,000	6	41.3	35	66	154	14	0.8	<0.3	12
9**	52 F	B	441	13.2	17,600	0	20.7	32	28	173	6	0.6	14.3	97*
		A	424	12.7	4,800	1	32.8	28	27	199	11	0.6	<0.3	32
10	45 F	B	433	12.9	6,100	8	30.9	16	9	147	10.8	0.6	15.3	NT
		A	422	12.2	7,000	2	34.7	13	8	135	15.1	0.7	0.3	NT
11	61 M	B	418	13.8	4,700	5	23.4	10	6	119	15.6	0.7	0.1	48
		A	425	13.9	3,100	4	15.4	12	8	92	13.7	0.8	0.1	21
12	68 F	B	502	15.0	17,800	0	27.5	26	6	168	12.1	0.9	18.1	38
		A	412	12.3	5,700	4	59.0	26	9	143	16.0	0.9	0.1	55
13	68 M	B	390	12.4	12,900	0	12.3	20	9	110	26.4	1.1	12.2	34
		A	399	13.1	4,900	3	39.9	25	21	141	17.3	0.9	0.1	25
14	61 M	B	460	14.2	11,600	1	26.0	28	17	107	23	1.4	20.4	75
		A	446	13.5	6,700	1	51.0	20	9	96	18	1.2	1.8	57
15	68 F	B	481	13.9	14,200	2	30.1	36	30	315	17	1.1	4.9	NT
		A	430	13.1	16,000	0	27.8	44	35	277	15	1.1	13.2	NT
16	64 M	B	380	13.0	11,900	1	39.3	26	33	8.1 [†]	10.5	0.8	10.0	50
		A	370	12.4	5,400	3	36.8	59 (35)**	29	6.4 [†]	13.9	1.0	0.1	17
17	78 M	B	509	15.3	5,200	0	10.9	15	11	270	22	0.9	5.6	21
		A*	459	13.9	5,200	0	10.5	14	9	239	16	0.7	7.5	NT
18	57 M	B	482	14.7	8,500	3.8	19.3	40	59	112	11	0.9	2.1	21
		A	470	14.3	7,300	10.0	26.4	53	58	114	13	1.0	0.5	52*

†: King-Armstrong unit *: during therapy NT: not tested

** : erythromycin used simultaneously **: follow up

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) NM441 therapy

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
19	69	B	426	13.1	8,400	1.5	25.9	16	13	81	18	0.7	1.5	46
	F	A	388	12.1	8,000	1.8	27.6	19	14	64	15	0.6	0.0	34.5
20	62	B	494	14.5	10,300	1	32.5	37	45	5.2 [†]	11.9	0.8	1.7	NT
	F	A	502	14.9	13,400	3	36.5	28	45	5.2 [†]	14.8	0.9	0.1	NT
21	67	B	267	6.1	5,400	0	33.9	14	7	186	30.1	1.1	13.6	150
	F	A	295	6.4	7,900	0	52.8	29	15	244	30.0	1.3	8.7	168
22	76	B	374	12.6	11,600	0	27.2	25	15	143	27.3	1.0	20.9	124
	M	A	336	11.1	4,800	5	26.1	13	2	115	13.4	0.9	4.4	103
23	70	B	425	12.4	9,500	4	20.0	18	17	185	15	0.7	6.7	NT
	F	A	405	11.8	5,900	1	32.2	15	32	265	18	0.5	(-)	NT

†: King-Armstrong unit

*: during therapy

NT: not tested

††: erythromycin used simultaneously

**: follow up

Table 3. Clinical efficacy of NM441 treatment

Diagnosis	Clinical effect				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	2			1	2/3
Pneumonia	4	5	1	1	9/11 (81.8)
Chronic bronchitis		3		1	3/4
Bronchiectasis		2			2/2
Pulmonary emphysema		1			1/1
Mycoplasma pneumoniae		1			1/1
Total	6	12	1	3	18/22 (81.8)

* excellent + good / total no. of cases

3株, *Streptococcus pneumoniae* 2株の計5株が分離され、すべて消失した。

副作用は3例(症例2, 5, 12)に、4件発現した。症例2は中等度の口腔内違和感と食欲低下を投与3日後に発現したが、8日間投薬し中止した。中止後2日後に症状は消失した。症例5は軽度の軟便が投与1日後に発現し、軟便に対する処置は特に行わずに投与は継続でき、投与終了2日後に症状は消失した。症例12は軽度の頭のふらつきが投与6日後に発現し、ふらつきに対する処置は特に行わず、投与中10日後に消失した。今回の我々の検討では副作用は13.6%(3/22)とやや高い発現率であったが、NM441の全国集計によれば副作用の発現率は3.5%(71/2024)⁵⁾であり、ofloxacin 3.5%(99/2856)⁶⁾、ciprofloxacin 3.0%(77/2575)⁷⁾、tosufloxacin 2.9%(88/3010)⁸⁾と比較して、同程度であった。

臨床検査値の異常変動は2例(症例2, 18)に好酸球の増多が、1例(症例16)にGOTの上昇が認められた。追跡検査が行えた症例16では投与終了後正常値に復した。

以上の成績より、NM441は各種呼吸器感染症に対し高い有効率を示し、安全で有用性のある薬剤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) Yoshida T, Mitsunashi S: Antibacterial activity of NM394 the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents 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
- 5) 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
- 6) 由良二郎, 勝正孝, 斎藤 篤: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1982
- 7) 高瀬善次郎, 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。BAY o 9867, 岡山, 1984
- 8) 國井乙彦, 島田 馨: 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987

Clinical study of NM441 in respiratory tract infection

Kaoru Shimokata¹⁾, Satoshi Ichiyama¹⁾, Shuzo Sakai²⁾, Fumio Nomura²⁾, Kazuyoshi Senda²⁾, Masashi Yamamoto³⁾, Sadaaki Yamori⁴⁾, Tomohisa Shibagaki⁴⁾, Motohiko Sato⁴⁾, Takanao Murate⁵⁾, Kazuyoshi Imaizumi⁵⁾, Eishi Takagi⁶⁾, Yuko Inagaki⁶⁾ and Naoko Yurikusa⁶⁾

¹⁾The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466, Japan

²⁾Division of Respiratory Disease, Nagoya First Red Cross Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

⁴⁾Division of Respiratory Disease, Chubu National Hospital

⁵⁾Division of Respiratory Disease, Meitetsu Hospital

⁶⁾Department of Internal Medicine, Anjo Kousei Hospital

NM441, a new prodrug type of quinolone antibiotic, was administered to 23 patients with respiratory tract infection, and its clinical efficacy, bacteriological efficacy, side effects and abnormal changes in laboratory findings were investigated in 22 cases.

Twenty-two patients were studied and consisted of 3 cases of acute bronchitis, 11 of bacterial pneumonia, 4 of chronic bronchitis, 2 of bronchiectasis, 1 of secondary infection of pulmonary emphysema and 1 of mycoplasma pneumonia.

Clinical efficacy was evaluated as excellent in 6 cases, good in 12, fair in 1 and poor in 3, and the efficacy rate was 81.8%.

In bacteriological efficacy, a total of 5 strains, 3 of *Haemophilus influenzae* and 2 of *Streptococcus pneumoniae*, were isolated from 5 patients, and all of them were eradicated.

Side effects were observed in 3 cases; 1 of discomfort in the mouth and diminished appetite, 1 of loose stool and 1 of dizziness. Abnormal changes in laboratory findings were observed in 3 cases; 2 of increase of eosinophil and 1 of mild elevation of GOT.

We propose that NM441 is a useful drug for respiratory tract infections.