

## 呼吸器感染症に対する NM441 の臨床検討

久世 文幸<sup>1)</sup>・鈴木 克洋<sup>1)</sup>・倉澤 卓也<sup>2)</sup>・梅田 文一<sup>3)</sup>・坂東 憲司<sup>4)</sup>  
望月 吉郎<sup>5)</sup>・中原 保治<sup>5)</sup>・河村 哲治<sup>5)</sup>・露口 一成<sup>5)</sup>・角田亜希子<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>京都大学胸部疾患研究所第一内科\*, <sup>2)</sup>国立療養所南京都病院呼吸器科,

<sup>3)</sup>神戸市立中央市民病院呼吸器内科, <sup>4)</sup>済生会中津病院呼吸器内科, <sup>5)</sup>国立姫路病院内科

NM441 を急性あるいは慢性の呼吸器感染症 15 例(急性気管支炎 2 例, 肺炎 9 例, 慢性気管支炎 2 例, 中葉症候群の気道感染 1 例, 陳旧性肺結核+感染 1 例)に対して 1 回 100mg または 200mg, 1 日 2 回経口投与し, その臨床効果, 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。臨床効果は 15 例中 14 例で判定が可能であり, 「著効」 4 例, 「有効」 9 例, 「無効」 1 例, 「判定不能」 1 例で, 有効率(「著効」+「有効」)は 92.9% (13/14) であった。

細菌学的効果は 4 例より *Haemophilus influenzae* 3 株, *Burkholderia cepacia* 1 株の計 4 株が分離され, *H. influenzae* はすべて消失したが, *B. cepacia* は菌数の減少にとどまり, 4 株中 3 株の消失であった。

副作用は恶心・嘔吐が 1 例にみられ, 臨床検査値異常変動は BUN の上昇・直接クームス試験の陽性化が 1 例に認められたが, 特に問題となるものはなかった。

以上のことから, 本剤は中等症以下の急性および慢性の呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると思われた。

**Key words:** NM441, 呼吸器感染症

NM441 は日本新薬株式会社および明治製薬株式会社で共同開発中のプロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬で, 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, 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た新規な化合物である。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され, 速やかにオキソジオキソレ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と強い抗菌力を有し, 特に綠膿菌, その他グラム陰性菌などの実験的マウス感染症に対して強い抗菌力を示す<sup>1~3)</sup>。血中半減期は約 8 時間と長く, また連続投与による蓄積性は認められなかった。各組織への移行が良好で, 48 時間までの尿中排泄率は約 38%, また 400mg 単回投与時の 48 時間までの糞中排泄率は約 53% であった<sup>4)</sup>。

今回, 私どもは 15 例の各種呼吸器疾患患者に本剤を投与する機会を得たので, その成績を報告する。

平成 5 年 4 月から平成 5 年 8 までの期間に京都大学胸部疾患研究所第一内科およびその関連施設を受診し, 予め治験参加について同意の得られた, 28 歳から 78 歳までの呼吸器感染症患者 15 例(男性 8 例, 女性 7 例)を対象に本剤を投与した(Table 1)。細菌性呼吸器感染症の診断は, 発熱, 咳痰, 咳嗽, 胸部ラ音などの自他覚所見, 白血球数, CRP, 赤沈などの検査値, 胸部レントゲン所見, 咳痰の細菌学的検査成績, 患者の基礎疾患や全

身状態を総合的に判断して行った。

対象となった感染症は, 急性気管支炎 2 例, 肺炎 9 例, 慢性気管支炎 2 例, 中葉症候群の気道感染 1 例, 陳旧性肺結核+感染 1 例であった。投与方法は 1 日 200mg 分 2 投与が 3 例, 1 日 400mg 分 2 投与が 12 例であり, 投与期間は 2 ~ 14 日間, 総投与量は 0.6 ~ 5.6g であった。

臨床効果は感染症の重症度, 自他覚所見の改善度および改善までの日数, 胸部 X 線所見や臨床検査値の推移等に基づいて, 「著効」(excellent), 「有効」(good), 「やや有効」(fair), 「無効」(poor) の 4 段階および「判定不能」(unknown) で判定した。

細菌学的効果は, 起炎菌の消長をもとに, 「消失」(eradicated), 「減少または部分消失」(decreased), 「菌交代」(replaced), 「不变」(unchanged) の 4 段階および「判定不能」で判定した。

臨床効果は, 「判定不能」の 1 例を除き 14 例で判定した。臨床効果の判定を除外した 1 例(症例 4)は投与開始 1 日後に恶心・嘔吐が出現し, 患者が自発的に服薬を中止したため, NM441 が 3 回しか服薬されなかつた症例である。急性気管支炎で「有効」2 例, 肺炎で「著効」3 例, 「有効」4 例, 「無効」1 例, 慢性気管支炎で「著効」1 例, 「有効」1 例, 中葉症候群の気道感染で「有効」1 例, 陳旧性肺結核+感染で「有効」1 例であり, 全体では「著効」4 例, 「有効」9 例, 「無効」1 例の 14 例中 13 例が「有効」以上で, 有効率(「著効」+「有効」)は

Table 1. Clinical Summary of NM441 Treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism Before After		Effect		Side effects
							Bacteriological	Clinical			
1	28 M	acute bronchitis —	mild	200×2	7	2.8	normal flora sputum (-)	unknown	good	—	
2	72 F	acute bronchitis pulmonary fibrosis	mild	100×2	8	1.6	sputum (-) sputum (-)	unknown	good	—	
3	61 F	pneumonia —	mild	200×2	7	2.8	normal flora normal flora	unknown	good	—	
4	65 M	pneumonia —	mild	200×2	2	0.6	normal flora not done	unknown	unknown	nausea, vomiting	
5	56 F	pneumonia —	mild	200×2	8	3.2	normal flora not done	unknown	good	—	
6	33 M	pneumonia —	mild	200×2	8	3.2	normal flora sputum (-)	unknown	good	—	
7	49 F	pneumonia —	moderate	100×2	10	2.0	not done sputum (-)	unknown	excellent	—	
8	52 M	pneumonia —	mild	200×2	10	4.0	normal flora sputum (-)	unknown	excellent	—	
9	60 M	pneumonia —	moderate	200×2	12	4.8	<i>H. influenzae</i> sputum (-)	eradicated	good	—	
10	67 M	pneumonia emphysema	moderate	200×2	7	2.8	not done normal flora	unknown	poor	—	
11	64 F	pneumonia middle lobe syndrome hypertension	moderate	200×2	14	5.6	<i>H. influenzae</i> sputum (-)	eradicated	excellent	—	
12	58 M	chronic bronchitis —	mild	200×2	7	2.8	normal flora sputum (-)	unknown	good	—	
13	72 M	chronic bronchitis —	mild	200×2	7	2.8	<i>H. influenzae</i> normal flora	eradicated	excellent	—	
14	38 F	middle lobe syndrome —	mild	200×2	14	5.6	<i>B. cepacia</i> <i>B. cepacia</i>	decreased	good	—	
15	78 F	old pulmonary tuberculosis + infection cor pulmonale, gastric ulcer, cholelithiasis	mild	100×2	14	2.8	normal flora normal flora	unknown	good	BUN ↑ direct Coombs' test	

92.9%であった。

喀痰細菌検査では、*Haemophilus influenzae* 3 株（症例 9, 11, 13, MIC は 3 株とも 0.05 μg/ml）と *Burkholderia cepacia* 1 株（症例 14, MIC は測定せず）が検出された。薬剤投与後 *H. influenzae* 3 株はすべて消失したが、*B. cepacia* 1 株は菌数の減少にとどまった。*B. cepacia* の分離された症例 14 は、中葉舌区症候群に二次感染をきたした 38 歳の女性例である。若年時より肺炎を繰り返し、7 年前に他院で気管支拡張症と診断されている。咳嗽、膿性痰を主訴に来院し、喀痰中より *B. cepacia* (++) が分離された。薬剤投与後菌量の減少とともに咳嗽、膿性痰も改善したこと、投与前の菌量が多くかつ他の細菌が検出されなかったことから起炎菌と推定した。

本剤の投与と関連があると思われる副作用が 1 例（症例 4）に認められた。投与開始 1 日後に恶心が出現し、

投与開始 2 日後も恶心が持続して嘔吐したため、患者が自発的に中止した。アルサルミン投与を行って投与中止 2 日後には消失したため、「多分関係あり」と判定した。本剤投与前後の臨床検査値の推移を Table 2 に示した。本剤投与に関連があると思われる異常変動として、BUN 上昇・直接クームス試験陽性化 1 例（症例 15）を認めた。BUN および直接クームス試験は投与終了直後に異常値を認めたが、投与終了 11 日後の検査では BUN は改善傾向を認め、またクームス試験は正常化していた。なお、これらに関連する症状は特に認めなかった。

NM441 はプロドラック型キノロン系合成抗菌薬であり、その抗菌活性本体である 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抗菌スペクトルを有し、気道感染症から分離されることの多い *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*

Table 2. Laboratory findings before and after NM441 treatment

Case no.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm $^3$ )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	ALP (IU/l)	LDH (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR (mm/h)	Direct Coombs'	CRP (mg/dl)
1	B	467	14.3	40.9	5400	23.8	1.0	16	13	104	331	15.4	0.94	2.0	N.D.	(-)
	A	490	14.9	44.7	5900	25.2	1.0	17	12	102	338	14.1	1.00	2.0	N.D.	(-)
2	B	451	14.0	41.0	13800	24.1	4.0	90	69	189	386	18.0	0.80	N.D.	N.D.	1.03
	A	430	13.4	39.4	7900	26.3	9.0	72	49	180	381	15.0	0.70	N.D.	N.D.	0.31
3	B	434	13.5	40.5	7000	29.7	2.0	20	26	78	377	14.0	0.70	15.0	N.D.	N.D.
	A	466	13.4	39.5	14000	14.0	2.0	27	32	89	429	17.0	0.80	7.0	N.D.	N.D.
4	B	453	14.9	43.6	11800	43.2	0.0	19	14	241	361	16.0	0.90	76.0	N.D.	0.9
	A	433	14.0	41.7	10100	42.1	1.0	16	11	223	296	16.0	0.80	N.D.	N.D.	1.4
5	B	398	10.4	33.1	10900	22.3	5.0	60	26	615	372	7.0	0.70	N.D.	N.D.	8.1
	A	387	10.0	32.3	5100	19.2	7.0	39	19	N.D.	267	6.0	0.60	N.D.	N.D.	0.4
6	B	543	16.2	47.7	7400	24.0	2.0	20	19	N.D.	279	14.0	0.80	9.0	N.D.	0.3
	A	520	15.8	45.1	5900	28.2	1.0	21	22	N.D.	264	16.0	0.90	2.0	N.D.	0.1
7	B	423	12.9	38.7	9800	23.0	0.0	15	8	102	324	15.0	0.70	N.D.	N.D.	1.36
	A	436	13.4	39.6	7600	30.3	0.0	14	8	108	306	16.0	0.70	59.0	N.D.	<0.25
8	B	485	15.0	45.8	7400	31.1	0.0	23	23	82	325	19.0	1.20	73.0	N.D.	7.8
	A	471	14.3	43.7	7800	36.1	1.0*	14*	13*	75*	315*	18.0*	1.30*	87.0	N.D.	0.79
9	B	351	12.5	34.2	11600	41.5	0.0	35	32	289	353	20.0	0.90	132.0	-*	13.59
	A	386*	12.3*	36.4*	7100*	36.4*	4.0*	25*	29*	170*	273*	19.0*	0.90*	35.0*	-*	<0.25*
10	B	439	13.0	37.6	7700	33.4	2.0	16	8	156	216	19.0	0.80	70.0	N.D.	5.08
	A	472	13.8	39.6	7900	35.9	2.0	19	14	170	238	16.0	0.70	47.0	N.D.	3.62
11	B	435	12.6	37.2	11500	54.1	2.0	20	32	350	289	14.0	0.80	128.0	N.D.	8.83
	A	442	12.5	37.2	8800	28.7	4.0	20	9	246	225	15.0	0.70	N.D.	N.D.	0.92
12	B	412	13.4	38.6	4400	18.1	1.0	17	15	102	364	21.3	0.94	21.0	N.D.	0.9
	A	406	13.2	38.5	5100	24.3	3.0	19	16	92	333	14.6	0.97	19.0	N.D.	0.2
13	B	411	13.4	38.5	9300	40.3	2.0	26	17	197	399	25.0	0.90	40.0	N.D.	4.6
	A	403	13.1	38.4	6200	46.0	2.0	24	11	172	423	22.0	0.90	N.D.	N.D.	0.38
14	B	425	13.2	39.3	5900	24.3	4.0	15	11	72	200	18.0	0.70	15.0	N.D.	0
	A	430	12.8	40.4	6100	24.4	0.0	16	9	82	200	18.0	0.80	10.0*	N.D.	0.3
15	B	404	9.7	32.1	3700	17.2	0.0	18	13	8.8†	315	16.2	0.80	11.0	-*	2.63
	A	499	11.7	38.4	6900	23.6	0.0	23	14	12.5†	393	27.5 (26.8)**	0.70	16.0	+	(-)**

B: before A: after, \*during therapy, \*\*follow up, † King-Armstrong unit, N.D.: not done

などに対して優れた抗菌力を有している。また、NM441は吸収も速やかで、喀痰へも良好に移行する<sup>4)</sup>。

今回、軽症および中等症の呼吸器感染症15例を対象に、本剤1日200mgまたは400mgを分2投与した際の臨床効果を検討した結果、臨床効果の判定可能であった14例で、有効率92.9%と良好な成績であった。細菌学的効果を検討した結果、4株中3株が消失した。副作用が1例、臨床検査値異常変動が1例認められたが、どちらも重篤なものではなく、安全性にも問題はないと考えられた。

以上の成績より、NM441は軽症・中等症の呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であると思われた。

## 文 献

- Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394 the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 名出頼男, 副島林造: 第42回日本化学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994

## Clinical study on NM441 against respiratory tract infection

Fumiuki Kuze<sup>1)</sup>, Katsuhiro Suzuki<sup>1)</sup>, Takuya Kurasawa<sup>2)</sup>, Bunichi Umeda<sup>3)</sup>, Kenji Bando<sup>4)</sup>, Yoshiro Mochizuki<sup>5)</sup>, Yasuji Nakahara<sup>5)</sup>, Tetsuji Kawamura<sup>5)</sup>, Kazunari Tsuyuguchi<sup>5)</sup> and Akiko Tsunoda<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>The First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University  
53 Shogoin-kawaramachi, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan

<sup>2)</sup>Division of Respiratory Disease, Minami Kyoto Hospital

<sup>3)</sup>Division of Respiratory Disease, Kobe Municipal Hospital

<sup>4)</sup>Division of Respiratory Disease, Saiseikai Nakatsu Hospital

<sup>5)</sup>Department of Internal Medicine, National Himeji Hospital

NM441 was orally administered to 15 patients with acute or chronic respiratory infections (2 cases with acute bronchitis, 9 with pneumonia, 2 with chronic bronchitis, 1 with middle lobe syndrome with infection and 1 with old pulmonary tuberculosis with infection) at a dose of 100 or 200mg twice a day, and its clinical efficacy, bacteriological efficacy, side effects and abnormal laboratory findings were investigated.

The clinical efficacy was excellent in 4 cases, good in 9, poor in 1 and unknown in 1, with the efficacy rate of 92.9%.

In the bacteriological efficacy, a total of 4 strains, 3 strains of *Haemophilus influenzae* and 1 of *Burkholderia cepacia* were isolated from 4 patients. All of *H. influenzae* were eradicated and *B. cepacia* was decreased.

Though nausea・vomiting was observed in 1 patient as a side effect and an elevation of BUN・Coombs' test positive was observed in 1 as an abnormal laboratory finding, both of them were not particularly problematic.

From the above results, NM441 was considered as a useful drug for the treatment of mild or moderate respiratory tract infections.