

呼吸器感染症に対する NM441 の臨床的検討

小橋 吉博・松島 敏春・富澤 貞夫・田野 吉彦
 田辺 潤・木村 丹・寒川 昌信・安達 倫文
 中村 淳一・矢野 達俊・米山 浩英・谷口 真
 川崎医科大学附属川崎病院内科(II)*

呼吸器感染症 7 例（肺炎 5 例，急性気管支炎 1 例，気管支喘息に伴う二次感染 1 例）を対象とし，経口用キノロン系合成抗菌薬 NM441 を使用し，その有効性および安全性を検討した。症状，検査所見，X線像の改善度からみた臨床効果は「有効」6 例，「無効」1 例で，7 例中 6 例が「有効」であった。副作用は 1 例も認められなかったが，臨床検査値の異常変動としては 1 例で LAP 上昇がみられた。

Key words : NM441, respiratory infection, clinical efficacy

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された経口用キノロン系合成抗菌薬である NM441 は，経口投与後小腸上部から吸収され，生体内では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 として抗菌活性を示すプロドラッグである¹⁾。本剤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，その安全性にも優れていることが，臨床第 I 相，前期第 II 相試験までで確認されていた。そこで私どもは，NM441 を呼吸器感染症に使用し，その有効性，安全性，有用性を検討したいと考えた。

対象とした症例は，平成 5 年 1 月から平成 5 年 8 月までの期間に当科に入院した呼吸器感染症患者のうち，本剤の臨床効果が期待でき，本試験参加の同意が文書で得られた 7 例である。年齢は 16～79 歳，平均 55.1 歳で，男性 4 例，女性 3 例で，感染症の内訳は肺炎 5 例，急性気管支炎 1 例，気管支喘息の二次感染 1 例であった。NM441 の投与量は 1 回 100mg，1 日 2 回投与が 1 例，1 回 200mg，1 日 2 回投与が 5 例，1 回 200mg，1 日 3 回投与が 1 例で，1 日 2 回投与例では朝，夕食後に，1 日 3 回投与例では朝，昼，夕食後に経口投与した。投与期間は 7～14 日間，平均 10.6 日間，総投与量は 2.8～5.6 g，平均 4.0g であった。

臨床効果の判定は，既に私どもが発表し，使用してきている方法²⁾に従い，安全性に関しては日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告³⁾に従って行った。

NM441 投与症例についての概要は Table 1 に示した。

その結果，症例 1 から 5 までの肺炎患者における臨床効果は，その判定根拠を Table 1 に示したごとく，症例 1 では解熱，咳嗽の改善，膿性痰の消失，白血球数の正常化，CRP 亢進の改善に加え，右上肺野の浸潤影の改善も認められたため「有効」と判定した。症例 2 では解熱，

白血球数の正常化，CRP 亢進の改善に加え，左下肺野の浸潤影の改善がみられたため「有効」と判定した。症例 3 は咳嗽の消失，白血球数の正常化，CRP 亢進の改善に加え，両側下肺野の浸潤影の改善がみられたため「有効」と判定した。症例 4 は解熱，咳嗽の消失，膿性痰の改善，白血球数の正常化，CRP 亢進の改善，両側にわたる浸潤影の改善がみられたため「有効」と判定した。症例 5 は投与前マイコプラズマ CF 抗体価が 32 倍と有意に上昇しているためマイコプラズマ肺炎と診断した。本症例は解熱，咳嗽の消失，CRP 亢進の改善，左下肺野の浸潤影の改善がみられたため「有効」と判定した。

急性気管支炎の 1 例（症例 6）は，膿性痰の消失，白血球数の正常化，CRP 亢進の改善がみられたため「有効」，気管支喘息に伴う二次感染の 1 例（症例 7）は，解熱はみられたものの投与中咳嗽，胸部ラ音に変化がなく，白血球数も投薬終了時まで改善しなかったため「無効」と判定した。

喀痰培養は全例で施行されたが，有意な菌が分離されたのは症例 2 の 1 例のみで，他は常在菌のみであった。症例 2 では，*Staphylococcus aureus* 1 株が検出されたが，治療中に菌交代現象を起こし，治療開始 3 日後から *Pseudomonas aeruginosa* が検出されるようになった。

副作用に関しては，全例で随伴症状が認められなかった。また，各症例の NM441 使用前後の臨床検査値を Table 2 に示したが，症例 5 で LAP が投与前 38 IU/l と正常域であったのが，投与終了時 129 IU/l と上昇しており，その後の追跡調査は施行できなかったものの，治療薬に「関係あるかもしれない」と判定した。

グラム陽性菌，グラム陰性菌に対して幅広い抗菌域と強い抗菌力を有しており⁴⁾，安全性も優れているとされる新しい経口用キノロン系合成抗菌薬 NM441 を臨床後期第 II 相試験として GCP⁵⁾ に則り，7 例の呼吸器感染症に使用した。

Table 1. Clinical and bacteriological efficacy of patients with respiratory tract infection treated with NM441

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Grade of infection	Dosage		BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Manifestation and chest X-P	Isolated organism	Efficacy		Side effects Laboratory abnormalities
				single dose (g) times × days	total dose (g)						clinical	bacterio- logical	
1	71 M	Pneumonia	moderate	0.2	4.2	38.4	20,100	≥11	Cough # → + Sputum # → - Rales # → + X-P shadow + → -	normal flora ↓ sputum (-)	good	unknown	-
		Diffuse panbronchiolitis		2 × 11		36.4	5,600	2.4					-
2	71 F	Pneumonia	mild	0.2	5.6	37.5	11,500	7.7	Cough + → + Sputum # → # Rales + → - X-P shadow + → -	<i>S. aureus</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	good	replaced	-
		Sarcoidosis		2 × 14		36.2	7,700	0.77					-
3	79 M	Pneumonia	mild	0.1	2.8	36.4	9,000	8.03	Cough # → - Sputum + → + X-P shadow + → -	normal flora ↓ sputum (-)	good	unknown	-
		Middle lobe syndrome		2 × 14		37.6	3,900	0.12					-
4	48 F	Pneumonia	moderate	0.2	5.6	39.6	19,000	≥16.0	Cough + → - Sputum # → + Rales + → - X-P shadow + → -	normal flora ↓ normal flora	good	unknown	-
		-		2 × 14		35.8	5,400	0.56					-
5	46 F	Mycoplasma pneumonia	mild	0.2	2.8	38.6	5,300	0.83	Cough + → - Sputum # → # X-P shadow + → ±	normal flora ↓ normal flora	good	unknown	-
		Bronchiectasis		2 × 7		36.6	6,100	0.13					LAP ↑
6	55 M	Acute bronchitis	mild	0.2	2.8	36.6	13,400	2.75	Cough + → + Sputum + → -	normal flora ↓ sputum (-)	good	unknown	-
		Cerebral infarction		2 × 7		36.5	4,600	0.17					-
7	16 M	Asthma secondary infection	moderate	0.2	4.2	38.6	13,400	N.D.	Cough + → + Sputum # → + Rales + → +	normal flora ↓ normal flora	poor	unknown	-
		Fatty liver		3 × 7		36.8	12,300	0.56					-

BT: body temperature N.D.: not done

Table 2. Laboratory findings of patients treated with NM441

Case no.	RBC (×10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	LAP (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B 437	12.5	37.5	20,100	0	40.8	37	31	81	349	20	0.5
	A 460	12.6	40.2	5,600	2.3	50.8	19	15	53	179	14	0.6
2	B 433	13.1	40.4	11,500	1.7	30.4	18	9	47	239	11	0.4
	A 446	13.2	41.0	7,700	1.9	37.3	33	23	46	217	14	0.5
3	B 387	11.6	34.8	9,000	1.0	26.3	21	17	46	189	23	0.7
	A 380	11.3	34.3	3,900	1.3	32.0	33	27	49	164	23	0.8
4	B 438	12.5	38.7	19,000	0	37.7	37	67	85	347	11	0.5
	A 436	12.3	39.2	5,400	4.2	41.9	22	24	48	204	9	0.5
5	B 390	11.4	35.0	5,300	2.0	21.3	15	15	38	126	9	0.5
	A 427	12.2	38.1	6,100	3.4	26.8	17	16	129	129	9	0.4
6	B 416	13.6	41.2	13,400	0.8	28.6	16	21	53	185	17	0.9
	A 432	14.1	42.9	4,600	0.9	24.6	15	15	48	157	15	1.0
7	B 493	14.6	45.7	13,400	4.0	32.4	30	31	57	221	12	0.7
	A 565	16.4	50.3	12,300	4.0	20.6	24	37	61	191	7	0.5

B: before treatment A: after treatment

その結果、7 症例全例について臨床効果判定が可能であり、「有効」6 例、「無効」1 例であった。NM441 の全国集計⁶⁾によると内科領域で検討された呼吸器感染症において「著効」, 「有効」を合わせた有効率は 85.2% (403/473) と高く、私どもの症例での有効率とほぼ同じ結果であった。安全性においても、私どもの 7 症例では随伴症状は全例で認められず、臨床検査値の異常変動は 1 例で LAP 上昇を呈したのみであったことから、安全性においても特別な問題はないものと思われた。

呼吸器感染症に対する NM441 の臨床効果は優れており、今後さらに検討していく価値のある薬剤と考えられる。

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) 松島敏春, 他: Cefdinir に関する臨床的検討. Chemotherapy 37(S-2): 525~535, 1989
- 3) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 4) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 5) 日本製薬工業協会: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) 及び GCP マニュアル. 1990
- 6) 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

Clinical evaluation of NM441 in respiratory infections

Yoshihiro Kobashi, Toshiharu Matsushima, Sadao Tomizawa, Yoshihiko Tano,
Jun Tanabe, Makoto Kimura, Masanobu Samukawa, Michifumi Adachi,
Junichi Nakamura, Tatsutoshi Yano, Hirohide Yoneyama, and Makoto Taniguchi
Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy and safety of NM441, a new oral quinolone antimicrobial agent, were studied in 7 patients with respiratory infections. NM441 was administered in daily doses of 200mg, 400mg or 600mg for an average of 10.6 days. The clinical efficacy in 7 patients with respiratory infections was good in 6 patients and poor in 1. One strain of the causative bacteria, *Staphylococcus aureus*, was replaced by *Pseudomonas aeruginosa*. As for side effects, no patients were noted but a slight elevation of LAP was observed in 1 patient.