

NM441の尿路感染症に対する臨床的検討

鈴木 恵三¹⁾・堀場 優樹^{1)*}・石川 清仁¹⁾・名出 頼男²⁾・星長 清隆²⁾
 柳岡 正範^{2)**}・加藤 忍²⁾・安藤 慎一²⁾・置塩 則彦³⁾・浅野 晴好⁴⁾

¹⁾平塚市民病院泌尿器科* (* 現：藤田保健衛生大学泌尿器科学教室)，

²⁾藤田保健衛生大学泌尿器科学教室 (** 現：静岡赤十字病院泌尿器科)，

³⁾静岡赤十字病院泌尿器科，⁴⁾愛知県済生会病院泌尿器科

新しい経口キノロン系合成抗菌薬 NM441 を尿路感染症 74 例に投与した。1 日投与量は 100~600mg で、投与期間は 3~7 日間であった。UTI 薬効評価基準 (第 3 版) で評価し得た症例は 60 例で、その有効率は急性単純性膀胱炎 11 例が 100%、複雑性尿路感染症 49 例中 31 例が「有効」以上で 63.3%であった。安全性では、頭痛と嘔気の 1 例、消化器症状 4 例の計 5 例に副作用が認められた。臨床検査値の異常変動は、GPT 上昇 1 例、BUN・血清クレアチニン上昇 1 例、血清クレアチニン上昇 1 例の計 3 例が認められた。

Key words: NM441, UTI, ニューキノロン薬

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経口用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¹⁾。

NM394 は既存の類薬と同じように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ている。なお、これまでの類薬と比較した *in vitro* での特長は、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対する抗菌力に優れ、かつ subMIC においても優れた抗菌力を示すことである¹⁻⁵⁾。

今回我々は NM441 を尿路感染症 (urinary tract infection, UTI) の治療に投与し、有効性と安全性について検討したので報告する。

治療対象者は平成 4 年 3 月から 8 月までと平成 5 年 1 月から 9 月までの期間に、藤田保健衛生大学病院泌尿器科および関連施設を受診した患者で、合計 74 例であっ

た。治験実施にあたっては GCP「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(厚生省薬務局長通知, 平成元年 10 月 2 日) を遵守して行った。

対象疾患の内訳は、急性単純性膀胱炎 (acute uncomplicated cystitis, AUC) 13 例、複雑性尿路感染症 (complicated urinary tract infection, C-UTI) 60 例 (複雑性膀胱炎 52 例、複雑性腎盂腎炎 8 例) の他、クラミジア性尿道炎 1 例にも投与した (本症例は以後の来院なく、解析対象から除外した)。UTI 患者 73 例の背景因子は、性別が男性 39 例、女性 34 例 (性比男 53.4%対女 46.6%)、年齢分布は 22~87 歳であり、65 歳以上の高齢者は 42 例で全体の 57.5%であった (Table 1)。

本剤の投与方法は、原則として 1 回 100mg または 200mg を 1 日 2 回、食後 30 分に経口投与した。この他に 1 回 100mg 1 日 1 回が 1 例、1 回 100mg 1 日 3 回が 7 例、1 回 200mg 1 日 3 回が 3 例あった (Table 2)。投与期間は、AUC では、副作用のため 1 日のみの投与で中

Table 1. Patients treated with NM441

Diagnosis	Sex	No. of cases	Age (yr)							Mean ± SD
			20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~89	
Acute uncomplicated cystitis	F	13	2	1	3	4	3			47.2 ± 14.5
Chronic complicated cystitis	M	32		1		3	6	17	5	71.0 ± 10.2
	F	20		1	3	3	3	10		64.0 ± 13.6
Chronic complicated pyelonephritis	M	7		1	1	2		3		58.1 ± 14.9
	F	1					1			67.0
Chlamydial urethritis	M	1	1							22.0
Total	M	40	1	2	1	5	6	20	5	67.5 ± 14.0
	F	34	2	2	6	7	7	10		57.6 ± 15.9
		74	3	4	7	12	13	30	5	63.0 ± 15.6

止した1例を除くと、3日間が9例、5日間が3例であった。C-UTIでは5日間が50例、7日間が8例の他、3日間と6日間がそれぞれ1例であった。

臨床効果は、主治医による判定とUTI薬効評価基準(第3版)⁶⁾による判定とを行った。また、安全性については自覚的副作用の観察と、薬剤投与前後に臨床検査(血液一般、肝機能、腎機能、尿所見等)を実施し、異常変動の有無を検討した。

AUC症例のうちUTI薬効評価基準で評価し得た11例の総合臨床効果は、全例が「有効」以上で有効率100%であった。なお、著効率は81.8%(9/11)であった。主治医判定では12例が評価可能で、全例が「有効」以上であった。このうち著効率は75%(9/12)であった(Table 3)。

細菌学的効果では、UTI薬効評価基準で評価し得た11例から*Escherichia coli* 10株、*Enterococcus faecalis* 2株、*Staphylococcus saprophyticus* 1株の3菌種13株が分離され、全株が消失した。投与後出現菌として、*Staphylococcus epidermidis* 1株、*E. faecalis* 1株が認められた。

C-UTI症例のうちUTI薬効評価基準で評価し得た49例の総合臨床効果は「著効」19例、「有効」12例で、著効率38.8%、有効率63.3%であった(Table 4)。疾患病態群別の有効率では、単独菌感染で65.6%(21/32)、複数菌感染で58.8%(10/17)であった。カテーテル有無別にみた有効率は「有」が6例中2例、「無」は67.4%(29/43)であり、前者に対する効果が劣っていた。また、1日投与量別有効率は100mg 2回では55.0%(11/20)、200mg 2回では72.7%(16/22)と、200mgを2回投与した症例の有効率がやや高かった(Table 5)。

主治医判定では59例を評価して、「著効」23例、「有効」20例、「やや有効」9例、「無効」7例で、著効率は39.0%、有効率は72.9%であった(Table 2)。

UTI薬効評価基準で評価し得た49例の細菌学的効果の成績をTable 6に示した。グラム陽性菌では24株に対して17株が除菌され、除菌率は70.8%であった。そのうち*E. faecalis*は9株中6株が除菌された。グラム陰性菌では46株に対して38株が除菌され、除菌率は82.6%であった。難治性菌種である*Serratia marcescens*は4株中3株が除菌されたが、*Pseudomonas aeruginosa*では6

Table 2. Clinical evaluation of NM441 by doctor

Diagnosis	Dose (mg×/day)	Evaluation					Efficacy rate (%)	
		excellent	good	fair	poor	unknown		
Acute uncomplicated cystitis	100×2	7	3			1	10/10 (100)	
	200×2	1					1/1	
	others	1					1/1	
	sub-total	9	3			1	12/12 (100)	
Complicated UTI	chronic complicated cystitis	100×2	11	4	6	2		15/23 (65.2)
		200×2	8	9	1	2		17/20 (85.0)
		others	3	4	1		1	7/8
		sub-total	22	17	8	4	1	39/51 (76.5)
	chronic complicated pyelonephritis	100×2	1			2		1/3
		200×2		3		1		3/4
		others			1			0/1
		sub-total	1	3	1	3		4/8
		100×2	12	4	6	4		16/26 (61.5)
		200×2	8	12	1	3		20/24 (83.3)
others		3	4	2		1	7/9	
sub-total		23	20	9	7	1	43/59 (72.9)	
Chlamydial urethritis	200×2					1		

Table 3. Clinical efficacy of NM441 in acute uncomplicated cystitis

Evaluated by	No. of patients evaluated	Excellent	Moderate	Poor	
UTI criteria	11	9 (81.8%)	2	0	
		11 (100%)			
Evaluation	No. of patients evaluated	Excellent	Good	Fair	Poor
Dr in charge	12	9 (75.0%)	3	0	0
		12 (100%)			

Table 4. Overall clinical efficacy* of NM441 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	19	3	1
Decreased	2			2 (4.1%)
Replaced	4	2	5	11 (22.4%)
Unchanged	2	3	8	13 (26.5%)
Effect on pyuria	27 (55.1%)	8 (16.3%)	14 (28.6%)	Patient total 49
Excellent		19 (38.8%)		Overall efficacy rate 31/49 (63.3%)
Moderate		12 (24.5%)		
Poor (including failure)		18 (36.7%)		

* evaluated by the Japanese UTI criteria

Table 5. Overall clinical efficacy* of NM441 classified by the type of infection

Group		Dose (mg × /day)	Excellent	Moderate	Poor	Overall clinical efficacy (%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	100 × 2			1	0 / 1
		200 × 2			1	0 / 1
		others		1	2	1 / 3
	group 2 (post-prostatectomy)	100 × 2			1	0 / 1
		200 × 2				
group 3 (upper UTI)	100 × 2			1	1	0 / 1
	200 × 2		1			1 / 2
	others					
	group 4 (lower UTI)	100 × 2	6		2	6 / 8
	200 × 2	4	6	2	10 / 12 (83.3)	
	others	1	2		3 / 3	
sub-total		100 × 2	6		5	6 / 11 (54.5)
		200 × 2	4	7	4	11 / 15 (73.3)
		others	1	3	2	4 / 6
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	100 × 2		1		1 / 1
		200 × 2				
		others				
	group 6 (no indwelling catheter)	100 × 2	4		4	4 / 8
200 × 2		4	1	2	5 / 7	
	others			1	0 / 1	
sub-total		100 × 2	4	1	4	5 / 9
		200 × 2	4	1	2	5 / 7
		others			1	0 / 1
Total		100 × 2	10	1	9	11 / 20 (55.0)
		200 × 2	8	8	6	16 / 22 (72.7)
		others	1	3	3	4 / 7

* evaluated by the Japanese UTI criteria

株中2株の除菌であった。全体では70株中55株が除菌され、78.6%の除菌率であった。MICと除菌率の関係をTable 7に示した。MICが $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した株では59株中52株(88.1%)が除菌されたのに対して、 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ では9株中1株が除菌されたのみなので、break

pointは $12.5 \mu\text{g/ml}$ と考えられた。このうち*P. aeruginosa*については $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した4株はすべて除菌されず、本菌種に対するbreak pointは $0.78 \mu\text{g/ml}$ と思われた。投与後出現菌は、yeast-like organism 3株を含め35株が認められた (Table 8)。

Table 6. Bacteriological response to NM441 in complicated UTI

Isolates		Dose (mg×/day)			Total (%)
		100×2	200×2	Others	
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	3 / 4	1 / 1		4 / 5
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 / 1			1 / 1
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 / 1	2 / 2		3 / 3
	coagulase negative staphylococci		1 / 3		1 / 3
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 / 1			1 / 1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2 / 4	4 / 5		6 / 9
	<i>Enterococcus faecium</i>			0 / 1	0 / 1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1 / 1			1 / 1
	sub-total	9 / 12 (75.0)	8 / 11 (72.7)	0 / 1	17 / 24 (70.8)
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	7 / 7	9 / 9	2 / 2	18 / 18
	<i>Citrobacter freundii</i>		2 / 2		2 / 2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 / 1	2 / 2		3 / 3
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2 / 2	1 / 1		3 / 3
	<i>Serratia marcescens</i>	1 / 1		2 / 3	3 / 4
	<i>Proteus mirabilis</i>		2 / 2		2 / 2
	<i>Proteus vulgaris</i>		1 / 1		1 / 1
	<i>Morganella morganii</i>			0 / 1	0 / 1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 / 3	1 / 3		2 / 6
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1 / 1		1 / 1	2 / 2
	<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>			1 / 1	1 / 1
	non-fermenting gram-negative rods	0 / 2			0 / 2
	gram-negative rods	1 / 1			1 / 1
sub-total	14 / 18 (77.8)	18 / 20 (90.0)	6 / 8	38 / 46 (82.6)	
Total	23 / 30 (76.7)	26 / 31 (83.9)	6 / 9	55 / 70 (78.6)	

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to NM441 treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size 10^6 (CFU/ml)	Not done	Total (%)	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				>100
<i>Staphylococcus aureus</i>			1/1	2/2						1/1		0/1					4/5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>				1/1													1/1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>				2/2	1/1												3/3
coagulase negative staphylococci			0/1									1/1		0/1			1/3
<i>Streptococcus agalactiae</i>				1/1													1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>						3/3	2/2				0/1	0/1	0/1		1/1		6/9
<i>Enterococcus faecium</i>						0/1											0/1
<i>Corynebacterium</i> sp.								1/1									1/1
sub-total			1/2	6/6	1/1	3/4	2/2	1/1		1/1	0/1	1/3	0/1	0/1	1/1		17/24 (70.8)
<i>Escherichia coli</i>	15/15	2/2														1/1	18/18
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	1/1															2/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/3																3/3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1	1/1			1/1												3/3
<i>Serratia marcescens</i>		1/1							0/1	2/2							3/4
<i>Proteus vulgaris</i>		1/1															1/1
<i>Proteus mirabilis</i>	2/2																2/2
<i>Morganella morganii</i>	0/1																0/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1/1		1/1	0/1		0/1		0/1	0/1					2/6
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>					1/1	1/1											2/2
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>										1/1							1/1
non-fermenting gram-negative rods								0/1			0/1						0/2
gram-negative rods		1/1															1/1
sub-total	22/23 (95.7)	7/7		1/1	2/2	2/2	0/1	0/1	0/2	3/3	0/2	0/1			1/1		38/46 (82.6)
Total	22/23 (95.7)	7/7	1/2	7/7	3/3	5/6	2/3	1/2	0/2	4/4	0/3	1/4	0/1	0/1	2/2		55/70 (78.6)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

自他覚的副作用は5例に認められた。頭痛・嘔気が1例に認められた他は消化器症状で、腹部不快感1例、胃部不快感1例、胸やけ1例、胃部不快感・嘔吐1例で、発現率は6.9% (5/72)であった (Table 9)。このうち腹部不快感の1例では患者の希望により投与を中止した

が、他の症例では症状軽度のため本剤投与の継続が可能であった。これらの症状はいずれも無処置で投与中止または終了後数日以内に消失した。

64例について臨床検査を検討し、3例に異常変動が認められ、発現率は4.7%であった (Table 10)。内容は

Table 8. Strains* appearing after NM441 treatment in complicated UTI

Isolates		Dose (mg×/day)			Total (%)
		100×2	200×2	others	
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>		1		1 (2.9)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		2	1	3 (8.6)
	coagulase negative staphylococci	2	6		8 (22.9)
	<i>Enterococcus avium</i>		1		1 (2.9)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3		6 (17.1)
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	1	3 (8.6)
sub-total		6	14	2	22 (62.9)
Gram-negative bacteria	<i>Citrobacter freundii</i>	1			1 (2.9)
	<i>Morganella morganii</i>			1	1 (2.9)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1	2 (5.7)
	<i>Pseudomonas putida</i>			1	1 (2.9)
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1		2 (5.7)
	<i>Alcaligenes faecalis</i>		1		1 (2.9)
	<i>Alcaligenes xylooxidans</i>	1			1 (2.9)
	non-fermenting gram-negative rods		1		1 (2.9)
sub-total		4	3	3	10 (28.6)
Yeast-like organism			1	2	3 (8.6)
Total		10	18	7	35 (100)
No. of patients in whom strains appeared/		7 /20	14/22	6 / 7	27/49
Total no. of patients evaluated (%)		(35.0)	(63.6)		(55.1)

* regardless of bacterial count

Table 9. Side effects

Case no.	Age Sex	Type of side effect	Severity	Dose (mg×/day)	Day of appearance	Administration	Relation to NM441
1	50 F	abdominal discomfort	+	100×2	2	discontinued	probable
2	61 F	stomach discomfort	+	200×2	5	continued	possible
3	74 F	heartburn	+	100×2	2	continued	probable
4	58 F	stomach discomfort	+	200×2	2	continued	probable
		vomiting	+		2	continued	probable
5	53 M	headache	+	100×2	1	continued	probable
		nausea	+		1	continued	probable
Total no. of side effects				7			
Total no. of cases with side effects (%)				5 /72 (6.9)			

Table 10. Laboratory abnormal values

Case no.	Age Sex	Total dose (g)	Item (day of examination)	Relation to NM441	Follow up (days)
1	67 F	1.4	BUN 24(0)→31(7)	possible	24(21)
			s-Cr 1.2(0)→1.4(7)		
2	81 M	1.5	GPT 28(-1)→57(5)	possible	27(9)
3	38 M	2.0	s-Cr 1.1(0)→1.7(5)	possible	1.3(47)
Rate of occurrence (no. of cases/no. of examined)				3/64 (4.7%)	

BUN・血清クレアチニン上昇1例, GPT 上昇1例, 血清クレアチニン上昇1例で, 投与終了後の追跡ではいずれも本剤投与前の値まで回復または回復傾向が認められた。

以上の結果から, 本剤のキノロン系合成抗菌薬での位置づけとしては, グラム陰性桿菌のうち *E. coli* 等の主たる細菌に対しては, ciprofloxacin⁷⁾, tosufloxacin⁸⁾, sparfloxacin⁹⁾ といった最も抗菌活性の強い薬剤の部類に属する。難治性菌種の *P. aeruginosa* には, MIC の低いものには有効性が期待できるものの, 高いものには他剤と同様に効果の期待が低い。グラム陽性菌は感受性がばらけており, 一概に評価ができないものの, 最も起炎菌として重視される *E. faecalis* では MIC の測定された8株中, 1.56 μ g/ml 以下の5株はすべて除菌され, ほぼ類薬と同等と思われた。安全性の面では, 副作用が認められた5例のうち4例が消化器症状であった。一般的に中枢系の副作用では中止せざるを得ない例が多いが, 消化器症状では胃薬等の併用や減量などで投与を継続できる例が多い。本試験では, 5例中4例が処置なく投与継続が可能であった。また, 臨床検査値の異常変動は3例に認められた。

文 献

- 1) 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
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 4) Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 5) 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
- 6) UTI研究会(代表: 大越正秋) UTI薬効評価基準(第3版)追補. *Chemotherapy* 39: 894~932, 1991
- 7) 鈴木恵三, 他: 新しい経口合成抗菌剤 BAYo9867 (Ciprofloxacin) の泌尿器科領域感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 33(S-7): 632~669, 1985
- 8) 鈴木恵三, 他: T-3262の尿路・性器感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy* 33(S-9): 943~966, 1988
- 9) 鈴木恵三, 他: 尿路感染症に対するニューキノロン系抗菌剤 sparfloxacin の臨床的検討. *泌尿紀要* 37: 1749~1757, 1991

Clinical study of NM441 on urinary tract infections

Keizo Suzuki¹⁾, Masaki Horiba^{1)*}, Kiyohito Ishikawa¹⁾, Yorio Naide²⁾, Kiyotaka Hoshinaga²⁾, Masanori Yanaoka^{2)*#}, Shinobu Kato²⁾, Shinichi Ando²⁾, Norihiko Okishio³⁾ and Haruyoshi Asano⁴⁾

¹⁾Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

*Present address: Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

²⁾Department of Urology, School of Medicine, Fujita Health University

*#Present address: Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

³⁾Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

⁴⁾Department of Urology, Aichi Saiseikai Hospital

NM441, a new oral quinolone antibiotic, was administered to 74 patients with urinary tract infections at a daily dose of 100~600mg for 3~7 days. The patients evaluable according to the criteria of the Japanese UTI Committee were 60 cases, and the clinical efficacy rates were 100% (11/11) in acute uncomplicated cystitis and 63.3% (31/49) in complicated urinary tract infections. Side effects were observed in a total of 5 cases; headache and nausea in 1 and digestive symptoms in 4. Abnormal laboratory findings were observed in a total of 3 cases; an elevation of GPT in 1, elevations of BUN and serum creatinine in 1 and an elevation of serum creatinine in 1.