

## 産婦人科領域感染症に対するgrepafloxacinの組織内移行 並びに臨床的研究

松田静治<sup>1)</sup>・王 欣輝・安藤三郎・  
川又千珠子  
江東病院産婦人科\*

玉舎輝彦・伊藤邦彦・三嶋廣繁・  
和泉孝治・山田新尚  
岐阜大学医学部産科婦人科および関連施設

武田佳彦・井口登美子・安藤一人・  
工藤美樹  
東京女子医科大学産婦人科

岡田弘二・保田仁介・山元貴雄  
京都府立医科大学産婦人科

長 南薫・野嶽幸正・宮川善二郎・  
国井勝昭

荻田幸雄・今中基晴  
大阪市立大学医学部産婦人科

昭和大学藤が丘病院産婦人科および関連施設

1) 論文執筆者

経口ニューキノロン系抗菌薬grepafloxacin (GPFX, OPC-17116)の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を全国6機関およびその関連3施設の計9施設による共同研究として検討した。また、あわせて本剤の組織内移行性についても検討した。

### 1) 組織内移行の検討

本剤200mgあるいは300mg経口投与後の血清中ならびに骨盤内性器組織内濃度を測定した。子宮動脈血中および肘静脈血中の濃度はほぼ一致し、その最高濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )は投与後4~5時間に得られ、200mg投与で0.61, 300mg投与で1.25であった。一方、各組織内には投与後約4~5時間をピークに血中よりも高い濃度を認めた。その最高濃度( $\mu\text{g}/\text{g}$ )は、300mg投与で子宮内膜6.44, 子宮筋層4.21, 子宮頸部3.42, 子宮腔部2.60, 卵巣5.22, 卵管3.63であった。各組織内最高濃度の血中最高濃度に対する移行比は2.1~5.2倍であった。

### 2) 臨床的検討

子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺膿瘍, 子宮頸管炎および乳腺炎等の患者を対象に、本剤200mgあるいは300mgを1日1回, 3~14日間投与した。総投与症例は62例であった。

#### (1) 臨床効果

9例を除外した解析対象53例の臨床効果は、著効3例・有効47例・無効3例であり、その有効率は50/53(94.3%)であった。疾患別の有効率は子宮内感染で26/27(96.3%), 子宮付属器炎で6/7, バルトリン腺膿瘍で12/13(92.3%)等であった。

#### (2) 細菌学的効果

細菌学的効果を判定し得たのは単数菌感染22例と複数菌感染21例の計43例であり、その消失率は40/43(93.0%)であった。また、43例より分離された延べ77株の消失率は73/77(94.8%)であった。

#### (3) 安全性

副作用は総投与62例中1例(1.6%)に嘔気が認められた。臨床検査値異常は評価対象58例中全例に認められなかった。

#### (4) 有用性

解析対象54例の有用性は、非常に満足3例・満足47例・どちらともいえない1例・不満3例であり、その有用率は50/54(92.6%)であった。

以上の成績より、本剤は産婦人科領域感染症である子宮内感染, 子宮付属器炎, バルトリン腺膿瘍, 子宮頸管炎および乳腺炎等に対して、臨床的に有用性の高い薬剤であると考えられた。

**Key words** : grepafloxacin, OPC-17116, ニューキノロン, 骨盤内性器移行, 産婦人科領域感染症

Grepafloxacin (GPFX)は大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬で、その化学構造はキノリン骨格の1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、7位に3-メチルピペラジニル基を有する。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示し、特に *Streptococcus pneumoniae* を含むグラム陽性菌には既存のニューキノロン薬より強い抗菌活性を有する<sup>1,2)</sup>。また、近年、産婦人科領域で性感染症 (sexually transmitted disease, STD) としてその蔓延が注目されている<sup>3,4)</sup> クラミジア・トラコマティス (*Chlamydia trachomatis*) に対しても、本剤は優れた抗菌力を示す<sup>5)</sup>。さらに、動物試験で体液ならびに組織への移行性に優れていることも本剤の特徴であり、肺組織(ラット)には血中濃度の9倍以上等と高濃度に分布することが確認されている<sup>6)</sup>。

本剤の臨床第一相試験では、血中濃度は用量依存的に上昇し、その半減期は約12時間と長く、排泄に関しては投与後72時間までに尿から未変化体として10~12%が回収される。また、反復投与時の蓄積性は認められていない<sup>6)</sup>。

産婦人科領域の感染症から分離される細菌はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌からクラミジア・トラコマティス等まで多種に及ぶが、本剤はこれらの細菌を含む幅広い抗菌スペクトラムを有していること、ならびに動物での検討成績と同様にヒトにおいても良好な組織内移行を示すことが予想されることから、産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性が期待された。

今回、子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍、子宮頸管炎、乳腺炎等を対象とした臨床第二相試験を実施したので、組織内移行性の検討成績とともに報告する。

## I. 試験方法

本試験は全国6機関およびその関連3施設の計9施設において、平成4年4月から平成4年10月に実施された。

### 1. 組織内移行の検討

子宮筋腫等による単純子宮全摘手術患者で、同意の得られた症例を対象に検討した。

術前にGPFX200mgまたは300mgを単回経口投与し、術中の子宮動脈結紮時に子宮動脈血および肘静脈血を採取した。また、摘出標本から子宮内膜、子宮筋層、子宮腔部、子宮頸部、卵巣、卵管のうち比較的健常と思われる一部分の組織を採取して血液の混在を避けるため生食で軽く洗浄し、血液より分離した血清とともに薬剤濃度測定時まで-20℃下に凍結保存した。薬剤濃度は株式会社三菱油化ビーシーエルにおいてHPLC法により測定した。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象疾患ならびに対象症例

対象疾患は、A群：子宮内感染・子宮付属器炎(子宮内感染は子宮内膜炎・産褥熱・産褥子宮内感染・感染流産・子宮留膿腫など、子宮付属器炎は卵管炎・卵管留膿腫・卵巣炎・卵管卵巣膿腫など)、B群：外性器感染(バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍)、その他：子宮頸管炎(クラミジア性、淋菌性)・乳腺炎などとした。

#### (1) 対象症例

- ① 原則として16歳以上80歳未満の女性。
- ② 入院・外来は問わない。
- ③ 軽症ないし中等症の感染症症例。
- ④ 細菌感染症として症状、所見の明確な症例。

#### (2) 診断基準

A群およびB群については下記の診断基準を設けた。

A群：子宮内感染・子宮付属器炎

患者への問診あるいは腹部の触診による疼痛のほか、内診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に明らかに圧痛を有し、体温37℃以上、あるいは白血球数8000/mm<sup>3</sup>以上、あるいはCRP(+)以上の症例。

B群：外性器感染

発赤、腫脹、疼痛を有する症例。バルトリン腺膿瘍については膿汁が証明し得る症例。

なお、子宮頸管炎については子宮頸管よりクラミジアもしくは淋菌が検出された症例を対象とした。

また、下記に該当する症例はあらかじめ対象から除外することとした。

- ① すでに他剤に抗療法性であり効果が期待できない症例。
- ② 重篤な肝、腎機能障害を有する症例。
- ③ 従来の抗菌薬に対してアレルギーの既往歴を有する症例。
- ④ 本剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例。
- ⑤ 妊娠または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例。
- ⑥ その他、試験担当医師が不適当と判断した症例。

#### 2) 患者の同意

試験の実施にあたっては、患者に本試験の内容を十分説明し試験参加の同意を得た。

#### 3) 試験薬剤および投与方法

(1) 試験薬剤：GPFX; 遊離塩基として100mgおよび150mgを含有するフィルムコーティング錠を用いた。

(2) 用法・用量：原則として1回200mgあるいは300mgを1日1回経口投与した。

(3) 投与期間：原則として7日間連続投与とした。なお、治療のためそれ以上の投与が不要と判断された場合あるいは本剤の効果が認められず他剤に変更する場合でも、最低3日間は投与することとし、最高でも14日間を限度とした。

#### 4) 併用薬剤および処置

他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。また原則として非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤、制酸剤など本剤の治療効果に影響を及ぼす薬剤の併用も禁止した。さらに本剤投与期間中は治療のための特別な処置は避けることとした(バルトリン腺膿瘍等に対する排膿は除く)。

#### 5) 観察・検査項目および時期

##### (1) 臨床症状

下記観察項目について可能な限り毎日記録することとしたが、少なくとも投与開始前、投与3日後、7日後(あるいは投与終了後)には必ず記録することとした。なお、所定の日に実施不可能な場合には原則として翌日に実施することとした。

##### A群：子宮内感染・子宮付属器炎

体温：実測値

下腹部痛：常に痛む、時々痛む、なし

腹部からの圧痛：強い、弱い、なし

内診による子宮体部・付属器部位圧痛：強度、中等度、軽度、なし

##### B群：外性器感染

体温：実測値

発赤：あり、なし

腫脹：あり、なし

疼痛：あり、なし

大きさ：3cm以上、3～2cm、2～1cm、1cm未満

膿汁(バルトリン腺膿瘍のみ)：あり、なし

##### その他：

##### 乳腺炎

体温：実測値

発赤：あり、なし

疼痛：あり、なし

発赤・硬結の大きさ：7cm以上、7～4cm、4cm未満、なし

排膿：あり、なし

##### 子宮頸管炎

陰部のびらん・発赤：あり、なし

分泌物量：多い、少ない、なし

分泌物性状：膿性、漿性

帯下感：あり、なし

##### (2) 臨床検査

白血球数、CRP、血沈(1時間値)については、投与開始前、投与3日後、7日後(あるいは投与終了後)に必ず測定することとした。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、Al-P、ビリルビン(直接、総)、BUN、S-クレアチニン、血清電解質(Na、K、Cl)、尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣などについては、投与開始前および投与終了後に可能な限り測定することとし

た。

なお、投与開始後に異常変動が認められた場合は、本剤との因果関係(明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なしの5段階)について試験担当医師が判定した。

##### (3) 細菌学的検査

投与開始前、投与終了後に子宮内容物、頸管分泌物、膿汁などの疾患に応じた適切な細菌検査材料を採取し、所定の輸送用培地を用いて速やかに株式会社三菱油化ビーシーエルに郵送し、同所において細菌の分離・同定および本剤ならびに比較薬剤(norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin)のMICを日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法<sup>7)</sup>に従い集中的に測定した。

また、各施設においても可能な限り細菌の分離・同定を実施することとした。なお子宮頸管炎については、クラミジアならびに淋菌の検査を各施設で実施することとした。

##### 6) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には、その症状、程度(試験担当医師の判断により軽度、中等度、重度に分類)、発現日、消失日、本剤の投与(継続、減量、中止)、処置および経過について記録した。また、本剤との因果関係(明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なしの5段階)について試験担当医師の見解を明記した。

##### 7) 投与中止

重篤な随伴症状および臨床検査値異常、また症状の増悪などで投与継続が困難であると判断された場合、その他試験担当医師が投与中止の必要を認めた場合は投与を中止することとした。ただし、投与中止時に可能な限り観察・検査を行い、その時点で評価することとした。

##### 8) 判定

判定は投与終了後(投与中止時)に試験担当医師の判定により実施した。

##### (1) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長により、①消失、②減少または部分消失、③不変、④菌交代、⑤判定不能の5段階で判定した。

##### (2) 臨床効果

臨床症状および検査所見の推移をもとに①著効、②有効、③無効、④判定不能の4段階で判定した。

##### (3) 安全性

副作用：随伴症状が発現した場合、本剤との因果関係を①明らかに関係あり、②多分関係あり、③関係あるかもしれない、④関係ないらしい、⑤関係なしと判定し、①～③を副作用とした。

臨床検査値異常：臨床検査値異常変動が認められた場

合、本剤との因果関係を①明らかに関係あり、②多分関係あり、③関係あるかもしれない、④関係ないらしい、⑤関係なしと判定し、①～③を臨床検査値異常とした。

#### (4) 有用性

臨床効果と副作用および臨床検査値異常を勘案して、①非常に満足、②満足、③どちらともいえない、④不満、⑤非常に不満、⑥判定不能の6段階で判定した。

#### 9) 症例の取扱い

症例取扱いの決定に際しての問題点等については、試験総括医師が必要に応じて試験担当医師に再検討を求め、その協議結果をもとに決定した。

## II. 試験成績

### 1. 組織内移行の検討

対象となった31例は、投与量別には200mg投与7例と300mg投与24例、検体採取時間は投与後1時間00分～5時間50分であった。全例の血清中および各組織内濃度を投与量別にFig. 1に示した。また、採取時間帯毎の平均濃度(採取時間を1時間毎に区切り各々の平均を求めた)をTable 1に示した。なお、採取時間は本剤投与時から両側子宮動脈結紮時までとし、平均濃度の算出に際しては測定限界以下(ND:  $<0.10\mu\text{g/g}$ )の場合は0とした。

子宮動脈血と肘静脈血中の濃度はほぼ一致した値を示し、そのピークは投与後4～5時間に得られた。子宮動脈血中の最高濃度は、200mg投与で $0.61\mu\text{g/ml}$ (投与後4～5時間;  $n=1$ )、300mg投与で $1.25\mu\text{g/ml}$ (投与後4～5時間;  $n=5$ )であった。

一方、組織内濃度は血中濃度より高く推移し、血中濃度と同様に投与後約4～5時間を中心にピークが得られた。300mg投与における最高濃度は、子宮内膜 $6.44\mu\text{g/g}$ (投与後4～5時間;  $n=5$ )、子宮筋層 $4.21\mu\text{g/g}$ (投与後4～5時間;  $n=5$ )、子宮頸部 $3.42\mu\text{g/g}$ (投与後4～5時間;  $n=5$ )、子宮腔部 $2.60\mu\text{g/g}$ (投与後3～4時間;  $n=10$ )、卵巣 $5.22\mu\text{g/g}$ (投与後4～5時間;  $n=5$ )、卵管 $3.63\mu\text{g/g}$ (投与後4～5時間;  $n=5$ )であった。300mg投与における各組織最高濃度の血中濃度に対する移行比は、2.1(子宮腔部)～5.2(子宮内膜)倍と良好な組織内移行性が認められた。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 解析対象症例

解析対象症例の内訳をTable 2に示す。本試験の総症例は62例で、臨床効果は9例を除外した53例を解析対象とした。除外理由の内訳は、対象外疾患(骨盤腹膜炎)1例と感染症状不明確8例であった(Table 3)。

副作用は62例全例を解析対象とし、臨床検査値異常は投与前後ともに臨床検査が実施された58例を解析対象とした。

有用性は、臨床効果解析対象53例に臨床効果除外例のうち副作用の発現を認めた1例を加えた54例を解析対象とした。

### 2) 背景因子の検討

臨床効果解析対象53例の各背景因子をTable 4に示した。

疾患の構成は子宮内感染(全例子宮内膜炎)が27例(50.9%)、子宮付属器炎(卵管炎6例・卵巣炎1例)が7例(13.2%)、外性器感染(全例バルトリン腺膿瘍)が13例(24.5%)、子宮頸管炎(クラミジア性2例・淋菌+クラミジア性1例)が3例(5.7%)、乳腺炎が1例(1.9%)、その他(鼠径部膿瘍・会陰裂傷縫合創化膿各1例)が2例(3.8%)で、群別にはA群が34例(64.2%)、B群が13例(24.5%)であった。また疾患の重症度は軽症31例(58.5%)、中等症22例(41.5%)であった。

入院・外来別には入院3例(5.7%)、外来50例(94.3%)と外来患者が主であった。

年齢の分布は18歳から57歳で、うち20歳代が24例(45.3%)と最も多く次いで30歳代が14例(26.4%)を占め、平均年齢は31.3歳であった。

基礎疾患・合併症については、有5例(9.4%)、無48例(90.6%)であった。

投与直前の抗菌化学療法については有9例(17.0%)、無42例(79.2%)、不明2例(3.8%)であった。

本剤の1日投与量は200mg 28例(52.8%)、300mg 25例(47.2%)であり、投与日数は3～14日間で、7日間以内が42例(79.2%)、7日間を越えるものは11例(20.8%)であった。また併用薬については有2例(3.8%)、無51例(96.2%)であった。

### 3) 臨床効果

#### (1) 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果をTable 5に示した。

子宮内感染27例については著効3例・有効23例・無効1例で有効率は26/27(96.3%)、子宮付属器炎7例は有効6例・無効1例で有効率6/7、バルトリン腺膿瘍13例は有効12例・無効1例で有効率12/13(92.3%)、子宮頸管炎3例および乳腺炎・鼠径部膿瘍・会陰裂傷縫合創化膿各1例は全て有効であった。

以上、全体の有効率は著効3例・有効47例・無効3例で有効率は50/53(94.3%)であった。

#### (2) 重症度別臨床効果

重症度別臨床効果をTable 6に示した。

軽症31例は有効29例・無効2例で有効率は29/31(93.5%)、中等症22例は著効3例・有効18例・無効1例で有効率は21/22(95.5%)とほぼ同等であった。疾患群別にみてもA群では軽症16例および中等症18例の有効率は各々93.8%、94.4%と大きな違いを認めなかった。

#### (3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果をTable 7に示した。

本剤投与前に起炎菌を特定し得たのは単数菌感染22例と複数菌感染21例の計43例であった。単数菌感染に

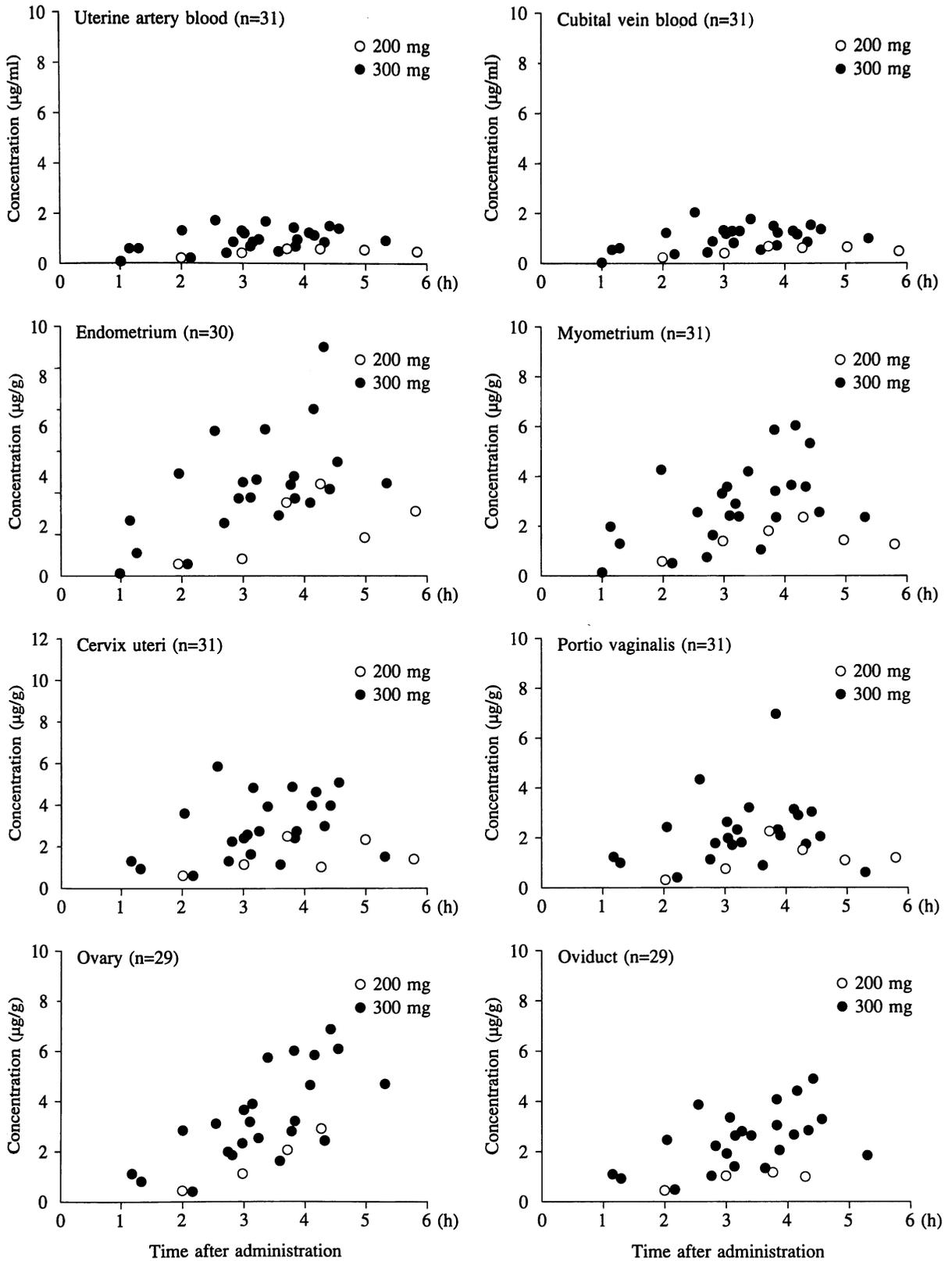


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of grepafloxacin after a single 200 mg or 300 mg administration.

ついては著効1例・有効20例・無効1例で有効率は21/22(95.5%), 複数菌感染については著効2例・有効17例・無効2例で有効率は19/21(90.5%)であった。無効であった単数菌感染1例は *Corynebacterium* sp., 複数菌感染2例はグラム陽性菌+グラム陰性菌およびグラム陰性菌+嫌気性菌による感染例であった。

#### 4) 細菌学的効果

##### (1) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果をTable 8に示した。

単数菌感染22例については消失19例・菌交代3例で消失率は22/22(100%), 複数菌感染21例については消失15例・部分消失3例・菌交代3例で消失率は18/21(85.7%)であった。

##### (2) 起炎菌別消失率

起炎菌別消失率をTable 9に示した。

本剤投与前43例より検出された延べ77株の菌種別の消失率をTable 9に示した。

Table 3. Reason for exclusion and dropped out from evaluation

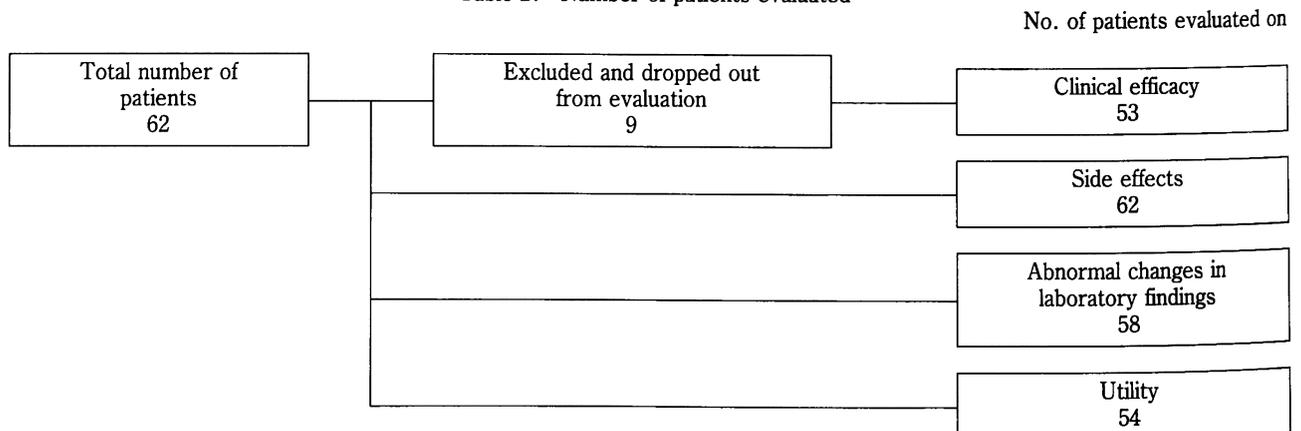
	Reason	No. of patients
Exclusion	disease not included in protocol	1
	symptoms did not satisfy the diagnostic criteria	8
Total		9

Table 1. Serum and tissue concentrations (mean  $\pm$  SD) of grepafloxacin after a single oral administration of 200 mg or 300 mg

Dose	Sampling time (hr)	No. of cases	Serum ( $\mu$ g/ml)		Tissue ( $\mu$ g/g)					
			Uterine artery blood	Peripheral vein blood	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis	Ovary	Oviduct
200 mg	1~2	1	0.05	0.04	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	2~3	1	0.22	0.19	0.53	0.52	0.47	0.30	0.45	0.44
	3~4	2	0.58	0.54	2.17	1.59	1.49	1.49	1.60	1.13
	4~5	1	0.61	0.62	4.43	2.36	0.81	1.50	2.98	0.99
	5~6	2	0.57	0.55	2.46	1.32	1.55	1.15	—	—
300 mg	1~2	3	0.42 $\pm$ 0.34	0.40 $\pm$ 0.32	1.33 $\pm$ 1.29	1.12 $\pm$ 0.92	0.59 $\pm$ 0.54	0.70 $\pm$ 0.61	0.65 $\pm$ 0.59	0.81 $\pm$ 0.76
	2~3	5	0.95 $\pm$ 0.65	0.97 $\pm$ 0.72	3.79 $\pm$ 2.79	1.94 $\pm$ 1.52	2.24 $\pm$ 1.74	2.03 $\pm$ 1.50	2.06 $\pm$ 1.07	2.03 $\pm$ 1.34
	3~4	10	1.07 $\pm$ 0.39	1.16 $\pm$ 0.38	4.34 $\pm$ 1.11	3.12 $\pm$ 1.30	2.40 $\pm$ 1.05	2.60 $\pm$ 1.65	3.65 $\pm$ 1.39	2.55 $\pm$ 0.86
	4~5	5	1.25 $\pm$ 0.26	1.23 $\pm$ 0.26	6.44 $\pm$ 3.09	4.21 $\pm$ 1.43	3.42 $\pm$ 0.65	2.58 $\pm$ 0.69	5.22 $\pm$ 1.73	3.63 $\pm$ 0.97
	5~6	1	0.90	0.97	4.45	2.32	1.19	0.62	4.69	1.89

ND: not detected ( $<0.10\mu$ g/g)

Table 2. Number of patients evaluated



グラム陽性菌30株は消失率28/30 (93.3%), グラム陰性菌36株は消失率36/36 (100%), 嫌気性菌 8株は消失率6/8, *C. trachomatis* 3株は消失率3/3で, 全体で73/77 (94.8%)であった。

投与後存続した菌は, *Staphylococcus aureus* 6株中1株,

*Streptococcus agalactiae* 4株中1株, *Bacteroides fragilis* 1株中1株, *Prevotella bivia* 2株中1株であった。

また, 疾患群別の消失率はA群33/37 (89.2%), B群29/29 (100%), その他の疾患は11/11 (100%)であった。

Table 4. Background of patients

Item	Group A		Group B	Others			Total (%)	
	Intrauterine infection	Adnexitis	Bartholin's abscess	Cervicitis	Mastitis	Others*		
Inpatient	2		1				3 ( 5.7)	
Outpatient	25	7	12	3	1	2	50 (94.3)	
Age (yr)	≤19	4					4 ( 7.6)	
	20~29	10	4	5		2	24 (45.3)	
	30~39	9	3	1	1		14 (26.4)	
	40~49	2		3			5 ( 9.4)	
	50~59	2		4			6 (11.3)	
Body weight (kg)	40~<50	9	4	4		1	18 (34.0)	
	50~<60	10	3	4			17 (32.1)	
	60~<70	1		2			3 ( 5.7)	
	70~			1		1	2 ( 3.8)	
	Unknown	7		2	3	1	13 (24.5)	
Severity	Mild	11	5	11	3	1	31 (58.5)	
	Moderate	16	2	2		2	22 (41.5)	
Underlying disease and/or complication	Yes	4		2		1	5 ( 9.4)	
	No	23	7	13	3	1	48 (90.6)	
Pretreatment with antibiotics	Yes	6	1	2			9 (17.0)	
	No	20	5	11	3	1	42 (79.2)	
	Unknown	1	1			2	2 ( 3.8)	
Daily dose	200 mg	13	2	8	3	1	28 (52.8)	
	300 mg	14	5	5		1	25 (47.2)	
Duration of administration (days)	3	8		2		1	11 (20.8)	
	4	2		2			4 ( 7.6)	
	5	2		1			3 ( 5.7)	
	6							
	7	12	5	6		1	24 (45.3)	
	8~14	3	2	2	3	1	11 (20.8)	
Concomitant drug	Yes	1	1				2 ( 3.8)	
	No	26	6	13	3	1	51 (96.2)	
Total		27 (50.9)	7 (13.2)	13 (24.5)	3 (5.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	53 (100)

\*Others: inguinal abscess (1), wound purulence of perineal laceration (1)

Table 5. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Total	Clinical effect			Efficacy rate* (%)
		Excellent	Good	Poor	
Group A Intrauterine infection	27	3	23	1	26/27 (96.3)
Adnexitis	7		6	1	6/7
Group B Bartholin's abscess	13		12	1	12/13 (92.3)
Others Cervicitis	3		3		3/3
Mastitis	1		1		1/1
Others**	2		2		2/2
Total	53	3	47	3	50/53 (94.3)

\*Efficacy rate: excellent + good/total

\*\*Others: inguinal abscess (1), wound purulence of perineal laceration (1)

(3) 起炎菌MIC分布および消長  
起炎菌77株のうちMIC測定(10<sup>6</sup>CFU/ml)を実施した60株に対するGPFXおよび比較薬剤norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacinのMIC分布をFig. 2に示した。GPFXのMICは0.012~12.5μg/mlに分布し, MIC<sub>50</sub>

およびMIC<sub>90</sub>は0.1μg/mlおよび1.56μg/mlで比較薬剤中もっとも優れた抗菌力を示した。

また, 投与後存続した菌に対するGPFXのMICは*S. aureus* 0.05μg/ml, *S. agalactiae* 0.2μg/ml, *P. bivia* 3.13μg/mlであった(Table 10)。

Table 6. Clinical efficacy classified by severity

Severity	Total	Clinical effect			Efficacy rate* (%)	
		Excellent	Good	Poor		
Group A	mild	16		15	1	15/16 (93.8)
	moderate	18	3	14	1	17/18 (94.4)
Group B	mild	11		10	1	10/11 (90.9)
	moderate	2		2		2/2
Others	mild	4		4		4/4
	moderate	2		2		2/2
Total	mild	31		29	2	29/31 (93.5)
	moderate	22	3	18	1	21/22 (95.5)

\*Efficacy rate: excellent + good/total

Table 7. Clinical efficacy classified according to causative bacteria

Causative bacteria	Total	Clinical effect			Efficacy rate* (%)	
		Excellent	Good	Poor		
Mono-microbial infection	G(+)					
	<i>S. aureus</i>	2		2		2/2
	<i>S. epidermidis</i>	2		2		2/2
	CNS	1		1		1/1
	<i>S. agalactiae</i>	1		1		1/1
	<i>Streptococcus</i> spp.	3		3		3/3
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1			1	0/1
	G(-)					
	<i>E. coli</i>	9	1	8		9/9
	<i>A. xylosoxidans</i>	1		1		1/1
<i>C. trachomatis</i>	2		2		2/2	
sub-total	22	1	20	1	21/22 (95.5)	
Poly-microbial infection	2-strains					
	G(+)+G(+)	1		1		1/1
	G(+)+G(-)	4	1	2	1	3/4
	G(+)+anaerobe	2		2		2/2
	G(-)+G(-)	1		1		1/1
	G(-)+anaerobe	1			1	0/1
	Anaerobe+anaerobe	1		1		1/1
	<i>C. trachomatis</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>	1		1		1/1
	3-strains					
	G(+)+G(+)+G(-)	2	1	1		2/2
	G(+)+G(-)+G(-)	3		3		3/3
	G(+)+anaerobe+anaerobe	1		1		1/1
	G(-)+G(-)+anaerobe	1		1		1/1
4-strains						
G(+)+G(+)+G(-)+G(-)	1		1		1/1	
G(+)+G(-)+G(-)+G(-)	2		2		2/2	
sub-total	21	2	17	2	19/21 (90.5)	
Total	43	3	37	3	40/43 (93.0)	

\*Efficacy rate: excellent + good/total

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

5) 副作用および臨床検査値異常

副作用は62例中1例(1.6%)に発現し、嘔気であった(Table 11)。本例の1日投与量は200mgであり、その症状は投与開始日より出現したが軽度であり7日間継続投与された後に自然消失した。また、臨床検査値異常は、58例中全例に認められなかった(Table 12)。

6) 有用性

有用性をTable 13に示した。

解析対象54例の有用性は非常に満足3例・満足47例・どちらともいえない1例・不満3例であり、有用率は50/54(92.6%)であった。

また、疾患別の有用率は子宮内感染が26/28(92.9%)、子宮付属器炎が6/7、バルトリン腺膿瘍が12/13(92.3%)等であった。

7) 投与量別成績

投与量別の臨床効果、細菌学的効果および有用性をTable 14に示した。

200mgおよび300mg投与群の各々の成績は、臨床効果(有効率)が92.9%、96.0%、細菌学的効果(菌消失率)が93.5%、96.8%、有用性(有用率)が89.7%、96.0%であり、両者に大きな差はないものの全ての評価項目で300mg投与が優っていた。

III. 考 察

経口ニューキノロン系抗菌薬GPFXの産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性を検討する目的で、一般臨床試験ならびに組織内移行性の検討を全国6機関ならびにその関連施設の共同研究として実施した。

組織内移行性の検討においては、動物による基礎的検討から期待されたとおりの優れた組織内移行性が確認された。すなわち、GPFXの300mg単回投与時において、子宮動脈血の最高濃度が1.25μg/mlであったのに対し、組織中の最高濃度は子宮内膜で6.44μg/g、子宮筋層で4.21μg/g、子宮頸部で3.42μg/g、子宮腔部で2.60μg/g、卵巣で5.22μg/g、卵管で3.63μg/gと何れの部位において

Table 8. Bacteriological efficacy classified according to causative bacteria

Causative bacteria	No. of patients	Bacteriological effect				Eradication rate* (%)
		Eradicated	Partially eradicated	Unchanged	Replaced	
Mono-microbial infection	G(+)					
	<i>S. aureus</i>	2	2			2/2
	<i>S. epidermidis</i>	2	2			2/2
	CNS	1	1			1/1
	<i>S. agalactiae</i>	1			1	1/1
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	2		1	3/3
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1			1	1/1
	G(-)					
	<i>E. coli</i>	9	9			9/9
	<i>A. xylosoxidans</i>	1	1			1/1
<i>C. trachomatis</i>	2	2			2/2	
sub-total	22	19	0	0	3	22/22 (100)
Poly-microbial infection	2-strains					
	G(+)+G(+)	1		1		0/1
	G(+)+G(-)	4	3		1	4/4
	G(+)+anaerobe	2		1	1	1/2
	G(-)+G(-)	1	1			1/1
	G(-)+anaerobe	1		1		0/1
	Anaerobe+anaerobe	1	1			1/1
	<i>C. trachomatis</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>	1	1			1/1
	3-strains					
	G(+)+G(+)+G(-)	2	2			2/2
	G(+)+G(-)+G(-)	3	2		1	3/3
	G(+)+anaerobe+anaerobe	1	1			1/1
	G(-)+G(-)+anaerobe	1	1			1/1
	4-strains					
	G(+)+G(+)+G(-)+G(-)	1	1			1/1
G(+)+G(-)+G(-)+G(-)	2	2			2/2	
sub-total	21	15	3	0	3	18/21 (85.7)
Total	43	34	3	0	6	40/43 (93.0)

\*Eradication rate: eradicated+replaced/total  
 CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

も血中濃度に比べて高い値が得られた。最高血中濃度に対する組織への移行比は2.1~5.2倍で、他のニューキノロン薬の報告<sup>8-11)</sup>と比較しても優れた組織内移行性を示す結果であった。

投与量別には、300mgに比べ200mg投与の症例が少なく明確な比較はなし得ないが、用量依存的傾向は認められた。臨床的検討で分離された起炎菌60株に対する本剤のMIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu$ g/mlであることから、300mg投与時はもちろん200mg投与時においてもほとんどの組織でMIC<sub>90</sub>値を上回る濃度が得られていることが示唆され

た。

また、今回の臨床的検討では、本剤の血中半減期が約12時間と長いことから1日1回投与とした。対象症例は、子宮内感染および子宮付属器炎とバルトリン腺膿瘍が全体の約9割を占め、また本剤が経口剤であることから通院治療が可能な軽症ならびに中等症の症例が主体であった。

これら53例に対する臨床効果は、著効3例・有効47例・無効3例で有効率は94.3%であった。疾患別にみても何れの疾患においても高い有効率を示し、重症度別に

Table 9. Bacteriological response classified according to causative bacteria

Causative bacteria	No. of strains	Eradication rate* (%)			
		Group A	Group B	Others	Total
G(+)					
<i>S. aureus</i>	6	3/4	1/1	1/1	5/6
<i>S. epidermidis</i>	7	4/4	3/3		7/7
CNS	3	2/2		1/1	3/3
<i>S. pneumoniae</i>	1		1/1		1/1
<i>S. agalactiae</i>	4	1/2	2/2		3/4
<i>Streptococcus</i> spp.	4	4/4			4/4
<i>E. faecalis</i>	2		1/1	1/1	2/2
<i>E. faecium</i>	1	1/1			1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2/2			2/2
Sub-total	30	17/19 (89.5)	8/8	3/3	28/30 (93.3)
G(-)					
<i>E. coli</i>	16	7/7	9/9		16/16 (100)
<i>C. freundii</i>	2		1/1	1/1	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	4	2/2	1/1	1/1	4/4
<i>S. marcescens</i>	1		1/1		1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1/1			1/1
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1/1			1/1
GNF-GNR	3	1/1	2/2		3/3
<i>P. mirabilis</i>	1	1/1			1/1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1/1		1/1
<i>X. maltophilia</i>	1		1/1		1/1
<i>F. meningosepticum</i>	2	1/1	1/1		2/2
<i>Flavobacterium</i> spp.	2	1/1	1/1		2/2
<i>N. gonorrhoeae</i>	1			1/1	1/1
Sub-total	36	15/15 (100)	18/18 (100)	3/3	36/36 (100)
Anaerobe					
<i>Propionibacterium</i> sp.	1			1/1	1/1
<i>Actinomyces</i> sp.	1		1/1		1/1
<i>B. fragilis</i>	1	0/1			0/1
<i>Bacteroides</i> sp.	1		1/1		1/1
<i>P. bivia</i>	2	0/1		1/1	1/2
<i>Prevotella</i> sp.	1	1/1			1/1
<i>F. varium</i>	1		1/1		1/1
Sub-total	8	1/3	3/3	2/2	6/8
<i>C. trachomatis</i>	3			3/3	3/3
Total	77	33/37 (89.2)	29/29 (100)	11/11 (100)	73/77 (94.8)

\*Eradication rate: eradicated/total

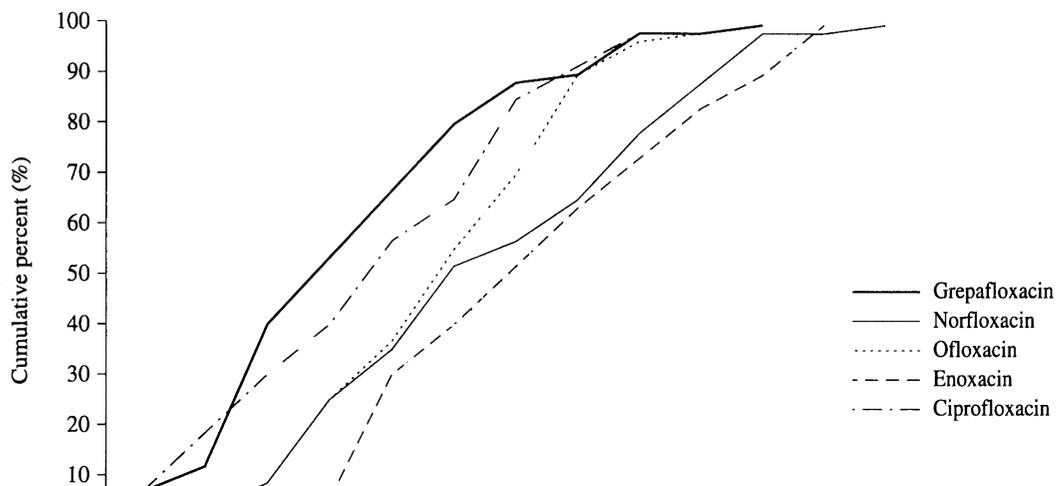
CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

も軽症例と中等症例の有効率に大きな差はみられなかった。また、クラミジア性子宮頸管炎(3例中1例は淋菌合併)に対しても、全例クラミジアの消失が得られて有効であり、本菌に対する有用性が期待された。

投与前に起炎菌を特定し得たのは43例で、うち単数菌感染が22例、複数菌感染が21例と2菌種以上の混合感染例が多いのが目立った。これは、本試験のみならず他の検討でも同様な傾向であり、産婦人科領域感染症の複雑性を示す特徴といえるが、本剤は単数菌感染、複数菌感染の何れに対しても高い臨床効果を示した。

菌種別の消長についてみると、グラム陽性菌9菌種30株、グラム陰性菌13菌種36株、嫌気性菌7菌種8株ならびに*C. trachomatis* 3株の計77株に対し、全体で94.8%の消失率であった。存続したのは、*S. aureus* 1株、*S. agalactiae* 1株、*B. fragilis* 1株および*P. bivia* 1株でグラム陰性菌はなかった。臨床効果無効であった3例について細菌学的に検討すると、卵管炎1例は*Corynebacterium* sp. が*S. aureus*に菌交代、子宮内膜炎1例は*E. coli*、*B. fragilis*が部分消失(*B. fragilis*存続)、バルトリン腺膿瘍1例は*E. coli*、*S. agalactiae*が*S. epidermidis*、*P. bivia*、*P.*



MIC (µg/ml)	0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	ND	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Grepafloxacin	4	3	17	8	8	8	5	1	5		1				17	0.1	1.56
Norfloxacin		2	3	10	6	10	3	5	8	6	6		1		17	0.39	12.5
Ofloxacin		1	4	10	7	11	9	12	4	1	1				17	0.39	1.56
Enoxacin			2	1	15	6	7	7	6	6	4	6			17	0.78	12.5
Ciprofloxacin	4	7	7	6	10	5	12	4	4		1				17	0.2	1.56

ND : not done

Fig. 2. *In vitro* antibacterial activities against all clinical isolates.

Table 10. Bacteriological response classified according to MIC

Causative bacteria		MIC (µg/ml)															Total
		0.012	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤	ND	
Gram(+)	eradicated		1	8	4	4	2	3	1							5	28
	persisted			1 <sup>1)</sup>		1 <sup>2)</sup>											2
Gram(-)	eradicated	4	2	8	4	2	5	2		1						8	36
	persisted																0
Anaerobes	eradicated					1	1					1					6
	persisted									3						1	2
<i>C. trachomatis</i>	eradicated															3	3
	persisted																0
Total	eradicated	4	3	16	8	7	8	5	1	4		1				16	73
	persisted			1		1				1						1	4

ND: not done <sup>1)</sup> *S. aureus* <sup>2)</sup> *S. agalactiae* <sup>3)</sup> *P. bivia*

Table 11. Adverse reactions

No. of patients with adverse reactions	1
No. of patients evaluated	62
Incidence of adverse reactions (%)	1.6
Symptoms	nausea
	1

Table 12. Abnormal changes in laboratory findings

No. of patients with abnormalities	0
No. of patients evaluated	58
Incidence of abnormalities (%)	0

Table 13. Utility classified according to diagnosis

Diagnosis	Total	Usefulness					Utility rate* (%)
		Markedly satisfactory	Satisfactory	Intermediate	Unsatisfactory	Markedly unsatisfactory	
Group A Intrauterine infection Adnexitis	28 7	3	23 6	1	1 1		26/28 (92.9) 6/7
Group B Bartholin's abscess	13		12		1		12/13 (92.3)
Others Cervicitis	3		3				3/3
Mastitis	1		1				1/1
Others**	2		2				2/2
Total	54	3	47	1	3	0	50/54 (92.6)

\*Utility rate: markedly satisfactory + satisfactory/total

\*\*Others: inguinal abscess (1), wound purulence of perineal laceration (1)

Table 14. Clinical summary classified according to daily dose

Item	Daily dose		Total (%)
	200 mg	300 mg	
Clinical efficacy*	26/28 (92.9)	24/25 (96.0)	50/53 (94.3)
Bacteriological efficacy**	43/46 (93.5)	30/31 (96.8)	73/77 (94.8)
Utility***	26/29 (89.7)	24/25 (96.0)	50/54 (92.6)

\*Efficacy rate: excellent + good/total

\*\*Eradication rate: eradicated/total (strain)

\*\*\*Utility rate: markedly satisfactory + satisfactory/total

*anaerobius*に菌交代しており臨床効果を反映する結果であった。

安全性については、副作用は62例中1例(1.6%)に嘔気が認められたが、従来のニューキノロン薬にも見られている消化器症状であり臨床的に特に問題となるものではなく、また臨床検査値異常は58例において認められなかった。今後さらに検討を重ねていく必要はあるが、概ね安全性に問題はないものと考えられた。

以上を踏まえた解析対象54例の有用性は、非常に満足3例・満足47例・どちらともいえない1例・不満3例で有用率は92.6%であった。

また、これらの成績を投与量別に比較検討すると、200mgおよび300mg投与群の各々の成績は、臨床効果(有効率)が92.9%、96.0%、細菌学的効果(菌消失率)が93.5%、96.8%、有用性(有用率)が89.7%、96.0%であり、両者に大きな差はないものの全ての評価項目で300mg投与が優っていた。これに既述の組織内移行性の結果を勘案すると、本剤200mg 1日1回投与でも有用性が認められるものの、より確実な効果を期待する場合は300mgが適当かと思われた。

以上の成績を総合的に評価すると、本剤は広範囲なスペクトルと強い抗菌活性とともに良好な組織内移行性を

有することから、1日1回200mg~300mgの投与により産婦人科領域のクラミジアを含む各種感染症に対して高い臨床的有用性が期待できる薬剤であると思われた。

## 文 献

- 1) Neu H C, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 2) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 3) 松田静治: 産婦人科領域感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域9: 13~20, 1993
- 4) 松田静治: 各領域で話題の感染症, PID-C. *trachomatis*感染症を中心として。治療 72: 2235~2240, 1990
- 5) 永山在明, 中尾偕主: GrepafloxacinのChlamidia *trachomatis*に対する *in vitro*抗菌力。日化療会誌 43(S-1): 70~73, 1995
- 6) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin (OPC-17116), 神戸, 1993

- 7) 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
- 8) 松田静治, 柏倉 高, 国保健太郎, 高瀬幸子, 野島美知夫：DL-8280の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 32 (S-1): 900～907, 1984
- 9) 松田静治, 柏倉 高, 鈴木正明, 野島美知夫：BAYo9867 (Ciprofloxacin) の産婦人科領域における臨床応用。Chemotherapy 33 (S-7): 803～809, 1985
- 10) 松田静治, 鈴木正明, 宮崎亮一郎, 王欣輝：産婦人科領域における T-3262 の臨床応用。Chemotherapy 36 (S-9): 1209～1213, 1988
- 11) 松田静治, 王 欣輝, 平山博章：Sparfloxacin (SPFX) の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-4): 701～708, 1991

## Penetration into genital tissues and clinical study of grepafloxacin in obstetric and gynecological infections

Seiji Matsuda, Kinki Oh, Saburo Ando and Chizuko Kawamata

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

6-8-5 Ojima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

Yoshihiko Takeda, Tomiko Iguchi, Kazuto Ando and Miki Kudo

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College

Nankun Cho, Yukimasa Notake, Zenjiro Miyagawa and Katsuaki Kunii

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University and Affiliated Hospitals

Teruhiko Tamaya, Kunihiro Ito, Hiroshige Mikamo, Koji Izumi and Yoshitaka Yamada

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University and Affiliated Hospital

Hiroji Okada, Jinsuke Yasuda and Takao Yamamoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Yukio Ogita and Motoharu Imanaka

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School

We performed a clinical study on grepafloxacin (GPFX), a new oral quinolone antimicrobial agent, to evaluate its clinical efficacy, safety and utility in obstetrical and gynecological infections. Its penetration into genital tissues was also examined.

1) After oral administration of 200 or 300 mg of GPFX, the concentration was measured in serum and intrapelvic genital tissues. The serum concentrations in the uterine artery blood and peripheral vein blood were almost equal, and the maximum levels of GPFX were 0.61  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (200 mg dose) and 1.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (300 mg dose) within 4~5 hours after administration.

The maximum levels of the 300 mg dose were 6.44  $\mu\text{g}/\text{g}$  in endometrium, 4.21  $\mu\text{g}/\text{g}$  in cervix uteri, 2.60  $\mu\text{g}/\text{g}$  in portio vaginalis, 5.22  $\mu\text{g}/\text{g}$  in ovary and 3.63  $\mu\text{g}/\text{g}$  in oviduct. The ratio of maximum levels for  $C_{\text{max}}$  were 2.1~5.2 times in each tissue.

2) GPFX at 200 mg or 300 mg was administered to 62 patients with intrauterine infection, adnexitis, Bartholin's abscess, cervicitis and mastitis once a day for 3~14 days.

(1) Clinical effect: Among 62 cases treated with GPFX, 53 qualified for efficacy evaluation and 9 were excluded. The clinical effects were segregated in 3 cases for excellent, in 47 for good and in 3 for poor. The efficacy rate was 93.5% (50/53).

(2) Bacteriological effect: The bacteriological effects were evaluated in 43 cases, revealing an eradication rate of 93.0% (40/43). The eradication rate against 77 strains isolated from 43 cases was 94.8% (73/77).

(3) Safety: The adverse reaction was observed: nausea in 1 (1.6%) of 62 cases, and no abnormal laboratory findings were noted in 58 cases evaluated.

(4) Utility: The utility for 54 cases evaluated were segregated in 3 cases for markedly satisfactory, in 47 for satisfactory, in 1 for intermediate, in 3 for unsatisfactory. The utility rate was 92.6% (50/54).

The results of this study indicated that GPFX was clinically useful against obstetric and gynecological infections such as intrauterine infection, adnexitis, Bartholin's abscess, cervicitis and mastitis.