

## 産婦人科領域における NM441 の基礎的・臨床的検討

長 南薫<sup>1)</sup>・野口 有正<sup>1)</sup>・宮川善二郎<sup>1)</sup>・清水 篤<sup>1)</sup>・野嶽 幸正<sup>1)</sup>・国井 勝昭<sup>2)</sup><sup>1)</sup>昭和大学藤が丘病院産婦人科\*, <sup>2)</sup>国井産婦人科病院

新しいプロドラッグ型キノロン系合成抗菌剤 NM441 について、産婦人科領域で抗菌力、組織移行性の基礎的検討と産婦人科領域感染症に対する臨床効果、副作用等を検討し、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離株（グラム陽性菌 4 菌種 100 株，グラム陰性菌 8 菌種 160 株，嫌気性菌 2 菌種 40 株）計 300 株に対する MIC 分布を測定し、ofloxacin, ciprofloxacin と比較した。本剤の抗菌活性体 NM394 の MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $\leq 0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布した。

2) 組織移行性：本剤 200mg 経口投与後の NM394 の骨盤内性器組織内濃度を 1～8 時間にわたり測定し、血清中に最高  $0.68 \mu\text{g/ml}$ ，組織内に最高  $0.97 \mu\text{g/g}$  が認められた。

3) 臨床試験：産褥子宮内感染 1 例，子宮内膜炎 25 例，バルトリン腺膿瘍 8 例計 34 例に本剤を投与し、有効率 93.9% の臨床効果，消失率 83.6% の細菌学的効果を認め，副作用はなかった。

以上の諸成績から，産婦人科領域の感染症に対する本剤の有用性が認められた。

**Key words:** NM441, NM394, 産婦人科感染症, 抗菌力, 女性性器組織内濃度

NM441 は日本新薬株式会社で合成された新しいプロドラッグ型の経口用ニューキノロン系合成抗菌剤である。本剤はキノリン環骨格の 1 位と 2 位を S を介して 4 員環構造にして，抗菌力を高め，さらに 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，吸収性を高めた化合物である。本剤は経口投与後腸管壁より吸収され，オキソジオキソレニルメチル基が離脱した抗菌活性体 NM394 として体内に分布する<sup>1)</sup>。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し，広範囲のスペクトルを有する<sup>2)</sup>。特に緑膿菌，その他の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>3)</sup>。

我々は，本剤の産婦人科領域での基礎的・臨床的研究を行い，以下の結果を得たので報告する。

## I 試験管内抗菌力

## 1. 方法

NM441 の抗菌活性体である NM394 の試験管内抗菌力は，産婦人科感染症由来（1992 年分離）の臨床分離保存株 14 菌種 300 株について，日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に従い，寒天平板法により接種菌量  $10^6 \text{CFU/ml}$  にて，最小発育阻止濃度 (MIC) を ofloxacin (OFLX)，ciprofloxacin (CPFX) を比較薬剤として検討した。

## 2. 成績 (Table 1)

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 20 株に対する NM394 の抗菌力は 3 剤中最も優れ，その MIC<sub>50</sub> は  $0.2 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であった。

Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 20 株については，MIC<sub>50</sub> は 3 剤とも  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であったが，MIC<sub>90</sub> では本剤が最も優れ  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。

*Staphylococcus epidermidis* 20 株に対しては，本剤の感受性が最も良く，その MIC<sub>50</sub> は  $0.1 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は

$1.56 \mu\text{g/ml}$  であった。

*Enterococcus faecalis* 20 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は  $0.78 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  で，OFLX, CPFX と同程度であった。

*Streptococcus agalactiae* 20 株に対して本剤の MIC<sub>50</sub> は  $0.2 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で，3 剤中最も優れていた。

*Escherichia coli* 20 株に対して本剤の感受性は最も優れ，その MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。

*Klebsiella pneumoniae* 20 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  で，3 剤の比較では NM394 は CPFX と同程度で，OFLX より優れていた。

*Citrobacter freundii* 20 株については，本剤の MIC<sub>50</sub> は  $0.05 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $25 \mu\text{g/ml}$  で，3 剤の比較では NM394 が最も優れ，次いで CPFX, OFLX の順であった。

*Enterobacter aerogenes* 20 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ ，MIC<sub>90</sub> は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  で，3 剤の比較では CPFX と OFLX は同程度で，NM394 はそれよりも優れていた。

*Enterobacter cloacae* 20 株に対する本剤の感受性は OFLX より優れ CPFX と同等で，MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  であった。

*Proteus mirabilis* 20 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はともに  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  で，3 剤中最も優れていた。

*Morganella morganii* 20 株については，MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに CPFX と同等の  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  であり，

Table 1. Antibacterial activities of NM394 and reference compounds

Organism (no. of isolates)	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	0.1 ~ 6.25	0.2	6.25
	ofloxacin	0.39 ~ 12.5	0.39	12.5
	ciprofloxacin	0.2 ~ 25	0.39	12.5
methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2
	ofloxacin	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39
	ciprofloxacin	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (20)	NM394	0.05 ~ 12.5	0.1	1.56
	ofloxacin	0.2 ~ >100	0.2	6.25
	ciprofloxacin	0.1 ~ 50	0.2	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)	NM394	0.78 ~ 12.5	0.78	3.13
	ofloxacin	1.56 ~ 50	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78 ~ 25	0.78	3.13
<i>Streptococcus agalactiae</i> (20)	NM394	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39
	ofloxacin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.2$	$\leq 0.025$	0.1
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.39$	$\leq 0.025$	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.39$	$\leq 0.025$	0.2
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.1	1.56
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 25$	0.05	25
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim >100$	0.39	>100
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 100$	0.05	50
<i>Enterobacter aerogenes</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 25$	$\leq 0.025$	3.13
	ofloxacin	0.1 ~ 50	0.1	6.25
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 50$	$\leq 0.025$	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	NM394	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.1$	0.05	0.1
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	NM394	$\leq 0.025 \sim 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ofloxacin	0.1	0.1	0.1
	ciprofloxacin	0.05	0.05	0.05
<i>Morganella morganii</i> (20)	NM394	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.1$	0.1	0.1
	ciprofloxacin	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
Indole (+) <i>Proteus</i> spp. (20)	NM394	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ofloxacin	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
<i>Bacteroides fragilis</i> (20)	NM394	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	ofloxacin	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.2 ~ 6.25	1.56	6.25
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (20)	NM394	0.1 ~ 3.13	0.39	1.56
	ofloxacin	0.1 ~ 25	0.78	12.5
	ciprofloxacin	0.1 ~ 6.25	0.39	3.13

OFLX より優れていた。

Indole(+) *Proteus* spp. 20 株については、本剤の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  で、3 剤の比較では NM394 が最も優れ、次いで CPFX, OFLX の順であった。

*Bacteroides fragilis* 20 株に対しては、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。MIC<sub>90</sub> は OFLX と同等で、CPFX より優れていた。

*Peptostreptococcus* spp. 20 株に対しては、MIC<sub>50</sub> は CPFX と同等の  $0.39 \mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で、

3 剤中最も優れていた。

## II. 骨盤内性器組織内濃度

### 1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織移行を測定するために、子宮筋腫で子宮全摘手術施行患者 20 例に、同意を得て NM441 200mg を術前に約 50ml の水とともに経口投与し、一定時間後に臓器を摘出した。採取時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採血して測定に供した。臓器は摘出後、各部位を分離採取し、滅菌生理的食塩水で表面の血液を洗浄

し、 $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存した。測定時、秤量後 1/15 M のリン酸緩衝液 (pH 8.0) を加え、ホモジナイザーで組織乳剤とし、遠心上清を測定した。NM394 の濃度測定法は血清中濃度については液体クロマトグラフィー (HPLC) 法、組織内濃度については *E. coli* Kp 株を検定菌とする Bioassay 法により測定した。

## 2. 成績 (Table 2, Fig. 1)

血清および組織内濃度の成績を Table 2, Fig. 1 に示した。本剤 200mg 経口投与後 1 時間 10 分～7 時間 44 分にわたり、20 例について測定した。本剤投与後の肘静脈および子宮動脈血清中濃度はほぼ一致し、最高濃度は約 3 時間後で  $0.68\mu\text{g}/\text{ml}$ 、7 時間後で  $0.32\mu\text{g}/\text{ml}$  が認められた。組織内濃度は約 3 時間後に最高となり、 $0.62\sim 0.97\mu\text{g}/\text{g}$  が認められ、7 時間後で  $0.24\sim 0.43\mu\text{g}/\text{g}$  が認められた。

## III. 臨床成績

### 1. 対象および方法

平成 4 年 11 月より平成 6 年 10 月までの間に昭和大学藤が丘病院産婦人科およびその関連施設に来院し、同意を得た産婦人科領域感染症 34 例に使用した。その内訳は、産褥子宮内感染 1 例、子宮内膜炎 25 例 (うち 1 例は卵管炎を併発)、バルトリン腺膿瘍 8 例である。投与方法は 1 回 100～200mg を 1 日 2 回食後投与とし、3～14 日間 (平均投与日数 4.3 日) 投与した。他の抗菌薬は併用しなかった。

### 2. 効果判定基準

臨床効果は、主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、その後治癒に至った場合を「著効」とし、主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合を「有効」、主要自覚症状が 3 日を経過しても改善されない場合を「無効」とした。細菌学的効果は、「消失」、「減少・部分消失」、「菌交代」、「不変」、「判定不能」の 5 段階で判定した。

副作用は投与後の自覚症状、検査成績によって判定した。

### 3. 疾患別臨床効果 (Table 3)

産褥子宮内感染 (Case no. 1) の症例は、本剤 3 日間投与で発熱、下腹部痛、子宮圧痛が消失し、「著効」であった。子宮内膜炎は 25 例あり (Case no. 2～26)、そのうち 12 例は cefixime, cefpodoxime proxetil, levofloxacin, bacampicillin などの前投薬が行われ、無効であった症例である。これらの症例に対し本剤を 3～9 日間投与した。臨床効果は「著効」5 例、「有効」18 例、「無効」2 例であった。卵管炎を併発していた 1 例 (Case no. 11) は、菌が検出されなかったが、下腹部痛、付属器部位の圧痛などの臨床症状が軽快し、「有効」とした。バルトリン腺膿瘍は 8 例であったが、急性増悪期にあたり腫瘤が増大して投与開始即日入院して本剤を中止したため「判定不能」とした症例 (Case no. 28) を除き、すべて「有効」であった。

Table 2. Serum and tissue concentration of NM394 after oral administration of 200mg

No.	Name	Age (yr)	Body weight (kg)	Time after administration (h: min)	Serum ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )					
					Ut. arterial blood	Venous blood	Tube	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio
1	AN	43	48	1: 10	0.54	0.49	0.245	0.251	0.295	0.318	0.285	0.276
2	OR	44	57	1: 19	0.21	<0.05	<0.125		<0.125	<0.125	<0.125	0.55
3	TH	46	50	1: 20	<0.05	<0.05	<0.125		<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
4	SM	40	66	1: 24	0.3	<0.05	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
5	HM	38	50	1: 35	<0.05	<0.05	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
6	SA	35	85	1: 41	0.09	0.07	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
7	GM	46	49	2: 15	<0.05	<0.05	<0.125		<0.125	<0.125	<0.125	<0.125
8	SR	40	54	2: 27	0.62	0.44	0.443	0.545	0.54	0.52	0.55	0.497
9	MT	67	62	2: 57	0.68	<0.05	0.618	0.778	0.973	0.833	0.939	<0.125
10	SS	48	54	3: 50	0.34	0.23	0.223	0.304	0.355	0.369	0.323	0.301
11	MS	52	48	4: 00	0.48	0.34	0.432	0.435	0.376	0.457	0.457	0.406
12	OK	50	80	4: 10	0.59	0.45	0.427	0.51	0.634	0.515	0.51	0.434
13	IY	37	49	4: 10	0.48	0.18	0.38	0.6	0.54	0.478	0.409	0.474
14	IY	47	60	4: 10	0.25	0.27	0.228		0.273	0.368	0.323	0.361
15	MY	43	42	4: 37	0.19	0.14	0.186	0.265	0.204	<0.125	0.421	0.173
16	SU	39	52	4: 45	<0.05	0.18			0.253	0.173		
17	NN	43	50	4: 52	0.47	0.47	0.565	0.535	0.505	0.496	0.455	0.449
18	IM	37	62	6: 06	0.24	0.16	<0.125		0.206	0.139	0.161	0.154
19	TK	40	63	6: 22	0.28	0.22	0.207		0.315	0.331	0.331	0.238
20	KM	40	52	7: 44	0.32	0.24	0.235		0.298	0.379	0.429	0.239

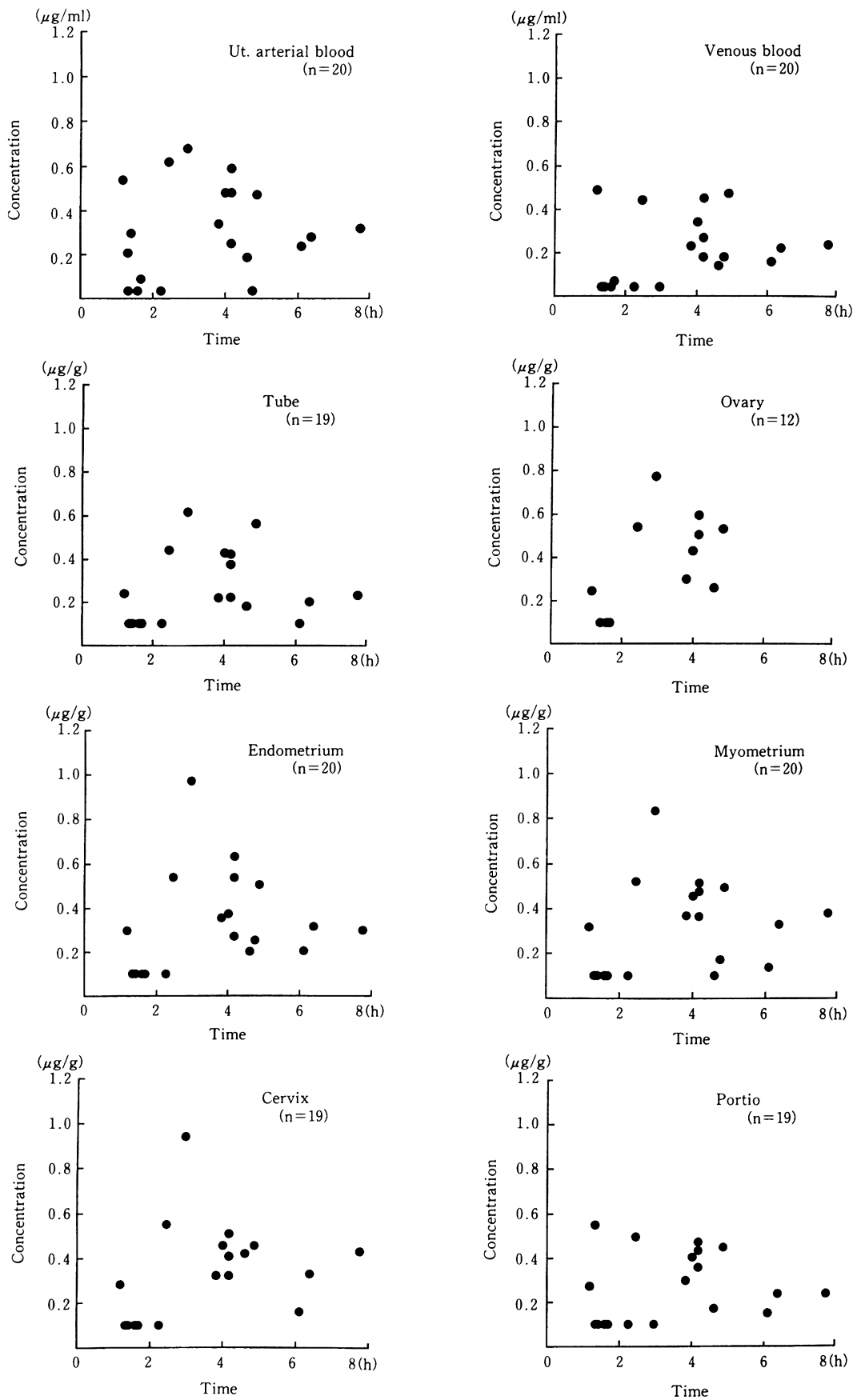


Fig. 1. Serum and tissue concentration of NM394 after oral administration of NM441 200mg

Table 3-1. Clinical results of NM441

Case no.	Name Age Weight	Prior drugs	Diagnosis	Daily dose and duration	Concomitant drugs	Examined material : Organism isolated before ↓ after	Clinical effect	Bacteriological response	Side effect	Remarks
1	H. K. 26 60	cefixime	puerperal intrauterine infection	100mg×2 ×3days	(-)	uterine content : CNS <i>P. anaerobius</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	excellent	replaced	(-)	fever 37.8→36.6 WBC 12100→5700 CRP (卍)→(+) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
2	M. M. 24 45	(-)	endometritis	200mg×2 ×7days	(-)	uterine content : <i>E. faecalis</i> <i>P. magnus</i> ↓ normal flora	excellent	eradicated	(-)	lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
3	S. Y. 18 45	(-)	endometritis	100mg×2 ×4days	(-)	uterine content : <i>E. coli</i> <i>P. micros</i> ↓ normal flora	excellent	eradicated	(-)	fever 37.8→36.4 WBC 10000→7200 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
4	T. E. 27 59	(-)	endometritis	100mg×2 ×3days	timepidium bromide mepirizole scopolamine buthyl-bromide	uterine content : <i>S. epidermidis</i> ↓ normal flora	good	eradicated	(-)	fever 37.4→36.5 WBC 10900→8600 ESR 17→7 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (卍)→(-)
5	K. T. 21 54	cefixime	endometritis	100mg×2 ×3days	(-)	uterine content : <i>Pseudomonas</i> sp. ↓ <i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	good	replaced	(-)	fever 38.5→36.4 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
6	T. F. 29 56	(-)	endometritis	100mg×2 ×3days	(-)	uterine content : <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>	good	partially eradicated	(-)	fever 38.0→36.5 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
7	T. N. 18 48	(-)	endometritis	100mg×2 ×4days	(-)	uterine content : normal flora ↓ (-)	good	unknown	(-)	fever 37.9→36.4 WBC 23300→10500 ESR 28→13 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
8	K. M. 16 52	cefixime	endometritis	100mg×2 ×3days	(-)	uterine content : <i>E. coli</i> ↓ (-)	excellent	eradicated	(-)	fever 37.9→36.5 WBC 14100→5900 CRP (卍)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
9	K. Y. 27 56	(-)	endometritis	100mg×2 ×3days	(-)	uterine content : <i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> <i>S. agalactiae</i>	good	partially eradicated	(-)	fever 37.4→36.4 WBC 10300→8700 ESR 26→10 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3-2. Clinical results of NM441

Case no.	Name Age Weight	Prior drugs	Diagnosis	Daily dose and duration	Concomitant drugs	Examined material : Organism isolated before ↓ after	Clinical effect	Bacteriological response	Side effect	Remarks
10	T. H. 27 50	cefixime	endometritis	100mg × 2 × 3days	(-)	uterine content : <i>S. epidermidis</i> ↓ CNS	good	replaced	(-)	fever 39.0→36.6 WBC 12700→4600 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
11	Y. M. 23 57	(-)	endometritis	200mg × 2 × 7days	(-)	Douglas puncture : (-) ↓ (-)	good	unknown	(-)	lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
12	S. Y. 30 53	cefepodoxime proxetil	endometritis	100mg × 2 × 4days	(-)	uterine content : <i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. epidermidis</i>	poor	persisted	(-)	fever 37.7→37.4 CRP (+)→(##) tenderness of uterus (+)→(+)
13	M. S. 36 48	cefepodoxime proxetil	endometritis	100mg × 2 × 3days	(-)	uterine content : <i>S. epidermidis</i> <i>C. sordellii</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> <i>C. sordellii</i>	good	persisted	(-)	fever 37.9→36.5 WBC 12200→8600 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
14	O. N. 25 42	cefepodoxime proxetil	endometritis	100mg × 2 × 3days	(-)	uterine content : <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	excellent	eradicated	(-)	fever 38.3→36.5 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
15	H. M. 16 49	cefepodoxime proxetil	endometritis	100mg × 2 × 4days	(-)	uterine content : <i>P. magnus</i> ↓ normal flora	good	eradicated	(-)	WBC 11100→5900 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
16	W. J. 35 61	(-)	endometritis	100mg × 2 × 4days	(-)	uterine content : <i>S. epidermidis</i> ↓ normal flora	good	eradicated	(-)	fever 38.5→36.6 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
17	A. R. 20 46	(-)	endometritis	100mg × 2 × 9days	mepirizol	uterine content : <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. anaerobius</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>G. vaginalis</i>	good	partially eradicated	(-)	fever 37.3→36.2 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
18	C. C. 17 45	cefepodoxime proxetil	endometritis	100mg × 2 × 3days	(-)	uterine content : <i>S. aureus</i> $\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i> <i>G. vaginalis</i> ↓ normal flora	good	eradicated	(-)	fever 38.8→36.5 WBC 15800→7200 tenderness of uterus (+)→(-)
19	Y. S. 22 64	cefepodoxime proxetil	endometritis	100mg × 2 × 3days	zaltoprofen	uterine content : <i>P. anaerobius</i> ↓ normal flora	good	eradicated	(-)	fever 37.7→36.7 ESR 10→5 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness (+)→(-)

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 3-3. Clinical results of NM441

Case no.	Name Age Weight	Prior drugs	Diagnosis	Daily dose and duration	Concomitant drugs	Examined material : Organism isolated before ↓ after	Clinical effect	Bacteriological response	Side effect	Remarks
20	T. M. 17 45	(-)	endometritis	100mg×2 ×3days	pentazocine	uterine content : <i>S. aureus</i> CNS ↓ <i>A. calcoaceticus</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	poor	replaced	(-)	WBC 10100→8600 CRP (+)→(+) tenderness of uterus (+)→(##)
21	A. K. 24 52	levofloxacin	endometritis	100mg×2 ×3days	scopolamine buthyl- bromide	uterine content : <i>S. epidermidis</i> <i>Bacteroides</i> sp. ↓ <i>Prevotella</i> sp. <i>G. vaginalis</i>	good	replaced	(-)	fever 38.9→36.5 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
22	K. A. 21 48	bacampicillin	endometritis	100mg×2 ×3days	(-)	uterine content : <i>E. coli</i> GNF-GNR <i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	good	partially eradicated	(-)	fever 37.3→36.6 WBC 12000→5600 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (##)→(-)
23	O. K. 19 66	cefepodoxime proxetil	endometritis	100mg×2 ×3days	(-)	uterine content : <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Prevotella</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>P. micros</i> ↓ <i>S. maltophilia</i> <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. indolicus</i>	good	partially eradicated	(-)	fever 37.9→36.5 WBC 14600→7900 lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
24	Y. Y. 22 53	levofloxacin	endometritis	100mg×2 ×3days	mepirizol scopolamine buthyl- bromide	uterine content : <i>S. epidermidis</i> <i>F. necrophorum</i> <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ <i>S. maltophilia</i> <i>S. epidermidis</i> GNF-GNR <i>Prevotella</i> sp.	good	partially eradicated	(-)	fever 37.8→36.6 WBC 11300→7000 CRP (+)→(+) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness (+)→(-)
25	G. Y. 29 57	unknown	endometritis	100mg×2 ×3days	zaltoprofen	uterine content : <i>S. agalactiae</i> CNS ↓ <i>S. epidermidis</i>	good	replaced	(-)	fever 37.8→36.8 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness (+)→(-)
26	T. S. 32 45	levofloxacin	endometritis	100mg×2 ×3days	scopolamine buthyl- bromide	uterine content : <i>S. epidermidis</i> <i>P. magnus</i> ↓ normal flora	excellent	eradicated	(-)	fever 37.9→36.8 CRP (+)→(-) lower abdominal pain (+)→(-) tenderness of uterus (+)→(-)
27	A. K. 29 50	(-)	Bartholin's abscess	100mg×2 ×14days	(-)	pus : <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)	WBC 12300→6000 redness, swelling, pain (+)→(-) pus (+)→(-)
28	I. T. 39 52	norfloxacin	Bartholin's abscess	200mg×2 ×1day	(-)	pus : <i>E. coli</i> ↓ ND	unknown	unknown	unknown	hospital treatment for aggravated

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

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

ND: not done

Table 3-4. Clinical results of NM441

Case no.	Name Age Weight	Prior drugs	Diagnosis	Daily dose and duration	Concomitant drugs	Examined material : Organism isolated before ↓ after	Clinical effect	Bacteriological response	Side effect	Remarks
29	K. K. 30 46	(-)	Bartholin's abscess	100mg×2 ×3days	(-)	pus : <i>S. aureus</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)	redness, swelling, pain (+)→(-) size of abscess (#)→(-) pus (+)→(-)
30	S. T. 20 58	(-)	Bartholin's abscess	100mg×2 ×3days	(-)	pus : <i>C. freundii</i> <i>S. agalactiae</i> <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)	ESR 18→10 CRP (+)→(-) redness, swelling, pain (+)→(-) size of abscess (#)→(-) pus (+)→(-)
31	S. M. 41 47	(-)	Bartholin's abscess	100mg×2 ×6days	(-)	pus : <i>S. aureus</i> <i>S. maltophilia</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)	ESR 28→6 redness, swelling, pain (+)→(-) size of abscess (#)→(-) pus (+)→(-)
32	O. S. 26 51	(-)	Bartholin's abscess	100mg×2 ×5days	(-)	pus : <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)	CRP (+)→(-) redness, swelling, pain (+)→(-) size of abscess (#)→(-) pus (+)→(-)
33	A. A. 35 73	(-)	Bartholin's abscess	100mg×2 ×7days	(-)	pus : <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)	CRP (+)→(-) redness, swelling, pain (+)→(-) size of abscess (#)→(-) pus (+)→(-)
34	S. M. 39 50	(-)	Bartholin's abscess	100mg×2 ×10days	(-)	pus : <i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	good	eradicated	(-)	fever 37.5→36.5 CRP (+)→(-) redness, swelling, pain (+)→(-) size of abscess (#)→(-) pus (+)→(-)

Table 4. Clinical efficacy of NM441

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)
Puerperal intrauterine infection	1	1				1/1 (100)
Endometritis	25	5	18	2		23/25 (92.0)
Bartholin's abscess	8		7		1	7/7 (100)
Total	34	6	25	2	1	31/33 (93.9)

以上、臨床効果は Table 4 に示すごとく「著効」6例、「有効」25例、「無効」2例、「判定不能」1例であり、「判定不能」を除く有効率は93.9%であった。

#### 4. 分離菌別細菌学的効果 (Table 5)

投与前に検出された菌は、22菌種55株で、治療によって「消失」46株、「存続」9株で、消失率は83.6%であった。

#### 5. 副作用

本剤に起因すると思われる自他覚的副作用は認められ

なかった。また、臨床検査値の異常変動はみられなかった。

以上の臨床成績を総括すると、NM441は産婦人科領域感染症に対し、臨床効果、細菌学的効果が認められ、副作用はなかった。

#### IV. 考察

NM441はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲のスペクトルを有する。特に緑膿菌をはじめとするグラム陰性菌に対しては既存のキノロン系薬剤より優れた抗



Table 5. Bacteriological response to NM441

Organism	No. of strain	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	7		7/ 7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	9	4	9/13
CNS*	3	3		3/ 3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	2	1	2/ 3
$\alpha$ -haemolytic <i>Streptococcus</i>	1	1		1/ 1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2		2/ 2
<i>Corynebacterium</i> sp.	2		2	0/ 2
<i>Clostridium sordellii</i>	1		1	0/ 1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	3	3		3/ 3
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	2	2		2/ 2
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	3	3		3/ 3
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	2		2/ 2
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2	1	1	1/ 2
<i>Escherichia coli</i>	3	3		3/ 3
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1		1/ 1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1		1/ 1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1		1/ 1
GNF-GNR**	1	1		1/ 1
<i>Gardnerella vaginalis</i>	1	1		1/ 1
<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/ 1
<i>Prevotella</i> sp.	1	1		1/ 1
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1	1		1/ 1
Total	55	46	9	46/55 ( 83.6)

\* coagulase negative *Staphylococcus*

\*\* glucose non-fermenting gram-negative rod

菌力を発揮する。

近年の産婦人科領域感染症からはグラム陰性菌と嫌気性菌が多く検出されており、しかも複数菌感染がたびたび認められる。また、グラム陽性菌の重要性も依然として存在している。

このような観点から、本剤はその抗菌力の特徴上、産婦人科領域の感染症に対して細菌学的適応を有し、効果は期待できるものと考えられる。

抗菌力についての我々の成績は、これまでの諸報告<sup>2)</sup>とほぼ一致し、検出頻度の高い諸菌種に対する MIC 値を他剤と比較すると、CPFX と同等かそれ以上の成績で、グラム陰性菌では MIC<sub>90</sub> で  $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  という優れた成績であった。*C. freundii* に対しては最も優れていた。

吸収について、これまでの報告では良好で、投与後約 1 時間で血中濃度はピークに達し、半減期は 7.7~8.9 時間であるとされている<sup>5)</sup>。子宮、付属器等の骨盤内性器組織内移行についての我々の行った研究結果から、投与後約 2 時間までのところで、血清中および組織中に検出限界以下の濃度のものが多くみられた。これは検体量不足にもよるが、入院管理下での摂水制限、手術時の麻酔前投薬等が影響したものと思われる。それ以降の時間では約 3 時間後をピークとして、今回我々が検討した諸菌種に対する MIC<sub>90</sub> をほとんどカバーする組織濃度が持続しており、局所における抗菌活性は十分期待し得る。

臨床試験成績については、産婦人科領域感染症に対して良好な臨床的、細菌学的効果が得られたが、これは新薬シンポジウムにおける集計成績<sup>6)</sup>と同傾向であり、抗

菌力をはじめとする基礎的成績と一致している。

副作用は我々の検討では全例で認められなかったが、新薬シンポジウムにおける集計では 3.5% の発現頻度と報告されており、他の同系薬剤と同様の注意を要するものと考えられる。

いわゆる外来治療を主とする、軽症、中等症の性器感染症に対する経口抗菌剤の必要性は高く、この観点から本剤はこれまでの諸成績を勘案すると、産婦人科領域における有用性があるものと考察された。

#### 文 献

- Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October, 1992
- 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
- 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
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Okuyama Y, Morino A, Ozaki M, Takebe Y: Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 34: 930~937, 1994
- 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

## Basic and clinical evaluation of NM441 in obstetrics and gynecology

Nankun Cho<sup>1)</sup>, Arimasa Noguchi<sup>1)</sup>, Zenjiro Miyakawa<sup>1)</sup>,  
Atsushi Shimizu<sup>1)</sup>, Yukimasa Notake<sup>1)</sup> and Katuaki Kunii<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, Fujigaoka Hospital  
1-30, Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227, Japan

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

A newly developed synthetic quinolone derivative antibacterial agent, NM441, was investigated for its antibacterial activity, tissue penetration and clinical efficacy against obstetric and gynecologic infections, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity: MICs of NM394 (the active form of NM441) for 300 strains of 14 species of clinical isolates from obstetric and gynecologic infections were determined and compared with those of ofloxacin and ciprofloxacin. The MIC<sub>50</sub> of NM394 was  $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  and its MIC<sub>90</sub> was  $\leq 0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ .

2) Tissue penetration: Tissue penetration of the drug into intrapelvic female genital organ tissues was found to be good, the peak level in uterine areterial serum being  $0.68 \mu\text{g/ml}$  and peak tissue level being  $0.62 \sim 0.97 \mu\text{g/g}$  after oral administration of 200mg.

3) Clinical results: NM441 was given to 34 patients with obstetric and gynecologic infections at a daily dose of 200~400mg, and a clinical efficacy rate of 93.9% (31/33) and bacteriological response of 83.6% (46/55) were obtained. No side effects were observed.

From these findings, we consider NM441 to be a useful antibacterial agent in obstetric and gynecologic infections.