

産婦人科領域における NM441 の基礎的・臨床的検討

三嶋 廣繁¹⁾・川添 香子¹⁾・和泉 孝治¹⁾・伊藤 邦彦^{1)*}・玉舎 輝彦¹⁾・山田 新尚²⁾¹⁾岐阜大学医学部産科婦人科* (* 現：岐阜市民病院産婦人科), ²⁾岐阜県立岐阜病院産婦人科

新しいプロドラッグ型ニューキノロン系抗菌剤 NM441 の産婦人科領域における有用性を評価するため、薬剤感受性試験、女性性器組織移行性の検討および臨床的検討を行った。

1) 産婦人科領域感染症から分離された 6 菌種 140 株を用いて NM441 の活性本体である NM394 の抗菌力を norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin を比較薬剤として寒天平板希釈法により検討した。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* を除く 6 菌種に対し、NM394 の MIC₅₀ 値は 0.012~3.13 μ g/ml, MIC₉₀ 値は 0.025~6.25 μ g/ml であった。

2) 各種婦人科疾患のため子宮全摘出術を施行した 15 例に対し、術前に NM441 200mg (NM394 換算) を単回投与し、NM394 の血清中濃度および女性性器組織内濃度を測定した。子宮動脈血清中の NM394 最高濃度は投与後 3.5 時間で 1.16 μ g/ml, 各種性器組織内の最高濃度は投与後 1.4~3.5 時間で 1.20~2.16 μ g/g であった。

3) 産婦人科領域感染症 16 例に NM441 を 1 回 100mg または 200mg (NM394 換算), 1 日 2 回または 3 回, 5~7 日間経口投与し、その臨床効果について検討した。臨床効果は子宮内膜炎 5 例, 子宮溜膿腫 1 例, 子宮付属器炎 2 例, バルトリン腺膿瘍 1 例, 外陰部膿瘍 2 例で判定可能であり, 「有効」10 例, 「無効」1 例 (バルトリン腺膿瘍) であった。細菌学的効果は 4 例で判定可能であり, 「消失」2 例, 「菌交代」2 例であった。副作用および臨床検査値異常変動は認められなかった。

以上の成績より, NM441 は良好な抗菌力と良好な組織移行性を示し, 産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Key words: NM441, NM394, 抗菌力, 性器組織内移行, 産婦人科感染症

NM441 は日本新薬株式会社で創製されたプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌剤である¹⁾。本剤は経口投与後, 上部消化管より吸収され, 抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する²⁾。NM441 および NM394 はキノリン環骨格の 1 位と 2 位を S を含む 4 員環構造としたチアゼトキノリン骨格の化学構造を有している¹⁾。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強い抗菌力を有する³⁾。なかでも, NM394 はグラム陰性菌, 特に *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力に優れ, 速やかな殺菌作用を示し, subMIC においても優れた殺菌力を有している³⁾。この事実は, *P. aeruginosa* による全身感染および局所感染モデルを用いた治療効果の検討でも証明されている⁴⁾。

今回, 我々は産婦人科領域における NM441 の基礎的検討および臨床的検討を行い, 以下の成績を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力に関する検討

1) 材料

1992 年 1 月から 1994 年 3 月までの間に, 岐阜大学医学部産科婦人科において, 産婦人科領域細菌感染症から分離された 6 菌種, 140 株を用いた。

2) 方法

NM394 の抗菌力の測定は, 日本化学療法学会標準法に基づいて, 寒天平板希釈法 (接種用菌液濃度は 10⁶

CFU/ml) により行った。

最小発育阻止濃度 (MIC) を, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX) を比較薬剤として測定した。

3) 結果

Table 1 に, 試験菌の NM394, NFLX, OFLX, CPFX, TFLX に対する MIC 分布および MIC₅₀, MIC₉₀ 値を示した。

Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する NM394 の MIC₉₀ 値は 1.56 μ g/ml であり, NFLX より優れていたものの, OFLX, CPFX, TFLX より劣っていた。

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対する NM394 の MIC₉₀ 値は >100 μ g/ml であり, 他のニューキノロン剤と同様抗菌作用を示さなかった。

Streptococcus agalactiae に対する NM394 の MIC₅₀ 値は 0.78 μ g/ml, MIC₉₀ 値は 1.56 μ g/ml であり, NFLX より優れ, CPFX と同等であり, TFLX より劣っていた。

Escherichia coli に対する NM394 の MIC₅₀ 値は 0.012 μ g/ml, MIC₉₀ 値は 0.025 μ g/ml であり, 試験薬剤中では最も優れた抗菌力を示した。

Peptostreptococcus magnus に対する NM394 の MIC₅₀

Table 1. *In vitro* antimicrobial activity of NM394, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and tosufloxacin against clinical isolates in the fields of obstetrics and gynecology

Organism (no. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	50%	90%	
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	0.1 ~ 6.25	0.39	1.56	
	norfloxacin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13	
	ofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78	
	ciprofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78	
	tosufloxacin	0.025 ~ 0.39	0.05	0.2	
Mechicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (20)	NM394	3.13 ~ >100	25	>100	
	norfloxacin	6.25 ~ >100	50	>100	
	ofloxacin	6.25 ~ >100	50	>100	
	ciprofloxacin	6.25 ~ >100	50	>100	
	tosufloxacin	3.13 ~ > 25	25	> 25	
<i>Streptococcus agalactiae</i> (20)	NM394	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	
	norfloxacin	1.56 ~ 6.25	6.25	6.25	
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.39	0.39	0.39	
<i>Escherichia coli</i> (20)	NM394	≤ 0.006 ~ 0.1	0.012	0.025	
	norfloxacin	0.012 ~ 0.39	0.05	0.2	
	ofloxacin	0.012 ~ 0.2	0.05	0.2	
	ciprofloxacin	≤ 0.006 ~ 0.05	0.012	0.05	
	tosufloxacin	≤ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.05	
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (20)	NM394	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39	
	norfloxacin	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56	
	ofloxacin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56	
	ciprofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39	
	tosufloxacin	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2	
<i>Bacteroides fragilis</i> (20)	NM394	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25	
	norfloxacin	6.25 ~ 50	25	50	
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	
	ciprofloxacin	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25	
	tosufloxacin	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39	
<i>Prevotella bivia</i> (20)	NM394	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	
	norfloxacin	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25	
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56	
	tosufloxacin	0.2 ~ 0.78	0.78	0.78	

Inoculum size : 10^6 cells/ml

値は $0.20\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} 値は $0.39\mu\text{g/ml}$ であり, 試験薬剤中では TFLX に次いで, NM394 は良好な抗菌力を示した。

Bacteroides fragilis に対する NM394 の MIC_{50} 値は $3.13\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} 値は $6.25\mu\text{g/ml}$ であり, OFLX, TFLX より劣っていたが, CPFX とほぼ同等であった。

Prevotella bivia に対する NM394 の MIC_{50} 値は $0.78\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} 値は $1.56\mu\text{g/ml}$ であり, 試験薬剤中では TFLX に次いで, NM394 は良好な抗菌力を示した。

2. 女性性器組織移行に関する検討

1) 対象

1993年2月から1993年6月までに岐阜大学医学部附属病院産科婦人科において子宮全摘出術を施行した15例で, いずれも患者の同意が得られた症例を対象とし,

女性性器組織移行を検討した。なお, 対象患者の年齢は47~80歳に分布しており, 平均年齢は60.3歳であった。また, 対象患者の体重は39.5~62kgに分布しており, 平均体重は50.2kgであった。

2) 方法

術前に NM441 200mg (NM394 換算) を水 50ml で経口投与し, 本剤投与時を0時間として術時, 各症例ごとに子宮動脈結紮時に肘静脈および子宮動脈血を採取した。採取後直ちに遠心分離し, その血清を凍結保存した。摘出した子宮および付属器からは子宮腔部, 子宮頸部, 子宮内膜, 子宮底部筋層, 卵管, 卵巣の各組織を約1gずつ採取し凍結保存した。

3) 濃度測定法

血清中の薬物濃度は HPLC 法にて, 各組織中の薬物

濃度は *E. coli* Kp または *E. coli* N691 を検定菌としたバイオアッセイ法で測定した。

4) 結果

女性性器組織移行の検討症例 15 例の各測定時間における肘静脈血清中、子宮動脈血清中および女性性器の各組織中における薬物濃度を Table 2 に、それらのプロットを Fig. 1 に示した。

肘静脈血清中および子宮動脈血清中濃度は、投与後 1.4~3.5 時間に採取した検体に最高値が認められ、その値は 1.06~1.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。各性器組織内濃度は、いずれの時間においても血清中濃度より高く、投与後 1.4~3.5 時間に最高濃度を示し、その値は 1.20~2.16 $\mu\text{g}/\text{g}$ の範囲にあった。投与後 9 時間においても、組織内濃度は血清中濃度の約 1.02~2.07 倍を維持していた。

II. 臨床的検討

1. 対象

1993 年 1 月から 1993 年 8 月の期間に、岐阜大学医学部附属病院産科婦人科および岐阜県立岐阜病院産婦人科の外来に通院された患者のうち同意の得られた 16 名を対象とした。疾患の内訳は子宮内膜炎 7 例、子宮溜膿腫 1 例、子宮付属器炎 4 例、子宮内膜炎・子宮付属器炎合併例 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、外陰部膿瘍 2 例の合計 16 例であり、年齢は 21~71 歳で、平均 35.6 歳であった。

2. NM441 投与方法

NM441 を 1 回 100mg または 200mg (NM394 換算)、1 日 2 回または 3 回、5~7 日間経口投与した。

3. 臨床効果の判定

臨床症状、検査所見の推移から各主治医が以下に示す基準によって、「著効」、「有効」、「無効」、「判定不能」の

4 段階で判定を行った。

著効：投与 3 日以内に主要自・他覚所見が極めて改善し、治癒に至ったもの

有効：投与 3 日以内に主要自・他覚所見が改善傾向を示し、その後治癒に至ったもの

無効：投与 3 日経過しても主要自・他覚所見が改善されないもの

判定不能：臨床効果の判定ができないものとした。

4. 細菌学的効果の判定

本剤投与前後に感染部位から検体を採取し、細菌の分離・同定・菌数測定を行い、起炎菌と推定された分離菌の消長により、「消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「不変」、「判定不能」の 5 段階で判定した。

5. 安全性の検討

本剤投与前後に血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査等を行い、臨床検査値異常の有無を確認するとともに、自・他覚的な副作用所見の有無を確認した。

6. 成績

1) 臨床的検討結果

産婦人科感染症 16 例についての症例概要、臨床効果、細菌学的効果を Table 3 に示した。臨床効果は Table 4 に示したように、子宮内膜炎 5 例、子宮溜膿腫 1 例、子宮付属器炎 2 例、バルトリン腺膿瘍 1 例、外陰部膿瘍 2 例で判定可能であり、「有効」10 例、「無効」1 例 (バルトリン腺膿瘍) で、有効率は 90.9% (10/11) であった。「無効」であったバルトリン腺膿瘍では、細菌学的に菌の消失が認められたが、臨床上膿の残存が認められたため「無効」となった。判定不能症例 5 例のうち、1 例は初診時以降来院せず、すべての判定項目が不明となった。残

Table 2. Serum and each genital tissue concentrations of NM394 after oral administration of 200 mg of NM441

No.	Age (yr)	Body weight (kg)	Time after administration (h : min)	Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)					
				Antecubital vein	Uterine artery	Portio vaginalis	Cervix uteri	Endometrium	Myometrium	Oviduct	Ovary
1	62	42	1 : 24	1.06	1.11	1.14	1.80	1.45	1.43	/	/
2	55	49.5	1 : 47	/	/	1.09	2.16	1.12	0.660	/	/
3	54	55	2 : 35	0.46	0.39	0.865	0.892	0.829	0.381	0.519	0.601
4	55	51	2 : 45	0.45	0.53	0.773	0.633	0.791	0.621	0.566	0.691
5	58	47	3 : 00	0.66	0.71	0.326	0.615	0.437	0.560	0.555	0.158
6	47	53	3 : 05	0.63	0.63	0.814	0.772	0.844	0.844	0.746	0.800
7	59	53	3 : 32	1.12	1.16	1.20	1.11	1.29	1.22	1.26	1.60
8	59	62	4 : 12	0.46	0.48	0.734	0.768	0.816	0.784	0.768	0.416
9	53	39.5	5 : 42	0.42	0.34	0.390	0.341	0.594	0.389	0.435	0.137
10	80	45.5	6 : 30	0.46	0.39	0.738	0.784	0.735	0.825	0.822	0.886
11	72	45	7 : 30	0.23	0.23	0.348	0.339	0.328	0.658	0.310	0.352
12	47	46.5	7 : 30	0.56	0.48	0.539	0.565	/	0.594	0.559	0.694
13	60	55	9 : 10	0.20	0.19	0.347	0.389	0.348	0.316	0.339	0.413
14	70	56.5	9 : 12	0.11	0.12	<0.125	0.130	<0.125	0.135	<0.125	<0.125
15	73	53.2	9 : 15	0.44	/	0.450	0.694	0.714	0.787	0.644	0.648

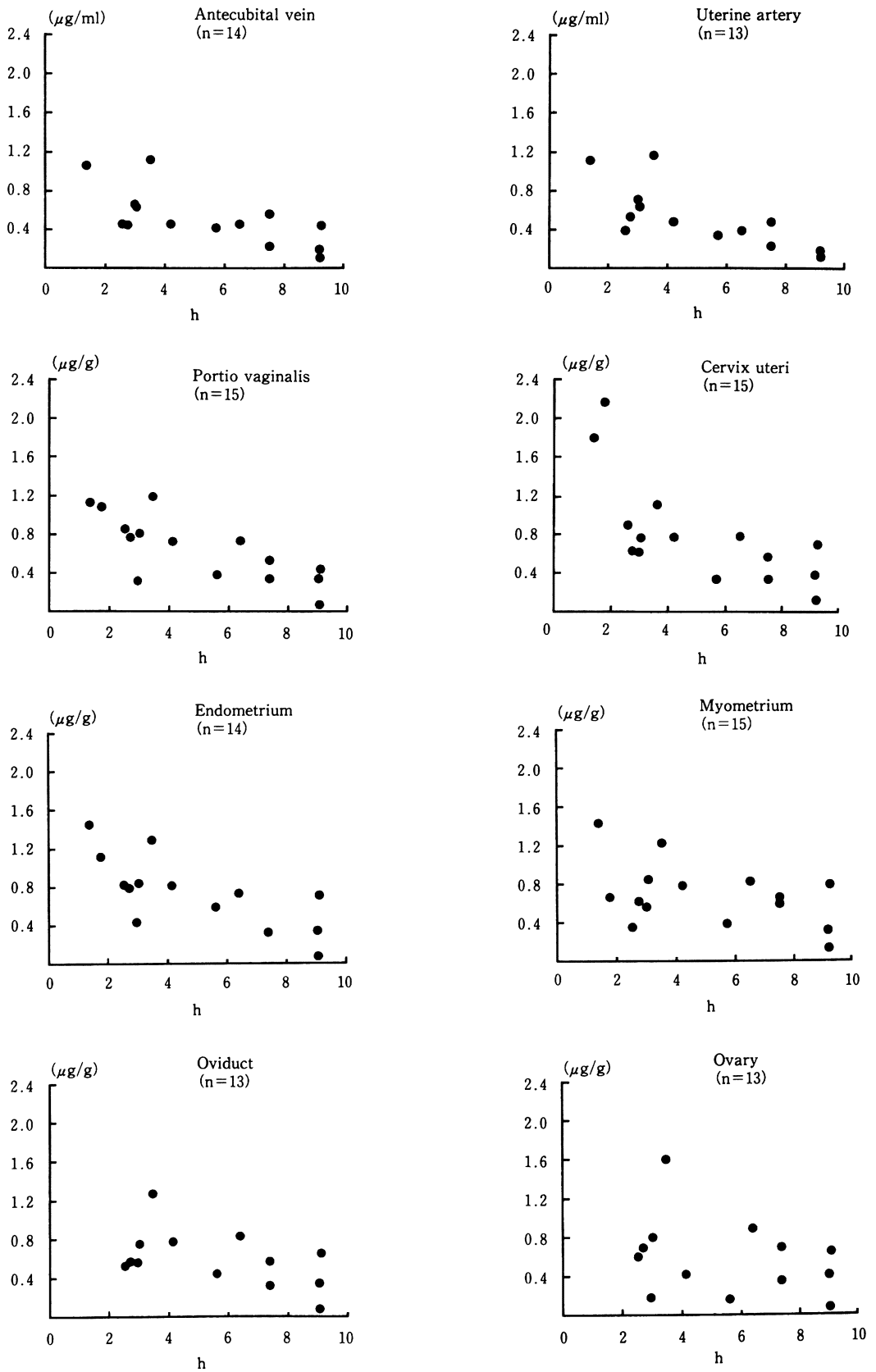


Fig. 1. Serum and each genital tissue concentrations of NM394 after oral administration of 200mg of NM441

Table 3. Clinical results of NM441 treatment

Case no.	Age (yr)	Diagnosis Underlying disease	NM441			Clinical isolates (Region) Before/After	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
			Dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose(g)				
1	32	Endometritis (-)	200×2	5	2.0	(Uterus) <i>A. xylosoxidans</i> (2+) <i>B. cepacia</i> (2+) NF-GNR (2+) <i>B. cepacia</i> (2+)	Replaced	Good	
2	26	Endometritis (-)	200×2	7	2.8	(Uterus) <i>B. cepacia</i> (+) NF-GNR (2+) <i>B. cepacia</i> (2+) <i>Candida</i> sp. (+)	Unknown	Good	
3	23	Endometritis (-)	200×2	7	2.8	(Uterus) (-) Not done	Unknown	Good	
4	21	Endometritis (-)	200×2	7	2.8	(Uterus) <i>Lactobacillus</i> sp. (+) Not done	Unknown	Good	
5	28	Endometritis (-)	200×2	7	2.8	(Uterus) <i>Candida</i> sp. (2+) Not done	Unknown	Good	
6	43	Endometritis (-)	100×2			(Uterus) <i>B. cepacia</i> (2+) Not done	Unknown	Unknown	Not visit
7	32	Endometritis (-)	100×3	7	2.1	(Uterus) <i>B. cepacia</i> (3+) NF-GNR (+) <i>Lactobacillus</i> sp. (+)	Unknown	Unknown	Indefinite infectious symptoms
8	71	Pyometra (-)	100×3	5	1.5	(Uterus) (-) <i>B. cepacia</i> (+)	Unknown	Good	
9	39	Adnexitis (-)	100×2	7	1.4	(Uterus) <i>α-Streptococcus</i> (3+) <i>α-Streptococcus</i> (2+) <i>γ-Streptococcus</i> (2+) <i>P. intermedia</i> (2+)	Unknown	Good	Clinical isolates from unsuitable region
10	59	Adnexitis (-)	100×2	5	1.0	(Uterus) <i>E. faecalis</i> (3+) <i>Corynebacterium</i> sp. (2+) <i>E. faecalis</i> (3+) <i>Corynebacterium</i> sp. (+)	Unknown	Good	Clinical isolates from unsuitable region
11	21	Adnexitis (-)	100×2	5	1.0	(Uterus) <i>Lactobacillus</i> sp. (2+) Not done	Unknown	Unknown	Indefinite infectious symptoms
12	24	Adnexitis (-)	100×3	7	2.1	(Uterus) <i>S. agalactiae</i> (2+) <i>B. cepacia</i> (2+) Not done	Unknown	Unknown	Indefinite infectious symptoms
13	31	Endometritis Adnexitis (-)	200×2	7	2.8	(Uterus) <i>α-Streptococcus</i> (2+) <i>γ-Streptococcus</i> (2+) <i>B. cepacia</i> (2+) NF-GNR (2+) <i>B. cepacia</i> (2+)	Unknown	Unknown	Indefinite infectious symptoms
14	58	Bartholin's gland abscess (-)	100×2	7	1.4	(Pus) <i>Klebsiella</i> sp. (2+) <i>B. cepacia</i> (+)	Eradicated	Poor	
15	28	Vulvar abscess (-)	100×2	6	1.2	(Pus) <i>S. epidermidis</i> (+) <i>B. cepacia</i> (+) <i>Pseudomonas</i> sp. (3+)	Replaced	Good	
16	33	Vulvar abscess (-)	100×2	7	1.4	(Pus) <i>S. aureus</i> (3+) (-)	Eradicated	Good	

NF-GNR: Glucose non-fermenting gram-negative rods

Table 4. Clinical effect of NM441 on various infections

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Endometritis	5		5		
Pyometra	1		1		
Adnexitis	2		2		
Bartholin's gland abscess	1			1	
Vulvar abscess	2		2		
Total	11		10	1	90.9

Table 5. Clinical effect of NM441 on causative organisms

Organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1		1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1		1		
<i>Klebsiella</i> sp.	1			1	
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1		1		
Unknown	7		7		
Total	11		10	1	90.9

Table 6. Bacteriological response to NM441

Organism	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated or Decreased	Replaced	Persisted	Bacteriological efficacy rate
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1			1		
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1				
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1			1		
Total	4	2		2		

* Eradicated+Replaced/Total no. of cases

りの4例は、感染症状不明確のため「判定不能」として取扱った。Table 5にNM441の起炎菌別臨床効果を示した。*Klebsiella* sp.に起因したバルトリン腺膿瘍では、前述したように細菌学的効果は認められたものの膿が残存したため「無効」例とした。

Table 6に示したように、細菌学的効果は4例で判定可能であり、「消失」2例、「菌交代」2例であった。

2) 安全性

本剤投与中、投与後までの自・他覚所見上、副作用と認めるべき症状は認められなかった。また、Table 7に示すとおり本剤によると考えられる臨床検査値異常変動は認められなかった。

III. 考 察

近年、ニューキノロン剤の臨床使用が増加するに従い、その有用性は広く認められるようになってきた。しかし一方では、キノロン剤耐性菌の増加に対する対策や、より安全性の高いキノロン剤の開発が求められるようになってきた。

近年の産婦人科感染症の起炎菌の傾向をみると、好気性グラム陽性菌の検出頻度が増加しており、嫌気性菌の重要性も認識され、臨床治療の場においてはこれらに留

意する必要がある。我々は従来より当科を受診した外来患者および入院患者について感染症が疑われた患者に対する細菌学的検査を施行し、産婦人科領域感染症からの検出細菌の動向を調査してきた。その結果 *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis*, *P. bivia* などが高い頻度で検出されている^{5,6)}。

これらの産婦人科領域における代表的な臨床分離菌6菌種140株に対する薬剤感受性を検討したところ、NM394はMRSAを除けば、産婦人科感染症の代表的な菌種に対して良好な薬剤感受性を示した。

NM441の女性性器組織移行結果からみると、各組織内濃度は、いずれの時間においても血清中濃度より高く、その最高値は主要な臨床分離菌のMIC₉₀値をカバーするものであった。投与後9時間を経過しても血清中の約1.02~2.07倍の濃度を維持しており、本剤は他のキノロン剤と同程度の良好な組織移行性を示した。肘静脈血清中および子宮動脈血清中濃度推移とともに、第I相試験の健常人で得られた空腹時血漿中濃度推移に近似していた⁷⁾。

臨床的検討では、子宮内膜炎5例、子宮溜膿腫1例、

Table 7. Laboratory findings before and after NM441 treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	456	13.2	40.0	6300	4.4	14	12	183	19	13.7	0.4	0.12
	A	454	12.9	39.8	6400	3.6	16	9	169	18	13.2	0.5	<0.05
2	B	466	13.6	40.2	3800	4.4	17	10	—	—	—	—	1.04
	A	437	12.7	37.8	6000	3.9	28	28	99	10	—	—	0.11
3	B	452	13.9	40.7	9100	4.9	11	12	138	—	11.0	0.6	0.56
	A	443	13.5	40.1	5300	—	13	13	115	—	10.0	0.5	<0.11
4	B	452	13.5	40.0	8800	2.3	12	8	160	—	9.0	0.6	0.58
	A	420	12.6	37.3	7200	2.0	12	8	156	—	12.0	0.7	<0.11
5	B	435	13.1	38.0	17400	0	14	13	190	—	15.0	0.7	1.43
	A	432	13.0	37.3	6400	—	15	14	186	—	14.0	0.7	<0.11
6	B	446	13.7	41.2	6200	1.7	12	12	—	—	13.9	0.7	0.19
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	B	—	—	—	—	—	13	6	119	10	9.0	0.6	0.21
	A	381	11.8	34.7	3500	1.4	14	5	130	10	13.1	0.7	0.13
8	B	356	11.7	34.2	6500	1.4	21	16	181	18	21.2	0.9	0.17
	A	357	11.6	34.2	5800	2.3	24	21	180	19	23.3	0.8	0.18
9	B	390	10.2	31.2	6100	1.2	14	9	116	13	8.5	0.6	0.14
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	B	461	13.6	40.4	10900	—	15	14	—	—	24.7	1.0	12.60
	A	459	13.6	38.3	6600	—	15	14	227	28	23.9	1.1	1.97
11	B	428	12.7	38.7	5200	2.2	17	13	156	9	11.9	0.6	0.20
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12	B	402	12.3	36.3	6400	1.0	15	19	144	19	8.9	0.6	0.33
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	B	399	12.4	35.6	6100	—	11	5	127	9	11.9	0.7	0.12
	A	388	12.0	34.5	7000	—	15	5	106	7	16.0	0.6	0.13
14	B	435	11.7	35.4	5300	1.0	23	22	—	—	9.1	0.7	0.19
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	B	391	11.9	34.2	7800	1.8	18	6	123	8	12.3	0.5	0.05
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	B	426	13.2	38.4	6600	0.3	18	9	191	11	12.6	0.5	0.05
	A	412	12.8	36.3	4700	0.2	17	8	168	10	12.0	0.5	0.13

B: before A: after

子宮付属器炎 2 例, バルトリン腺膿瘍 1 例, 外陰部膿瘍 2 例の計 11 例に対し, 有効率 90.9% と優れた臨床効果が認められた。膿残存のため「無効」とされたバルトリン腺膿瘍においても起炎菌は消失しており, これらの臨床成績は基礎的検討で示された強い抗菌力と良好な組織移行性を反映したものと考えられた。安全性の検討では, 副作用および臨床検査値異常の発現を認めなかった。しかしながら, 他領域感染症を含む 2,024 例中では 71 例 (3.5%) に他の同系統の薬剤と同様の副作用が発現しており⁹⁾, 本剤投与にあたっては他剤と同程度の注意は必要と思われる。

産婦人科領域では, 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いものがあり, このような観点から今回の結果をみると, NM441 は産婦人科領域の感染症に対して高い有用性を有すると考えられた。

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) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohayabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October, 1992
- 3) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 4) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 5) 和泉孝治, 三鴨廣繁, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦, 澤村治樹, 澤 赫代, 野間昭夫: 産婦人科の検体から検出される

- 細菌と抗菌薬の使用状況 (1991 年)。新薬と臨床 41 : 1646~1652, 1992
- 6) 三鴨廣繁, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦: 産科婦人科領域における嫌気性菌, 特に *Prevotella bivia* についての臨床的意義に関する研究。岐阜大医紀 42 : 230~248, 1994
- 7) 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
- 8) 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

Fundamental and clinical studies on NM441 in obstetrics and gynecology

Hiroshige Mikamo, Kyoko Kawazoe, Koji Izumi,

Kunihiko Ito[†], Teruhiko Tamaya and Yoshitaka Yamada

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University

40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

(* Present address : Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital)

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

Fundamental and clinical studies on NM441, a new thiazeto-quinolone, in obstetrics and gynecology were performed, and following results were obtained.

1) The MIC₅₀s of NM394 against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus magnus*, *Bacteroides fragilis* and *Prevotella bivia* were 0.39, 25, 0.78, 0.012, 0.2, 3.13 and 0.78 μg/ml, respectively. The MIC₉₀s of NM394 against MSSA, MRSA, *S. agalactiae*, *E. coli*, *P. magnus*, *B. fragilis* and *P. bivia* were 1.56, >100, 1.56, 0.025, 0.39, 6.25 and 1.56 μg/ml, respectively.

2) Concentrations of NM394 in the blood and female genital organs after oral administration of 200mg of NM441 were measured. The peak serum concentrations reached to 1.06~1.16 μg/ml at 1.4~3.5 hours after administration.

The concentrations in portio vaginalis, cervix uteri, endometrium, myometrium, oviduct and ovary were higher than those in serum; the peaks ranged from 1.20~2.16 μg/g at 1.4~3.5 hours after administration. The concentrations in tissues even around 9 hours after administration were 1.02~2.07 times as high as in serum. Thus, NM441 penetrates rapidly into female genital organs and reaches above the MIC values against most pathogens isolated in the clinical study.

3) Oral administration of 100mg or 200mg twice or three times a day for 5~7 days was given to patients with obstetric and gynecological infections (5 : endometritis, 1 : pyometra, 2 : adnexitis, 1 : Bartholin's gland abscess, 2 : vulvar abscess). Clinical efficacy rate was 90.9% (10/11) and bacteriological efficacy rate was 100% (4/4). There were no adverse reactions and abnormal laboratory findings.