

## 【原著・臨床試験】

## 産婦人科領域における gatifloxacin の組織移行と臨床的検討

松田 静治<sup>1)a)b)</sup>・安藤 三郎<sup>1)</sup>・千村 哲朗<sup>2)b)</sup>・高橋 克幸<sup>3)</sup>・和田 裕一<sup>3)</sup>・桑原 慶紀<sup>4)</sup>  
 金子 隆弘<sup>4)</sup>・湯川 澄江<sup>5)</sup>・野嶽 幸正<sup>6)</sup>・野口 有生<sup>6)</sup>・玉舎 輝彦<sup>7)</sup>・三嶋 廣繁<sup>7)</sup>  
 伊藤 邦彦<sup>8)</sup>・岡田 弘二<sup>9)b)</sup>・保田 仁介<sup>9)</sup>・荻田 幸雄<sup>10)</sup>・石河 修<sup>10)</sup>・今中 基晴<sup>10)</sup>  
 西村 淳一<sup>11)</sup>・宮崎 晶夫<sup>11)</sup>・藤原 道久<sup>12)</sup>・平林 光司<sup>13)b)</sup>・薬師寺道明<sup>14)</sup>・友成 廉平<sup>14)</sup>  
 河野 勝一<sup>15)</sup>・出口 浩一<sup>16)c)</sup>

<sup>1)</sup>江東病院産婦人科\*, <sup>2)</sup>白鷹町立病院産婦人科,

<sup>3)</sup>国立仙台病院産婦人科, <sup>4)</sup>順天堂大学医学部産婦人科,

<sup>5)</sup>武谷病院産婦人科, <sup>6)</sup>昭和大学藤が丘病院産婦人科,

<sup>7)</sup>岐阜大学医学部産科婦人科, <sup>8)</sup>岐阜市民病院産婦人科,

<sup>9)</sup>京都府立医科大学産婦人科, <sup>10)</sup>大阪市立大学医学部産婦人科,

<sup>11)</sup>大阪市立北市民病院産婦人科, <sup>12)</sup>川崎医科大学付属川崎病院産婦人科,

<sup>13)</sup>国立福山病院産婦人科, <sup>14)</sup>久留米大学医学部産婦人科,

<sup>15)</sup>聖マリア病院産婦人科, <sup>16)</sup>東京総合臨床検査センター研究部

<sup>a)</sup>論文執筆者, <sup>b)</sup>小委員会委員, <sup>c)</sup>集中細菌検査実施責任者

(平成 11 年 4 月 8 日受付・平成 11 年 7 月 12 日受理)

新規のフルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の骨盤内性器組織移行性の検討および、産婦人科領域感染症に対する有用性を検討した。

1) 骨盤内性器組織濃度: GFLX の 200 mg 経口投与後 1~3 時間の肘静脈血中濃度, 子宮動脈血中濃度はそれぞれ 0.08~1.85  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 0.08~1.91  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり, はほぼ一致した。各組織の GFLX 濃度は, 子宮筋層で測定限界値以下~1.69  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 子宮内膜では 0.20~2.28  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 子宮腔部では 0.15~1.47  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 子宮頸部では 0.19~1.44  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 卵管では 0.13~1.42  $\mu\text{g}/\text{g}$  および卵巣では 0.99~1.49  $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。

2) 臨床効果: 解析対象は 69 例で, 投与量は 100 mg $\times$ 2 回/日が 37 例, 200 mg $\times$ 1 回/日が 8 例および 200 mg $\times$ 2/日が 24 例であった。解析対象 69 例での有効率は 89.9% (62/69) であった。69 例中, クラミジア感染症 23 例に対する有効率は, 95.7% (22/23) で, 有効以上の症例で再燃は認められなかった。

3) 細菌学的効果: 起炎菌が検出され, その消長が明らかであった 27 例中 23 例が陰性化し, 陰性化率は 85.2% であった。また, 菌消失率は 92.5% (49/53) であった。

4) 安全性: 副作用は 1 例において軽度の立ちくらみが発現し, 発現率は 1.3% (1/75) であった。臨床検査値異常変動は, 白血球の減少が 1 例で認められ, 発現率は 1.6% (1/61) であった。どちらも, 重篤なものではなかった。

5) 有用性: 解析対象 69 例において, 有用以上が 61 例であり, 有用率は 88.4% (61/69) であった。

以上の成績より, GFLX は良好な骨盤内性器組織移行を示し, またクラミジア感染症を含めた産婦人科領域感染症に対し, 有用な薬剤であると考えられた。

**Key words:** gatifloxacin, AM-1155, フルオロキノロン系抗菌薬, 骨盤内性器組織移行, 産婦人科領域感染症

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社で開発された新規のフルオロキノロン系抗菌薬で, 肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性菌に対する抗菌力が増強され<sup>1)</sup>, さらには抗酸菌, レジオネラ属, マイコプラズマ属, クラミジア属などの特殊菌にまで抗菌スペクトラムが拡大された<sup>2,3)</sup>。また, キノロン骨格の 8 位にメトキシ基を導入することにより, 光に対する安定性が飛躍的に高まり, 従

来のフルオロキノロン系抗菌薬で課題とされていた光過敏反応がマウス, モルモットで認められなくなったこと<sup>4,5)</sup>, 耐性獲得試験において, 耐性変異株出現頻度が低く, 耐性獲得が遅い<sup>6)</sup>ことなども本薬剤の特徴といえる。

本薬剤の作用は殺菌的で, *in vitro* 抗菌力はフルオロキノロン系抗菌薬で最強の部類に位置づけられている。*Streptococcus pneumoniae* を用いての基礎的研究において,

ciprofloxacin (CPFX) などの従来のフルオロキノロン系抗菌薬はトポイソメラーゼⅣを第一標的酵素としていることと異なり、GFLXはDNA gyraseを標的としていることが判明し、作用機序においても違いが判明しつつある<sup>7)</sup>。また、各種実験動物において高い経口吸収性が確認されており、主要臓器への良好な移行性も見られ<sup>8)</sup>安全性に関しては特に問題は見られていない。

臨床第Ⅰ相試験では単回投与で最高600mgまで検討し、血中濃度は用量依存的に上昇し、その半減期は7~8時間で、また排泄は主に腎排泄型であり、総投与量の約80%が投与後72時間までに未変化体として排泄された。安全性についても、特に問題は認められなかった。また300mg×2回の7日間反復投与試験において、蓄積性は認められなかった<sup>10)</sup>。

そこで、われわれは、産婦人科領域における本薬剤の臨床効果、安全性および体内動態を漸踏的に検討する目的で臨床後期第Ⅱ相試験を行い、本領域感染症に対する有効性、安全性が確認され、また、婦人性器組織への移行性の検討においても、血清濃度を上回る組織内濃度が得られ、良好な組織移行性も確認された<sup>11)</sup>。

今回、われわれは本薬剤の第Ⅲ相試験を実施し、骨盤内性器移行性の検討と、産婦人科領域感染症、特にクラミジア感染症を中心に臨床的検討を行ったので、その成績を以下に報告する。

## I. 試験方法

### 1. 骨盤内性器組織移行

#### 1) 方法

平成8年3月~平成8年10月までの時期に、子宮筋腫などによる子宮全摘出術施行症例で、試験参加の同意を得られた患者を対象に検討した。

術前の1~2時間前にGFLX、200mgを単回経口投与し、外科的処置により骨盤内性器組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵巣および卵管)を採取することとした。また同時に、子宮動脈血および肘静脈血を採血した。検体の採取時間はGFLX服用時から、両側子宮動脈の結紮時(子宮への血流停止時)までとした。採取された血清および組織は薬物濃度測定時まで-20℃以下で凍結保存することとした。GFLXの濃度測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により行った<sup>12)</sup>。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 対象疾患

標記の全国15施設において、平成7年5月~平成9年2月までに受診し、試験参加の同意を得た産婦人科領域感染患者に対して実施した。

対象疾患は、A群:子宮内感染(子宮内膜炎、産褥熱、産褥子宮内感染、感染流産、子宮留膿腫)、子宮付属器炎(卵管炎、卵管留膿腫、卵巣炎、卵巣膿瘍)、B群:外性器感染(バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍)、子宮頸管炎、乳腺炎(乳腺膿瘍)とした。ただし、産褥熱、

産褥子宮内感染、乳腺炎(乳腺膿瘍)は授乳を止めて投与することとした。

#### 2) 被験者の選択基準

① 感染症として症状・所見が明確で、感染症重症度が軽度ないし中等度で下記の条件を満たす患者

##### 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8,000/mm<sup>3</sup>以上、あるいはCRP(+)以上の患者

##### B群:外性器感染(バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍)

発赤・腫脹および疼痛などを有する患者

バルトリン腺膿瘍については、膿汁が認められた患者  
子宮頸管炎:帯下を認め、クラミジア(または細菌感染)が推定された患者

乳腺炎(乳腺膿瘍):発熱を認め、疼痛、膿汁などを有する患者

② 20歳以上、原則として80歳以下の患者

③ 入院・外来は問わないが、確実な経過観察が可能な患者

#### 3) 除外基準

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 自然治癒もしくは外科的処置のみによる治癒が想定される患者

② 他の抗菌薬併用治療を必要とする患者

③ 本試験の直前(1週間以内)までフルオロキノロン系抗菌薬を投与していた患者

④ 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者

⑤ フルオロキノロン系抗菌薬に無効な患者

⑥ 重篤な基礎疾患、合併症を有し、試験薬の薬効の評価が困難な患者

⑦ 重症感染症などで経口剤による治療が不適当と判断される患者

⑧ 心、肝、腎に高度の障害のある患者

⑨ てんかんなどの痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者

⑩ キノロン系抗菌薬に対して、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者

⑪ 妊婦、妊娠している可能性のある患者または授乳中の患者

⑫ その他、試験担当医師が不適当と判断した患者

#### 4) 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、試験への参加について、原則として文書により自由意志による同意を得るものとした。

#### 5) 試験薬剤および投与方法

##### (1) 試験薬剤

1錠中に GFLX 無水物として 100 mg 含有するフィルムコーティング錠を用いることとした。

## (2) 用法・用量

1回 200 mg を 1日 1回、あるいは 100 mg または 200 mg を 1日 2回経口投与することとした。投与時期は原則として、1日 1回の場合は朝食後、1日 2回の場合は朝・夕食後とした。ただし、投与開始日は昼・夕食後でもよいものとした。

## (3) 投与期間

細菌感染症の場合は 7日間、クラミジア感染症の場合 14日間とした。ただし、いずれの場合も最低 3日間は投与することとした。

## (4) 併用薬剤・処置

他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、G-CSF 製剤および非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用は禁止することとした。またカルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤、消炎酵素剤および解熱鎮痛剤は併用を避けることとした。光過敏症発現の可能性があるチアジド系降圧利尿剤、スルホニルウレア系経口糖尿病薬、フェノチアジン誘導体（向精神薬、抗ヒスタミン剤）、抗腫瘍剤などは併用を避けることとした。またテオフィリン製剤に関しては慎重に投与することとした。やむを得ず併用を行った場合には、薬剤名、投与量、投与期間などを症例記録に記載することとした。さらに、本薬剤投与期間中は、本薬剤の治療効果に影響をおよぼすと考えられる処置はできるだけ避けることとした。

## 6) 中止基準

下記の事項が生じた場合には担当医師の判断で投与を中止することとした。

- ① 治癒または改善し、それ以上の投与が不要と判断された場合
- ② 症状・所見の改善が認められず（悪化を含む）、継続投与が不適当と判断された場合
- ③ 重篤な副作用、臨床検査値異常が出現した場合
- ④ 合併症の増悪または偶発症の発生（不慮の事故を含む）した場合
- ⑤ 治療方針の変更を必要とした場合
- ⑥ 上記以外の理由で試験実施計画書の遵守が不可能になった場合
- ⑦ 治験開始後に、対象疾患および患者の選択基準に違反していることが判明した場合
- ⑧ 患者による同意の撤回がなされた場合
- ⑨ その他、治験担当医師の判断により中止が必要とされた場合

ただし、中止とした場合はその時点で可能な限り所定の検査を実施し、その時期、理由を症例記録に記載した。

## 7) 観察・検査項目および時期

### (1) 患者背景

患者名（イニシャル）、カルテ番号、年齢、入院・外来別、体重、診断名、基礎疾患および合併症、既往歴、病型、重症度、妊娠の有無、現病歴、本薬剤使用直前の化学療法、アレルギー既往歴、フルオロキノロン系抗菌薬服薬歴などの患者背景を調査することとした。

### (2) 臨床症状

観察項目は下記の通りとし、細菌感染の場合は開始時、3日後、7日後（投与終了時）、クラミジア感染が考えられた場合には開始時、7日後、投与 14日後（投与終了時）に観察することとした。

#### A 群：子宮内感染・子宮付属器炎

- ① 体温：最高体温
- ② 白血球数 (/mm<sup>3</sup>)：測定数
- ③ CRP：半定量値（測定結果が定量値の場合は半定量値に換算した）
- ④ 下腹部痛：なし、ときどき痛む、常に痛む
- ⑤ 内診による圧痛：なし、軽度、中等度、強度

#### B 群：外性器感染

- ① 疼痛：なし、あり
- ② 大きさ：<1 cm、1~<2 cm、2~<3 cm、3 cm~
- ③ 膿汁（バルトリン腺膿瘍のみ）：なし、あり
- ④ 発赤：なし、あり
- ⑤ 腫脹：なし、あり

#### 子宮頸管炎：

- ① 陰部のびらん・発赤：なし、あり
- ② 頸管分泌物量：なし、少量、中等量、多量
- ③ 頸管分泌物性状：漿性、膿性
- ④ 帯下感：なし、あり

#### 乳腺炎（乳腺膿瘍）：

- ① 体温：最高体温
- ② 疼痛：なし、あり
- ③ 発赤：なし、あり
- ④ 大きさ：なし、<4 cm、4~<7 cm、7 cm~
- ⑤ 膿汁：なし、あり

### (3) 細菌学的検査

細菌学的検査は、投与開始時および投与終了時に、子宮内容、悪露、タガラス穿刺液および膿汁などを採取し、東京総合臨床検査センター研究部（責任者：出口浩一）に送付することとした。同所で菌の分離、同定、菌量測定を行うとともに本薬剤ならびに tosylflouxacin (TFLX)、CPFX、levofloxacin (LVFX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することとした。

また、各医療機関においても可能な限り別途に細菌の分離・同定を行うこととした。

子宮頸管炎および子宮付属器炎の症例で、クラミジア感染が考えられる症例では、「トランスポートチューブ (Gen-Probe 社：クラミジア用)」を用い、上記の集中測定施設に送付し DNA-probe 法により検索を実施することとした。有効および著効であった症例については、投

与終了2~4週間後に検体を採取し、再燃の有無を確認することとした。

また、各医療機関においても可能な限り検索を実施することとした。

#### (4) 随伴症状

本薬剤投与開始後に随伴症状が出現した場合には、原則として症状が消失するまで追跡調査し、その内容、程度、発現日、投与（継続・減量・中止）、処置、経過などを症例記録に記録することとした。

なお程度については、日本化学療法学会「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」<sup>19)</sup>にしたがって、軽度、中等度、重度の3段階で判定することとした。

また、本薬剤との因果関係について、下記の判定を行うこととした。

- 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

と判断し、このうち、①明らかに関係あり、②多分関係あり、および、③関係あるかもしれないと判断された随伴症状を副作用として取り扱うこととした。

#### (5) 臨床検査

子宮内感染、子宮付属器炎の場合は、投与開始日、3日後、7日後（終了時）に実施し、その他の場合には投与開始日および終了時に下記検査を実施することとした。

血液学的検査: 赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球  
血液生化学検査

肝機能: GOT, GPT, Al-Pase, LDH,  $\gamma$ -GTP,  
総・直接ビリルビン, LAP

腎機能: BUN, クレアチニン

その他: 血清電解質(Na, K, Cl), CRP, 血糖, CPK,  
ESR, ミオグロビン

尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 尿沈渣, 潜血

本薬剤投与開始後に臨床検査上明らかな悪化（異常変動: 採扱は日本化学療法学会「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」<sup>19)</sup>にしたがう）を認めた場合は、投与終了後も正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査することとした。

異常変動と判断した場合には、治験薬剤との因果関係について、患者の基礎疾患、合併症等を勘案した上で、下記の判定を行うこととした。

- 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

と判断し、このうち、①明らかに関係あり、②多分関係あり、および、③関係あるかもしれないと判定された項目を臨床検査値異常として取り扱うこととした。

#### 8) 評価方法およびその基準

##### (1) 臨床効果

A群: 子宮内感染, 子宮付属器炎

Table 1に示す評価点数を算出し、Table 2に示す判定基準を参考に、著効、有効および無効の3段階および判定不能による判定を行うこととした。

B群: 外性器感染および乳腺炎

Table 1に示す評価点数を算出し、判定基準を参考に、著効、有効および無効の3段階および判定不能で判定を行うこととした。

著効: 自他覚症状が投与3日後までに著明に改善し、投与7日後（投与終了時）に完全に消失した症例

ただし、著効と判定された症例であっても、治療目的で穿刺、切開したものは有効とする。

有効: 投与7日後（投与終了時）の評価点数が1点以下になった症例

ただし、菌検出症例において、起炎菌が存続している場合は無効とする。

無効: 投与7日後（投与終了時）に自他覚症状の改善がみられない症例

子宮頸管炎

判定基準を参考に、著効、有効および無効の3段階および判定不能で判定を行うこととした。

著効: 投与7日後までに起炎微生物および帯下が消失した症例

有効: 投与14日後（投与終了時）までに起炎微生物が消失した症例

無効: 投与14日後（投与終了時）に起炎微生物が存続している症例

クラミジア感染の再燃判定

クラミジア感染で、著効および有効症例は投与終了後からフォロー検索までの患者背景を確認し、下記の分類で再燃の有無を判定することとした。

再燃なし: フォロー検索の結果、クラミジア陰性で投与終了後に化学療法を受けていない症例

再燃あり: フォロー検索の結果、クラミジア陽性で再感染の機会がないと考えられた症例

再燃不明: フォロー検索の結果、クラミジア陽性で患者背景が不明確、または再感染の可能性が否定できない症例

##### (2) 細菌学的効果

起炎菌の消長および交代菌の有無などから「陰性化」、「一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階および「判定不能」で判定することとした。

##### (3) 有用性

Table 1. Criteria for clinical efficacy

A: Intrauterine infection		Cervicitis	
<b>Adnexitis</b>			
<b>1. Temperature</b>		<b>1. Vaginal erosion and rubor</b>	
<37.0℃	(0)	-	(0)
37.0℃~<37.5℃	(2)	+	(1)
37.5℃~<38.0℃	(4)		
38.0℃≤	(6)	<b>2. Volume of cervicallis secretion</b>	
		-	(0)
<b>2. Counts of WBC (/mm<sup>3</sup>)</b>		Small	(1)
< 8,000	(0)	Medium	(2)
8,000~<10,000	(1)	Large	(3)
10,000~<12,000	(2)	<b>3. Character of cervicallis secretion</b>	
12,000≤	(3)	Plasmic	(1)
<b>3. Lower abdominal pain</b>		Pustular	(2)
-	(0)	<b>4. Subzonal sense</b>	
Sometimes	(1)		(0)
Usually	(2)	+	(1)
<b>4. Stress pain of an internal examination</b>			
-	(0)	<b>Mastitis</b>	
Mild	(1)	(Abscess of mammary gland)	
Moderate	(2)	<b>1. Temperature</b>	
Severe	(3)	<37.0℃	(0)
<b>5. CRP</b>		37.0℃~<37.5℃	(1)
-	(0)	37.5℃~<38.0℃	(2)
±~2+	(1)	38.0℃≤	(3)
3+~4+	(2)	<b>2. Ache</b>	
5+~	(3)	-	(0)
<b>Group B: Externalia infection</b>		+	(1)
<b>1. Ache</b>		<b>3. Size</b>	
-	(0)	-	(0)
+	(1)	<4 cm	(1)
<b>2. Size</b>		4~<7 cm	(2)
<1 cm	(0)	7 cm≤	(3)
1~<2 cm	(1)	<b>4. Abscess</b>	
2~<3 cm	(2)	-	(0)
3 cm≤	(3)	+	(1)
<b>3. Abscess (Bartholin's abscess)</b>			
-	(0)		
+	(1)		

Table 2. Criteria for clinical improvement (Intrauterine infection and adnexitis)

Start day of administration	Total point	3 days or 7 days after administration (at completion of administration)		
		10	7-9	4-6
10				
7-9				
4-6				

Excellent   
 Improvement   
 Fair   
 Poor

Criteria for clinical effect (intrauterine infection and adnexitis)

Degree of improvement	3 days after administration	7 days after administration (at completion of administration)		
		excellent	improvement	Fair
excellent				
improvement				
fair				
poor				

Excellent   
 Good   
 Fair   
 Poor

臨床効果、副作用および臨床検査値異常を総合的に勘案し、「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」の4段階および「判定不能」で判定することとした。

## II. 治験の成績

### 1. 骨盤内性器組織移行

6例の内訳をTable 3に、成績をTable 4に示した。検体採取時間は1.68~2.43時間であった。

本薬剤200 mg経口投与約2時間後の子宮動脈血中濃度および肘静脈血中濃度のピーク値は、それぞれ1.91  $\mu\text{g/mL}$ 、1.85  $\mu\text{g/mL}$ であり、濃度はほぼ一致した。

各組織のGFLX濃度は、子宮筋層で測定限界値以下~1.69  $\mu\text{g/g}$ 、子宮内膜では0.20~2.28  $\mu\text{g/g}$ 、子宮腔部では0.15~1.47  $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部では0.19~1.44  $\mu\text{g/g}$ 、卵管では0.13~1.42  $\mu\text{g/g}$ および卵巣では0.99~1.49  $\mu\text{g/g}$ であった。各組織の血清比の平均は子宮筋層が1.11、子宮内膜が1.65、子宮腔部が1.00、子宮頸部が1.18、卵管が1.03、卵巣が1.21であり、すべての組織で血清濃度と同等かそれを上回る移行を示した。

### 2. 臨床的検討

#### 1) 症例の内訳

総症例80例のうち、除外症例5例および脱落症例6例を除く69例を臨床効果解析対象とした(Table 5)。除外症例の内訳(同意撤回1例、対象外疾患1例、年齢違反2例、感染症状不明確1例)、および脱落症例の内訳(初診以降来院せず4例、服薬量不足1例、用法用量違反1例)をTable 6に示した。臨床効果解析対象

Table 3. Background of patients (Pharmacokinetics test)

		No. of patients
Age (yr)	30-39	1
	40-49	3
	50-59	2
Body weight (kg)	mean $\pm$ SD	55.8 $\pm$ 7.5
	min~max	47~67
Disease	myoma of the uterus	5
	myoma of the uterus + endometriosis	1

症例69例のうち、子宮内感染が21例、子宮付属器炎が12例、外生殖器感染が11例、子宮頸管炎が23例、乳腺炎が2例であった。

副作用の解析対象は75例で、同意撤回1例、初回以降来院しなかった3例および、治験途中から来院しなかった1例は、随伴症状が確認できなかったため、不採用とした。

臨床検査値異常についての解析対象は61例で、不採用例は19例であった。臨床検査が投与開始時は投与開始3日前から投与開始日までに、投与終了時(中止時)は投与終了(中止)日から3日後までに実施され、かつ血液一般検査、肝機能検査および腎機能検査の検査項目のうちそれぞれ1項目以上が実施されている症例を臨床検査値の解析対象例とし、不採用例は検査未実施、検査項目の欠落、検査日のずれのあった症例であった。

Table 4. Tissue levels of gatifloxacin after a single oral administration

Case No.	Dose (mg)	Sampling time (h)	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ro g) and Ratio (tissue/serum)							
			cubital vein	uterine artery	myometrium	endometrium	portio vaginalis	cervix uteri	oviduct	ovary
1	200 mg	2.08	1.85	1.91	1.69 (0.91)	2.28 (1.23)	1.47 (0.79)	1.44 (0.78)	1.42 (0.77)	1.49 (0.81)
2		1.68	0.62	0.66	0.71 (1.15)	1.25 (2.02)	0.26 (0.42)	0.35 (0.56)	0.59 (0.95)	0.99 (1.60)
3		2.33	0.30	0.34	0.17 (0.57)	0.27 (0.90)	0.19 (0.63)	0.19 (0.63)	0.16 (0.53)	- -
4		2.20	0.25	0.26	0.26 (1.04)	0.29 (1.16)	0.28 (1.12)	0.22 (0.88)	0.22 (0.88)	- -
5		1.92	0.08	0.08	0.15 (1.88)	0.20 (2.50)	0.15 (1.88)	0.21 (2.63)	0.13 (1.63)	- -
6		2.43	0.15	0.17	ND	0.31 (2.07)	0.17 (1.13)	0.24 (1.60)	0.21 (1.40)	- -
Mean $\pm$ SD			0.54 $\pm$ 0.67	0.57 $\pm$ 0.69	0.50 (1.11) $\pm$ 0.65 $\pm$ 0.48	0.77 (1.65) $\pm$ 0.84 $\pm$ 0.63	0.42 (1.00) $\pm$ 0.52 $\pm$ 0.51	0.44 (1.18) $\pm$ 0.49 $\pm$ 0.80	0.46 (1.03) $\pm$ 0.50 $\pm$ 0.41	1.24 (1.21) $\pm$ 0.35 $\pm$ 0.56

Table 5. Patients structure

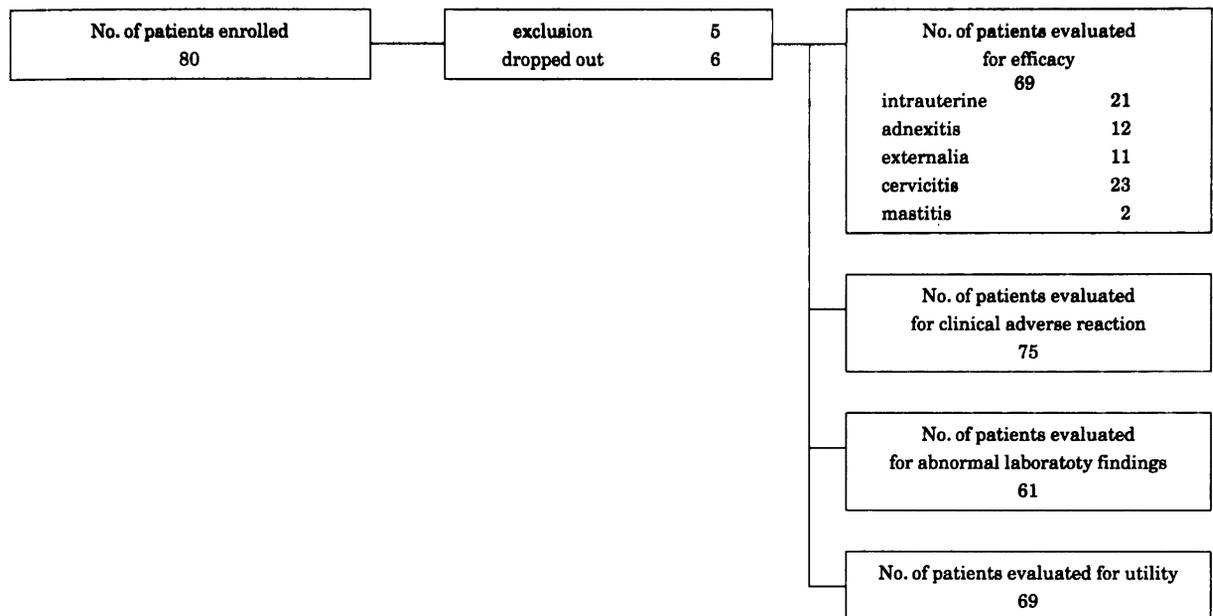


Table 6. Reasons for exclusion from evaluation

Reason		Clinical efficacy	Adverse reaction	Laboratory findings	Utility
Excluded					
Unclear signs and symptoms of infectious	insufficient laboratory tests items + adverse reaction analyzed	1		1	
Disease not included in protocol	insufficient clinical laboratory tests items	1		1	1
Violation of age	insufficient clinical laboratory tests items	1		1	1
	no hospital visit from the middle of treatment	1	1	1	1
Withdrawal of informed consent		1	1	1	1
Dropped out					
No visit after initial consultation		3	3	3	3
	patient visit after a month later	1		1	1
Short duration of medication	insufficient clinical laboratory tests items	1		1	1
Violation of dosage rules	insufficient clinical laboratory tests items	1		1	1
No follow-up of chlamydia					1
Insufficient clinical laboratory tests items				8	
Total		11	5	19	11

有用性の解析対象は69例で、不採用例は11例であった。臨床効果解析対象から、クラミジアフォロー検査が未実施であった1例を不採用とし、また臨床効果が不採用であった症例で、副作用が発現した1症例を解析対象例とした。

## 2) 症例背景

症例の背景をTable 7に示す。年齢分布は、21~77歳で、平均は28.7歳であった。うち20~39歳の症例が約7割を占めた。病型は急性が50例、慢性が14例、慢性の急性増悪が5例であった。重症度は軽症が43例、中等度が26例であった。また、投与量は200 mg/日のうち100 mg×2/日が37例、200 mg×1/日が8例で計45例だった。同様に200 mg×2/日が24例であった。投与日数は3日から14日間で7日未満が2例、7日間で44例、9日間で1例、10日間で1例、14日間で21例で、7日間以下の投与が約70%をしめた。

## 3) 臨床効果

### (1) 疾患別臨床効果

A群の子宮内感染症の著効・有効を合わせた有効率は85.7% (18/21例)、子宮付属器炎では91.7% (11/12

例)であった。また、B群の外性器感染の有効率は81.8% (9/11例)、乳腺炎では2/2例であった (Table 8)。子宮頸管炎は、投与開始時および終了時にDNA probe法等の抗原検査法により *Chlamydia trachomatis* の検査が行われ、全例がクラミジア感染症であった。有効性判定が行われたのは23例であり、その有効率は95.7% (22/23例)であった。また、有効以上の症例でフォロー検査が実施されたのは21例で、全症例において再燃は認められなかった (Table 9)。

### (2) 1日投与量別臨床効果

1日投与量別にみた有効率は全症例で、100 mg×2/日で83.8% (31/37例)、200 mg×1/日で7/8例、200 mg×2/日で100% (24/24例)であった (Table 10)。

## 4) 細菌学的効果

### (1) 疾患別細菌学的効果

細菌学的効果が判定されたのは27例で、疾患別細菌学的効果をTable 11に示す。子宮内感染での陰性化率は76.9% (10/13例)、子宮付属器炎では6/7例であった。外性器感染および乳腺炎では6/6例、1/1例の陰性化率を示した。

Table 7. Background of patients

		Intrauterine infection	Adnexitis	Externalia infection	Cervicitis	Mastitis	Total
Age (yr)	20-29	5	5	1	15	1	27
	30-39	6	3	1	8	1	19
	40-49	3	3	3			9
	50-59	2		5			7
	60-69	3		1			4
	70-79	2	1				3
Type of disease	acute	19	11	9	9	2	50
	chronic				14		14
	other	2	1	2			5
Severity	mild	11	4	4	23	1	43
	moderate	10	8	7		1	26
Daily dose	200 mg (100 mg × 2) (200 mg × 1)	14 (11) (3)	5 (5)	8 (6) (2)	16 (13) (3)	2 (2)	45 (37) (8)
	400 mg (200 mg × 2)	7	7	3	7		24
Duration of administration (days)	3					1	1
	5		1				1
	7	21	10	10	2	1	44
	9		1				1
	10			1			1
	14				21		21
Total		21	12	11	23	2	69

Table 8. Clinical efficacy classified by diagnosis

Disease		No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
Group A	intrauterine infection	21	1	17	3	85.7
	adnexitis	12	1	10	1	91.7
Group B	externalia infection	11		9	2	81.8
Others	mastitis	2	2			
	cervicitis	23	10	12	1	95.7
Total		69	14	48	7	89.9

Efficacy rate (%): (excellent + good)/no. of patients

Table 9. Clinical efficacy in chlamydial cervicitis

Disease	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)	Recurrence
		excellent	good	poor		
Cervicitis	23	10	12	1	95.7	0/21

Efficacy rate (%): (excellent + good)/no. of patients

Table 10. Clinical efficacy classified by daily dose

Disease		Daily dose (mg×times)		
		200 mg		400 mg
		100 mg × 2	200 mg × 1	200 mg × 2
Group A	intrauterine infection	8/11 (72.7)	3/ 3	7/ 7
	adnexitis	4/ 5		7/ 7
Group B	externalia infection	4/ 6	2/ 2	3/ 3
Others	cervicitis	13/13 (100)	2/ 3	7/ 7
	mastitis	2/ 2		
Total		31/37 (83.8)	7/ 8	24/24 (100)

( ): Efficacy rate (%) = (excellent + good)/no. of patients

Table 11. Bacteriological response classified by diagnosis

Disease		No. of patient	Bacteriological response				Eradication rate (%)
			eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Group A	intrauterine infection	13	9	2	1	1	76.9
	adnexitis	7	6	1			
Group B	externalia infection	6	6				
Others	mastitis	1	1				
Total		27	22	3	1	1	85.2

Eradication rate (%): (eradicated + replaced)/no. of patients

## (2) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果を Table 12 に示す。単独菌感染での陰性化率は 90.9% (10/11 例) であった。複数菌感染症で 2 菌種では、90.9% (10/11 例), 3 菌種以上では、3/5 例であった。

## (3) 起炎菌別消失率

臨床効果解析症例において消長が判定し得た 53 株の起炎菌別消失率を Table 13 に示した。好気性グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* は消失しており、全体の消失率は 80.0% (12/15 株) であった。好気性グラム陰性菌では、*Escherichia coli* で 92.9% (13/14 株) の消失率を示し、全体では 94.7% であった。

嫌気性菌については、*Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* を含むグラム陽性菌、*Bacteroides fragilis*, *Prevotella bivia* を含む陰性菌において、すべての菌が消失し 100% (10/10 株, 9/9 株) の消失率を示した。全株での消失率は 92.5% (49/53 株) であった。

## (4) 臨床分離株の感受性分布

起炎菌 (好気性菌 28 株, 嫌気性菌 17 株) に対する MIC を LVFX, TFLX, CPFY を対照薬として測定した結果を Table 14 に示した。好気性グラム陽性菌に対する MIC<sub>90</sub> では、本薬剤は対照薬より 1 段階以上優れていた。また、嫌気性グラム陽性菌においては MIC<sub>90</sub> で 2 段階以上優れていた。

## 5) 安全性

## (1) 副作用

副作用は、1 例で軽度の立ちくらみが発現し、発現率は 1.3% (1/75 例) であった。症状は投与 1 日後に発現し、投与中止により無処置により消失した。薬剤との

因果関係は「関係あるかもしれない」と判定した (Table 15)。

## (2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常は、1 例で白血球数の減少が認められ、発現率は 1.6% (1/61 例) であった。投与前に 3,100/mm<sup>3</sup> から投与終了時 2,200/mm<sup>3</sup> と減少し、追跡調査で 3,800/mm<sup>3</sup> に復した。薬剤との因果関係は「関係あるかもしれない」と判定した (Table 16)。

## 6) 有用性

疾患別有用率を Table 17 に示した。有用性は解析対象 69 例で検討し、「きわめて有用」が 10 例、「有用」が 51 例、「有用でない」が 8 例であり、「きわめて有用」および「有用」をあわせた有用率は 88.4% (61/69 例) であった。

## III. 考 察

近年、産婦人科領域における感染症から分離される細菌は、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌、さらにはクラミジアなどまで多種におよんでおり、複数菌感染もしばしば認められる<sup>14,15)</sup>。GFLX はこれらの細菌を含む幅広い抗菌スペクトルを有していること<sup>1-3)</sup> また、優れた体内動態を示すことなどから、産婦人科領域感染症に対する有用性が期待できるものと考えられる。

今回の治験における体内動態の検討は、6 例の患者で、本薬剤の 1 回の臨床推定用量である 200 mg (単回) を投与し、1~2 時間後に子宮全摘術により検体の採取を行った。その結果、すべての性器組織内濃度は、血清値と同等か上回っていた。

臨床試験では、産婦人科領域感染症患者の 69 例を臨床効果解析対象例とし判定を行ったところ、著効 14 例、有効 48 例および無効 7 例であり、その有効率は 89.9% (62/69 例) であった。

Table 12. Bacteriological response classified by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of patient	Bacteriological response				Eradication rate (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection	Gram-positive	2	2			
	CNS <i>G. morbillorum</i>	1			1	
	Gram-negative <i>E. coli</i>	8	8			
sub-total	11	10		1	90.9	
Polymicrobial infection	Two kinds of bacteria	11	10	1		90.9
	More than three kinds of bacteria	5	2	2	1	
	sub-total	16	12	3	1	81.3
Total	27	22	3	1	85.2	

Eradication rate (%): (eradicated + replaced) / no. of patients

Table 13. Bacteriological response by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of strains	Bacteriological response		Eradication rate (%)		
		eradicated	persisted			
Aerobic bacteria	gram-positive	<i>S. aureus</i>	1			
		<i>S. epidermidis</i>	3			
		CNS	4	3	1	
		<i>G. morbillorum</i>	1		1	
		<i>S. agalactiae</i>	2	1	1	
		<i>S. sanguis</i>	1	1		
		<i>S. oralis</i>	1	1		
		<i>E. faecalis</i>	1	1		
		<i>E. faecium</i>	1	1		
	sub-total	15	12	3	80.0	
	gram-negative	<i>E. coli</i>	14	13	1	92.9
		<i>C. freundii</i>	1	1		
		<i>K. oxytoca</i>	2	2		
		<i>P. mirabilis</i>	1	1		
		<i>P. aeruginosa</i>	1	1		
sub-total	19	18	1	94.7		
Total	34	30	4	88.2		
Anaerobic bacteria	gram-positive	<i>P. asaccharolyticus</i>	2	2		
		<i>P. magnus</i>	4	4		
		<i>P. anaerobius</i>	1	1		
		<i>S. intermedius</i>	1	1		
		<i>Eubacterium</i> sp.	2	2		
	sub-total	10	10	0	100	
	gram-negative	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		
		<i>B. ovatus</i>	1	1		
		<i>B. distasonis</i>	1	1		
		<i>B. fragilis</i>	2	2		
		<i>P. bivia</i>	2	2		
<i>Veillonella</i> sp.		2	2			
sub-total	9	9	0			
Total	19	19	0	100		
Total	53	49	4	92.5		

1日投与量別臨床効果では、100 mg×2回と200 mg×1回投与群の有効率がほぼ同等で、それぞれ83.8% (31/37例)、7/8例を示し、200 mg×2回投与群は100% (24/24例)の有効率が認められた。

疾患群別に臨床効果を見ると、子宮内感染症では85.7% (18/21例)、子宮付属器炎では91.7% (11/12例)、外性器感染症では81.8% (9/11例)、および乳腺炎では2/2例といずれも高い有効率を示した。

今回、子宮頸管炎はすべてクラミジア感染症であったが、その23例に対する有効率は95.7% (22/23例)であり、そのうちクラミジアの再燃についてのフォロー検査を行えた21例で、再燃を認めた症例はなかった。この結果は、GFLXの*C. trachomatis*に対するMIC<sub>90</sub>が $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ と強い抗菌力が認められている<sup>16)</sup>ことからもうかがわれる。クラミジア感染症は、婦人では男性に比べて特定の症状を示さないが、不妊との関連や周産期における新生児への垂直感染においても注目さ

れており、また不完全治療により潜在化してしまうケースもある<sup>14)</sup>。今回のGFLXはクラミジア感染に対し優れた臨床効果が認められ、また再燃を認めたケースもなく、クラミジア感染に対し優れた治療薬との位置づけができる。

細菌学的効果が判定されたのは27例で、全体での陰性化率は85.2% (23/27例)であった。そのうち、単独菌感染では90.9% (10/11例)、複数菌感染症では2菌種で「一部消失」が1例あり、90.9% (10/11例)および3菌種以上では「一部消失」が2例あり、陰性化率は3/5例であった。また、菌の消長を判定し得た53株の菌種別消失率では、好気性グラム陽性菌で80.0% (12/15株)、好気性グラム陰性菌では*E. coli*が1株存続し消失率は94.7% (18/19株)であった。嫌気性菌については、グラム陽性菌、グラム陰性菌において、すべての菌が消失し100% (10/10株、9/9株)で、全株での消失率は92.5% (49/53株)であった。また、MIC

Table 14. Sensitivity of clinical isolated bacterias to gatifloxacin and reference agents

Isolated bacteria (no. of strains)		Agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
			MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Aerobic bacteria	gram-positive (11)	GFLX	0.05~3.13	0.78	1.56
		LVFX	0.1~25	1.56	6.25
		TFLX	0.05~6.25	1.56	3.13
		CPFX	0.1~100	3.13	25
	gram-negative (17)	GFLX	$\leq 0.025\sim 25$	$\leq 0.025$	0.78
		LVFX	$\leq 0.025\sim 25$	0.05	1.56
		TFLX	$\leq 0.025\sim >25$	$\leq 0.025$	0.39
		CPFX	$\leq 0.025\sim 25$	$\leq 0.025$	0.39
	Total (28)	GFLX	$\leq 0.025\sim 25$	0.05	1.56
		LVFX	$\leq 0.025\sim 25$	0.05	6.25
		TFLX	$\leq 0.025\sim >25$	$\leq 0.025$	3.13
		CPFX	$\leq 0.025\sim 100$	$\leq 0.025$	25
Anaerobic bacteria	gram-positive (10)	GFLX	0.05 ~12.5	0.39	3.13
		LVFX	0.39 ~50	1.56	12.5
		TFLX	0.1~>25	0.39	>25
		CPFX	0.39~>100	3.13	25
	gram-negative (7)	GFLX	$\leq 0.025\sim >100$	0.78	>100
		LVFX	0.2~>100	3.13	>100
		TFLX	$\leq 0.025\sim >25$	6.25	>25
		CPFX	0.05~>100	50	>100
	Total (17)	GFLX	$\leq 0.025\sim >100$	0.39	12.5
		LVFX	0.2~>100	1.56	50
		TFLX	$\leq 0.025\sim >25$	1.56	>25
		CPFX	0.05~>100	12.5	>100

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, CPFX: ciprofloxacin

Table 15. Clinical adverse reaction

Sex Age (y)	Symptoms	Severity	Relation to the drug	Day of appearance	Daily dose	Administration of the drug	Day of disappearance	Treatment
female (33)	Lightheadedness	mild	possible	1	100 mg $\times$ 1	suspended	2	none

Table 16. Abnormal laboratory findings

Sex Age (y)	Diagnosis	Item (before $\rightarrow$ after $\rightarrow$ post)	Relation to the drug	Daily dose (mg $\times$ times)
female 26	intrauterine infection	WBC (3,100 $\rightarrow$ 2,200 $\rightarrow$ 3,800)	possible	100 mg $\times$ 2

Table 17. Clinical usefulness classified by diagnosis

Diagnosis		No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)
			markedly useful	useful	slightly useful	useless	
Group A	intrauterine infection	21		18		3	85.7
	adnexitis	13	1	10		2	84.6
Group B	externalia infection	11		9		2	81.8
Others	cervicitis	22	9	12		1	95.5
	mastitis	2		2			
Total		69	10	51	0	8	88.4

Usefulness rate (%): (markedly useful + useful)/no. of patients

を測定できた起炎菌の MIC をみると、GFLX は他の対照抗菌薬と比較し、グラム陰性菌に対しては同等、好気性および嫌気性のグラム陽性菌に対しては 1 ないし 2 管優れた MIC を示した。このことから、GFLX の良好な細菌学的効果を裏づけられていると考えられる。

安全性については、副作用は解析対象例 75 例中 1 例（発現率 1.3%）で、軽度の立ちくらみが発現した。また、臨床検査解析対象例 61 例中 1 例（発現率 1.6%）に白血球減少が認められたが、特に問題となるものはなかった。フルオロキノロン系抗菌薬では、光線過敏症、低血糖などが問題となっている<sup>17)</sup>が、それを示唆するような症状も認められず、安全性の高い抗菌薬と考えられた。

また、評価対象の症例で有効性、安全性を総合的に勘案した有用性を検討したところ、有用率は 88.4%（61/69 例）であった。

以上の成績を総合的に評価すると、本薬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移行性を示し、かつ、特に安全性にも問題もないことから、1 日 100~200 mg×2 回投与により、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ことが示唆された。

#### 文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 3) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- 4) 村木優子, 山田雅夫, 新居志郎, 他: 培養細胞のニュートラルレッド取り込み減少を指標としたキノロン系抗菌薬の光毒性の検討。日化療会誌 43: 357~360,

- 1995
- 5) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモットおよびマウスにおける光毒性試験。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 6) Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K: Antibacterial activity of gatifloxacin (AM-1155, CG 5501, BMS-206584), a newly developed fluoroquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant and norA transformant of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1917~1922, 1998
- 7) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
- 8) 出澤 彰, 伊澤 成, 小関 望, 他: [<sup>14</sup>C]-gatifloxacin のラットにおける単回経口投与時の吸収, 分布, 排泄。日化療会誌 47 (S-2): 131~140, 1999
- 9) 出澤 彰, 伊澤 成, 小関 望, 他: [<sup>14</sup>C]-gatifloxacin のラットにおける反復経口投与時の吸収, 分布, 排泄。日化療会誌 47 (S-2): 141~146, 1999
- 10) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of AM-1155, a New 6-Fluoro-8-Methoxy Quinolone, in Humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 11) 松田静治, 川又千珠子, 千村哲朗, 他: 産婦人科領域における gatifloxacin の基礎的, 臨床的検討。日化療会誌 47 (S-2): 351~371, 1999
- 12) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 13) 国井乙彦 (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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 第 43 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-1155, 東京, 1995
- 17) 副島林造, 長友安弘, 狩野孝之: ニューキノロン系。化学療法の領域 11 (S-1): 225~230, 1995

## Genital tissue penetration and clinical evaluation of gatifloxacin, a new fluoroquinolone, in obstetrics and gynecology

Seiji Matsuda<sup>1)</sup>, Saburo Ando<sup>1)</sup>, Tetsuro Chimura<sup>2)</sup>, Katsuyuki Takahashi<sup>3)</sup>,  
Yuichi Wada<sup>3)</sup>, Yoshinori Kuwabara<sup>4)</sup>, Takahiro Kaneko<sup>4)</sup>, Sumie Yukawa<sup>5)</sup>,  
Yukimasa Notake<sup>6)</sup>, Yusei Noguchi<sup>6)</sup>, Teruhiko Tamaya<sup>7)</sup>, Hiroshige Mikamo<sup>7)</sup>,  
Kunihiko Ito<sup>8)</sup>, Hiroji Okada<sup>9)</sup>, Jinsuke Yasuda<sup>9)</sup>, Sachio Ogita<sup>10)</sup>,  
Osamu Ishiko<sup>10)</sup>, Motoharu Imanaka<sup>10)</sup>, Junichi Nishimura<sup>11)</sup>, Akio Miyazaki<sup>11)</sup>,  
Michihisa Fujiwara<sup>12)</sup>, Koji Hirabayashi<sup>13)</sup>, Michiaki Yakushiji<sup>14)</sup>, Renpei Tomonari<sup>14)</sup>,  
Katuichi Kawano<sup>15)</sup> and Koichi Deguchi<sup>16)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital, 6-8-5 Ojima, Koto-ku,  
Tokyo 136-0072, Japan

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

<sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai National Hospital

<sup>4)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jyuntendo University

<sup>5)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Taketani Hospital

<sup>6)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, Fujigaoka Hospital

<sup>7)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University

<sup>8)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Municipal Hospital

<sup>9)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>10)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School

<sup>11)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kita Citizens' Hospital

<sup>12)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

<sup>13)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuyama National Hospital

<sup>14)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kurume University

<sup>15)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, St. Mari's Hospital

<sup>16)</sup>Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Gatifloxacin (GFLX), a new oral fluoroquinolone, was evaluated for its tissue penetration into female genital organs and its clinical efficacy, safety and utility in obstetric and gynecological infections.

### 1. Tissue penetration

The peak serum levels were 1.85  $\mu\text{g}/\text{mL}$  after a single oral dose of 200 mg. The mean tissue concentrations ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) were 0.50 in myometrium, 0.77 in endometrium, 0.42 in portio vaginalis, 0.44 in cervix uteri, 0.46 in oviduct and 1.24 in ovary, respectively, with the mean relative tissue/serum concentration ratios of 1.00 to 1.65 in these tissues.

### 2. Clinical effect

GFLX was administered to 69 patients with obstetric and gynecological infections: 100 mg b.i.d. for 37, 200 mg o.d. for 8 and 200 mg b.i.d. for 24. The overall clinical efficacy rate was 89.9% (62/69). In 23 patients with chlamydial infection, the clinical efficacy rate was 95.7% (22/23).

### 3. Bacteriological effect

The bacteriological response rate was 85.2% (23/27 patients), and the bacterial elimination rate was 92.5% (49/53 strains).

### 4. Safety

In adverse reactions, only one case of lightheadedness was observed in 75 patients. In the clinical laboratory test, one case of a decreased WBC count was reported in 61 patients. Neither case was serious.

### 5. Utility

The utility was markedly useful in 10, useful in 51 and useless in 8 patients, resulting in the utility rate (markedly useful and useful) of 88.4% (61/69).

The above results indicate that GFLX is well tolerated and useful in the treatment of obstetric and gynecological infections.