

産婦人科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討

松田静治^{a) b) 1)}・千村哲朗^{b) 2)}・平山寿雄²⁾・桑原慶紀³⁾・三橋直樹³⁾・斉藤十一³⁾・国井勝昭⁴⁾・
 玉舎輝彦⁵⁾・伊藤邦彦⁵⁾・岡田弘二^{b) 6)}・保田仁介⁶⁾・中田好則⁷⁾・荻田幸雄⁸⁾・石河 修⁸⁾・
 濱田和孝⁹⁾・平井光三⁹⁾・西村淳一¹⁰⁾・河端良一¹⁰⁾・出口昌昭¹¹⁾・平林光司^{b) 12)}・岡田悦子¹²⁾・
 薬師寺道明¹³⁾・三好 端¹³⁾・河野勝一¹⁴⁾・田崎民和¹⁵⁾・友成廉平¹⁵⁾・出口浩一^{c) 16)}

¹⁾ 江東病院産婦人科*

²⁾ 山形大学医学部産科婦人科

³⁾ 順天堂大学医学部産婦人科

⁴⁾ 国井産婦人科病院産婦人科

⁵⁾ 岐阜大学医学部産科婦人科

⁶⁾ 京都府立医科大学産婦人科

⁷⁾ 京都第一赤十字病院産婦人科

⁸⁾ 大阪市立大学医学部産婦人科

⁹⁾ 大阪市立住吉市民病院産婦人科

¹⁰⁾ 大阪市立北市民病院産婦人科

¹¹⁾ 大阪市立十三市民病院産婦人科

¹²⁾ 国立福山病院産婦人科

¹³⁾ 久留米大学医学部産婦人科

¹⁴⁾ 聖マリア病院産婦人科

¹⁵⁾ 社会保険久留米第一病院産婦人科

¹⁶⁾ 東京総合臨床検査センター研究部

^{a)} 論文執筆者 ^{b)} 小委員会委員 ^{c)} 集中細菌検査実施責任者

フルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX, AM-1155) の骨盤内性器組織移行性ならびに産婦人科領域の細菌感染症に対する有効性, 安全性, 有用性について検討した。

1. 骨盤内性器組織移行性の検討:

手術予定患者において本薬 100, 150 あるいは 200mg 経口投与後の血清中ならびに骨盤内性器組織濃度 (子宮内膜, 子宮筋層, 子宮頸部・頸管, 子宮腔部, 卵巣, 卵管) を測定した。各組織の最高組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) は, 子宮内膜 4.42, 子宮筋層 4.29, 子宮頸部・頸管 3.44, 子宮腔部 2.95, 卵巣 4.60, 卵管 3.85 であった。また各組織の血清比は子宮内膜 0.77~2.83, 子宮筋層 1.00~2.20, 子宮頸部・頸管 1.00~2.64, 子宮腔部 0.85~2.02, 卵巣 0.69~3.07 および卵管 0.69~2.56 であった。2 時間以降では 140 分での卵巣の 1 検体を除き, すべての組織で上回った。

2. 臨床的検討:

(1) 臨床効果: 121 例から, 除外症例 27 例, 脱落症例 14 例を除いた 80 例の臨床効果は, 著効 9 例, 有効 69 例および無効 2 例であり, その有効率は 78/80 (97.5%) であった。疾患別の有効率は子宮内感染 35/36 (97.2%), 子宮附属器炎 12/13 (92.3%), 外性器感染 13/13 (100%), 子宮頸管炎 12/12 (100%), 乳腺炎 6/6 であった。

(2) 細菌学的効果：分離菌別細菌学的効果は45例で検討され、陰性化率は88.9%であった。分離された74株に対する分離菌別消失率は93.2%であった。また、*Chlamydia trachomatis*の消失率は100%であり。再燃も認められなかった。

(3) 安全性：副作用は評価対象118例中2例(1.7%)で発現し、1例は悪心、1例は頭重感・全身倦怠感であった。臨床検査値異常変動は観察されなかった。

(4) 有用性：有用性は評価対象82例で検討し、極めて有用7例、有用71例、やや有用1例、有用でない3例であり、その有用率は78/82(95.1%)であった。

以上の成績より、GFLXは、産婦人科領域感染症に対して、臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : GFLX, 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, AM-1155) は杏林製薬株式会社で開発されたフルオロキノロン系合成抗菌薬で、キノロンカルボン酸の1位にシクロプロピル基、6位にフッ素、7位に3-メチルピペラジニル基、8位にメトキシ基を有する化合物である。本薬は、肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌、さらには抗酸菌、レジオネラ属、マイコプラズマ属、クラミジア属等の特殊菌にまで抗菌スペクトルが拡大され、ほとんどの菌種においてその抗菌作用はフルオロキノロン系抗菌薬で最強の部類に位置付けられる^{1,2)}。また、動物を用いた試験において、本薬は脳を除く各種組織に良好に移行することが示唆されている³⁾。また、8位にメトキシ基を導入することにより、動物実験による光毒性を軽減することを可能とした³⁾。

本薬の臨床第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⁴⁾。

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・トラコマティス等多種におよぶ^{5,6)}が、本薬剤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、また、臨床第I相試験で優れた体内動態が示唆されたことから、産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性が期待される。

今回、本薬の骨盤内性器組織移行性の検討と産婦人科領域感染症を対象とした臨床的検討を行ったので報告する。

I. 試験方法

1. 骨盤内性器組織移行性の検討

平成5年12月~平成6年6月までの時期に、順天堂大学医学部産婦人科、岐阜大学医学部産科婦人科および国井産婦人科病院産婦人科に受診した子宮全摘出術施行症例で、試験への参加について同意の得られた症例を対象に検討した。

外科的処置(手術等)を施行した患者で、術前にGFLX 100mg, 150mgあるいは200mgを単回経口投与し、投与1~6時間後に子宮動脈血、肘静脈血および外科的処置(手術等)により組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部・頸管、子宮腔部、卵巣および卵管等)を採取した。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℃以下にて凍結保存した。薬物濃度は、杏林製薬株式会社において、HPLC法により測定された⁷⁾。

2. 臨床的検討

1) 対象疾患

全国9施設およびその関連7施設の計16施設(標記)において、平成5年12月~平成6年7月に受診した産婦人科領域感染患者に対して実施された。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)、子宮附属器炎(卵管炎、卵管留膿腫、卵巣炎、卵巣膿瘍)、B群：外生殖器感染(バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍)、その他(子宮頸管炎、乳腺炎)などとした。ただし、産褥熱、産褥子宮内感染、乳腺炎は授乳を止めて(人工乳使用)、投与した。

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・子宮附属器炎
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、子宮附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8000/mm³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，疼痛を有する患者。バルトリン腺膿瘍については，膿汁が証明し得る患者

子宮頸管炎：子宮頸管炎が推定される患者で帯下を認め，クラミジアの検出が証明された患者

乳腺炎：発熱，疼痛，膿汁を有する患者

② 16歳以上，原則として80歳未満の患者

③入院・外来は問わないが，確実な経過観察が可能な患者

④起炎菌が検出可能な患者

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キノロン系抗菌薬に無効な患者

④他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者

⑤重篤な基礎疾患，合併症を有し，治験薬の薬効の評価が困難な患者

⑥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

⑦高度な心，肝，腎機能障害のある患者

⑧てんかん等の痙攣性疾患の合併症，またはこれらの既往のある患者

⑨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

⑩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

⑪その他，治験担当医師が不適当と判断した患者

4) 患者の同意

治験の実施にあたっては，患者に本治験の内容を十分説明し，治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) 治験薬剤および投与方法

(1) 治験薬剤

1錠中にGFLX無水物として100mgあるいは150mg含有するフィルムコート錠を用いた。

(2) 用法・用量

1回100mg，150mgあるいは200mgを1日1回または2回経口投与した。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。

(3) 投与期間

原則として7日間以内とした（最低3日間投与）。なお，クラミジア感染の場合は14日まで延長できることとした。

(4) 併用薬剤・処置

他の抗菌剤，副腎皮質ステロイド，非ステロイド性消炎鎮痛剤， γ -グロブリン製剤，G-CSF製剤の併用は禁

止した。消炎酵素剤等は原則として，併用を行なわないものとした。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，ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤およびテオフィリン製剤は併用を避けることとした。

やむを得ず併用を行った場合には，薬剤名，投与量，投与期間等を症例記録に記載することとした。さらに，本薬投与期間中は，本薬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した。

①治療目的を達成し，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した場合（ただし，この判断は3日間以上投与後に判断した）

③重篤な副作用，臨床検査値異常変動が出現した場合

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する場合

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試験開始後に，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患者または法定代理人等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る場合

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) 臨床症状の観察

観察項目は下記の通りとし，原則として開始時，3日後，7日後（投与終了時）に観察することとした。

A群；子宮内感染・子宮附属器炎

①体温：最高体温

②下腹部痛：なし，ときどき痛む，常に痛む

③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：<1cm，1~<2cm，2~<3cm，3cm~

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膣部のびらん・発赤：なし，あり

②頸管分泌量：なし，少量，中等量，多量

③頸管分泌物性状：漿液性，膿性

④帯下感：なし，あり

乳腺炎：

①体温：最高体温

②疼痛：なし，あり

③大きさ：なし，<4cm，4～<7cm，7cm～

④膿汁：なし，あり

(2) 臨床検査：

白血球数，CRPおよびESR（1時間値）については開始時，投与3日後，7日後（終了時）に必ず実施することとした。

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，網状赤血球，S-GOT，S-GPT，ALP，LDH， γ -GTP，LAP，総ビリルビン，直接ビリルビン，BUN，血清クレアチニン，尿蛋白，糖，ウロビリノゲン，尿沈渣，潜血，血清電解質（Na，K，Cl），血糖等については投与開始時と終了時に測定した。

本薬投与開始後に臨床上明らかに悪化（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」¹⁰⁾に従う）を認めた場合は，追跡調査を行うこととした。

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，下記の判定を行った。

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，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異常として取り扱った。

8) 細菌学的検査

投与開始前，投与終了後に子宮内感染では子宮内容物，悪露，子宮附属器炎では感染局所，ダグラス窩穿刺液，バルトリン腺炎・バルトリン腺膿瘍では膿汁を採取し，ケンキポーター（クリニカルサブライ）に入れ，東京総合臨床検査センターに速やかに郵送し，同所において細菌の分離・同定および本薬ならびにtosufloxacin (TFLX)，ciprofloxacin (CPFLEX)，ofloxacin (OFLX)を対照薬としMICを日本化学療法学会最小発育阻止濃度（MIC）測定標準法に従い集中的に測定した。

ただし，子宮頸管炎および子宮附属器炎の症例で，クラミジアが起炎微生物と考えられる場合には，子宮頸管からの検査材料をトランスポートチューブ（Gen-Probe社）を使用して送付しDNA-Probe法によるクラミジア検索を実施した。また，クラミジア性の感染症で有効以上と判定された症例については投与終了2～3週間後に再燃の有無を検討することとした。

ただし，治癒・改善により細菌学的検査の材料が得ら

れない場合には，細菌学的検査は行なわなくてもよいこととした。

なお，細菌の分離・同定・菌数測定の細菌学的検査，クラミジア抗体・抗原検査は原則として，各医療機関においても実施することとした。

9) 随伴症状

本薬剤投与開始後に随伴症状が発現した場合には，その症状，程度，発現日，処置，経過等を記録した。投与終了後も継続している場合には，追跡調査を行い，その経過も記載することとした。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，臨床検査異常の判定基準」¹⁰⁾に従って，軽度，中等度，重度の3段階で判定した。

また，本薬との因果関係について，下記の判定を行った。

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，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った。

10) 判定方法とその基準

判定は投与終了後（投与中止時）に複数の治験担当医師による協議を行い判定した。

(1) 臨床効果

A群：子宮内感染，子宮附属器炎

Table 1に示す評価点数を算出し，Table 2に示す判定基準に従い，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った。

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，下記の3段階および判定不能で判定を行った。

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，穿刺，切開したものは有効とする。

有効：自他覚症状が投与3日後までに改善し，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

下記の3段階および判定不能で判定した。

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

Table 1. Criteria for clinical efficacy

A: Intrauterine infection Adnexitis		Others: Cervicitis	
1. Temperature		1. Ginal erodin and rubor	
< 37.0℃	(0)	-	(0)
37.0℃ ~ < 37.5℃	(2)	+	(1)
37.5℃ ~ < 38.0℃	(4)		
38.0℃ ≦	(6)		
2. Counts of WBC(/mm³)		2. Volume of cervicalis secretion	
< 8,000	(0)	-	(0)
8,000 ~ < 10,000	(1)	Small	(1)
10,000 ~ < 12,000	(2)	Middle	(2)
12,000 ≦	(3)	Large	(3)
3. Lower abdominal pain		3. Character of cervicalis secretion	
-	(0)	Plasmic	(1)
Sometimes	(1)	Pustular	(2)
Usually	(2)		
4. Stress pain on internal examination		4. Subzonal sense	
-	(0)	-	(0)
Mild	(1)	+	(1)
Moderate	(2)		
Severe	(3)		
5. CRP		Others: Mastitis (Abscess of mammary gland)	
-	(0)	1. Temperature	
± ~ 2+	(1)	< 37.0℃	(0)
3+ ~ 4+	(2)	37.0℃ ~ < 37.5℃	(1)
5+ ~	(3)	37.5℃ ~ < 38.0℃	(2)
		38.0℃ ≦	(3)
Group B: Externalia infection		2. Ache	
1. Ache		-	(0)
-	(0)	+	(1)
+	(1)	3. Size	
2. Size		-	(0)
< 1 cm	(0)	< 4 cm	(1)
1 ~ < 2 cm	(1)	4 ~ < 7 cm	(2)
2 ~ < 3 cm	(2)	7 cm ≦	(3)
3 cm ≦	(3)	4. Abscess	
3. Abscess (Bartholin's abscess)		-	(0)
-	(0)	+	(1)
+	(1)		

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。

ただし、有効以上と判定された症例で再発を認めたものは無効とする。

(2) 細菌学的効果

細菌学的効果は、「陰性化」、「一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階および「判定不能」で判定した。

(3) 有用性

臨床効果および副作用・臨床検査値異常を総合的に勘案

し、「極めて有用」、「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した。

II. 成績

1. 体内動態

本薬を100mg, 150mgあるいは200mg投与後の肘静脈血、子宮動脈血および骨盤内性器組織濃度（子宮内膜、子宮頸部・頸管、子宮腔部、子宮筋層、卵巣、卵管等）を測定した。対象となったのは、100mg投与での1例、150mg投与の4例および200mg投与の29例で、検体採

Table 2-1. Criteria for clinical improvement: Intrauterine infection and adnexitis

		3 days or 7 days after administration (at completion of administration)				
Total point		10~	7~9	4~6	1~3	0
Start day of administration	10~					
	7~9					
	4~6					

: Excellent
 : Improvement
 : Fair
 : Poor

Table 2-2. Criteria for clinical effect: Intrauterine infection and adnexitis

Degree of improvement		7 days after administration (at completion of administration)			
		Excellent	Improvement	Fair	Poor
3 days after administration	Excellent				
	Improvement				
	Fair				
	Poor				

: Excellent
 : Good
 : Poor

取時間は、投与後1時間37分から6時間22分であった。

その結果をTable 3, Fig. 1に示す。肘静脈血と子宮動脈血中濃度については、ほぼ一致した。各組織の最高組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) は、子宮内膜4.42, 子宮筋層4.29, 子宮頸部・頸管3.44, 子宮腔部2.95, 卵巣4.60, 卵管3.85であった。また各組織の血清比は子宮内膜0.77~2.83, 子宮筋層1.00~2.20, 子宮頸部・頸管1.00~2.64, 子宮腔部0.85~2.02, 卵巣0.69~3.07および卵管0.69~2.56であった。2時間以降では140分での卵巣の1検体を除き、すべての組織で血清中濃度を上回った。

2. 臨床試験

1) 症例の内訳

総症例121例のうち、除外症例27例、脱落症例14例を除く80例を臨床効果解析対象とした(Table 4)。また、除外症例、脱落症例の内訳をTable 5に示した。臨床効果解析対象症例80例のうち、子宮内感染が36例、子宮付属器炎が13例、外性器感染が13例、子宮頸管炎が12例、乳腺炎が6例であった。また、臨床検査値異常についての解析対象は72例、副作用の解析対象は118例であった。また有用性解析対象症例は82例であった。

2) 症例の背景

症例の背景をTable 6に示す。年齢分布は、16~65歳で、うち20~39歳の症例が約7割を占めていた。病型は急性が68例、慢性が10例、慢性の急性増悪が2例であ

た。重症度は軽症が32例、中等度が48例であった。また、投与量は200mg/日のうち100mg×2/日が22例、200mg×1/日が1例で計23例だった。同様に150mg×1/日が3例、150mg×2/日が54例で、150mg×2/日が約7割であった。投与日数は3日から14日で7日未満が27例、7日間が48例、14日間が5例で、7日間以下の投与が約95%をしめた。

3) 臨床効果

(1) 疾患別臨床効果

臨床効果解析対象症例80例の臨床効果は、著効9例・有効69例・無効2例であり、その著効・有効を併せた有効率は97.5% (78/80例)であった。A群の子宮内感染症の有効率は97.2% (35/36例)、子宮付属器炎では92.3% (12/13例)であった。また、B群の外性器感染および子宮頸管炎、乳腺炎はいずれも100%の有効率(それぞれ13/13例, 12/12例, 6/6例)であった(Table 7)。

クラミジア感染症の臨床効果をTable 8に示した。投与開始時にDNA probe法により *Chlamydia trachomatis* が検出され、かつ有効以上の症例でフォロー検査が実施された症例は12例で、全症例が子宮頸管炎であった。全症例において *Chlamydia trachomatis* の消失が認められ、また再燃は認められなかった。

(2) 1日投与量別臨床効果

1日投与量別臨床効果をTable 9に示した。100mg×2

Table 3. Tissue levels of gatifloxacin after single oral administration

Case No.	Dose (mg)	Sampling time (min)	Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$ or g) and Ratio (tissue/serum)							
			cubital vein (sampling time)	uterine artery	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis	ovary	oviduct
1	100 mg	231	0.53	—	1.16 (2.19)	0.96 (1.81)	0.9 (1.70)	0.75 (1.42)	—	—
2	150 mg	205	1.31	—	3.30 (2.52)	2.69 (2.05)	2.81 (2.15)	2.65 (2.02)	2.90 (2.21)	—
3		220	0.24 (370)	—	2.63	2.21	2.19	1.73	0.95	0.93
4		238	1.37	—	3.08 (2.25)	2.25 (1.64)	2.52 (1.84)	2.17 (1.58)	—	—
5		240	0.91	—	2.05 (2.25)	1.53 (1.68)	1.67 (1.84)	1.29 (1.42)	1.95 (2.14)	1.40 (1.54)
6	200 mg	97	0.13 (99)	0.14	0.10 (0.77)	0.13 (1.00)	0.13 (1.00)	0.11 (0.85)	0.13 (1.00)	0.09 (0.69)
7		113	2.57	2.91	4.10 (1.60)	3.79 (1.47)	2.60 (1.01)	2.43 (0.95)	—	3.85 (1.50)
8		125	0.90 (135)	1.13	2.07 (2.30)	1.83 (2.03)	1.83 (2.03)	1.49 (1.66)	1.94 (2.16)	2.30 (2.56)
9		126	2.50	2.55	4.34 (1.74)	4.29 (1.72)	3.44 (1.38)	2.81 (1.12)	—	—
10		140	2.52	2.76	3.31 (1.31)	3.29 (1.31)	3.36 (1.33)	2.95 (1.17)	1.75 (0.69)	2.65 (1.05)
11		144	1.54 (149)	1.48	3.29 (2.14)	2.22 (1.44)	1.93 (1.25)	1.77 (1.15)	1.83 (1.19)	2.28 (1.48)
12		155	1.62	1.37	3.11 (1.92)	2.92 (1.80)	1.88 (1.16)	2.41 (1.49)	—	2.79 (1.72)
13		175	1.56	1.43	4.42 (2.83)	2.75 (1.76)	2.47 (1.58)	2.03 (1.30)	1.96 (1.26)	2.41 (1.54)
14		180	1.76 (182)	1.74	3.52 (2.00)	2.58 (1.47)	2.35 (1.34)	2.02 (1.15)	2.44 (1.39)	2.57 (1.46)
15		185	1.3 (186)	1.42	3.65 (2.81)	2.72 (2.09)	3.43 (2.64)	2.02 (1.55)	2.71 (2.08)	2.35 (1.81)
16		188	1.43 (178)	1.61	3.96 (2.77)	2.92 (2.04)	2.94 (2.06)	1.75 (1.22)	2.41 (1.69)	1.89 (1.32)
17		190	0.99 (195)	0.98	1.77 (1.79)	1.36 (1.37)	1.23 (1.24)	1.06 (1.07)	1.27 (1.28)	1.06 (1.07)
18		194	1.61 (192)	1.51	2.78 (1.73)	2.48 (1.54)	1.94 (1.20)	2.34 (1.45)	3.22 (2.00)	2.06 (1.28)
19		201	1.58 (200)	1.52	2.47 (1.56)	2.24 (1.42)	2.35 (1.49)	1.74 (1.10)	2.21 (1.40)	2.61 (1.65)
20*		210	—	1.54	3.09	2.49	2.16	2.29	3.00	2.17
21		229	1.57 (231)	1.61	2.84 (1.81)	2.52 (1.61)	2.34 (1.49)	2.26 (1.44)	3.64 (2.32)	2.51 (1.60)
22		231	1.45	1.59	2.85 (1.97)	2.51 (1.73)	1.83 (1.26)	1.99 (1.37)	3.11 (2.14)	2.59 (1.79)
23		240	1.29 (242)	1.31	3.05 (2.36)	2.22 (1.72)	1.84 (1.43)	1.81 (1.40)	2.70 (2.09)	2.46 (1.91)
24		242	1.78	1.83	3.27 (1.84)	3.82 (2.15)	2.99 (1.68)	2.91 (1.63)	—	—
25		247	0.73	0.73	1.43 (1.96)	1.24 (1.70)	1.00 (1.37)	0.85 (1.16)	—	1.17 (1.60)
26	252	1.29	1.31	2.96 (2.29)	2.20 (1.71)	2.15 (1.67)	1.65 (1.28)	2.29 (1.78)	2.31 (1.79)	
27	260	1.22	1.33	2.16 (1.77)	2.18 (1.79)	1.66 (1.36)	1.79 (1.47)	—	—	
28	268	1.30 (267)	1.26	2.86 (2.20)	2.26 (1.74)	1.70 (1.31)	1.64 (1.26)	2.30 (1.77)	2.22 (1.71)	
29	280	1.08 (282)	1.12	2.77 (2.56)	2.14 (1.98)	1.63 (1.51)	1.67 (1.55)	2.64 (2.44)	2.08 (1.93)	
30	285	1.08	1.10	1.82 (1.69)	2.38 (2.20)	1.67 (1.55)	1.69 (1.56)	3.32 (3.07)	1.87 (1.73)	
31	286	1.50 (287)	1.51	—	2.34 (1.56)	2.05 (1.37)	2.16 (1.44)	4.60 (3.07)	2.86 (1.91)	
32	374	1.62 (370)	1.52	2.68 (1.65)	3.12 (1.93)	2.25 (1.39)	1.91 (1.18)	2.04 (1.26)	2.38 (1.47)	
33	382	0.99	0.93	1.74 (1.76)	1.61 (1.63)	1.30 (1.31)	1.36 (1.37)	2.18 (2.20)	1.59 (1.61)	
34	382	1.21	1.23	2.32 (1.92)	2.06 (1.70)	1.38 (1.14)	1.52 (1.26)	2.15 (1.78)	2.30 (1.90)	

*: cubital vein is not tested.

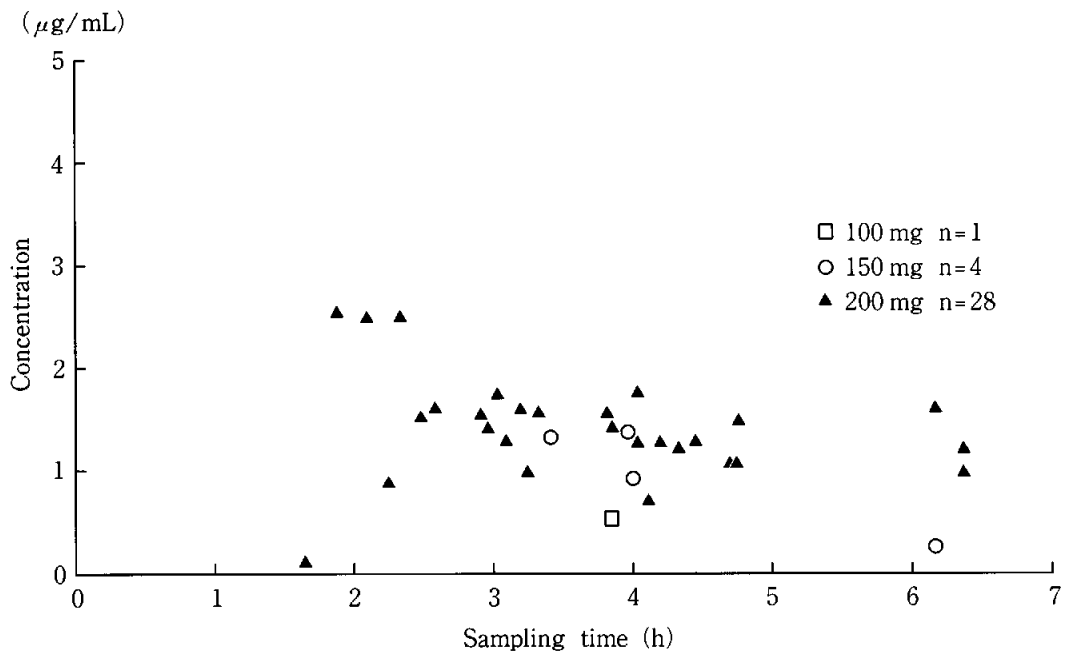


Fig. 1-1. Cubital vein

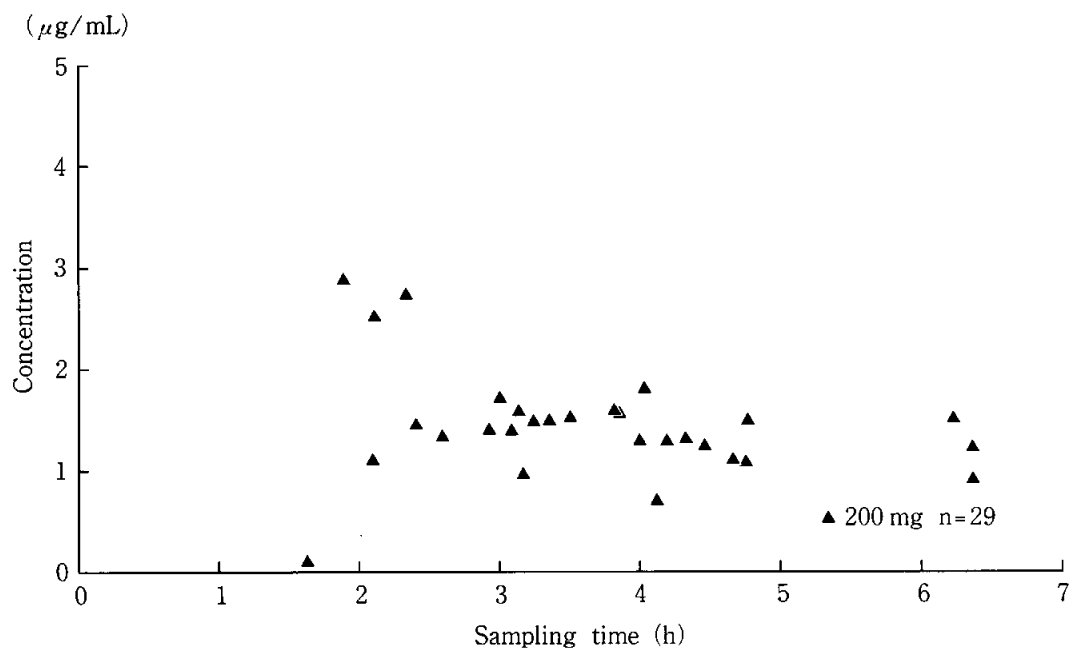


Fig. 1-2. Uterine arterial serum

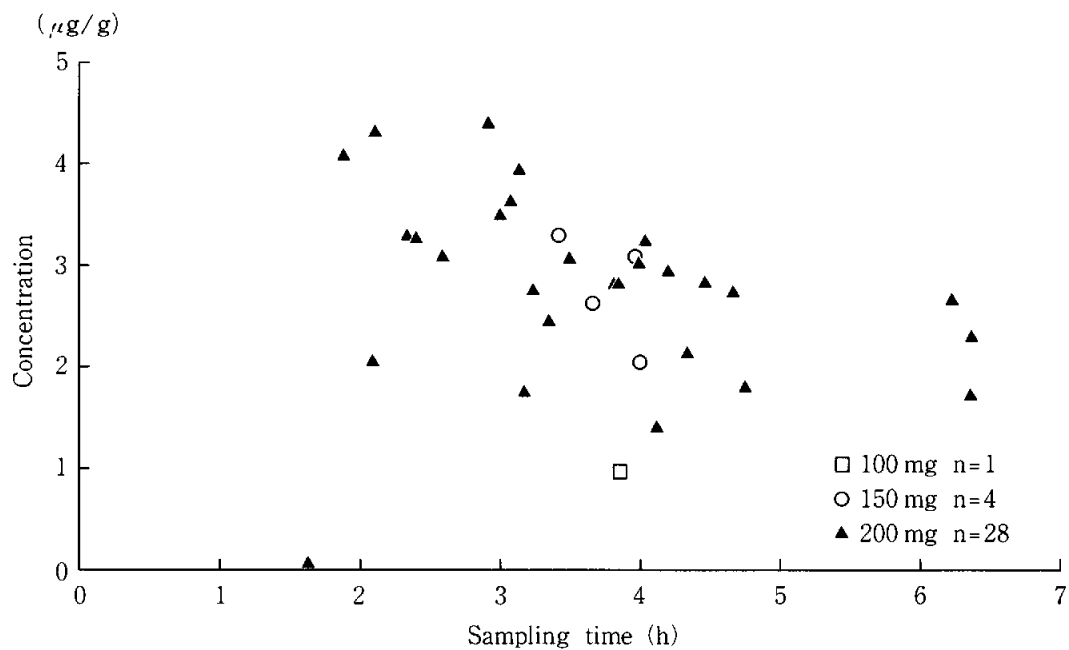


Fig. 1-3. Endometrium

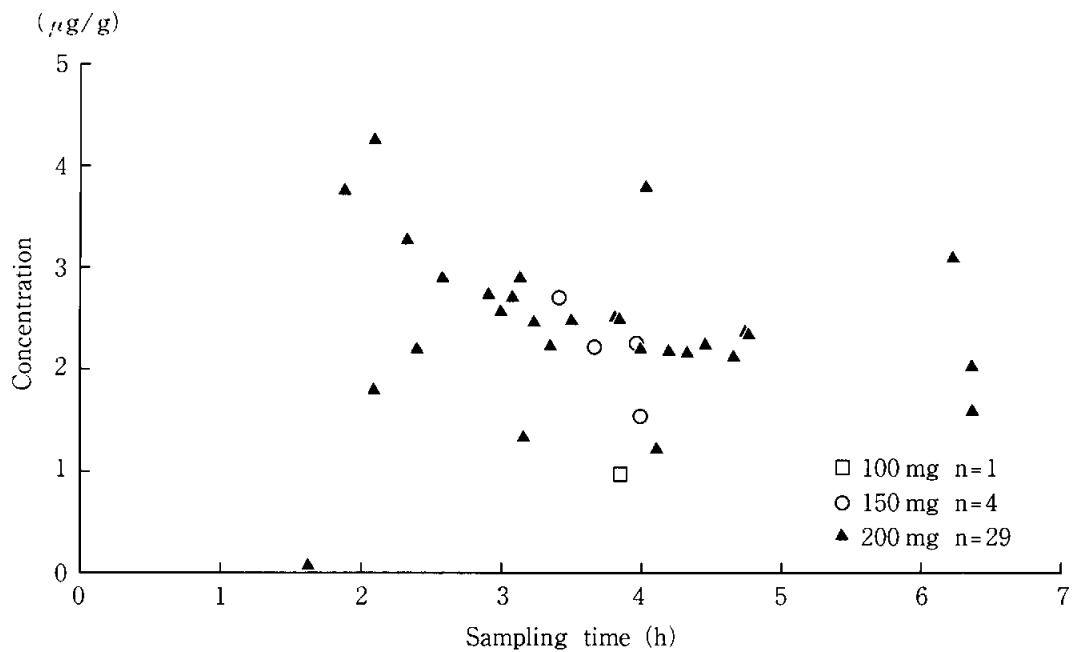


Fig. 1-4. Myometrium

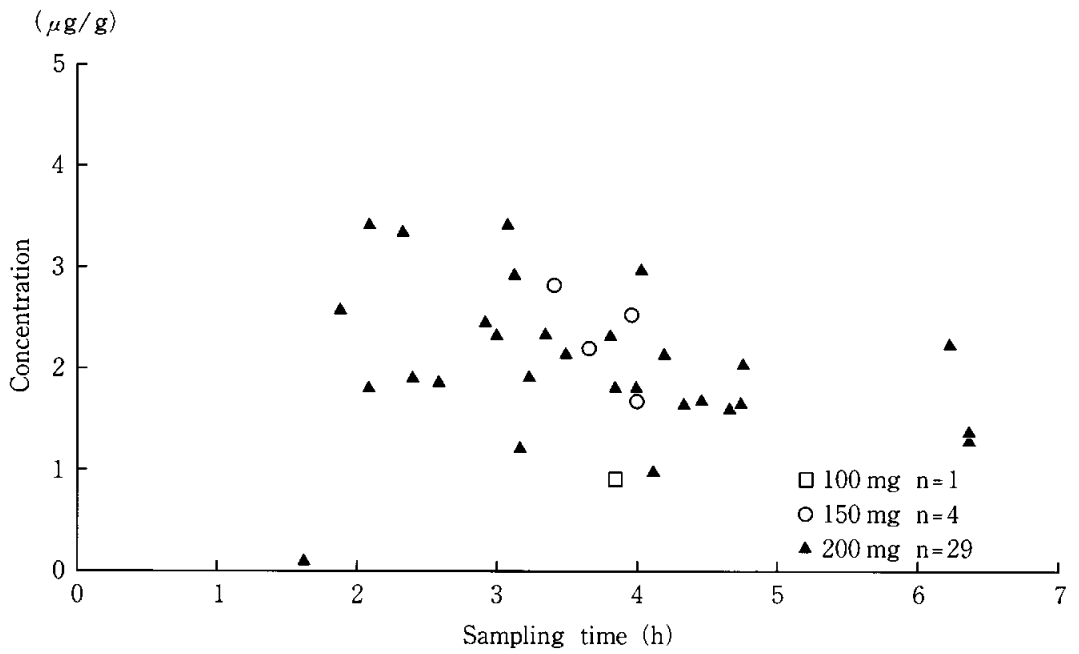


Fig. 1-5. Cervix Uteri

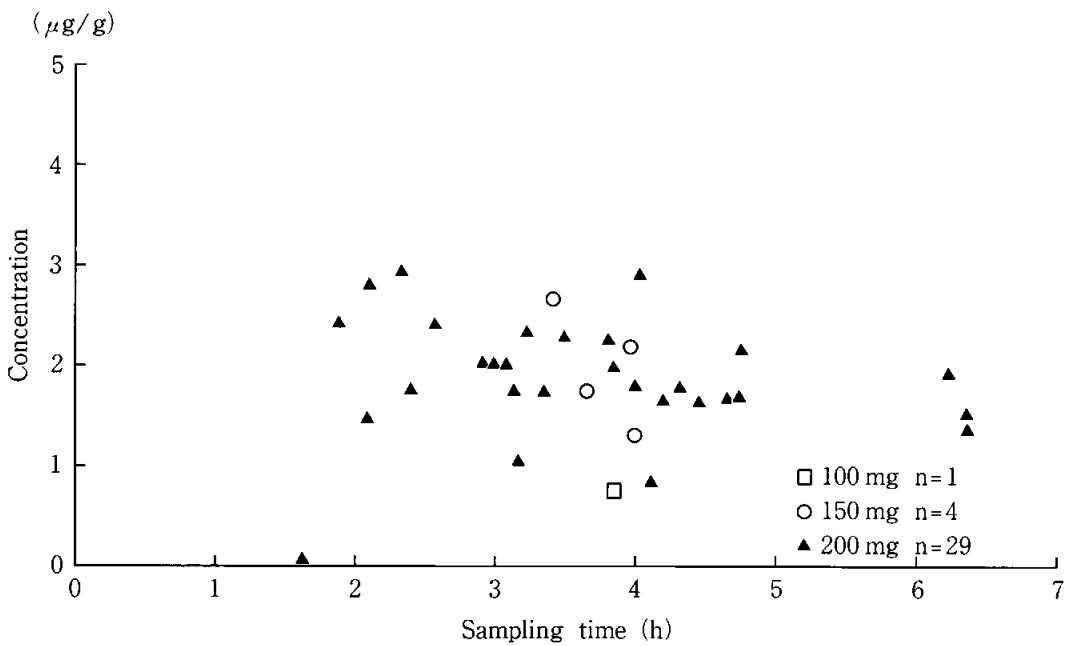


Fig. 1-6. Portio vaginalis

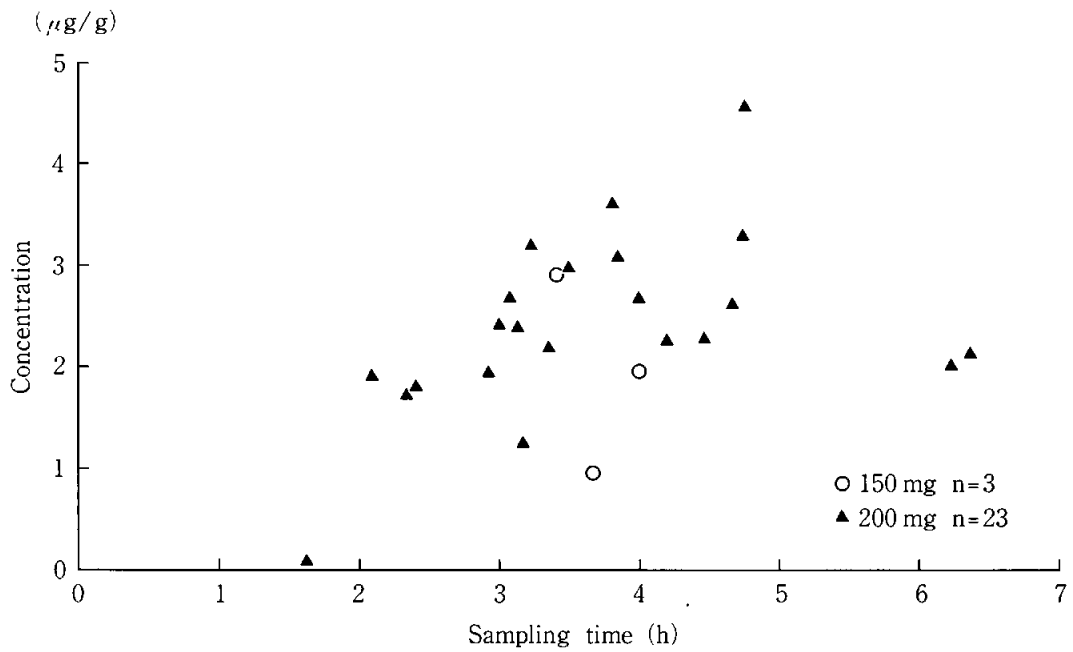


Fig. 1-7. Ovary

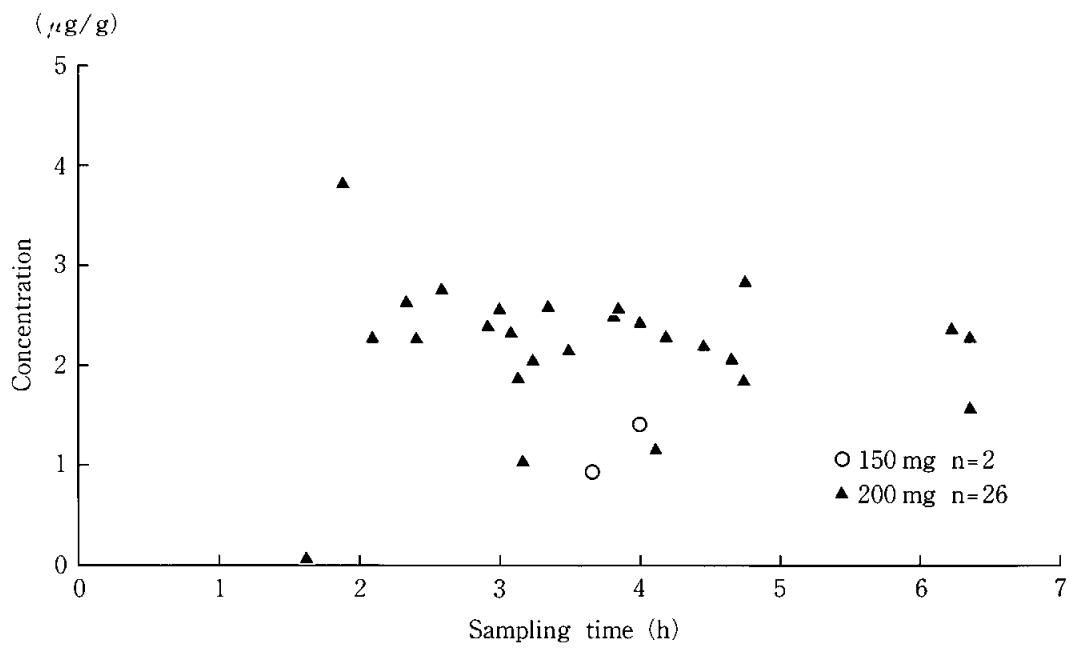


Fig. 1-8. Oviduct

Table 4. Patients structure

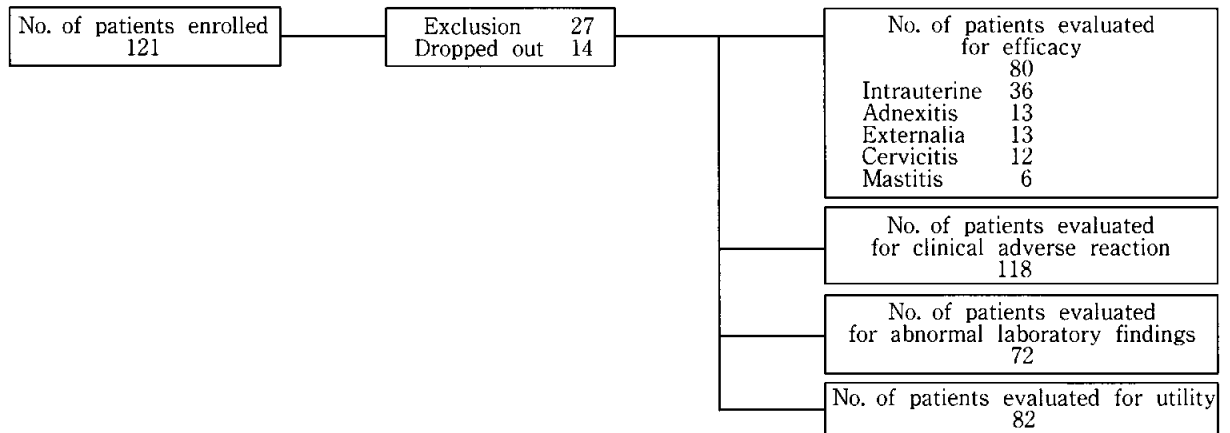


Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	Clinical efficacy	Adverse reaction	Laboratory findings	Utility
Excluded				
Chlamydia negative at start of administration	7			6
Unclear signs and symptoms of infections	6			6
Disease not included in protocol	5			5
Complication	4			4
Severe infection	1			1
Received the preceding quinolone-chemotherapy	2			2
Double administration	1	1	1	1
Administered pregnant woman	1			1
Dropped out				
Violation of concomitant drug	3			2
Violation of concomitant treatment	1			1
No further visit to hospital	2	2	2	2
No follow-up of chlamydia	3			3
Suspected re-infection of chlamydia	1			1
Violation of dosage rules	1			1
Observation not made on day specified in protocol	3			3
Unsatisfactory laboratory tests			46	
Total	41	3	49	39

Table 6. Background of patients

		Intrauterine infection	Adnexitis	Externalia infection	Cervicitis	Mastitis	Total
Age (yr)	-19	2	1		1		4
	20-29	18	7	3	10	3	41
	30-39	8	2	1	1	3	15
	40-49	6	3	5			14
	50-59			3			3
	60-69	2		1			3
Type of disease	acute	35	12	11	4	6	68
	chronic	1	1		8		10
	other			2			2
Severity	mild	12	4	5	9	2	32
	moderate	24	9	8	3	4	48
Daily dose	150 mg			3			3
	200 mg	9	1	5	5	3	23
	(100 mg × 2)	(9)	(1)	(4)	(5)	(3)	(22)
	(200 mg × 1)			(1)			(1)
	300 mg	27	12	5	7	3	54
Duration of administration (days)	3	9	1			2	12
	4	3	1	3		2	9
	5	1	2	1		1	5
	6	1					1
	7	22	6	8	11	1	48
	14		3	1	1		5
Total		36	13	13	12	6	80

Table 7. Clinical efficacy classified by diagnosis

Disease	No. of patients	Efficacy			Efficacy rate (%)	
		excellent	good	poor		
Group A	Intrauterine infection	36	3	32	1	97.2
	Adnexitis	13	1	11	1	92.3
Group B	Externalia infection	13	1	12		100
Others	Cervicitis	12	4	8		100
	Mastitis	6		6		
Total		80	9	69	2	97.5

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

Table 8. Clinical efficacy in Chlamydial cervicitis

Disease	No. of patients	Efficacy			Efficacy rate (%)	Recurrence
		excellent	good	poor		
Cervicitis	12	4	8		100	0

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

Table 9. Clinical efficacy classified daily dose

Disease	Daily dose (mg × times)				
	150 mg	200 mg		300 mg	
	150 mg × 1	100 mg × 2	200 mg × 1	150 mg × 2	
Group A	Intrauterine infection		9/9		26/27 (96.3)
	Adnexitis		0/1		12/12 (100)
Group B	Externalia infection	3/3	4/4	1/1	5/5
Others	Cervicitis		5/5		7/7
	Mastitis		3/3		3/3
Total		3/3	21/22 (95.5)	1/1	53/54 (98.1)

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

回投与での有効率は95.5% (21/22例), 200mg × 1回投与では1/1例, 150mg × 1回投与では3/3例, 150mg × 2回投与では98.1% (53/54例)であった。

4) 細菌学的効果

(1) 分離菌別臨床効果

本薬投与開始時に起炎菌を特定し得たのは単独菌感染26例, 複数菌感染で20例 (2菌種が15例, 3菌種以上が5

例)の計46例であった。その分離菌別臨床効果をTable 10に示した。単独菌感染で, グラム陽性菌, グラム陰性菌, 嫌気性グラム陽性菌, 嫌気性グラム陰性菌とも有効率は100%であった。また複数菌感染も有効率は100%であった。

(2) 分離菌別細菌学的効果

分離菌別細菌学的効果をTable 11に示した。細菌学

Table 10. Clinical efficacy by isolated bacteria

Isolated bacteria		No. of patient	Efficacy			Efficacy rate (%)
			excellent	good	poor	
Monomicrobial infection	Gram-positive					
	CNS	3	1	2		
	<i>S. aureus</i>	2		2		
	<i>S. agalactiae</i>	1		1		
	<i>S. pneumoniae</i>	1		1		
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1		
	subtotal	8	1	7		
	Gram-negative					
	<i>Actinobacillus</i> sp.	1		1		
	<i>C. freundii</i>	1	1			
	<i>E. coli</i>	6		6		
	<i>K. pneumoniae</i>	1		1		
	<i>P. mirabilis</i>	1		1		
subtotal	10	1	9		100	
Anaerobic Gram-positive						
<i>Mobiluncus</i> sp.	2		2			
<i>P. magnus</i>	1		1			
<i>P. prevotii</i>	1		1			
subtotal	4		4			
Anaerobic Gram-negative						
<i>B. vulgatus</i>	1		1			
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1		1			
<i>P. bivia</i>	1		1			
<i>P. melaninogenica</i>	1		1			
subtotal	4		4			
Total	26	2	24		100	
Polymicrobial infection	Two kinds of bacteria	15	4	11		100
	More than three kinds of bacteria	5		5		
	subtotal	20	4	16		100
Total	46	6	40		100	

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

的効果判定が可能であったのは、単独菌感染で25例、複数菌感染で20例（2菌種が15例、3菌種以上が5例）の計45例であった。単独菌感染での陰性化率は、グラム陽性菌で7/7例、グラム陰性菌（10/10例）で100%、嫌気性グラム陽性菌で3/4例、嫌気性グラム陰性菌で4/4例であった。単独菌感染全体では、陰性化23例、菌交代1例、不変1例で陰性化率は96.0%（24/25例）であった。また、複数菌感染症では、2菌種感染での陰性化率は73.3%（11/15例）、3菌種以上での複数菌感染では5/5例であった。複数菌感染全体では、陰性化16例、一部消失4例で陰性化率は80.0%（16/20例）であった。なお、全体の陰性化率は、88.9%（40/45例）であった。

(3) 分離菌別消失率

臨床効果解析症例において消長が判定し得た74株の菌種別消失率をTable 12に示した。好気性グラム陽性菌の消失率は95.2%（20/21株）、そのうち分離の頻度が多かったCoagulase-negative-staphylococci (CNS),

*Enterococcus faecalis*についてはいずれも全株が消失した（それぞれ5/5株、4/4株）。*Streptococcus agalactiae*については1株が存続した（5/6株）。好気性グラム陰性菌での消失率は95.2%（20/21株）であり、分離頻度の高かった*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に関しては100%の消失率であった（それぞれ11/11株、4/4株）。

嫌気性グラム陽性菌は86.4%（19/22株）、嫌気性グラム陰性菌100%（10/10株）の消失率であった。全体での消失率は93.2%（69/74株）であった。

(4) 臨床分離株のMIC測定

臨床効果解析対象例において投与開始時にMICを測定して得た菌株に対するMICをTFLX, CPF, OFLXを対照薬とし測定した。結果はTable 13に示した。

産婦人科領域感染症で起炎菌として頻度が高い、CNS, *E. faecalis*, *S. agalactiae*等のグラム陽性菌に対しては、対照薬のTFLXと同等以上のMIC₅₀を示した。また、*E. coli*, *K. pneumoniae*等のグラム陰性菌、*Mobiluncus* sp.をはじめ

Table 11. Bacteriological response classified by case

	Isolated bacteria	No. of patient	Bacteriological response				Eradication rate (%)
			eradicated	partially	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection	Gram-positive						
	CNS	3	3				
	<i>S. aureus</i>	2	2				
	<i>S. agalactiae</i>	1	1				
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1				
	subtotal	7	7				
	Gram-negative						
	<i>Actinobacillus</i> sp.	1	1				
	<i>C. freundii</i>	1	1				
	<i>E. coli</i>	6	5		1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1					
<i>P. mirabilis</i>	1	1					
subtotal	10	9		1		100	
Anaerobic Gram-positive							
<i>Mobiluncus</i> sp.	2	1			1		
<i>P. magnus</i>	1	1					
<i>P. prevotii</i>	1	1					
subtotal	4	3			1		
Anaerobic Gram-negative							
<i>B. vulgatus</i>	1	1					
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	1					
<i>P. bivia</i>	1	1					
<i>P. melaninogenica</i>	1	1					
subtotal	4	4					
Total	25	23		1	1	96.0	
Polymicrobial infection	Two kinds of bacteria	15	11	4		73.3	
	More than three kinds of bacteria	5	5				
	subtotal	20	16	4		80.0	
Total	45	39	4	1	1	88.9	

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

とする嫌気性菌に対しても TFLX とほぼ同等の MIC₉₀ が確認された。

5) 安全性

(1) 副作用

副作用の発現率は1.7% (2例/118例) に発現した。内訳は中等度の悪心が発現した1例と、軽度の頭重感および全身倦怠感が発現した計2例であった。いずれも重篤な副作用ではなく、服薬中止後速やかに消失した (Table 14)。

(2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常は、投与前後も検査が実施された72例を解析対象とした。今回の検討では臨床検査値異常は認められなかった。

6) 有用性

疾患別有用性を Table 15 に示した。有用性解析対象症例82例中「極めて有用」が7例、「有用」が71例、「やや有用」が1例、「有用でない」が3例で、「極めて有用」と「有用」を併せた有用率は95.1% (78/82例) であった。

III. 考 察

新規フルオロキノロン系抗菌薬 GFLX 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、骨盤内性器組織移行性の検討ならびに臨床的検討を全国9施設および関連の7施設の計16施設の共同研究として実施した。

性器組織内移行性の検討においては、動物による基礎的検討¹⁾ から推測された通り、良好な組織内移行が確認された。各組織の最高組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) は、子宮内膜4.42, 子宮筋層4.29, 子宮頸部・頸管3.44, 子宮腔部2.95, 卵巣4.60, 卵管3.85であった。また各組織の血清比は子宮内膜0.77~2.83, 子宮筋層1.00~2.20, 子宮頸部・頸管1.00~2.64, 子宮腔部0.85~2.02, 卵巣0.69~3.07および卵管0.69~2.56であった。検体採取2時間後以降では卵巣の1検体を除き、すべての組織で血清中濃度を上回る良好な組織内移行を示した。

TFLX においては150mgの単回経口投与で投与後1時間8分~9時間3分で、子宮内膜が $<0.10\sim0.83\mu\text{g/g}$, 子宮筋層で $<0.10\sim0.78\mu\text{g/g}$, 頸部で $<0.10\sim0.58$

Table 12. Bacteriological response by isolated bacteria

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological response		Eradication rate (%)
		eradicated	persisted	
Gram-positive				
CNS	5	5		
<i>E. faecalis</i>	4	4		
<i>S. aureus</i>	3	3		
<i>S. agalactiae</i>	6	5	1	
<i>S. bovis</i>	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1		
subtotal	21	20	1	95.2
Gram-negative				
<i>Actinobacillus</i> sp.	1	1		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	11	11		100
<i>Gardnerella</i> sp.	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	4	4		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>P. cepacia</i>	1	1		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
subtotal	21	20	1	95.2
Anaerobic Gram-positive				
<i>A. meyeri</i>	1	1		
<i>C. perfringens</i>	1		1	
<i>Gemella morbillorum</i>	1	1		
<i>Mobiluncus</i> sp.	4	2	2	
<i>P. acnes</i>	1	1		
<i>P. anaerobius</i>	5	5		
<i>P. magnus</i>	1	1		
<i>P. prevotii</i>	2	2		
<i>P. tetradius</i>	1	1		
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		
<i>S. intermedius</i>	2	2		
Other GP anaerobes	2	2		
subtotal	22	19	3	86.4
Anaerobic Gram-negative				
<i>B. fragilis</i>	1	1		
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		
<i>B. vulgatus</i>	1	1		
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	1		
<i>P. bivia</i>	2	2		
<i>P. melaninogenica</i>	1	1		
<i>P. oralis</i>	1	1		
<i>Prevotella</i> sp.	1	1		
Anaerobic GNR	1	1		
subtotal	10	10	0	100
Total	74	69	5	93.2

$\mu\text{g/g}$, 子宮腔部で $<0.10\sim 0.73\ \mu\text{g/g}$ との報告がある¹¹⁾。今回GFLXの150mg投与では投与後時間が3時間25分～4時間で同様に $2.05\sim 3.30\ \mu\text{g/g}$, $1.53\sim 2.69\ \mu\text{g/g}$, $1.67\sim 2.81\ \mu\text{g/g}$, $1.29\sim 2.65\ \mu\text{g/g}$ と総じてGFLXが高い移行を示している。

臨床効果を検討した80例中、著効9例、有効69例、無効2例で、その有効率は97.5%であった。1日投与量別臨床効果では症例数の多かった100mg \times 2回と150mg \times 2回とも95.5%、98.1%と高い臨床効果が得られた。

投与前に起炎菌を特定した46症例で、うち単独菌感染が26例、複数菌感染が20例と他領域感染症に比して2種

以上の複数菌感染が多いのが目立った。また、起炎菌は好気性グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性グラム陰性菌、陽性菌の多岐にわたった。これは、本治験のみならず他の検討でも同様な傾向にあり、産婦人科感染症の複雑性を示す特徴と言える^{12) 13)}。

菌種別の消長についてみると、好気性グラム陽性菌21株、好気性グラム陰性菌21株、嫌気性グラム陽性菌22株、嫌気性グラム陰性菌10株の74株に対して、全体で93.2%の消失率であった。また、分離同定菌において測定されたMICをみると、GFLXは対照薬と比較しCNS、*E. faecalis*をはじめとするグラム陽性菌から*E. coli*,

Table 13-1. Sensitivity of clinical isolate to gatifloxacin and reference agents

Isolated bacteria	No. of patients	Gatifloxacin		Tosufloxacin	
		MIC range	MIC ₉₀	MIC range	MIC ₉₀
Gram-positive bacteria					
CNS	5	≤ 0.025~0.10	0.10	≤ 0.025~0.05	0.05
<i>E. faecalis</i>	4	≤ 0.025~1.56	1.56	≤ 0.025~0.78	0.78
<i>S. aureus</i>	2	0.10	0.10	≤ 0.025~0.05	0.05
<i>S. agalactiae</i>	6	0.39~1.56	1.56	0.20~3.13	3.13
<i>S. bovis</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	6.25	6.25	12.5	12.5
Gram-negative bacteria					
<i>C. freundii</i>	1	0.39	0.39	0.20	0.20
<i>E. coli</i>	7	≤ 0.025~0.39	0.39	≤ 0.025~0.20	0.20
<i>K. pneumoniae</i>	3	0.05~0.10	0.10	≤ 0.025~0.05	0.05
<i>P. aeruginosa</i>	1	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>P. cepacia</i>	1	0.78	0.78	0.39	0.39
Anaerobic Gram-positive bacteria					
<i>A. meyeri</i>	1	0.20	0.20	1.56	1.56
<i>C. perfringens</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Gemella morbillorum</i>	1	0.20	0.20	0.78	0.78
<i>Mobiluncus</i> sp.	4	0.10~0.39	0.39	0.10~1.56	1.56
<i>P. acnes</i>	1	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>P. anaerobius</i>	4	0.10~6.25	6.25	0.10~> 25	> 25
<i>P. magnus</i>	1	0.78	0.78	25	25
<i>P. prevotii</i>	1	0.20	0.20	0.39	0.39
<i>P. tetradius</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	0.10	0.10	0.20	0.20
<i>S. intermedius</i>	2	0.39	0.39	0.39	0.39
Other GP anaerobes	2	3.13~6.25	6.25	25~> 25	> 25
Anaerobic Gram-negative bacteria					
<i>B. fragilis</i>	1	0.05	0.05	0.20	0.20
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	≤ 0.025	≤ 0.025	0.20	0.20
<i>P. melaninogenica</i>	1	0.39	0.39	1.56	1.56
Anaerobic GNR	1	≤ 0.025	≤ 0.025	1.56	1.56

MIC: (μg/mL : 10⁶ CFU/mL)

*K.pneumoniae*等のグラム陰性菌および*Mobiluncus* sp.等の嫌気性菌など起炎菌として分離頻度の高い菌種に対して、最強クラスのMICを示した。このことから強い抗菌力と、MICをカバーしうる良好な組織移行から今回の優れた臨床効果が裏付けられると考えられる。

また、クラミジア性子宮頸管炎においては100%の有効率が得られた。追跡調査を行った結果でも再燃した症例はみられなかった。この結果は*Chlamydia trachomatis*に対してもMIC₉₀が≤ 0.06~0.25 μg/mLと強い抗菌力が認められていることから裏付けられている。

安全性については、副作用は118例中2例(発現率1.7%)で、中等度の悪心が発現した1例と、軽度の頭重感および全身倦怠感が発現した計2例であった。今回、本薬で観察された消化器症状、中枢系の症状は、従来のフルオロキノロン系抗菌薬にも一般に報告されている副作用である。また、臨床検査を実施した72例において臨床検査値異常変動は認められなかった。今後、さらに検討を重ねていく必要はあるが、安全性に特に問題はないと考えられた。

有用性解析対象症例82例において「極めて有用」が7例、「有用」が71例、「やや有用」が1例、「有用でない」が3例で、「極めて有用」と「有用」を合わせた有用率は95.1% (78/82例)であった。

以上の成績を総合的に評価すると、本薬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、かつ特に安全性に問題もないことから、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。

Table 13-2. Sensitivity of clinical isolate to gatifloxacin and reference agents

Isolated bacteria	No. of patients	Ciprofloxacin		Ofloxacin	
		MIC range	MIC ₉₀	MIC range	MIC ₉₀
Gram-positive bacteria					
CNS	5	≤ 0.025~0.20	0.20	≤ 0.025~0.39	0.39
<i>E. faecalis</i>	4	≤ 0.025~1.56	1.56	0.05~3.13	3.13
<i>S. aureus</i>	2	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>S. agalactiae</i>	6	0.78~12.5	12.5	1.56~12.5	12.5
<i>S. bovis</i>	1	1.56	1.56	3.13	3.13
<i>Streptococcus</i> sp.	1	6.25	6.25	12.5	12.5
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	25	25	50	50
Gram-negative bacteria					
<i>C. freundii</i>	1	0.10	0.10	0.78	0.78
<i>E. coli</i>	7	≤ 0.025~0.78	0.78	0.05~1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i>	3	0.05~0.2	0.20	0.05~0.20	0.20
<i>P. aeruginosa</i>	1	0.78	0.78	0.10	0.10
<i>P. cepacia</i>	1	0.39	0.39	1.56	1.56
Anaerobic Gram-positive bacteria					
<i>A. meyeri</i>	1	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>C. perfringens</i>	1	0.39	0.39	0.78	0.78
<i>Gemella morbillorum</i>	1	0.78	0.78	1.56	1.56
<i>Mobiluncus</i> sp.	4	0.39~3.13	3.13	0.39~1.56	1.56
<i>P. acnes</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>P. anaerobius</i>	4	0.39~100	100	0.78~100	100
<i>P. magnus</i>	1	25	25	25	25
<i>P. prevotii</i>	1	1.56	1.56	3.13	3.13
<i>P. tetradius</i>	1	0.78	0.78	1.56	1.56
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	0.39	0.39	1.56	1.56
<i>S. intermedius</i>	2	1.56	1.56	1.56~3.13	3.13
Other GP anaerobes	2	12.5~>100	>100	12.5~100	100
Anaerobic Gram-negative bacteria					
<i>B. fragilis</i>	1	3.13	3.13	0.78	0.78
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>P. melaninogenica</i>	1	50	50	6.25	6.25
Anaerobic GNR	1	0.39	0.39	0.78	0.78

MIC: (μg/mL : 10⁸ CFU/mL)

Table 14. 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 22	Heaviness in the head Systemic fatigue	mild mild	possibly related possibly related	2 2	150 mg × 2	suspended suspended	3 3	none
female 28	Nausea	moderate	possibly related	2	150 mg × 2	suspended	2	none

Table 15. Clinical usefulness classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)
		markedly useful	useful	slightly useful	useless	
Group A	Intrauterine infection	37	2	33	1	94.6
	Adnexitis	13		12	1	92.3
Group B	Externalia infection	13	1	12		100
Others	Cervicitis	13	4	8	1	92.3
	Mastitis	6		6		
Total		82	7	71	1	95.1

Useful rate (%): (markedly useful+useful) / No. of patients

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities 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) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌剤 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
- 10) 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
- 11) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭, 他: 産婦人科領域における T-3262 の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 36 (S-9): 1214~1228, 1988
- 12) 松田静治, 王 欣輝, 平山博章, 他: 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
- 13) 松田静治, 王 欣輝, 安藤三郎, 他: 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。日化療会誌 43 (S-1): 481~494, 1995
- 14) 国井勝昭, 長 南薫, 宮川善二郎, 他: 産婦人科領域における pazufloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 43 (S-2): 443~449, 1995

Basic and Clinical Studies on Gatifloxacin in Obstetrics and Gynecology

Seiji Matsuda¹⁾, Tetsuro Chimura²⁾, Toshio Hirayama²⁾, Yoshinori Kuwabara³⁾, Naoki Mitsuhashi³⁾, Juichi Saito³⁾, Katsuaki kunii⁴⁾, Teruhiko Tamaya⁵⁾, Kunihiko Ito⁵⁾, Hiroji Okada⁶⁾, Jinsuke Yasuda⁶⁾, Yoshinori Nakata⁷⁾, Sachio Ogita⁸⁾, Osamu Ishiko⁸⁾, Kazutaka Hamada⁹⁾, Kozo Hirai⁹⁾, Junichi Nishimura¹⁰⁾, Ryoichi Kawabata¹⁰⁾, Masaaki Deguchi¹¹⁾, Koji Hirabayasi¹²⁾, Etsuko Okada¹²⁾, Michiaki Yakushiji¹³⁾, Tadashi Miyoshi¹³⁾, Katuichi Kawano¹⁴⁾, Tamikazu Tazaki¹⁵⁾, Renpei Tomonari¹⁵⁾, Koichi Deguchi¹⁶⁾

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
6-8-5 Oshima, Koto-ku, Tokyo 136-0072, Japan

²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Yamagata University

³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jyuntendo University

⁴⁾ Kunii Hospital

⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University

⁶⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

⁷⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto First Red Cross Hospital

⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School

⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Sumiyoshi Citizens' Hospital

¹⁰⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kita Citizens' Hospital

¹¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Juso Citizens' Hospital

¹²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital

¹³⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kurume University

¹⁴⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, St. Mari's Hospital

¹⁵⁾ Social Insurance Kurume Daiichi Hospital

¹⁶⁾ Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

We performed a clinical study on gatifloxacin, a new oral fluoroquinolone antimicrobial agent, to evaluate its clinical efficacy, safety and utility in obstetrical and gynecological infections. In addition to clinical utility, its penetration into genital tissues was also examined.

1. Examination of tissue penetration:

After oral administration of 100, 150, and 200 mg of gatifloxacin, the concentration was determined in serum and endometrium, myometrium, cervix uteri, portio vaginalis, ovary, and oviduct. The ratio of serum concentrations were 0.69~3.07 times in each tissue. These results suggest good tissue penetration with gatifloxacin.

2. Examination of clinical effect, bacteriological effect, and safety:

Gatifloxacin at 100, 150, and 200 mg was administered to 121 patients with intrauterine infection, adnexitis, externalia infection, cervicitis, and mastitis, in once or twice a day doses.

(1) Clinical effect: Of 121 cases treated with gatifloxacin, 80 qualified for efficacy evaluation and 41 were excluded. The clinical effect of intrauterine infection, adnexitis, externalia infection, cervicitis, and mastitis was 97.2% (35/36), 92.3% (12/13), 100% (13/13), 100% (12/12), 6/6, respectively. Total clinical effects were 97.5%.

(2) Bacteriological effect: The bacteriological effects were evaluated in 45 cases. The overall eradication rate was 88.9%, and the eradication rate against 74 isolated strains was 93.2%.

(3) Safety: Adverse reactions were observed in 2 cases, which were nausea in 1 case and heaviness in the head/systemic fatigue in 1 case. Laboratory findings were noted in cases evaluated.

(4) Utility: Utility was evaluated in 82 cases as follows: markedly useful, 7 cases; useful,

71 cases; slightly useful, 1 case; and useless, 3 cases. The utility rate was 95.1%.

The results of this study indicate that gatifloxacin is clinically useful against obstetric and gynecological infections such as intrauterine infection, adnexitis, externalia infection, cervicitis and mastitis.