

【臨床試験】

Telithromycin の女性生殖器組織移行性ならびに子宮頸管炎に対する臨床的検討

野口 昌良¹⁾・久保田武美²⁾・保田 仁介³⁾・三嶋 廣繁⁴⁾
小野 真⁵⁾・稲葉 陽子⁵⁾・岩崎 甫⁵⁾

¹⁾愛知医科大学産婦人科

²⁾社会福祉法人あそか会あそか病院婦人科（元 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院産婦人科）

³⁾松下電器健康保険組合松下記念病院産婦人科

⁴⁾岐阜大学生命科学総合実験センター嫌気性菌実験分野，岐阜大学医学部附属病院産科・女性科

⁵⁾アベンティス ファーマ株式会社

（平成 16 年 12 月 16 日受付・平成 17 年 1 月 5 日受理）

経口ケトライド系抗菌薬である telithromycin (TEL) の女性生殖器組織への移行性ならびに *Chlamydia trachomatis* または *Neisseria gonorrhoeae* による子宮頸管炎患者に対する有効性および安全性について検討し，以下の成績を得た。

1. 女性生殖器組織移行性（臨床薬理試験）

解析対象 11 例における TEL 600 mg 単回経口投与 3 時間～7 時間 15 分後の女性生殖器組織中濃度の平均値は，子宮腔部 1.22 μg/g，子宮頸部 1.97 μg/g，子宮内膜 2.37 μg/g，子宮筋層 2.61 μg/g であり，移行率（組織中 TEL 濃度/血漿中 TEL 濃度）は 2.29～4.90 であった。

2. 臨床効果

TEL 600 mg，1 日 1 回 5 日間投与による投与開始 14 日後および 28 日後の臨床効果解析対象（各 53 例および 50 例）における有効率は，14 日後が 81.1%（43/53），28 日後が 96.0%（48/50）であった。

3. 細菌学的効果

投与開始 14 日後および 28 日後の細菌学的効果解析対象（各 53 例および 50 例）における消失率は，14 日後が 81.1%（43/53），28 日後が 96.0%（48/50）であった。

C. trachomatis の菌消失率は，14 日後が 80.4%（37/46），28 日後が 95.3%（41/43），*N. gonorrhoeae* の菌消失率は，14 日後が 90.0%（9/10），28 日後が 100.0%（9/9）であった。

4. 安全性

安全性解析対象 58 例のうち発現不明例 2 例を除く 56 例における副作用発現率は 26.8%（15/56）であった。発現した副作用の重症度はすべて軽度または中等度であった。

以上のとおり，TEL は女性生殖器組織に良好な移行性を示すとともに，600 mg 1 日 1 回 5 日間投与により子宮頸管炎に対して高い臨床的有用性を認めた。

Key words: telithromycin，uterine cervicitis，clinical efficacy，penetration

Telithromycin (TEL) は，アベンティス ファーマ社が開発した世界初のケトライド系抗菌薬であり，本邦ではすでに呼吸器感染症，副鼻腔炎および歯科・口腔外科領域感染症に対して 2003 年 10 月に承認され，同年 12 月より市販され臨床使用されている。

TEL はグラム陽性菌，一部のグラム陰性菌，嫌気性菌および非定型病原菌を含めた幅広い抗菌スペクトルを有し，その中には性感染症 (Sexually Transmitted Diseases: STD) の 2 大原因微生物である *Chlamydia trachomatis* と *Neisseria gonorrhoeae* も含まれている¹⁻⁴⁾。

現在わが国で主として若年者間において最も問題になっている STD は，性器クラミジア感染症と淋菌感染症であり，罹患率は男女とも毎年上昇傾向を示している⁵⁾。性器クラミジア感染症は多くの場合が無症状であり，最初は子宮頸管炎として発症するが，容易に管内性に上行感染し，子宮付属器炎をはじめとして骨盤内炎症性疾患 (Pelvic Inflammatory Diseases: PID) を発症する。腹腔内に浸透した場合には，まれに上腹部にまで感染が拡がり，肝周囲炎 (Fitz-Hugh-Curtis 症候群) を発症することもある。また，卵管障害や腹腔内癒着をきたすため，卵管妊娠や卵管性不妊症の原因となり，妊婦の場合

には絨毛膜羊膜炎をきたし、子宮収縮を促すことで、流産や早産の原因となることもある。さらに、分娩時に子宮頸管等に感染している場合には、産道感染により新生児結膜炎や新生児肺炎をきたすこともある⁶⁾。

一方、女性の淋菌感染症も、近年、明らかな増加傾向を示している。性器クラミジア感染症と同様、無症状の場合も多く、子宮頸管炎から上行性にPIDを発症する。また腹膜炎を合併したり、産道感染により新生児結膜炎を起こすこともある。現在の罹患率は性器クラミジア感染症に比べると低いものの、女性の淋菌感染症は男性の淋菌性尿道炎の感染源となる⁷⁾。

STDの治療を行うにあたって、*C. trachomatis* に対して有効な抗菌薬は多いものの、*N. gonorrhoeae* では近年耐性化が著しく進行しており、本菌に対して有効な抗菌薬は減少している⁸⁾。そのため、2004年の日本性感染症学会のガイドライン⁹⁾では、*C. trachomatis* と *N. gonorrhoeae* の感染症に対する推奨治療薬で両方に共通する経口抗菌薬はなく、混合感染の場合に単薬で治療することはできなくなっている。一方、TELは*C. trachomatis* と *N. gonorrhoeae* の両方に強い抗菌活性を示し、さらに現在のところ耐性菌もほとんど認められないという他の経口抗菌薬にはない特徴を有している。そのため、*C. trachomatis* と *N. gonorrhoeae* を原因菌とする子宮頸管炎に対してもTELの高い臨床的有用性が期待できると考える。

今回、TEL 600 mgの単回投与による女性生殖器組織移行性の検討と、TEL 600 mgの1日1回5日間投与による子宮頸管炎患者に対する有効性及び安全性の検討を行ったので、その成績を報告する。

なお、これらの治験は各施設の治験審査委員会(IRB)の承認を得るとともに、平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 女性生殖器組織移行性(臨床薬理試験)

1) 対象患者

1999年8月から12月までの時期に岐阜大学医学部附属病院産科婦人科を受診した子宮癌、卵巣腫瘍、子宮筋腫および子宮内膜症等で子宮全摘手術を施行した患者13例を対象とした。なお、本治験の実施に先立ち、治験責任医師は患者に対し治験の目的および方法、予測される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験参加について自由意思による同意を文書で取得した。

2) 検体採取方法および薬物濃度測定

TEL 600 mgを単回経口投与し、3時間~7時間15分後に女性生殖器組織(子宮腔部、子宮頸部、子宮内膜、子宮筋層、卵管、卵巣)および血液(子宮動脈血、肘静脈血)を採取した。検体の採取時間はTEL服用時から子宮動脈血結紮時までとした。採取した組織および血漿は測定時まで-20℃以下で保存した。濃度測定は、株式会社三菱化学ピーシーエルにおいて *Micrococcus luteus*

ATCC9341を検定菌に用いたbioassay法にて測定した。

2. 臨床試験

1) 対象患者

2002年5月から10月にかけて全国14施設のいずれかを受診し、病的帯下を認め、各種検査において*C. trachomatis* および *N. gonorrhoeae* のいずれか、もしくは両方が陽性であることが確認された16歳以上の子宮頸管炎患者を対象とした。

なお、下記のいずれかの条件に該当する患者は治験対象から除外した。

- 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抗菌薬(全身投与)の併用治療を必要とする患者
- ③妊娠中、授乳中または妊娠している可能性のある患者
- ④QT間隔延長症候群、洞不全症候群、徐脈(心拍<55回/分)または低カリウム血症の既往を有する患者
- ⑤マクロライド系抗菌薬に対する過敏症または重篤な有害事象の既往のある患者
- ⑥TELとの併用により作用が増強される可能性のある薬剤(シサプリド、ピモジド)による治療を必要とする患者
- ⑦治験薬投与開始前7日以内に、他の抗菌薬(全身投与)が投与されていた患者(抗真菌薬、抗トリコモナス薬は可)
- ⑧薬物またはアルコール濫用の履歴のある患者
- ⑨重篤な肝あるいは腎機能障害を有する患者
- ⑩感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響を及ぼすと考えられる重症の基礎疾患・合併症を有する患者および免疫不全患者
- ⑪過去3カ月以内に他の治験に参加したか、あるいは本治験中に他の治験への参加を予定していた患者
- ⑫過去にTELの治験に参加したか、あるいはTELによる治療を受けたことのある患者
- ⑬その他、治験責任医師または治験分担医師が本治験を実施するのに不相当と判断した患者

なお、本治験の実施に先立ち、患者に治験の目的および方法、予測される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験参加について自由意思による同意を文書で得た。また、患者が未成年の場合には、代諾者からも患者を治験に参加させることの同意を文書にて得た。

2) 投与量および投与方法

TEL 300 mg(力価)錠を1回2錠、計600 mgを1日1回5日間、朝食後に経口投与した。ただし、投与開始日については昼食後または夕食後も可とした。

3) 中止

患者自身または代諾者から治験中止の申し出があった場合、治験責任医師、治験分担医師または医学専門家等

が、治験の継続が患者の健康状態に不利益になると判断した場合、あるいは当該患者が選択基準に合致しないこともしくは除外基準に該当することが判明し対象として不適当である場合には投与を中止することとした。投与を中止した時点において可能な限り最終日に予定されている検査を実施し、中止時期、中止理由、中止時および追跡調査時の臨床症状、検査所見等を症例報告書に記載した。

4) 併用薬剤

他の抗菌薬の全身および局所投与、 γ グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤の併用は禁止とした。副腎皮質ステロイド薬は治験前より使用されている場合は治験終了まで内容を変更しない条件で継続してもよいこととし(プレドニゾロン換算で10 mg/日以下)、解熱鎮痛薬は頓用のみ可とした。TELとの併用により作用が増強される可能性のある薬剤(シサプリド、ピモジド)との併用は禁忌とし、その他のTELとの相互作用が報告されている薬剤(アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン、テオフィリン、ジゴキシン、ミダゾラム、トリアゾラム等のCYP3A4で代謝されるベンゾジアゼピン類、リファンピシン、塩酸ソタロール、エルゴタミン含有製剤)は併用注意とした。

5) 調査項目および調査時期

(1) 患者の背景調査

本治験開始前に患者の同意、生年月日、体重、入院・外来の別、感染症の重症度、既往歴、合併症、前治療歴、併用療法、他科・他医療機関での受診の有無などについて調査した。

(2) 症状・所見の観察

下記の症状・所見について、投与開始日、7日後/中止時および14日後に観察を行った。なお追跡可能な症例については28日後も観察を行った。また、投与開始日のこれら症状・所見を総合的に勘案し、感染症の重症度判定を行った。

- ① 膣部の異常なびらん・発赤・浮腫：あり、なし
- ② 子宮頸管分泌物量：+ +(多量)、+(少量)、-(なし) +以下を正常とする)
- ③ 子宮頸管分泌物性状：膿性、漿液性
- ④ 下腹部痛：あり、なし
- ⑤ 下腹部不快感：あり、なし
- ⑥ 帯下感：あり、なし

(3) 細菌学的検査

細菌学的検査はPCR法にて実施した。投与開始日、14日後に *C. trachomatis* および *N. gonorrhoeae* の検索をアンプリコアSTD-1(ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社)を用いて実施し、追跡可能な症例については28日後も実施した。患者から採取した検体(頸管分泌物)は、検査集中実施機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)に送付しPCR法による検索を行った。また、可能な場合

には *C. trachomatis*、*N. gonorrhoeae* の分離培養を行い、*C. trachomatis* は化学療法学会標準法¹⁰⁾に準じて、*N. gonorrhoeae* はNCCLS法に準じて各種抗菌薬の薬剤感受性(MIC)測定を行った。*C. trachomatis* についてはTELならびにerythromycin(EM)、clarithromycin(CAM)、azithromycin(AZM)、levofloxacin(LVFX)およびminocycline(MINO)を、*N. gonorrhoeae* についてはTELならびにEM、CAM、AZM、spectinomycin(PCM)、cefodizime(CDZM)、cefixime(CFIX)、LVFX、MINOおよびpenicillin G(PCG)を対照薬とした。

(4) 臨床検査

臨床検査は、投与開始日および7日後/中止時に下記の項目について実施した(*:可能な限り実施)。また14日後も可能であれば実施することとした。

- ① 一般血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類
- ② 生化学的検査：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、ALP、総ビリルビン、総コレステロール、BUN、アルブミン、血清クレアチニン、尿酸、総タンパク、グルコース*、リン脂質*、アミラーゼ
- ③ 尿検査：糖*、タンパク*、潜血反応*、沈渣*

臨床検査値の異常変動有無の判定とその重症度は、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¹¹⁾」に準じて判定した。

6) 有害事象

投与開始時から7日後/中止時の観察日までに新たに発現または悪化した症状・徴候(臨床検査値の異常変動を含む)を有害事象として扱った。また、7日後/中止時の観察日以降に有害事象が認められた場合には、治験薬との因果関係が否定できないもの(副作用)を症例報告書に記載することとした。有害事象が認められた場合には、その後の経過について追跡調査を行うこととした。

また、重篤な有害事象は「死亡」、「生命を脅かすもの」、「治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの」、「永続的もしくは顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「先天異常をきたすもの」および「その他の重要な医学的事象」のいずれかにあてはまる場合とした。

7) 評価方法とその基準

(1) 臨床効果

治験責任医師または治験分担医師は、14日後に以下の基準に従い、「著効」、「有効」、「無効」および「判定不能」の4段階で判定した。なお、28日後の観察が実施された場合には、28日後の臨床効果についても同じ基準で判定した。

- ① 著効：細菌学的効果判定が「消失」で、かつ投与開始前からの子宮頸管炎に由来する症状がすべて消失(正常化)した場合
- ② 有効：症状がすべて消失(正常化)せずとも細菌学的効果判定が「消失」の場合

- ③無効：細菌学的効果判定が「一部消失」あるいは「存続」の場合、または、治験薬投与終了後から評価判定日までに原疾患の治療に対し他の抗菌薬が投与された場合
- ④判定不能：細菌学的効果判定が「判定不能」で治験薬投与終了後から原疾患に対し他の抗菌薬が投与されていない場合。または、症状・所見等が「著効」または「有効」に該当する場合でも、治験薬投与終了後から評価判定日までに原疾患の治療以外の目的で抗菌薬が投与された場合

(2) 細菌学的効果

治験責任医師または治験分担医師は、14日後にTEL投与前後の細菌学的検査成績から、以下の基準に従い、「消失」、「一部消失」、「存続」および「判定不能」の4段階で判定した。なお、28日後の細菌学的検査が実施された場合には、28日後の細菌学的効果についても同じ基準で判定した。

- ①消失：PCR法により投与開始前に検出された *C. trachomatis* あるいは *N. gonorrhoeae* が投与後に検出されなくなった場合
- ②一部消失：投与前にいずれも検出された *C. trachomatis* あるいは *N. gonorrhoeae* のどちらかが投与後に検出された場合
- ③存続：PCR法により投与開始前に検出された *C. trachomatis* あるいは *N. gonorrhoeae* が投与後も検出された場合
- ④判定不能：種々の理由で上記のいずれの判定もできない場合

(3) 臨床検査値異常変動

臨床上有意な異常変動が否かの判断は、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¹¹⁾」を参考にして行い、「異常変動あり」と判定された検査項目を有害事象とした。

(4) 有害事象

有害事象の重症度は、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¹¹⁾」に準じて「軽度」、「中等度」および「重度」の3段階で判定した。

治験薬との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、薬剤投与と発現との時間的關係などから、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なしとはいえない」および「関連なし」の4段階で判定し、「関連なし」以外の事象については副作用として取り扱った。

II. 試験成績

1. 女性生殖器組織移行性（臨床薬理試験）

登録症例13例のうち、登録手順違反の2例を除く11例を解析対象症例とした。解析対象症例11例の年齢は35~71歳（平均51.9歳）、体重は42.0~63.0kg（平均53.82kg）であった。

被験者ごとの血漿中TEL濃度ならびに女性生殖器組織中のTEL濃度と移行率（組織中TEL濃度/血漿（肘静脈血）中TEL濃度）をTable 1に示した。なお、11例のうち2例で卵巣、1例で子宮動脈血が採取されなかった。検体採取時間はTEL 600mg単回投与3時間~7時間15分後で、各組織の薬物濃度（最小値~最大値）は子宮腔部は0.36~1.85 μg/g、子宮頸部は0.38~4.52 μg/g、子宮内膜は0.23~5.30 μg/g、子宮筋層は0.31~5.10 μg/g、卵管は0.38~5.55 μg/g、卵巣は0.50~5.25 μg/gであった。

組織、血漿中の薬物濃度および組織移行性の平均値とそれぞれの両側95%信頼区間をTable 2に示した。子宮組織中濃度の平均値は、子宮腔部1.22 μg/g、子宮頸部1.97 μg/g、子宮内膜2.37 μg/gおよび子宮筋層2.61 μg/gであり、移行率（組織中TEL濃度/血漿中TEL濃度）は2.29~4.90であった。卵管および卵巣中濃度も子宮組織中濃度と同程度で、それぞれ2.15 μg/gおよび2.18 μg/gであった。また、子宮動脈血中薬物濃度と肘静脈血中薬物濃度は0.61 μg/mLおよび0.53 μg/mLと同程度であった。

すべての症例において、有害事象は認められなかった。

2. 臨床成績

1) 症例構成

症例構成をTable 3に示した。

総登録症例は60例で、このうち安全性解析対象例は、登録手順違反の2例を除外した58例であった。安全性解析対象例58例のうち、選択基準不適合（1例）、除外基準に抵触（1例）、選択基準不適合かつ用法・用量違反（1例）、選択基準不適合、用量・用法違反かつ14日後の効果判定に必要な評価項目が規定期間に観察および測定されていない（1例）、投与開始日のPCR検査で原因菌が未検出かつ14日後の効果判定に必要な評価項目が規定期間に観察および測定されていない（1例）の計5例が除外され、投与開始14日後の臨床効果および細菌学的効果解析対象例は53例となった。また、安全性解析対象例58例から、上に述べた5例および28日後の効果判定に必要な評価項目が規定期間に観察および測定されていない（1例）の計6例が除外され、投与開始28日後の臨床効果および細菌学的効果解析対象例は52例であった。

中止・脱落症例は安全性解析対象例58例中2例（3.4%）であった。いずれも投与中または終了時に、選択基準違反または除外基準違反が確認された症例であり、有害事象および不変・悪化による中止・脱落症例は認められなかった。

2) 患者背景因子

投与開始14日後の臨床効果解析対象例53例の背景因子をTable 4に示した。年齢は17~55歳（平均25.8歳）で、全体の86.8%が20歳以上35歳未満の年齢層であった。全例が外来患者で、感染症重症度は大部分が軽症または中等症であった。原因菌は、*C. trachomatis* 単独

Table 1. Tissue concentration of telithromycin after single oral administration

Case No.	Age (yr)	Body-weight (kg)	Time after administration (h:min)	Concentration (µg/mL or µg/g) and Penetration ratio (tissue concentration/plasma concentration)							
				cubital vein	uterine artery	portio vaginalis	cervix uteri	endometrium	myometrium	oviduct	ovary
1	43	47	3:00	1.110	1.230	1.470 (1.32)	1.230 (1.11)	4.740 (4.27)	4.210 (3.79)	5.550 (5.00)	5.250 (4.73)
2	50	62	3:35	0.551	0.527	1.370 (2.49)	1.470 (2.67)	1.980 (3.59)	2.270 (4.12)	1.570 (2.85)	1.540 (2.80)
3	55	54	3:15	0.939	1.150	1.310 (1.40)	4.030 (4.29)	5.300 (5.64)	5.050 (5.38)	4.070 (4.33)	4.200 (4.47)
4	66	55	4:50	0.240	0.246	0.356 (1.48)	0.376 (1.57)	0.234 (0.98)	0.309 (1.29)	0.375 (1.56)	0.495 (2.06)
5	51	63	4:02	0.289	0.290	1.630 (5.64)	1.410 (4.88)	0.425 (1.47)	2.360 (8.17)	2.310 (7.99)	1.980 (6.85)
6	39	50	4:30	0.279	0.554	1.390 (4.98)	2.680 (9.61)	2.400 (8.60)	1.460 (5.23)	1.910 (6.85)	1.510 (5.41)
7	46	62	7:15	0.218		0.940 (4.31)	1.130 (5.18)	1.090 (5.00)	1.020 (4.68)	1.370 (6.28)	
8	46	48	6:10	0.277	0.311	0.880 (3.18)	0.855 (3.09)	2.750 (9.93)	2.840 (10.25)	1.080 (3.90)	0.970 (3.50)
9	35	62	6:30	0.119	0.111	0.545 (4.58)	2.000 (16.81)	1.450 (12.19)	2.360 (19.83)	1.190 (10.00)	
10	69	47	6:15	0.566	0.495	1.850 (3.27)	1.970 (3.48)	3.040 (5.37)	2.000 (3.53)	1.250 (2.21)	1.330 (2.35)
11	71	42	6:00	1.270	1.200	1.690 (1.33)	4.520 (3.56)	2.660 (2.09)	4.830 (3.80)	2.930 (2.31)	2.330 (1.84)

no data

Table 2. Telithromycin tissue concentration

Tissue	N	Concentration (µg/g or µg/mL)	Penetration ratio ^{a)}
Portio vaginalis	11	1.2210 (0.356-1.850) [0.8985, 1.5435]	2.2928 (1.324-5.640) [1.6187, 4.0430]
Cervix uteri	11	1.9701 (0.376-4.520) [1.0980, 2.8422]	3.6994 (1.108-16.807) [2.4094, 6.1119]
Endometrium	11	2.3699 (0.234-5.300) [1.2895, 3.4503]	4.4502 (0.975-12.185) [3.0243, 6.9422]
Myometrium	11	2.6099 (0.309-5.050) [1.5855, 3.6343]	4.9008 (1.288-19.832) [3.8101, 7.1365]
Oviduct	11	2.1459 (0.375-5.550) [1.1291, 3.1628]	4.0295 (1.563-10.000) [2.8445, 5.9239]
Ovary	9 ^{b)}	2.1783 (0.495-5.250) [0.9797, 3.3769]	3.5510 (1.835-6.851) [2.1975, 5.3145]
Uterine artery	10 ^{c)}	0.6114 (0.111-1.230) [0.3078, 0.9150]	1.0840 (0.875-1.986) [0.9303, 1.2940]
Cubital vein	11	0.5325 (0.119-1.270) [0.2648, 0.8003]	

Value: Mean (Minimum-Maximum) [Two-sided 95% confidence interval]

^{a)} tissue concentration/plasma concentration^{b)} not measured in 2 cases^{c)} not measured in 1 case

感染が最も多く 81.1% (43/53), 以下 *N. gonorrhoeae* 単独感染 13.2% (7/53), *C. trachomatis* と *N. gonorrhoeae* の混合感染 5.7% (3/53) の順であった。

3) 臨床効果

14 日後の臨床効果解析対象例 53 例の臨床効果を Table 5 に示した。「著効」38 例, 「有効」5 例, 「無効」10 例であり, 有効率(「有効」以上)は 81.1% (43/53) であった。

Table 3. Analysis population

Population	Number of subjects
Registered	60
Safety population	58
Clinical efficacy population (Day 14)	53
Clinical efficacy population (Day 28)	52
Bacteriological efficacy population (Day 14)	53
Bacteriological efficacy population (Day 28)	52

Table 4. Patient profiles

		No. of subjects (%)
No. of subjects in analysis		53
Age (yr)	16 - < 20	3 (5.7)
	20 - < 25	26 (49.1)
	25 - < 30	13 (24.5)
	30 - < 35	7 (13.2)
	35 - < 40	2 (3.8)
	40 - < 50	1 (1.9)
	50 - < 60	1 (1.9)
	60	0 (0.0)
	mean	25.8
	SD	6.62
minimum	17	
median	24.0	
maximum	55	
Body weight (kg)	< 50	27 (50.9)
	50 - < 70	25 (47.2)
	70	1 (1.9)
	mean	50.94
	SD	7.436
	minimum	40.0
	maximum	78.0
In-patient or out-patient	in-patients	0 (0.0)
	out-patients	53 (100.0)
Severity of infection	mild	23 (43.4)
	moderate	29 (54.7)
	severe	1 (1.9)
Presence/absence of <i>C. trachomatis</i> and <i>N. gonorrhoeae</i> based on PCR	<i>C. trachomatis</i> alone	43 (81.1)
	<i>N. gonorrhoeae</i> alone	7 (13.2)
	Both <i>C. trachomatis</i> and <i>N. gonorrhoeae</i>	3 (5.7)
Medical history	no	24 (45.3)
	yes	29 (54.7)
Complications	no	34 (64.2)
	yes	19 (35.8)
Chemotherapy immediately before study	no	52 (98.1)
	yes	1 (1.9)
Class	aminoglycoside	1
Concomitant drug	no	39 (73.6)
	yes	14 (26.4)
Concomitant therapy other than medication	no	53 (100.0)
	yes	0 (0.0)

Table 5. Clinical efficacy on Day 14

Assessment of clinical efficacy on Day 14/No. of subjects (%)					Clinical efficacy ^{a)}	Confidence interval ^{b)}
markedly effective	effective	not effective	total	indeterminate		
38 (71.7)	5 (9.4)	10 (18.9)	53	0 (0.0)	81.1	[69.7, 92.6]

^{a)} Clinical efficacy on Day 14=(No. of subjects assessed as “markedly effective” and “effective” at clinical efficacy assessment on Day 14)×(No. of subjects in clinical efficacy population (Day 14))-(No. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 6. Clinical efficacy on Day 28

Clinical efficacy on Day 14	Assessment of clinical efficacy on Day 28/No. of subjects				Clinical efficacy ^{a)} (%) Confidence interval ^{b)}
	markedly effective	effective	not effective	indeterminate	
Markedly effective	34	2	1	1	48/50 (96.0) [89.6, 100.0]
Effective	3	2	0	0	
Not effective	4	3	1	1	
Total	41	7	2	2	

^{a)} Clinical efficacy on Day 28=(No. of subjects assessed as “markedly effective” and “effective” at clinical efficacy assessment on Day 28)×(No. of subjects in clinical efficacy population(Day 28))-(No. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 7. Eradication rate on Day 14 and 28 by baseline causative microorganism

Causative microorganism	Day 14		Day 28	
	Bacteriological efficacy ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}	Bacteriological efficacy ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}
<i>C. trachomatis</i> alone	34/43 (79.1)	[65.7, 92.4]	39/41 (95.1)	[87.3, 100.0]
<i>N. gonorrhoeae</i> alone	6/7 (85.7)	[52.6, 100.0]	7/7 (100.0)	[92.9, 100.0]
Both <i>C. trachomatis</i> and <i>N. gonorrhoeae</i>	3/3		2/2	

^{a)} Bacteriological efficacy=(No. of subjects assessed as “eradication” at bacteriological efficacy assessment)×(No. of subjects in bacteriological efficacy population)-(No. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

なお、「無効」であった10例のうち1例は、28日後観察が規定期間外であったため28日後の臨床効果解析対象から除外された。

28日後の臨床効果解析対象例52例の臨床効果をTable 6に示した。14日後以降28日後までに原疾患治療以外の理由で他の抗菌薬が投与され、「判定不能」と判定された2例を除く50例の有効率は96.0%(48/50)であった。14日後の臨床効果判定が「無効」であった10例のうち、28日後の評価対象となった症例は9例であった。その9例中7例が28日後に「有効」以上と判定された。

投与前原因菌の分離形態別臨床効果をTable 7に示した。*C. trachomatis* 単独感染患者における14日後および28日後の有効率は、それぞれ79.1%(34/43)および95.1%(39/41)、*N. gonorrhoeae* 単独感染患者における14日後および28日後の有効率は、それぞれ85.7%(6/7)

および100.0%(7/7)であった。*C. trachomatis* と *N. gonorrhoeae* の混合感染患者においても、14日後は3例中3例が「有効」以上、28日後は2例中2例が「有効」以上であった。

感染症重症度別臨床効果をTable 8に示した。「軽症」と「中等症」の有効率に顕著な差はなく、53例中1例あった重症例においても「著効」であった。

4) 細菌学的効果

(1) 細菌学的効果

14日後の細菌学的効果解析対象例53例の細菌学的効果をTable 9に示した。「消失」43例、「一部消失」0例、「存続」10例で、消失率は81.1%(43/53)であった。

28日後の細菌学的効果解析対象例52例の細菌学的効果をTable 10に示した。14日後以降28日後までに原疾患治療以外の理由で他の抗菌薬が投与され、「判定不能」

Table 8. Clinical efficacy by infection severity

Severity of infection	Day 14		Day 28	
	Clinical efficacy ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}	Clinical efficacy ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}
Mild	18/23 (78.3)	[59.2, 97.3]	22/22 (100.0)	[97.7, 100.0]
Moderate	24/29 (82.8)	[67.3, 98.2]	25/27 (92.6)	[80.9, 100.0]
Severe	1/1		1/1	

^{a)} Clinical efficacy = (No. of subjects assessed as "markedly effective" and "effective" at clinical efficacy assessment) / (No. of subjects in clinical efficacy population) - (No. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 9. Bacteriological efficacy by patient on Day 14

Bacteriological efficacy on Day 14/No. of subject (%)					Bacteriological efficacy ^{a)}	Confidence interval ^{b)}
eradication	partial eradication	persistence	total	indeterminate		
43 (81.1)	0 (0.0)	10 (18.9)	53	0 (0.0)	81.1	[69.7, 92.6]

^{a)} Bacteriological efficacy on Day 14 = (No. of subjects assessed as "eradication" at bacteriological efficacy assessment on Day 14) / (No. of subjects in bacteriological efficacy population (Day 14)) - (No. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 10. Bacteriological efficacy by patient on Day 28

Bacteriological efficacy on Day 14	Bacteriological efficacy on Day 28/No. of subject				Bacteriological efficacy ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}
	eradication	partial eradication	persistence	indeterminate		
Eradication	41	0	1	1	48/50 (96.0)	[89.6, 100.0]
Partial eradication	0	0	0	0		
Persistence	7	0	1	1		
Total	48	0	2	2		

^{a)} Bacteriological efficacy on Day 28 = (No. of subjects assessed as "eradication" at bacteriological efficacy assessment on Day 28) / (No. of subjects in bacteriological efficacy population (Day 28)) - (No. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

と判定された2例を除く50例の消失率は96.0%(48/50)であった。14日後の細菌学的効果判定が「存続」であった10例中、28日後の評価対象となった症例は9例あったが、そのうち7例が「消失」となった。

(2) 原因菌別菌消失率

投与前原因菌別菌消失率をTable 11に示した。*C. trachomatis*の14日後および28日後の菌消失率は、それぞれ80.4%(37/46)および95.3%(41/43)、*N. gonorrhoeae*の14日後および28日後の菌消失率は、それぞれ90.0%(9/10)および100.0%(9/9)であった。

(3) 原因菌別薬剤感受性

投与前に分離された*C. trachomatis*および*N. gonorrhoeae*に対するTELおよびその他の抗菌薬の薬剤感受性結果をTable 12に示す。*C. trachomatis*9株に対するTELの薬剤感受性は0.015~0.03 μg/mLで、MIC₉₀は

0.03 μg/mLであった。TELのMIC₉₀はCAMおよびMINOと同等であり、検討薬剤の中では最も優れていた。*N. gonorrhoeae*7株に対するTELの薬剤感受性は0.004~0.5 μg/mLで、MIC₉₀は0.5 μg/mLであった。MIC₉₀と比較すると、検討薬剤の中ではセフェム系注射薬であるCDZMが0.25 μg/mLと最も優れており、次いでTEL、AZM、およびCFIXが0.5 μg/mLであった。一方、PCGおよびLVFXのMIC₉₀は、それぞれ4 μg/mLおよび8 μg/mLで、ペニシリンおよびキノロン耐性*N. gonorrhoeae*の頻度が高いことが確認された。

5) 安全性

(1) 有害事象

有害事象発現率をTable 13に示した。安全性解析対象例58例のうち、有害事象の発現が不明であった1例を除く57例における有害事象発現率は38.6%(22/57)であっ

Table 11. Eradication by baseline causative microorganism

	Day 14		Day 28	
	Eradication ^{a)}	Confidence interval ^{b)}	Eradication ^{a)}	Confidence interval ^{b)}
<i>C. trachomatis</i>	37/46 (80.4)	[67.9, 93.0]	41/43 (95.3)	[87.9, 100.0]
<i>N. gonorrhoeae</i>	9/10 (90.0)	[66.4, 100.0]	9/9 (100.0)	[94.4, 100.0]
Total	46/56 (82.1)	[71.2, 93.1]	50/52 (96.2)	[90.0, 100.0]

^{a)} Eradication =(No. of subjects included in analysis and in whom "eradication" was judged in bacteriological efficacy \times No. of subjects included in analysis) - (No. of "in-determinate" subjects)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 12. Drug susceptibility of telithromycin and control drugs

Organism	N	Drug	MIC range (μ g/mL)	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
<i>C. trachomatis</i>	9	telithromycin	0.015-0.03	0.03	0.03
		erythromycin	0.12-0.25	0.12	0.25
		clarithromycin	0.015-0.03	0.03	0.03
		azithromycin	0.12-0.25	0.12	0.25
		levofloxacin	0.25	0.25	0.25
		minocycline	0.03	0.03	0.03
<i>N. gonorrhoeae</i>	7	telithromycin	0.004-0.5	0.12	0.5
		erythromycin	0.06-2	1	2
		clarithromycin	0.03-2	0.5	2
		azithromycin	0.03-0.5	0.25	0.5
		spectinomycin	8-16	8	16
		cefodizime	0.008-0.25	0.06	0.25
		cefixime	0.03-0.5	0.12	0.5
		levofloxacin	0.008-8	0.5	8
minocycline	0.12-1	0.25	1		
penicillin G	0.06-4	1	4		

Table 13. Incidence of adverse events

	No. of subjects in safety analysis	Incidence of adverse events ^{a)} (%)	Unknown	Incidence of adverse events confidence interval ^{b)}
All adverse events	58	22/57 (38.6)	1	[25.1, 52.1]
Adverse events related with study medication	58	15/56 (26.8)	2	[14.3, 39.3]

^{a)} Incidence of adverse events =(No. of subjects with adverse events \times (No. of subjects) - (No. of subjects with unknown)

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

た。また、安全性解析対象例 58 例のうち、副作用(治験薬との因果関係を否定できない有害事象) の発現が不明であった 2 例を除く 56 例における副作用発現率は 26.8% (15/56) であった。なお副作用が「発現不明」であった 2 例は、安全性評価に必須の臨床検査を実施せず、副作用(自覚症状・徴候) が発現しなかった症例であるが、このうち 1 例は因果関係なしと判断された有害事象が発現しており、有害事象発現率の評価例数には含まれた。

副作用の事象別頻度を Table 14 に示した。主な器官分

類別の副作用は、胃腸障害(上腹部痛、嘔気、悪心等)、神経系障害(体位性めまい等) および臨床検査値異常変動で、発現率はそれぞれ 12.1% (7/58)、6.9% (4/58) および 5.2% (3/58) であった。副作用の重症度は、「軽度」が 14 例、「中等度」が 1 例で、副作用により薬剤投与を中止した症例はなかった。

(2) 重篤な有害事象

本治験において死亡例はなかった。

本薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象(「治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの」に該当)

Table 14. Frequency and severity of adverse events related to study medication

System organ class Adverse event	Safety population	Adverse events			Total	(%)
		mild	moderate	severe		
Total	56	14	1	0	15	(26.8)
Ear and labyrinth disorder	58	1	0	0	1	(1.7)
Deafness	58	1	0	0	1	(1.7)
Eye disorder	58	1	0	0	1	(1.7)
Vision blurred	58	1	0	0	1	(1.7)
Gastrointestinal disorder	58	7	0	0	7	(12.1)
Abdominal distension	58	1	0	0	1	(1.7)
Abdominal pain upper	58	2	0	0	2	(3.4)
Diarrhea	58	1	0	0	1	(1.7)
Gastrointestinal disorder	58	1	0	0	1	(1.7)
Nausea	58	2	0	0	2	(3.4)
Retching	58	2	0	0	2	(3.4)
Hepatobiliary disorder	58	0	1	0	1	(1.7)
Abnormal hepatic function	58	0	1	0	1	(1.7)
Nervous system disorder	58	4	0	0	4	(6.9)
Dizziness postural	58	3	0	0	3	(5.2)
Headache	58	1	0	0	1	(1.7)
Somnolence	58	1	0	0	1	(1.7)
Renal and urinary disorder	58	1	0	0	1	(1.7)
Dysuria	58	1	0	0	1	(1.7)
Reproductive system and breast disorder	58	1	0	0	1	(1.7)
Female genital pruritus	58	1	0	0	1	(1.7)
Abnormal changes in clinical laboratory variables	58	3	0	0	3	(5.2)
Increased GPT (ALT)	57	1	0	0	1	(1.8)
Increased blood potassium	58	1	0	0	1	(1.7)
Increased monocyte count	55	1	0	0	1	(1.8)
Skin and subcutaneous tissue disorder	58	1	0	0	1	(1.7)
Exanthem	58	1	0	0	1	(1.7)

として、肝機能障害が1例に認められた。本症例は21歳の患者で、喘息の既往歴があり、合併症はなく、TEL 600 mgを1日1回5日間服薬した。投与開始日から軽度の胃痛(非重篤)が発現したが、対症療法を必要とせずに投与4日後に後遺症なしに回復し、担当医師により本薬との因果関係は「関連なしとはいえない」と判断された。投与終了14日後にカゼ様症状で他院を受診し、治療薬(ポンタール、フロモックス、APC散)を投与されたが、投与終了15日後に中等度の全身倦怠感、投与終了16日後に中等度の食欲不振、投与終了17日後に中等度のAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇および下痢が発現し、肝機能障害と診断された。投与終了18日後に治療のため他院に入院となった。肝機能障害として発現したすべての症状・徴候が有害事象発現31日後までに後遺症なしに回復した。本薬との因果関係は、発症直前に他薬服用もあったが、本薬が直接原因ではないと断定できないことから、「関連なしとはいえない」と判断された。

III. 考察

今回、TELの子宮頸管炎への臨床的有用性を検討する目的で、TEL 600 mgの単回経口投与による女性生殖器組

織への移行性を検討する臨床薬理試験、さらに*C. trachomatis*および*N. gonorrhoeae*による子宮頸管炎患者に対する1回600 mg 1日1回、5日間投与による有効性および安全性を検討する臨床試験を実施した。

臨床薬理試験においては、TELの子宮組織中濃度は、子宮腔部1.22 μg/g、子宮頸部1.97 μg/g、子宮内膜2.37 μg/gおよび子宮筋層2.61 μg/gであった。これら組織中濃度は子宮頸管炎の主要原因菌である*C. trachomatis*に対するTELのMIC₉₀の0.03 μg/mLおよび*N. gonorrhoeae*に対するTELのMIC₉₀の0.5 μg/mLを大きく上回っており、子宮頸管炎に対して十分な臨床効果が期待できると推察された。また、卵管および卵巣中濃度も子宮組織中濃度とほぼ同程度であり、子宮頸管炎の病変が上行性に卵管等にまで拡大した場合でも、有効性を期待できることが示唆された。

子宮頸管炎患者を対象とした臨床試験においては、臨床効果判定の評価項目に細菌学的効果判定を評価の一部として含んでいるために、同時点の臨床効果の有効率と細菌学的効果の消失率は同値を示す結果となった。主要評価項目である14日後の臨床効果の有効率は81.1%

(43/53)であった。また、14日後の細菌学的効果の消失率も81.1%(43/53)であった。一方、28日後の臨床効果の有効率は96.0%(48/50)、細菌学的効果の消失率も96.0%(48/50)で、有効率、消失率ともに14日後と比べて、他の抗菌薬の追加なしに約15%上昇した。

副作用は26.8%(15/56)の症例に認められ、主な器官分類は胃腸障害12.1%、神経系障害6.9%および臨床検査値異常変動5.2%であった。副作用の重症度は、軽度が14例、中等度が1例で、副作用により投与を中止した症例はなかった。この結果は、過去に実施した本薬の臨床試験の成績と類似するものであり、臨床で大きな問題はないと考えられた。

本試験の結果のうち、その評価が難しかったのが有効率および消失率の14日後と28日後の乖離であった。この期間に他の抗菌薬は投与されていなかったため、この原因はTELを含む抗菌薬によるものではなく、細菌学的検査に用いたPCR法に原因があると推察された。PCR法は従来の方法に比べて検出感度が非常に高く、そのため菌が死滅していても、死菌のDNAが検出され「陽性」と判定されることがある¹²⁻¹⁵⁾。したがって、本試験における14日後の有効率、消失率が28日後に比べて低かったのも、これが主な理由と考えられる。本試験ではTELを投与したのは最初の5日間のみで、その後抗菌薬が投与されることなく、投与開始14日後および28日後に判定が行われた。今回*C. trachomatis*感染例で、14日後に「陽性」と判定された症例は9例あったが、そのうち28日後まで追跡できた7例中6例は28日後に「陰性」となっていた。通常*C. trachomatis*や*N. gonorrhoeae*は適切な抗菌薬が投与されない限り消失することはなく、14日後に生菌として残存していた場合には、28日後にも「陽性」になるはずであるが、28日後に「陰性」であったということは、14日後の検査時にはすでに菌が死滅していたということを意味すると考えられる。

PCR法はその感度の高さゆえに死菌またはそのDNA断片までも検出する可能性があるという報告も多く、PCR法を治癒判定に用いる場合には、判定時期は治療後2週間以降が望ましいとしている報告もある¹²⁻¹⁵⁾。本試験では2002年の日本性感染症学会のガイドライン⁶⁾で示されている治癒判定時期と同様、投与開始2週間後(投与終了後約10日)を判定時期とした。しかし、*C. trachomatis*は培養で陰性と判定されても、PCR法では2~3週間陽性が持続するというGoldenらの報告もあり¹⁶⁾、本試験においても、投与開始14日後の段階では死菌またはそのDNA断片が残存していた可能性が高い。*N. gonorrhoeae*に対しては詳細に検討した報告はなされていないが、PCR法の検査特性から考えて*C. trachomatis*と同様の現象が起こることが考えられる。2004年の日本性感染症学会のガイドライン⁹⁾では淋菌感染症(子宮頸管炎)の治癒判定(治療後の検査の実施)につい

て、注射用抗菌薬では必ずしも必要ではないが、それ以外の抗菌薬を使用した場合は、投与終了後3日間以上後に検査を実施することを推奨している。他の抗菌薬で実施されたクラミジア性子宮頸管炎の従来治験では、AZM(1,000 mg 1回投与)¹⁷⁾を除き、細菌学的検査にPCR法が用いられたことはなく、CAMではChlamydiazyme等の抗原検出法や細胞培養法¹⁸⁻²⁰⁾、gatifloxacin(GFLX)とAZMではDNA-Probe法²¹⁻²³⁾が用いられており、この時の有効率は、CAMが400 mg 7~14日間投与で96.8%(30/31)²⁴⁾、GFLXが200~300 mg 7~14日間投与で100.0%(12/12)²¹⁾、AZMが500 mg 単回投与で95.0%(19/20)²³⁾であった。

TELの*C. trachomatis*に対する抗菌活性はCAMと同程度で最も強い範疇に属し、さらに、子宮頸部の薬剤濃度も1.97 μg/g(600 mg 単回投与、11例の平均値)でGFLXの2.06 μg/g(200 mg 単回投与、29例の平均値)²¹⁾とほぼ同程度であることから、既存抗菌薬と比較して臨床効果が劣るとは考えにくい。14日後の評価は、PCR法を用いたことで、死菌のDNA断片が検出された症例も含まれていた可能性が高く、本試験においては、むしろ28日後の評価がTELの有効性をより正確に反映していると考えべきであろう。

28日後の成績で評価した場合には、TELが子宮頸管炎の治療薬として適したものであると判断できる。*C. trachomatis*および*N. gonorrhoeae*の消失率は、それぞれ95.3%(41/43)、100.0%(9/9)と高く、分離形態別臨床効果の有効率も*C. trachomatis*単独感染患者では95.1%(39/41)、*N. gonorrhoeae*単独感染患者では100.0%(7/7)であった。また*C. trachomatis*と*N. gonorrhoeae*の混合感染患者にも有効であり、28日後の評価では2例中2例が「有効」以上であった。

C. trachomatis、*N. gonorrhoeae*の両方に高い有効性を示すことは、他の抗菌薬にはないTELの特徴といえる。現在、この両菌に十分な有効性が期待できる経口抗菌薬は皆無といってよく、その原因となっているのが、近年の*N. gonorrhoeae*における耐性菌の増加である。これまで*N. gonorrhoeae*に有効とされていたペニシリン系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬およびフルオロキノロン系抗菌薬に対してはいずれも急速に耐性化が進んでいる。田中の報告⁸⁾によれば、福岡における2000年の*N. gonorrhoeae*耐性菌の分離頻度は、キノロン耐性菌(ciprofloxacinのMIC 1 μg/mL)が40.0%、ペニシリン耐性菌(penicillinのMIC 2 μg/mL)が27.9%、テトラサイクリン耐性菌(tetracyclineのMIC 2 μg/mL)が24.7%であり、耐性化率の上昇は数年来続いている。

そのため、現在*N. gonorrhoeae*による子宮頸管炎に使用可能な抗菌薬は限られている。2004年の日本性感染症学会のガイドライン⁹⁾によれば、淋菌感染症(子宮頸管炎)に有効な薬剤は注射薬のCDZM、SPCMおよびceftriax-

one(CTR)の3葉のみで、経口薬ではCFIXの抗菌力が最も強く、ある程度効果が認められるが、無効例も多数報告されていると記載されている。また、フルオロキノロン系抗菌薬およびテトラサイクリン系抗菌薬も、耐性率が80%前後であるため、感受性であることが確認されない限り使用すべきではないとされている。

一方、*C. trachomatis* に関しては、耐性菌がほとんど問題になっておらず²⁵⁾、マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬およびフルオロキノロン系抗菌薬の多くの抗菌薬が使用可能である。

したがって、TELのように*C. trachomatis*と*N. gonorrhoeae*の両方に高い有効性が期待できる抗菌薬は、治療現場においてきわめて有用である。TELは、クラミジア性、淋菌性の両方の子宮頸管炎に対して使用でき、約20%に認められるとされる*C. trachomatis*と*N. gonorrhoeae*の混合感染²⁶⁾にも単薬での治療が可能となる。

STDの治療においては、原因菌である*C. trachomatis*と*N. gonorrhoeae*を確実に診断することが理想であるが、現実的には見逃されるケースも少なくない。子宮頸管炎での*N. gonorrhoeae*の検出は、グラム染色や分離培養では難しいとされており、検出感度の最も高いPCR法でも検出率は90%以下とされている⁷⁾。また*C. trachomatis*による感染が子宮付属器や腹腔内まで波及している場合には、子宮頸管から菌が検出されないこともある⁶⁾。さらに最近では、口腔性交を介して咽頭感染を起こしている患者も増加しており、女性性器から検出された菌が咽頭でも検出される頻度は、*C. trachomatis*が10~20%、*N. gonorrhoeae*が約30%といわれている^{6,7,27)}。なおTELは、咽頭炎などの呼吸器感染症に対して非常に有効な薬剤であり、STDの咽頭感染にも有効性を示す可能性がある。TEL 600 mg 単回投与時の扁桃組織内濃度は2.62 μg/g²⁸⁾、*C. trachomatis*や*N. gonorrhoeae*のMIC₉₀を大きく上回っており、同じクラミジア属である*Chlamydia pneumoniae*に対する有効性はすでに確認されている²⁹⁾ことから、今後検討する必要があると考えられる。

一般的に女性のSTDは無症状の場合が多いため、当然受診する機会も低下し、診断・治療が行われないうまま、男性患者への感染源となっているケースが多い。したがって、STDの感染増加を防止するためには、女性患者への治療対策がより重要となる。そのための啓蒙活動を進めるとともに、患者に対しては適切な治療薬を選択し、*C. trachomatis*および*N. gonorrhoeae*を性器、咽頭から消失させることが望ましいと考えられる。女性の場合には、検査によって明らかとなった子宮頸管炎を治すだけでなく、無症候性の女性患者が感染源となりえるリスクを早期に撲滅することも必要である。

しかしながら、TELの耐性菌の発現を抑制するためには、本薬の処方には十分な配慮が必要である。かつてフ

ルオロキノロン系薬も*C. trachomatis*と*N. gonorrhoeae*の両方に有効であったが、用法・用量を守らず乱用されたことで*N. gonorrhoeae*での耐性菌の増加を招き、適用範囲を大きく狭めることとなった。このような過ちを繰り返さないためにも、TELの乱用は避ける必要がある。TELは*C. trachomatis*と*N. gonorrhoeae*の両方に、確実に有効性が期待できる数少ない抗菌薬であり、その有用性を長期的に維持するためにも、適正使用の原則に則った使用が望まれる。

謝 辞

臨床薬理試験および子宮頸管炎を対象とした臨床試験の実施に際し、参加いただいた下記14施設の治験責任医師の先生方(治験実施時の所属を記載)に深謝いたします(敬称略)。

長野赤十字病院産婦人科：菅生元康、岐阜市民病院産婦人科：伊藤邦彦、岐阜大学医学部附属病院産科婦人科：三鴨廣繁、公立学校共済組合東海中央病院産婦人科：近藤英明、高山赤十字病院産婦人科：脇田勝次、京都府立医科大学附属病院産婦人科：北宅弘太郎、京都市立病院産婦人科：岩破一博、京都第一赤十字病院産科婦人科：藤原葉一郎、社会福祉法人恩賜財団済生会大阪府済生会吹田医療福祉センター産婦人科：北田文則、松下電器健康保険組合松下記念病院産婦人科：保田仁介、川崎医学振興財団川崎病院産婦人科：藤原道久、社会福祉法人恩賜財団済生会支部山口県済生会下関総合病院産婦人科：森岡均、守恒レディースクリニック産婦人科：吉村誠、安藤ゆきこレディースクリニック産婦人科：安藤由起子

文 献

- 1) 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 他: 新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討 Telithromycinを中心に。日化療会誌 51: 278~288, 2003
- 2) 西野武志: 「Telithromycin」抗菌力。日化療会誌 51: 511~514, 2003
- 3) 永山在明: Telithromycinの*Chlamydia trachomatis*に対する抗菌活性の検討。日化療会誌(投稿中)
- 4) 村谷哲郎, 松本哲朗, 新井 進: *Neisseria gonorrhoeae*に対するTelithromycinの*in vitro*抗菌力。日化療会誌(投稿中)
- 5) 熊本悦明, 塚本泰司, 利部輝雄, 他: 日本における性感染症(STD)サーベイランス 2001年度調査報告。日性感染症会誌 13: 147~167, 2002
- 6) 日本性感染症学会 編: 性感染症診断・治療ガイドライン 2002年版, p. 12~14, 性の健康医学財団, 東京, 2002
- 7) 日本性感染症学会 編: 性感染症診断・治療ガイドライン 2002年版, p. 20~24, 性の健康医学財団, 東京, 2002
- 8) 田中正利: STDと薬剤耐性 淋菌。日性感染症会誌 13: 44~58, 2002
- 9) 性感染症診断・治療ガイドライン 2004。日性感染症会誌 15 (suppl 1) 8~16, 2004
- 10) 日本化学療法学会: クラミジアMIC測定法 日本化

- 学療法学会標準法 (1991年改訂版) 日化療会誌 40: 303~307, 1992
- 11) 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。Chemother 39: 687~689, 1991
 - 12) 本藤 徹, 萩野大輔, 菅生元康, 他: Polymerase chain reaction 法を用いた *Chlamydia trachomatis* 子宮頸管炎患者治療後の治癒判定について。日性感染症会誌 14: 97~101, 2003
 - 13) 島田佳子, 河本義之, 藤原道久, 他: PCR 法を用いた *Chlamydia trachomatis* の検出。日性感染症会誌 7: 32~37, 1996
 - 14) Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T: Clinical efficacy of clarithromycin against uterine cervical and pharyngeal *Chlamydia trachomatis* and the sensitivity of polymerase chain reaction to detect *C. trachomatis* at various time points after treatment. J Infect Chemother 9: 282~283, 2003
 - 15) Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T: Sensitivity of polymerase chain reaction to determine *Chlamydia trachomatis* eradication rate with levofloxacin therapy in patients with chlamydial cervicitis. Curr Ther Res Clin 64: 375~377, 2003
 - 16) Golden MR, Schillinger JA, Markowitz L: St Louis ME Duration of Untreated Genital Infections With *Chlamydia trachomatis*. Sex Transm Dis 27: 329~337, 2000
 - 17) ジスロマック錠 250 mg 添付文書(第9版), 2004年10月改訂
 - 18) 松田静治, 鈴木正明, 宮崎亮一郎, 他: TE-031 の産婦人科領域における臨床応用 淋菌およびクラミジア・トラコマチスによる子宮頸管炎の治療成績。Chemother 36 (Suppl 3) 875~879, 1988
 - 19) 野口昌良, 山崎 健, 秋田敏行, 他: 産婦人科領域における *Chlamydia trachomatis* 感染症に対する TE-031 の感受性に関する臨床的検討。Chemother 36 (Suppl 3) 880~885, 1988
 - 20) 保田仁介, 山元貴雄, 金尾昌明, 他: 産婦人科領域 *Chlamydia trachomatis* 感染症に対する TE-031 の臨床的検討。Chemother 36 (Suppl 3) 886~890, 1988
 - 21) 松田静治, 千村哲朗, 平山寿雄, 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 (Suppl 2) 351~371, 1999
 - 22) 三鴨廣繁, 川添香子, 和泉孝治, 他: 産婦人科領域における azithromycin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 43 (Suppl 6) 313~318, 1995
 - 23) 保田仁介, 山元貴雄, 岡田弘二: 新しいマクロライド系抗菌薬 azithromycin の産婦人科領域における有用性の検討。日化療会誌 43 (Suppl 6) 319~325, 1995
 - 24) 第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム I TE-031, p. 127, 1987
 - 25) 高橋 聡, 萩原敏且: *Chlamydia trachomatis* における抗菌薬耐性。日性感染症会誌 9: 34~40, 1998
 - 26) 日本感染症学会・日本化学療法学会 編: 産婦人科領域感染症, p. 127~135, 協和企画, 東京, 2001
 - 27) 三鴨廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友: クラミジア咽頭感染の実情。病原微生物検出情報 25: 200~201, 2004
 - 28) 馬場駿吉, 市川銀一郎, 夜陣紘治: Telithromycin の耳鼻咽喉科領域における組織移行性ならびに副鼻腔炎に対する臨床的検討。日化療会誌 51 (Suppl 1) 279~292, 2003
 - 29) 二木芳人: 「Telithromycin」国内の臨床試験結果。日化療会誌 51: 523~525, 2003

Penetration of telithromycin into gynecological tissues and efficacy and safety in cervicitis patients

Masayoshi Noguchi¹⁾, Takeyoshi Kubota²⁾, Jinsuke Yasuda³⁾, Hiroshige Mikamo⁴⁾,
Makoto Ono⁵⁾, Yoko Inaba⁵⁾ and Masaru Iwasaki⁵⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University,
21 Azakarimata, Yasago, Nagakute-cho, Aichi, Japan

²⁾Department of Gynecology, Asoka Hospital
(formerly Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Urayasu Hospital)

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Matsushita Memorial Hospital

⁴⁾Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital

⁵⁾Aventis Pharma Ltd.

A clinical pharmacological study to evaluate telithromycin (TEL), an oral ketolide antibiotic, for its penetration of female genital organ tissues, and a clinical study of administration of TEL 600 mg once daily for 5 days to patients with cervicitis caused by *Chlamydia trachomatis* or *Neisseria gonorrhoeae* were conducted, with the following results:

1 . Distribution to female genital organ tissues (clinical pharmacological study)

In the 11 patients evaluated, mean tissue concentration in female genital organs at 180-435 minutes after a single dose of TEL 600 mg was 1.22 $\mu\text{g/g}$ in portio vaginalis, 1.97 $\mu\text{g/g}$ in cervix uteri, 2.37 $\mu\text{g/g}$ in endometrium, and 2.61 $\mu\text{g/g}$ in myometrium, and distribution ratios (tissue concentration/plasma concentration) ranged from 2.29 to 4.90.

2 . Clinical efficacy

TEL 600 mg was administered once daily for 5 days, and clinical efficacy was evaluated on Days 14 and 28. Efficacy on Days 14 (53 patients) and 28 (50 patients) was 81.1% (43/53) and 96.0% (48/50)

3 . Bacteriological efficacy

Bacteriological efficacy on Days 14 (53 patients) and 28 (50 patients) was 81.1% (43/53) and 96.0% (48/50) Eradication for *C. trachomatis* was 80.4% (37/46) on Day 14 and 95.3% (41/43) on Day 28, and for *N. gonorrhoeae* was 90.0% (9/10) on Day 14 and 100.0% (9/9) on Day 28.

4 . Safety

Safety was evaluated in 58 patients, and the incidence of side effects in 56, excluding 2 for whom incidence could not be determined, was 26.8% (15/56) All side effects observed were either mild or moderate.

Results show that the administration of TEL 600 mg once daily for 5 days is clinically highly effective for cervicitis caused by *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae*, and this was backed by the fact that TEL was well distributed in female genital organ tissues.