

## 【原著・臨床】

## Levofloxacin 注射剤の外科領域感染症を対象とした臨床試験

草地 信也<sup>1)</sup>・大江 慶司<sup>2)</sup>・奥田 恭行<sup>2)</sup>・佐々木淳一<sup>3)</sup>・前谷 容<sup>4)</sup>  
渡邊 学<sup>1)</sup>・田熊 清継<sup>5)</sup>・折戸 悦朗<sup>6)</sup>・清水 潤三<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> 東邦大学医療センター大橋病院外科\*

<sup>2)</sup> 第一三共株式会社研究開発本部

<sup>3)</sup> 慶應義塾大学病院救急科

<sup>4)</sup> 東邦大学医療センター大橋病院消化器内科

<sup>5)</sup> 川崎市立川崎病院救命救急センター救急科

<sup>6)</sup> 名古屋第二赤十字病院消化器内科

<sup>7)</sup> 独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院外科

(平成 28 年 7 月 8 日受付・平成 29 年 1 月 10 日受理)

注射用抗菌薬が適応で入院加療が必要と判断された外傷・熱傷および手術創等の二次感染、急性胆嚢炎または急性胆管炎患者を対象に levofloxacin (LVFX) 注射剤 500 mg 1 日 1 回、3~14 日間投与の有効性および安全性を検討した。本試験では、LVFX 注射剤を 3 日間以上投与した後に LVFX 経口剤 500 mg 1 日 1 回投与に切り替えることも可とし、LVFX 注射剤から LVFX 経口剤への切り替え療法の有用性についても検討した。また、胆道感染症患者を対象に LVFX 注射剤 500 mg 投与後の胆汁中への薬物移行性についても検討した。

臨床効果：治癒判定時の臨床効果（主要評価）は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で 90.0% (9/10)、急性胆嚢炎の 5 名および急性胆管炎の 3 名全員が治癒と判定された。

微生物学的効果：治癒判定時の微生物学的効果は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で 90.0% (9/10)、急性胆嚢炎の 3 名および急性胆管炎の 3 名全員が消失と判定された。

薬物動態：LVFX 注射剤点滴開始後の胆汁中 LVFX 濃度は、急性胆嚢炎患者 2 名(胆嚢胆汁)、急性胆管炎患者 4 名(胆管胆汁)を対象に測定した。点滴開始 3 時間後の胆嚢胆汁中 LVFX 濃度は 13.9 および 24.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、胆管胆汁中 LVFX 濃度の平均値(範囲)は 12.0 (9.0~15.6)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。血漿中濃度に対する胆汁中濃度の比は胆嚢胆汁で 1.78 および 2.16、胆管胆汁で平均値(範囲) 1.82 (1.37~2.31) であった。

安全性：有害事象発現率および副作用発現率は 63.6% (14/22) および 13.6% (3/22) であった。副作用の重症度はすべて軽度、転帰はすべて回復であった。

以上の成績から、LVFX 注射剤は外傷・熱傷および手術創等の二次感染、急性胆嚢炎および急性胆管炎に対して十分な治療効果が期待でき、安全性に重大な問題はないと判断した。

**Key words:** levofloxacin, surgical infection, acute cholecystitis, acute cholangitis

術後感染症は手術侵襲などによる主要臓器障害や易感染性要因などが存在する場合が多いとされ、原因菌が判明する前の抗菌薬治療においては、予想される原因菌に対して抗菌力を持ち、先行する抗菌薬(感染予防薬)との交差耐性がない薬剤や抗菌力が強く抗菌スペクトルの広い薬剤を選択する必要がある<sup>1)</sup>。急性胆道感染症の初期治療は原則として入院、絶食のうえ、手術や緊急ドレナージ術の適応を考慮しながら、十分な輸液と電解質の補正、鎮痛剤投与、抗菌薬投与が行われな

ければならず、注射用抗菌薬での治療が求められる<sup>2)</sup>。

LVFX は幅広い抗菌スペクトル、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する強力な抗菌作用、良好な組織移行性を有しており、外科領域感染症で最も汎用されている  $\beta$ -ラクタム系薬と作用機序が異なる点から、治療の選択肢の一つになりえる薬剤である。また、経口剤のバイオアベイラビリティは良好であり、注射剤と経口剤で薬物動態プロファイルが類似していることから、注射剤から経口剤への切り替え療法に適した

\*東京都目黒区大橋 2-17-6

薬剤と考えられる。「—TG13 新基準掲載—急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013 (第2版)」では、静脈注射での治療後に経口摂取が可能となった患者では、原因微生物の感受性により、吸収率バイオアベイラビリティの良好な薬剤へ変更可能とされ、主な薬剤としてはニューキノロン系薬 (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), clavulanic acid/amoxicillin, 第一世代などのセフェム系薬としている<sup>2)</sup>。注射剤から経口剤への切り替え療法は、引き続き行われる外来治療により、入院期間の短縮、治療費の削減、患者のQOL向上の面から医療上の意義は高い治療法である。以上のことから、外科領域感染症患者に対するLVFX注射剤の有用性やLVFX注射剤から経口剤への切り替え療法の有用性を検討することは、臨床現場での重要な情報になると考えられた。

LVFX注射剤の適応拡大のための第III相試験は、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」<sup>3)</sup>に従い、複雑性尿路感染症を対象に pazufloxacin を対照薬とした比較試験を実施した。本試験は、外科領域感染症のうち複雑性皮膚軟部組織感染症 (外傷・熱傷および手術創等の二次感染) および胆道感染症 (急性胆嚢炎, 急性胆管炎) 患者を対象として、LVFX注射剤 500 mg 1日1回投与の有効性および安全性を評価するための一般臨床試験である。

なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号) を遵守して実施した。

## I. 材料と方法

### 1. 対象

本試験は、2012年8月から2013年12月にかけて全国8施設の医療機関で実施した、第III相、多施設共同、オープンラベル試験である。対象は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、急性胆嚢炎または急性胆管炎と診断された患者とした。試験に先立ち、試験の目的および方法、予想される効果ならびに危険性などについて説明文書を用いて十分に説明し、被験者の自由意思により文書で同意 (自署) を取得した。なお、本試験は情報公開として Japic 臨床試験に登録 (登録番号: JapicCTI-121844) し、各医療機関の治験審査委員会の承認を得て実施した。

年齢は20歳以上、性別は不問とした。注射用抗菌薬が適応となり入院加療が必要と判断され、炎症所見、局所所見、腹部所見、画像などにより臨床的に外傷・熱傷および手術創等の二次感染または胆道感染の証拠があり、試験薬投与開始前または試験薬投与開始後24時間以内に微生物学的評価のための検体が採取可能な患者を対象とした。

有効性評価に対する影響の排除および安全性上の観点から、いずれの疾患においても、キノロン系薬に起因するアレルギー歴のある患者、てんかんなどの痙攣性疾患の合併・既往のある患者、重度の心機能障害、肝機能障害または腎機能障害が認められる患者、重症または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者などは対象から除外

した。

### 2. 試験薬の投与方法および投与期間

LVFX注射剤 500 mg を1日1回、約60分間かけて点滴静脈内投与した。LVFX注射剤を3日間以上投与した後、被験者の状態を考慮し、以下の切り替え基準を目安に担当医の判断でLVFX経口剤 500 mg 1日1回投与に切り替えることも可とした。LVFX注射剤とLVFX経口剤を合わせた最大投与期間は14日間とした。なお、投与開始日から3日間連続投与した後に治療目的が達成された場合は14日間未満で投与終了を可とし、投与中止の必要がある場合は3日間未満での投与中止を可とした。

#### 【切り替え基準】

##### ①外傷・熱傷および手術創等の二次感染

経口摂取が可能で、投与開始前に認められた全身あるいは局所の炎症所見の一部が改善または改善が見込まれる場合

##### ②胆道感染症 (急性胆嚢炎, 急性胆管炎)

経口摂取が可能で、投与開始前に認められた消化管の機能不全 (悪心・嘔吐, 腸雑音減少, 腸管ガスの排出障害, 腸閉塞症状のいずれか) が改善した場合

### 3. 併用禁止薬および併用禁止療法

試験薬投与期間中は、内服または注射で使用する他の抗菌薬、抗真菌薬、抗結核薬、副腎皮質ステロイド (全身投与, 吸入投与)、解熱鎮痛剤 (全身投与) の連用、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、他の開発中の薬剤の併用を禁止した。フルルビプロフェンアキセチル静注は単独投与で痙攣を起こすリスクがあるため、安全性評価への影響を考慮し併用を禁止した。LVFX経口剤の投与期間中は、アルミニウム製剤、マグネシウム製剤または鉄剤との同時投与も禁止した。

試験薬投与期間中の血液浄化法、透析、抗菌薬を用いた局所洗浄を禁止した。なお、これらの併用禁止薬または併用禁止療法が必要な場合は、被験者の利益を考慮して本試験を中止することとした。

### 4. 検査・観察項目および実施時期

#### 1) 被験者背景

試験薬投与開始前に年齢、性別、体重、感染症診断名、合併症、感染部位、手術日および術式、ドレーン留置の有無等について調査した。

#### 2) 臨床症状・所見

試験薬投与開始前、LVFX注射剤投与終了時、投与終了/中止時、治癒判定時 (投与終了/中止7~14日後) に被験者の臨床症状・所見を診察、問診または検査により確認した。

#### 【外傷・熱傷および手術創等の二次感染】

- ①炎症所見: 体温, 白血球数, 桿状核, CRP, 脈拍数, 呼吸数
- ②局所所見: 発赤, 自発痛または圧痛, 波動, 局所熱感, 腫脹または硬結, 排膿または浸出液

## 【急性胆嚢炎】

- ①炎症所見：体温，白血球数，CRP
- ②臨床症状：右季肋部痛，圧痛，筋性防御，Murphy sign
- ③画像所見：超音波，CT，MRI 等で胆嚢所見の有無を確認した。

## 【急性胆管炎】

- ①炎症所見：体温，白血球数，CRP，ALP， $\gamma$ -GT
  - ②臨床症状：腹痛，黄疸，胆汁（性状）
- 3) 微生物学的検査

試験薬投与開始前，LVFX 注射剤投与終了時，投与終了/中止時，治癒判定時に微生物学的検査のための検体（膿，浸出液，胆道ドレナージ液など）を採取した。検体は株式会社 LSI メディエンスへ送付し，細菌の培養，分離・同定を行い，分離菌の各種抗菌薬に対する感受性試験を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じた微量液体希釈法にて実施した。また，基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamase: ESBL) 産生の有無の確認についても CLSI の判定基準に従った。

## 4) 臨床検査

試験薬投与開始前，LVFX 注射剤投与終了時，投与終了/中止時，治癒判定時に血液学的検査(赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画，血小板数)，血液生化学的検査(総蛋白，アルブミン，A/G 比，総ビリルビン，AST，ALT，ALP， $\gamma$ -GT，LDH，CPK，BUN，血清クレアチニン，Na，K，Cl，血糖)を実施した。

## 5) 薬物動態測定

薬物動態測定用の試料（血液，胆嚢壁または胆汁）の採取が可能な被験者に対して，本測定の必要性や採取する検体量について事前に説明し，同意を取得した。測定試料の採取時期は以下のとおりとした。

## ①手術にて胆嚢を摘出する場合

胆嚢壁：LVFX 注射剤投与後，手術にて胆嚢間結紮直後または術中胆嚢穿刺時(点滴開始 3~9 時間後の任意の時間)

血液：胆嚢摘出のために胆嚢管を結紮した直後

## ②ドレーンを留置している場合

胆汁：LVFX 注射剤点滴前および点滴開始 3 時間後を必須とした。なお，可能な限り点滴開始 2 時間後，4 時間後，6 時間後，8 時間後，12 時間後，24 時間後（次の LVFX 注射剤投与前）も採取した。

血液：LVFX 注射剤点滴前および点滴開始 3 時間後

採取した静脈血は血漿に分離し，胆嚢（胆嚢壁）または胆汁はそのまま  $-20^{\circ}\text{C}$  以下で凍結・遮光保存した。株式会社 LSI メディエンスにおいて，血漿中 LVFX 濃度を

high performance liquid chromatography (HPLC) 法で，胆嚢壁中または胆汁中 LVFX 濃度を liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 法でそれぞれ測定した。

## 6) 有害事象

試験薬投与開始後から治癒判定時までに発現した，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値，バイタルサインの異常を含む），症状または疾病を有害事象と定義した。臨床検査値異常変動については，日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会「抗微生物薬安全性評価基準」<sup>4)</sup>に従い評価し，臨床的に有意な変動である場合を有害事象とした。

## 5. 判定方法およびその基準

## 1) 臨床効果

投与終了/中止時および治癒判定時の臨床効果を「治癒」，「治癒せず」，「判定不能」で判定した。

- ①治癒：すべての症状・所見が消失，あるいはさらなる抗菌薬治療の必要性がない程度まで改善がみられている場合
- ②治癒せず：治癒の基準を満たさない場合，あるいは原疾患に対しさらなる抗菌薬治療が行われた場合
- ③判定不能：各項目の判定が不可能な場合，あるいは他の疾患に対し抗菌薬治療が行われた場合

## 2) 微生物学的効果

治験責任医師は，投与終了/中止時および治癒判定時に被験者別の微生物学的効果を事前に規定した判定基準に従い「消失」，「推定消失」，「定着」，「存続」，「推定存続」，「菌交代症」，「重複感染」，「再燃」，「判定不能」で判定した。また，治験責任医師が判定した被験者別の微生物学的効果をもとに，治験依頼者が投与終了/中止時および治癒判定時の原因菌別の微生物学的効果を事前に規定した判定基準に従い「消失」，「推定消失」，「定着」，「存続」，「推定存続」，「再燃」，「判定不能」で判定し，医学専門家の確認を得た。

## 3) 安全性評価

有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）のうち，試験薬投与と有害事象発現との時間的相関，試験薬以外の要因を勘案し，試験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象を副作用と取り扱った。

## 6. 症例の取扱い

治験責任医師による臨床効果判定，原因菌の判定，微生物学的効果判定および有害事象判定の妥当性について，症例ごとに医学専門家による症例検討会にて評価した。その際生じた疑義事項を治験責任医師に再確認したうえで，最終的な症例の取扱いを決定し，最終固定した。

## 7. 統計学的手法

有効性解析の主たる対象集団は，治験実施計画書に適合した集団とした。微生物学的効果は，有効性解析の主たる対象集団のうち，試験薬投与開始前および治癒判定

時に微生物学的検査が実施され、原因菌の推移が確認された被験者を評価対象とした。薬物動態解析は、1回でもLVFX注射剤が投与され、胆嚢壁または胆汁のいずれかと血漿の組み合わせが一つでも利用可能であり、かつLVFX注射剤投与時間および試料採取時間が利用可能な被験者を評価対象とした。安全性解析は、重大なGCP違反被験者、LVFX注射剤が1回も投与されていない被験者、あるいはLVFX注射剤投与後のデータがまったくない被験者を除外した集団を評価対象とした。

主要評価項目は、治癒判定時の臨床効果とし、点推定値およびその両側95%信頼区間を算出した。投与終了/中止時の臨床効果など副次的評価項目についても同様に解析を行った。有害事象はICH国際医薬用語集日本版(Medical Dictionary for Regulatory Activities/J: MedDRA/J version 16.1)の基本語(preferred term: PT)で読み替え、有害事象および副作用について事象別に発現率を算出した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

登録された被験者は22名であり、内訳は外傷・熱傷および手術創等の二次感染が11名(外傷の二次感染0名、熱傷の二次感染2名、手術創の二次感染9名)、急性胆嚢炎が6名、急性胆管炎が5名であった。安全性解析対象集団は、すべての被験者にLVFX注射剤が投与されたため22名であった。主たる有効性解析対象集団は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で1名(用法・用量違反、併用禁止薬投与)、急性胆嚢炎で1名(治験薬投与期間不足、併用禁止薬投与、必須検査未実施)、急性胆管炎で2名(必須検査未実施)を除いた18名であった。微生物学的効果判定集団は、主たる有効性解析対象集団のうち試験薬投与開始前の原因菌不明例2名(急性胆嚢炎)を除いた16名であった。薬物動態解析対象集団は、LVFX注射剤が適切に投与され、胆汁と血漿の組み合わせが一つでも利用可能で、かつLVFX注射剤投与時間および試料採取時間が利用可能な6名(急性胆嚢炎2名および急性胆管炎4名)であった。

### 2. 患者背景

主たる有効性解析対象集団18名の患者背景をTable 1に示した。年齢別では、65歳以上の被験者は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で70.0% (7/10)、急性胆嚢炎で40.0% (2/5)、急性胆管炎では33.3% (1/3)であった。試験薬投与開始前のドレーン留置ありの被験者は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で0.0% (0/10)、急性胆嚢炎で40.0% (2/5)、急性胆管炎で100.0% (3/3)であった。急性胆嚢炎5名のうち、試験薬投与とともに胆嚢切除術を施行した被験者は3名であった。急性胆管炎3名については、全例手術は施行されず内視鏡的ドレナージが行われていた。試験薬投与開始前に他の抗菌薬が投与されていた被験者は、外傷・熱傷および手術創等

の二次感染で70.0% (7/10)、急性胆嚢炎および急性胆管炎では他の抗菌薬投与例はいなかった。他の抗菌薬が投与されていた外傷・熱傷および手術創等の二次感染7名では、熱傷の二次感染(1名)で原疾患の治療としてパラマイシン軟膏が使用されており、手術創の二次感染(6名)で術後の感染予防としてcefazolin (CEZ) またはcefmetazole (CMZ) が投与されていた。原因菌の分離頻度は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で100.0% (10/10)、急性胆嚢炎で60.0% (3/5)、急性胆管炎で100.0% (3/3)であった。

単数菌感染は9名(外傷・熱傷および手術創等の二次感染5名、急性胆嚢炎2名、急性胆管炎2名)で、分離された原因菌は、*Pseudomonas aeruginosa* 3株、*Enterobacter cloacae* 2株、*Staphylococcus aureus* (MSSA) 1株、*Enterococcus faecalis* 1株、*Escherichia coli* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 1株であった。複数菌感染は7名(外傷・熱傷および手術創等の二次感染5名、急性胆嚢炎1名、急性胆管炎1名)で、主にグラム陰性菌の複数菌感染例であった(Table 2)。なお、外傷・熱傷および手術創等の二次感染での3菌種以上の複数菌感染例では、グラム陰性菌の他に嫌気性菌(*Bacteroides fragilis*, *Parabacteroides distasonis*) や *S. aureus* (MRSA) が検出された。

### 3. 試験薬の投与期間

主たる有効性解析対象集団でのLVFX注射剤の投与率は100.0%であった。LVFX注射剤からLVFX経口剤への切り替え療法を実施した被験者は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で1名(熱傷の二次感染)、急性胆嚢炎で1名であり、急性胆管炎では切り替え療法を実施した被験者はいなかった。

LVFX注射剤の投与期間は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で $3.2 \pm 0.6$ 日間(平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、急性胆嚢炎で $5.8 \pm 3.1$ 日間、急性胆管炎で $5.7 \pm 1.5$ 日間であった。LVFX注射剤からLVFX経口剤への切り替え療法を実施した被験者の投与期間は、熱傷の二次感染患者ではLVFX注射剤5日間、LVFX経口剤7日間であり、急性胆嚢炎患者では、LVFX注射剤10日間、LVFX経口剤4日間であった。

### 4. 臨床効果

主要評価項目である治癒判定時の臨床効果は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で90.0% (9/10)、急性胆嚢炎の5名および急性胆管炎の3名は全員が「治癒」と判定された。また、投与終了時の臨床効果は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で90.0% (9/10)、急性胆嚢炎の5名および急性胆管炎の3名は全員が「治癒」と判定された(Table 3)。

### 5. 微生物学的効果

#### 1) 被験者別の微生物学的効果

治癒判定時の微生物学的効果は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で90.0% (9/10)、急性胆嚢炎の3名お

Table 1. Subject characteristics

Characteristics		Secondary infection of injury, burn, and surgical wound	Acute cholecystitis	Acute cholangitis
Number of subjects evaluated		<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 3
Gender	Male	5 (50.0)	3 (60.0)	3 (100.0)
	Female	5 (50.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
Age (yr)	< 65	3 (30.0)	3 (60.0)	2 (66.7)
	65 ≤	7 (70.0)	2 (40.0)	1 (33.3)
	Mean ± SD	66.0 ± 13.4	66.2 ± 10.7	52.3 ± 11.7
	Median	70.0	63.0	50.0
	[Min. -Max.]	[ 37-80 ]	[ 53-82 ]	[ 42-65 ]
Body weight (kg)	< 40	1 (10.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
	40- < 60	5 (50.0)	2 (40.0)	2 (66.7)
	60- < 80	3 (30.0)	2 (40.0)	1 (33.3)
	80 ≤	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean ± SD	55.2 ± 12.1	56.8 ± 16.4	58.0 ± 4.0
	Median	53.7	57.5	56.5
[Min. -Max.]	[38.0-80.8]	[36.5-74.6]	[54.9-62.5]	
Diagnosis	Secondary infection of injury	0 (0.0)	—	—
	Secondary infection of burn	1 (10.0)	—	—
	Secondary infection of surgical wound	9 (90.0)	—	—
Complications	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Yes	10 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
Drainage	No	10 (100.0)	3 (60.0)	0 (0.0)
	Yes	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (100.0)
Surgery	No	—	3 (60.0)	0 (0.0)
	Yes	—	2 (40.0)	3 (100.0)
Previous antimicrobials treatment	No	3 (30.0)	5 (100.0)	3 (100.0)
	Yes	7 (70.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Concomitant drugs	No	1 (10.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
	Yes	9 (90.0)	3 (60.0)	3 (100.0)
Comcomitant therapy	No	4 (40.0)	2 (40.0)	1 (33.3)
	Yes	6 (60.0)	3 (60.0)	2 (66.7)
Causative organism	No	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
	Yes	10 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)

( ): %

よび急性胆管炎の3名は全員が「消失」であった。外傷・熱傷および手術創等の二次感染例のうち、治癒判定時に「消失」と判定された9名は手術創の二次感染例であり、「存続」と判定された1名は熱傷の二次感染例であった (Table 4)。

## 2) 原因菌別の微生物学的効果

投与終了時に微生物学的効果が判定された原因菌に対する LVFX の MIC 別微生物学的効果を Table 5 に示した。原因菌は全体で 25 株 (*K. pneumoniae* 5 株, *E. coli* 4 株, *P. aeruginosa* 4 株, *Enterobacter aerogenes* 2 株, *E. cloacae* 2 株, *Serratia marcescens* 2 株, *S. aureus* (MSSA) 1 株, *S. aureus* (MRSA) 1 株, *Enterococcus faecalis* 1 株, *Enterococcus avium* 1 株, *P. distasonis* 1 株, *B. fragilis* 1 株) であり, *E. coli* および *K. pneumoniae* はすべて ESBL 非産生菌であった。LVFX の MIC は ≤ 0.06~64 μg/mL であり, 投与終了時にはすべて消失した。

## 6. 薬物動態

薬物動態解析対象集団を対象に, LVFX 注射剤点滴開始後の時間に対する胆汁中薬物濃度の推移を Fig. 1 に示した。胆嚢から採取した胆汁を胆嚢胆汁, 胆管から採取した胆汁を胆管胆汁に区別した。なお, 急性胆嚢炎患者4名で胆嚢摘出術が施行されたものの, 規定した採取時期に胆嚢を摘出できなかったため, 胆嚢壁中薬物濃度の測定は実施しなかった。

胆嚢胆汁中 LVFX 濃度および胆管胆汁中 LVFX 濃度は, 概ね LVFX 注射剤点滴開始 3 時間後にピーク値を示した。胆嚢胆汁を採取した急性胆嚢炎 2 名の点滴開始 3 時間後の血漿中 LVFX 濃度は 7.8 および 11.3 μg/mL であり, 胆嚢胆汁中 LVFX 濃度は 13.9 および 24.5 μg/mL であった。血漿中 LVFX 濃度に対する胆嚢胆汁中 LVFX 濃度の比は 1.78 および 2.16 であった。胆管胆汁を採取した急性胆管炎 4 名の点滴開始 3 時間後の血漿中 LVFX

Table 2. Baseline causative organisms identified

Causative organisms	Secondary infection of injury, burn, and surgical wound	Acute cholecystitis	Acute cholangitis
Number of subjects evaluated	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 3
Monomicrobial infection	5 (50.0)	2 (40.0)	2 (66.7)
Gram-positive bacteria			
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1	—	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	—	—
Gram-negative bacteria			
<i>Escherichia coli</i>	—	—	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	—	1	—
<i>Enterobacter cloacae</i>	—	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	—	—
Polymicrobial infection	5 (50.0)	1 (20.0)	1 (33.3)
<i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	—	—
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Serratia marcescens</i>	1	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) +	1	—	—
<i>Enterococcus avium</i> + <i>Bacteroides fragilis</i>	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Serratia marcescens</i> +	1	—	—
<i>Parabacteroides distasonis</i>	—	—	—
Pathogens were unknown	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)

( ): %

Table 3. Clinical response

Visit	Diagnosis	<i>n</i>	Clinical response			Efficacy rate* (%) (95% CI)
			Cured	Failed	Unknown	
EOT	Secondary infection of injury, burn, and surgical wound	10	9	1	0	90.0 (71.4, 100.0)
	Secondary infection of injury	—	—	—	—	—
	Secondary infection of burn	1	0	1	0	0/1
	Secondary infection of surgical wound	9	9	0	0	100.0 (100.0, 100.0)
	Acute cholecystitis	5	5	0	0	5/5
	Acute cholangitis	3	3	0	0	3/3
TOC	Secondary infection of injury, burn, and surgical wound	10	9	1	0	90.0 (71.4, 100.0)
	Secondary infection of injury	—	—	—	—	—
	Secondary infection of burn	1	0	1	0	0/1
	Secondary infection of surgical wound	9	9	0	0	100.0 (100.0, 100.0)
	Acute cholecystitis	5	5	0	0	5/5
	Acute cholangitis	3	3	0	0	3/3

\*Efficacy rate = "Cured"/(*n* - "Unknown") × 100

EOT: End of treatment; TOC: Test of cure

Table 4. Microbiological response at test of cure

Diagnosis	<i>n</i>	Microbiological response					Eradication rate* (%) (95% CI)
		Eradication	Colonization	Replacement bacterium	Persistence	Unknown	
Secondary infection of injury, burn, and surgical wound	10	6	3	1	0	0	90.0 (71.4, 100.0)
Secondary infection of injury	—	—	—	—	—	—	—
Secondary infection of burn	1	0	0	1	0	0	0/1
Secondary infection of surgical wound	9	6	3	0	0	0	100.0 (100.0, 100.0)
Acute cholecystitis	3	3	0	0	0	0	3/3
Acute cholangitis	3	3	0	0	0	0	3/3

\*Eradication rate = ("Eradication" + "Colonization")/(*n* - "Unknown") × 100

Table 5. Microbiological response by MIC at end of treatment

Causative organisms	LVFX MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												Total	
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128		$>128$
Gram-positive bacteria														
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)			1/1											1/1
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)							1/1							1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>					1/1									1/1
<i>Enterococcus avium</i>						1/1								1/1
Gram-negative bacteria														
<i>Escherichia coli</i>	1/1			2/2				1/1						4/4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4/4	1/1												5/5
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1	1/1												2/2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1/1		1/1											2/2
<i>Serratia marcescens</i>		1/1	1/1											2/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				3/3	1/1									4/4
Anaerobic bacteria														
<i>Parabacteroides distasonis</i>										1/1				1/1
<i>Bacteroides fragilis</i>											1/1			1/1
Total	7/7	3/3	3/3	5/5	2/2	1/1	1/1	1/1		1/1	1/1			25/25

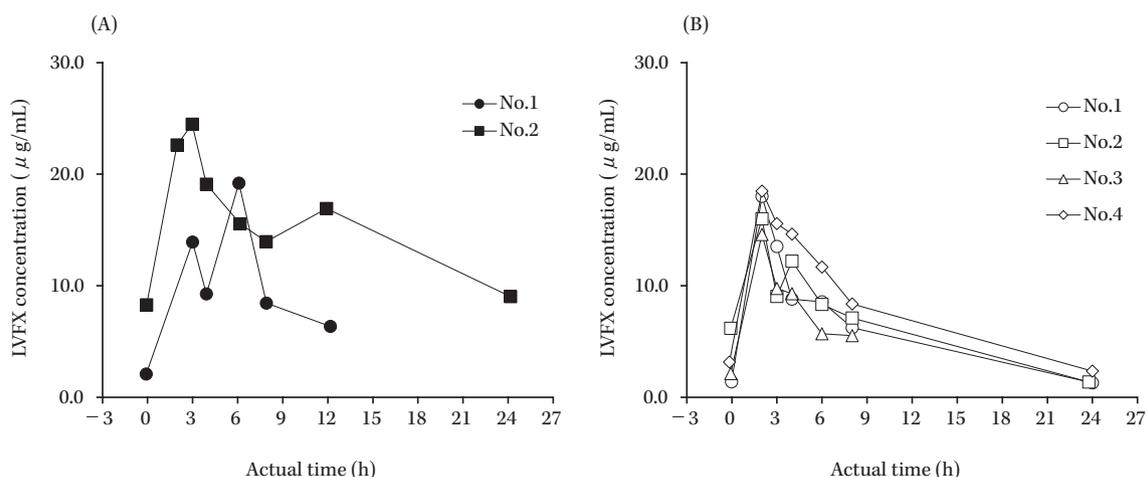


Fig. 1. Concentration of LVFX in gallbladder bile and duct bile (LVFX injection 500 mg/60 min infusion). (A) gallbladder bile (n = 2), (B) duct bile (n = 4)

濃度の平均値 (範囲) は 6.8 (4.9~9.7)  $\mu\text{g/mL}$ , 胆管胆汁中 LVFX 濃度の平均値 (範囲) は 12.0 (9.0~15.6)  $\mu\text{g/mL}$  であり, 血漿中 LVFX 濃度に対する胆管胆汁中 LVFX 濃度の比の平均値 (範囲) は 1.82 (1.37~2.31) であった。(Tables 6-1, 6-2)。

### 7. 安全性評価

安全性解析対象集団 22 名に発現した有害事象および副作用の事象別集計結果を Table 7 に示した。有害事象発現率は 63.6% (14/22) で, 2 名以上に発現した有害事象は, 嘔吐, 接触性皮膚炎, 注射部位紅斑, 注射部位疼痛であり, いずれも 2 名に発現した。副作用発現率は 13.6% (3/22) であり, 2 名以上に発現した副作用はなかった。副作用の重症度はすべて軽度であり, 転帰はすべて回復であった。

### III. 考 察

胆道感染症の治療には, 超音波ガイド下ドレナージや手術などの外科的処置を必要とすることが多く, これに抗菌化学療法が併用されて初めて適切な治療法が成立する<sup>1)</sup>。急性胆嚢炎および急性胆管炎に対する初期治療は, 原則として入院のうえ, 胆道ドレナージ術の施行を前提として, 絶食のうえで十分な量の輸液, 電解質の補正, 抗菌薬投与, 鎮痛剤投与を行うとされている。そのため重症度に関係なく, 原則として注射用抗菌薬が適用される。抗菌薬療法の最終目的は, 全身感染徴候の改善と局所の感染防御, 手術症例における手術部位感染 (浅層および深層切開創感染) の予防, 体腔内膿瘍, 肝膿瘍形成の予防とされている<sup>2)</sup>。また, 複雑性皮膚軟部組織感染症のうち外傷・熱傷および手術創等の二次感染に対しては, 一般に注射用抗菌薬が適用される<sup>1)</sup>。

Table 6-1. Concentration of LVFX in plasma and gallbladder bile

Sampling		LVFX concentration		Penetration ratio*
		plasma ( $\mu\text{g/mL}$ )	gallbladder bile ( $\mu\text{g/mL}$ )	
before infusion	<i>n</i>	2	2	2
	Mean $\pm$ SD	2.67 $\pm$ 1.34	5.19 $\pm$ 4.39	1.75 $\pm$ 0.76
	Median	2.67	5.19	1.75
	Min, Max	1.72, 3.62	2.09, 8.30	1.21, 2.29
3 h after starting infusion	<i>n</i>	2	2	2
	Mean $\pm$ SD	9.59 $\pm$ 2.47	19.21 $\pm$ 7.47	1.97 $\pm$ 0.27
	Median	9.59	19.21	1.97
	Min, Max	7.84, 11.34	13.92, 24.49	1.78, 2.16

\*Penetration ratio = gallbladder bile concentration/plasma concentration

Table 6-2. Concentration of LVFX in plasma and duct bile

Sampling		LVFX concentration		Penetration ratio*
		plasma ( $\mu\text{g/mL}$ )	duct bile ( $\mu\text{g/mL}$ )	
before infusion	<i>n</i>	4	4	4
	Mean $\pm$ SD	1.25 $\pm$ 0.56	3.21 $\pm$ 2.11	2.75 $\pm$ 1.91
	Median	1.13	2.64	1.92
	Min, Max	0.69, 2.03	1.39, 6.18	1.55, 5.59
3 h after starting infusion	<i>n</i>	4	4	4
	Mean $\pm$ SD	6.76 $\pm$ 2.08	11.97 $\pm$ 3.10	1.82 $\pm$ 0.42
	Median	6.22	11.64	1.81
	Min, Max	4.89, 9.70	9.04, 15.57	1.37, 2.31

\*Penetration ratio = duct bile concentration/plasma concentration

本試験で主要評価項目とした治癒判定時の臨床効果を検討した被験者は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で10名、急性胆嚢炎で5名、急性胆管炎で3名であった。これらの被験者のうち、LVFX注射剤投与により下熱傾向や症状の改善傾向が認められたことから、LVFX経口剤へ切り替えた被験者は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で1名（熱傷の二次感染）、急性胆嚢炎で1名であった。投与期間は、熱傷の二次感染患者ではLVFX注射剤5日間、LVFX経口剤7日間であり、急性胆嚢炎患者ではLVFX注射剤10日間、LVFX経口剤4日間であった。LVFX注射剤のみで治療終了とされた被験者は16名（手術創の二次感染9名、急性胆嚢炎3名、急性胆管炎4名）であった。

治癒判定時の臨床効果は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で90.0% (9/10)であり、急性胆嚢炎5名および急性胆管炎3名の被験者全員が治癒と判定され、いずれも良好な治療効果が得られた。急性胆嚢炎5名のうち、手術症例は3名であった。全例腹腔鏡下胆嚢切除術が施行され、すべて胆嚢が完全に切除され、術後感染症は発症しなかった。手術症例3名のうち1名は、胆嚢周囲の炎症が高度で手術中に多量の胆汁とともに胆石が腹腔内に排出された高度汚染手術であった。以上のことから、LVFX注射剤投与が急性胆嚢炎手術例においても有効

であることが示唆された。

治癒判定時の臨床効果が「治癒せず」と判定された被験者は、熱傷の二次感染の1名であった。右前腕3%II度熱傷の被験者でLVFX注射剤およびLVFX経口剤投与によって、いったん治癒したものの、治癒判定時（投与終了7日後）に再度症状が発現し、抗生物質の軟膏による治療を行った患者であった。熱傷創は、皮膚のバリア機能が失われ、創に壊死組織が存在し、特にIII度の熱傷創では自然に上皮化しないため植皮による創閉鎖が得られるまで、創感染を起こしやすい要因があるとされている<sup>5)</sup>。本治験に登録されたII度熱傷の被験者は、熱傷創が治癒する過程にあり、熱傷創に感染を繰り返した可能性が考えられた。

被験者から分離された原因菌は、*K. pneumoniae*が5株、*E. coli*が4株、*P. aeruginosa*が4株、*S. aureus*が2株（うち1株はMRSA）、*E. cloacae*が2株、*E. aerogenes*が2株、*S. marcescens*が2株、*E. faecalis*が1株、*E. avium*が1株、*P. distasonis*が1株、*B. fragilis*が1株であった。LVFXの25株に対するMICは $\leq 0.06\sim 64 \mu\text{g/mL}$ であり、MICが $32 \mu\text{g/mL}$ の*P. distasonis*、 $64 \mu\text{g/mL}$ の*B. fragilis*を含め、すべての原因菌は投与終了時に消失した。胆道感染において、偏性嫌気性菌の分離は、細菌性腹膜炎より低率であり、嫌気性菌を狙った治療は胆道腸

Table 7. Adverse event and adverse drug reaction incidence

Patients evaluated for safety	Adverse event		Adverse drug reaction	
	22		22	
Patients with adverse event/drug reaction (%)	14 (63.6)		3 (13.6)	
Events	40		17	
System organ class and Preferred term*	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Infections and infestations				
Herpes zoster	1 (4.5)	1		
Metabolism and nutrition disorders				
Hyponatraemia	1 (4.5)	1		
Psychiatric disorders				
Insomnia	1 (4.5)	1		
Schizophrenia	1 (4.5)	1		
Nervous system disorders				
Headaches	1 (4.5)	2		
Vascular disorders				
Phlebitis	1 (4.5)	1		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Hiccups	1 (4.5)	1		
Rhinorrhoea	1 (4.5)	1		
Gastrointestinal disorders				
Vomiting	2 (9.1)	2		
Abdominal discomfort	1 (4.5)	1	1 (4.5)	1
Constipation	1 (4.5)	1		
Diarrhoea	1 (4.5)	1	1 (4.5)	1
Dry mouth	1 (4.5)	1		
Nausea	1 (4.5)	1		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Dermatitis contact	2 (9.1)	2		
Eczema	1 (4.5)	1	1 (4.5)	1
Erythema	1 (4.5)	1		
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Tendon pain	1 (4.5)	1		
General disorders and administration site conditions				
Injection site erythema	2 (9.1)	5	1 (4.5)	4
Injection site pain	2 (9.1)	5	1 (4.5)	4
Injection site rash	1 (4.5)	1		
Injection site reaction	1 (4.5)	1		
Injection site swelling	1 (4.5)	4	1 (4.5)	4
Investigations				
Alanine aminotransferase increased	1 (4.5)	1	1 (4.5)	1
Aspartate aminotransferase increased	1 (4.5)	1	1 (4.5)	1
Injury, poisoning and procedural complications				
Wound complication	1 (4.5)	1		

\*MedDRA/J version 16.1

管吻合後の患者以外では必須ではないとされている<sup>6)</sup>。また、SIS/IDSA 腹腔内感染症ガイドラインにおいても、急性胆嚢炎、胆管炎が疑われる患者は抗菌薬治療を受けるべきであるが、嫌気性菌治療は胆管-腸管吻合がない限り行われないとされている<sup>7)</sup>。本試験においても、症例数は少ないものの、急性胆嚢炎および急性胆管炎患者では嫌気性菌は分離されておらず、LVFX 注射剤単独投与でも十分な治療効果が得られたものと考えられた。

急性胆嚢炎および急性胆管炎 6 名の被験者で胆汁中移行を検討した。胆嚢胆汁および胆管胆汁中薬物濃度は概ね LVFX 点滴開始 3 時間後にピークに達し、胆汁中 LVFX 濃度は血漿中 LVFX 濃度の約 2 倍と良好であっ

た。

有害事象発現率は 63.6% (14/22) であり、発現率は先行する LVFX 注射剤および LVFX 経口剤の臨床試験で報告されている範囲内であった。また、本試験で報告された副作用は、いずれも LVFX の副作用として報告された既知の事象であった。

以上の成績から、LVFX 注射剤は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、急性胆嚢炎および急性胆管炎に対して、十分な治療効果が期待でき、安全性に重大な問題はないと判断した。急性胆嚢炎での胆嚢切除術施行例に対する抗菌薬治療の有効性を適切に評価することについては限界があるものの、その後の感染徴候の消失と術後

感染症の有無を考慮することにより一定の評価は可能と考えられた。

本試験では, LVFX 注射剤から LVFX 経口剤への切り替え療法を実施した被験者は2名と少なく, 切り替え療法の有用性を明確にすることはできなかった。各種ガイドライン<sup>2,8,9)</sup>で推奨しているとおり, 経口摂取可能な被験者に対して早期に経口抗菌薬に切り替え外来治療とすることは, 入院期間の短縮, 医療経済性, 患者 QOL の向上の面から医療上意義の高い治療法である。今後, 臨床での LVFX 注射剤から LVFX 経口剤への切り替え療法の有用性に関する検討が必要と考えられた。

#### 謝 辞

本試験の実施に際し, 参加いただいた実施医療機関の先生方に心より深謝いたします (敬称略, 治験実施計画書記載順)。

帝京大学医学部附属病院 (救急科) 池田弘人, 東京女子医科大学病院 (第二外科) 亀岡信悟

利益相反自己申告:

草地信也は, 本試験の医学専門家としての役割を担い, 第一三共株式会社より委嘱料を受けている。

大江慶司, 奥田恭行は第一三共株式会社の社員である。

佐々木淳一, 前谷容, 渡邊学, 田熊清継, 折戸悦朗, 清水潤三は申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編: 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, 2005; 165-72
- 2) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会 編: —TG13 新基準掲載—急性胆管炎・胆嚢炎診

療ガイドライン 2013, 第2版. 医学図書出版, 2013; 43-56

- 3) 抗菌薬臨床評価のガイドライン, 医薬審第743号 (平成10年8月25日)
- 4) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会: 抗微生物薬安全性評価基準. 日化療会誌 2010; 58: 484-93
- 5) 相川直樹, 青木克憲, 山崎元靖: シリーズ・目で見える感染症 (73) 熱傷創感染症. 化療の領域 1999; 15: 671-3
- 6) 竹末芳生: 「成人, 小児における腹腔内感染症の診断と治療: 外科感染症学会とアメリカ感染症学会によるガイドライン 2010」の問題点と日本におけるガイドラインの必要性. 日外感染症会誌 2010; 7: 1-6
- 7) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64
- 8) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 尿路感染症・男性性器感染症ワーキンググループ: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—. 日化療会誌 2016; 64: 1-30
- 9) Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, Bartlett J G, Campbell G D, Dean N C, et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44(Suppl 2): S27-72

## Clinical study on levofloxacin injection for surgical infection

Shinya Kusachi<sup>1)</sup>, Keiji Oe<sup>2)</sup>, Yasuyuki Okuda<sup>2)</sup>,  
Junichi Sasaki<sup>3)</sup>, Iruru Maetani<sup>4)</sup>, Manabu Watanabe<sup>1)</sup>,  
Kiyotsugu Takuma<sup>5)</sup>, Etsuro Orito<sup>6)</sup> and Junzo Shimizu<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Surgery, Toho University Medical Center Ohashi Hospital, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

<sup>3)</sup> Department of Emergency and Critical Care Medicine, Keio University Hospital

<sup>4)</sup> Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Toho University Ohashi Medical Center

<sup>5)</sup> Department of Emergency & Critical Care Center, Kawasaki Municipal Hospital

<sup>6)</sup> Department of Gastroenterology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

<sup>7)</sup> Department of Surgery, Osaka Rosai Hospital

We evaluated the efficacy and safety of levofloxacin (LVFX) injection 500 mg once-daily by intravenous infusion for 3 days to 14 days in patients with the secondary infections of injury, burns, or surgical wounds, acute cholecystitis, or acute cholangitis. The utility of sequential therapies, from LVFX injection to LVFX oral agent, for the treatment of surgical infection was evaluated. Additionally, the drug penetration into gallbladder bile and duct bile after administrating 500 mg of LVFX by injection was determined in patients with biliary tract infections.

**Clinical efficacy:** The clinical efficacy rate at test of cure (primary endpoint) was 90.0% (9/10) in patients with the secondary infections of injury, burns or surgical wounds. All five patients with acute cholecystitis and all three patients with acute cholangitis were evaluated as cured.

**Microbiological efficacy:** The microbiological efficacy rate at test of cure was 90.0% (9/10) in patients with the secondary infections of injury, burns or surgical wounds. Three (out of five) patients with acute cholecystitis and three patients with acute cholangitis were evaluated as demonstrating microbial eradication.

**Pharmacokinetics:** The concentration of LVFX in gallbladder bile and duct bile after administrating LVFX injections was measured in two patients with acute cholecystitis (gallbladder bile) and four patients with acute cholangitis (duct bile). The LVFX concentration in gallbladder bile 3 h after starting infusion in the two patients was 13.9  $\mu\text{g/mL}$  and 24.5  $\mu\text{g/mL}$ , respectively. The gallbladder bile to plasma concentration ratios were 1.78 and 2.16, respectively. The mean value of the LVFX concentration in duct bile 3 h after starting infusion in the four patients was 12.0  $\mu\text{g/mL}$  (range: 9.0  $\mu\text{g/mL}$ –15.6  $\mu\text{g/mL}$ ). The mean value of duct bile to plasma concentration ratio was 1.82 (range: 1.37–2.31).

**Safety:** The incidence rates of adverse events (AEs) and adverse drug reactions (ADRs) were 63.6% (14/22) and 13.6% (3/22), respectively. The severities of all ADRs were mild, and all patients who had any ADRs recovered.

From these results, LVFX injection 500 mg once-daily was shown to be useful for the treatment of the secondary infections of injury, burns, or surgical wounds, acute cholecystitis, and acute cholangitis, and it was demonstrated that there were no significant problems with its safety.