

【原著・臨床】

Levofloxacin 注射剤の腹膜炎患者を対象とした臨床試験

竹末 芳生¹⁾・大江 慶司²⁾・奥田 恭行²⁾・相崎 一雄³⁾
河内 保之⁴⁾・清水 潤三⁵⁾・岡本 好司⁶⁾・三嶋 廣繁⁷⁾

¹⁾ 兵庫医科大学感染制御学*

²⁾ 第一三共株式会社研究開発本部

³⁾ 神奈川県厚生農業協同組合連合会相模原協同病院外科

⁴⁾ 新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院外科

⁵⁾ 独立行政法人労働者健康安全機構大阪労災病院外科

⁶⁾ 北九州市立八幡病院外科

⁷⁾ 愛知医科大学病院感染症科

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

入院加療が必要と判断された腹膜炎または骨盤内炎症性疾患による腹膜炎患者を対象に levofloxacin (LVFX) 注射剤 500 mg 1 日 1 回、3~14 日間点滴静脈内投与の有効性および安全性を検討した。また、腹膜炎患者を対象に LVFX 注射剤 500 mg 投与後の腹腔内滲出液中への薬物移行性について検討した。

臨床効果：治癒判定時の臨床効果（主要評価）は、腹膜炎で 61.5% (8/13)、骨盤内炎症性疾患による腹膜炎で 100.0% (4/4) であった。「無効」と判定された被験者では、膿瘍形成を伴った腹膜炎が含まれており、LVFX 注射剤治療が効果不十分であった原因は、嫌気性菌の影響が強い腹腔内膿瘍の併発によるものと考えられた。

微生物学的効果：投与終了時の微生物学的効果は、腹膜炎で 50.0% (4/8)、骨盤内炎症性疾患による腹膜炎で 75.0% (3/4) であった。

薬物動態：LVFX 注射剤点滴開始後の腹腔内滲出液中 LVFX 濃度は、点滴開始 7~9 時間後にピーク値を示し、平均値（範囲）は 12.9 (5.7~18.5) $\mu\text{g/g}$ であった。血漿中 LVFX 濃度に対する腹腔内滲出液中 LVFX 濃度の比の平均値（範囲）は 1.95 (1.35~2.30) であった。

安全性：有害事象発現率および副作用発現率は、71.4% (15/21) および 28.6% (6/21) であった。2 名以上に発現した副作用は注射部位紅斑のみであり、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、腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む）に対して、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。なお、膿瘍形成を伴う腹膜炎など、嫌気性菌が病態に重大な影響を与える場合には、抗嫌気性菌薬との併用の必要性が示唆された。

Key words: levofloxacin, peritonitis, pelvic inflammatory disease

腹膜炎の原因菌としては、主に *Bacteroides fragilis* をはじめとする嫌気性グラム陰性桿菌および嫌気性グラム陽性球菌、*Escherichia coli*、*Enterococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Klebsiella* 属の分離頻度が高いといわれている¹⁾。そのため、腹腔内感染症治療の抗菌薬選択においては、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌を広くカバーする薬剤が選択される。近年、*Bacteroides fragilis* グループにおける clindamycin やセファマイシン系薬への耐性化により、腹腔内感染症における抗菌薬の選択の幅が狭くなってきている。2009 年に発表された米国外

科感染症学会 (Surgical Infection Society : SIS) と米国感染症学会 (Infectious Disease Society of America : IDSA) 共同の腹腔内感染症治療に関するガイドライン²⁾では、市中発症の軽症から中等症の腹腔内感染症 (胆道以外) に対して単剤治療で推奨されている注射用抗菌薬 5 剤 (cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin, tigecycline, ticarcillin/clavulanate) は、いずれも日本では認可されていない。一方、併用治療では *Bacteroides fragilis* グループに良好な抗菌活性を示す metronidazole (MNZ) 注射剤とキノロン系薬またはセフェム系薬による治

*兵庫県西宮市武庫川町 1-1

療が推奨されているものの、これまで日本では MNZ 静注製剤が承認されていなかった（2014 年 7 月に製造販売承認取得）。

Levofloxacin (LVFX) は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に優れた抗菌力を有し、広く臨床治療に使用されている薬剤である。日本においても LVFX 注射剤と MNZ との併用治療が腹腔内感染症の治療における選択肢の一つとなれば、カルバペネム系薬や TAZ/PIPC と相互補完可能な選択薬となり、治療薬の偏りによる耐性菌出現防止に寄与しえると考えた。

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」³⁾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、腹膜炎および骨盤内炎症性疾患 (pelvic inflammatory disease : PID) による腹膜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。注射用キノロン系薬の腹腔内感染症を対象とした臨床試験を行う場合、嫌気性菌、特に *Bacteroides fragilis* グループの関与を考えれば、抗嫌気性菌薬を併用する必要がある。そのため、本試験においては、嫌気性菌が病態に重大な影響を与えることが予想される下部消化管穿孔性の腹腔内感染症患者などを除外することで LVFX 注射剤単独投与の腹腔内感染症に対する有用性を検討することとした。

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 10 月にかけて全国 15 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、腹膜炎または PID による腹膜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（または代諾者）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-121861）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。入院加療が必要と判断され、炎症所見、腹部所見、画像などにより臨床的に腹腔内感染の証拠があり、手術または感染部位の経皮的ドレナージが計画または 24 時間以内に実施された患者で、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。なお、PID 患者では、治療にドレナージ不要と判断され、実施されない場合も選択可とした。

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、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。また、嫌気性菌が病態に重大な影響を与えることが予想される腹膜炎（下部消化管穿孔性の腹膜炎、ドレナージが適切になされていない腹膜炎など）も対象から除外した。

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。投与期間は 3~14 日間とした。少なくとも LVFX 注射剤を 3 日間投与し、効果が認められない場合や嫌気性菌の病態への影響が強く示唆される場合には、速やかに投与を中止し、適切な抗菌薬に切り替えた。

3. 併用禁止薬

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（マクロライド少量投与は除く）、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剤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。

4. 検査・観察項目および実施時期

1) 患者背景

試験薬投与開始前に年齢、性別、体重、感染症診断名、現病歴、合併症について調査した。

2) 臨床症状・所見

試験薬投与開始前、投与開始 3 日後、投与終了/中止時、治療判定時（投与終了/中止 7~14 日後）に体温、腹部所見（自発痛、圧痛、腹膜刺激症状）、感染部位からの滲出液・排泄の性状および量、炎症所見（白血球数、CRP）について、問診または検査により確認した。

3) 画像検査

腹腔内の炎症所見を確認するため、試験薬投与開始前に画像検査を実施した。炎症所見が認められた場合は、投与終了/中止時、治療判定時にも実施した。画像検査の種類としては、単純 X 線検査、超音波検査、CT 検査、MRI 検査などとし、試験期間中は同一の検査法を用いて評価した。

4) 微生物学的検査

試験薬投与開始前、投与開始 3 日後、投与終了/中止時、治療判定時に微生物学的検査のための検体（術中採取液、膿瘍腔穿刺液、腹腔ドレナージ液、ダグラス窩穿刺液、消化管外漏排泄液など）を採取した。検体は速やかにチョコレート平板培地およびアネロコロンビア寒天培地に塗付した後、株式会社 LSI メディエンスへ送付し、細菌の培養、分離、同定、菌数測定を行った。原因菌および投与後出現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。基質拡張型 β -lactamase (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生の有無については, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* および *Proteus mirabilis* は CLSI に準拠した方法で, *Enterobacter species*, *Citrobacter species*, *Serratia species* および *Pseudomonas aeruginosa* は Jeong ら⁴⁾の方法に従い確認した。

5) 臨床検査

試験薬投与開始前, 投与開始 3 日後, 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(総ビリルビン, AST, ALT, ALP, γ -GT, LDH, CPK, BUN, 血清クレアチニン, Na, K, Cl, 血糖)を実施した。

6) 薬物動態測定

薬物動態測定用の試料(血液または腹腔内滲出液)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。検体採取は試験薬投与 2 日目以降とし, 血漿と腹腔内滲出液はできる限り同一時刻に採取した。検体採取時期は以下のとおりとした。

【採取時期】

血液 (3~4 ポイント): 試験薬点滴終了時, 点滴開始 3~5 時間後 (可能であれば採取), 点滴開始 7~9 時間後, 点滴開始 17~24 時間後(次の試験薬点滴開始前まで)

腹腔内滲出液 (4 ポイント): 試験薬点滴終了時, 点滴開始 3~5 時間後, 点滴開始 7~9 時間後, 点滴開始 17~24 時間後 (次の試験薬点滴開始前まで)

採取した静脈血は血漿に分離し, 腹腔内滲出液はそのまま -20°C 以下で凍結保存した。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, 腹腔内滲出液中 LVFX 濃度を liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) 法でそれぞれ測定した。

7) 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」⁵⁾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」, 「改善」, 「無効」, 「判定不能」で判定した。

①治癒: 以下の 2 項目をすべて満たす場合

- ・評価判定時に腋窩体温 37.0°C 以下 (深部体温 37.5°C

以下)であり, かつ白血球数または CRP 値の改善を認めた場合

- ・腹部所見が消失し, かつ膿性排液を認めない, または画像上の異常が消失した場合

②改善: 以下の 2 項目をすべて満たす場合

- ・評価判定時に解熱傾向を認め, 白血球数または CRP 値の改善を認めた場合
- ・腹部所見が軽快し, かつ滲出液・排液の性状および量が改善, または画像上の異常が軽減した場合

③無効: 以下のいずれかの項目に該当する場合

- ・「治癒」または「改善」の判定基準を満たさない場合
- ・試験薬投与後に手術部位感染を起こした場合
- ・試験薬投与中に新たに計画されていない手術, 穿刺ドレナージ等が実施された場合
- ・試験薬投与中または投与終了/中止後に他の抗菌薬が投与された場合

④判定不能: 症状・所見または画像所見の情報が欠如している場合

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」, 「菌交代症」(試験薬投与後の出現菌による炎症所見を伴う場合), 「菌交代現象」(試験薬投与後の出現菌による炎症所見を伴わない場合), 「推定消失」, 「存続」, 「推定存続」, 「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」, 「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して取り扱った。

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, 試験投与開始前に微生物学的検査が実施され, 原因菌が同定されている被験者を評価対象とした。薬物動態解析は, 検体採取前の試験薬投与が規

Table 1. Subject characteristics (1)

Characteristics		Peritonitis	Peritonitis associated with PID	Total
Number of subjects evaluated		<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 19
Gender	Male	12 (80.0)	0 (0.0)	12 (63.2)
	Female	3 (20.0)	4 (100.0)	7 (36.8)
Age (yr)	20-39	3 (20.0)	1 (25.0)	4 (21.1)
	40-59	4 (26.7)	2 (50.0)	6 (31.6)
	≥60	8 (53.3)	1 (25.0)	9 (47.4)
	Mean ± SD	54.6 ± 18.4	49.3 ± 11.4	53.5 ± 17.0
	Median	61.0	47.0	59.0
	[Min.-Max.]	[22-76]	[38-65]	[22-76]
Body weight (kg)	<40	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	40-59	9 (60.0)	4 (100.0)	13 (68.4)
	60-79	4 (26.7)	0 (0.0)	4 (21.1)
	≥80	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	Mean ± SD	56.6 ± 10.2	49.1 ± 3.4	55.0 ± 9.6
	Median	57.2	49.3	53.6
[Min.-Max.]	[38.5-80.0]	[44.8-53.1]	[38.5-80.0]	
Ccr (mL/min)	<50.0	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	50.0-79.9	6 (40.0)	3 (75.0)	9 (47.4)
	≥80.0	8 (53.3)	1 (25.0)	9 (47.4)
	Mean ± SD	86.9 ± 37.2	75.2 ± 6.4	84.4 ± 33.3
	Median	82.3	75.4	79.5
	[Min.-Max.]	[37.5-144.2]	[68.4-81.7]	[37.5-144.2]
Previous antimicrobials treatment	No	8 (53.3)	2 (50.0)	10 (52.6)
	Yes	7 (46.7)	2 (50.0)	9 (47.4)
Diagnosis	Acute appendicitis (gangrenous/phlegmonous)	8 (53.3)	—	8 (42.1)
	Suture leakage	4 (26.7)	—	4 (21.1)
	Post-operative pancreatic fistula infection	2 (13.3)	—	2 (10.5)
	Post-operative bile leakage infection	1 (6.7)	—	1 (5.3)
Drainage	Operative	8 (53.3)	0 (0.0)	8 (42.1)
	Non-operative	7 (46.7)	0 (0.0)	7 (36.8)
	None	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (21.1)
Causative organism	No	5 (33.3)	0 (0.0)	5 (26.3)
	Yes	10 (66.7)	4 (100.0)	14 (73.7)

(): %, PID: Pelvic inflammatory disease, Ccr: Creatinine clearance (Ccr was estimated using the Cockcroft-Gault formula.)

定どおり終了し、血漿または腹腔内滲出液中 LVFX 濃度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、試験薬が 1 回も投与されていない被験者、あるいは試験薬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の解析を行った。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 21 名であり、内訳は腹膜炎が 17 名、PID による腹膜炎が 4 名であった。安全性解析対象集団は、すべての被験者に試験薬が投与されたため 21 名であった。主たる有効性解析対象集団は、腹膜炎 2 名 (投与期間不足 1 名、除外基準違反 1 名) を除いた 19 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 5 名 (すべて腹膜炎患者) を除いた 14 名であった。薬物動態解析対象集団は、試験薬が適切に投与され、血液または腹腔内滲出液中 LVFX 濃度が利用可能な 4 名 (すべて腹膜炎患者) であった。

Table 2. Subject characteristics (2)

Characteristics		Peritonitis	Peritonitis associated with PID	Total
Number of subjects evaluated		<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 19
Body temperature (°C)	< 37.0	3 (20.0)	2 (50.0)	5 (26.3)
	37.0–37.4	9 (60.0)	1 (25.0)	10 (52.6)
	37.5–37.9	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (5.3)
	≥ 38.0	2 (13.3)	1 (25.0)	3 (15.8)
	Mean ± SD	37.2 ± 0.7	37.2 ± 1.0	37.2 ± 0.7
	Median [Min. –Max.]	37.2 [36.0–38.9]	37.0 [36.3–38.5]	37.2 [36.0–38.9]
WBC (/mm ³)	< 10,000	2 (13.3)	3 (75.0)	5 (26.3)
	10,000–19,999	10 (66.7)	1 (25.0)	11 (57.9)
	≥ 20,000	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (15.8)
	Mean ± SD	14,572.0 ± 5,187.2	7,602.5 ± 2,984.1	13,104.7 ± 5,561.8
	Median	13,010.0	8,350.0	12,300.0
	[Min. –Max.]	[8,460–25,200]	[3,400–10,310]	[3,400–25,200]
CRP (mg/mL)	< 10.0	9 (60.0)	3 (75.0)	12 (63.2)
	10.0–19.9	4 (26.7)	1 (25.0)	5 (26.3)
	≥ 20.0	2 (13.3)	0 (0.0)	2 (10.5)
	Mean ± SD	8.38 ± 7.29	8.25 ± 1.94	8.35 ± 6.48
	Median	8.60	8.47	8.60
	[Min. –Max.]	[0.07–21.3]	[6.04–10.0]	[0.07–21.3]
Abdominal pain	Severe	6 (40.0)	3 (75.0)	9 (47.4)
	Mild	5 (33.3)	1 (25.0)	6 (31.6)
	None	4 (26.7)	0 (0.0)	4 (21.1)
Abdominal tenderness	Severe	5 (33.3)	4 (100.0)	9 (47.4)
	Mild	6 (40.0)	0 (0.0)	6 (31.6)
	None	4 (26.7)	0 (0.0)	4 (21.1)
Peritoneal irritation symptoms	Severe	2 (13.3)	3 (75.0)	5 (26.3)
	Mild	7 (46.7)	1 (25.0)	8 (42.1)
	None	6 (40.0)	0 (0.0)	6 (31.6)

(): %, PID: Pelvic inflammatory disease

2. 患者背景

主たる有効性解析対象集団 19 名の患者背景を Tables 1, 2 に示した。腹膜炎では、性別は男性が 80.0% (12/15) と多く、年齢 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は 54.6 ± 18.4 歳, 60 歳以上の割合が 53.3% (8/15) と約半数であった。PID による腹膜炎では、年齢は 49.3 ± 11.4 歳, 60 歳未満が 75.0% (3/4) であった。腹膜炎の原因疾患は、急性虫垂炎 (壊疽性虫垂炎/蜂窩織炎性虫垂炎) 8 名, 縫合不全 4 名, 術後の臍液瘻感染 2 名, 術後の胆汁漏感染 1 名であった。試験薬投与開始前の手術ありの被験者は、腹膜炎で 53.3% (8/15), PID による腹膜炎で 0.0% (0/4), 試験薬投与開始前のドレーン留置ありの被験者は、腹膜炎で 46.7% (7/15), PID による腹膜炎で 0.0% (0/4) であった。

試験薬投与開始前の体温が 37.0°C 以上の被験者は、腹膜炎で 80.0% (12/15), PID による腹膜炎で 50.0% (2/4), 試験薬投与開始前の白血球数が 10,000/mm³ 以上の被験者は、腹膜炎で 86.7% (13/15), PID による腹膜炎で 25.0% (1/4) であった。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、腹膜炎で 46.7% (7/15), PID によ

る腹膜炎で 50.0% (2/4) であった。原因菌の分離頻度は、腹膜炎で 66.7% (10/15), PID による腹膜炎で 100.0% (4/4) であった。

単数菌感染例は 3 例 (腹膜炎 2 例, PID による腹膜炎 1 例) で、分離された原因菌は *K. pneumoniae* 1 例 (腹膜炎), *Parvoimonas micra* 1 例 (腹膜炎), *E. coli* 1 例 (PID による腹膜炎) であった。複数菌感染例は 11 例 (腹膜炎 8 例, PID による腹膜炎 3 例) で、2 菌種が 4 名, 3 菌種が 4 名, 4 菌種が 2 名, 5 菌種が 1 名であった (Table 3)。複数菌感染例は、好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染がほとんどであった。

分離された原因菌は 36 株であった (Table 4)。腹膜炎患者 10 名から分離された主な原因菌は、*Bacteroides* 属が 7 株, *P. micra* が 6 株, *Klebsiella* 属が 4 株, *E. coli* が 3 株であった。PID による腹膜炎患者 4 名から分離された原因菌は、*E. coli* が 4 株, *Enterococcus faecalis*, *K. pneumoniae*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Finexgoldia magna* が各 1 株であった。腹膜炎および PID による腹膜炎患者から分離された *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* はすべて ESBL 非産生菌で

Table 3. Baseline causative organisms identified

Causative organisms	Peritonitis	Peritonitis associated with PID	Total
Number of subjects evaluated	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 19
Monomicrobial infection	2 (13.3)	1 (25.0)	3 (15.8)
Gram-negative bacteria			
<i>Escherichia coli</i>	—	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	—	1
Anaerobic bacteria			
<i>Parvimonas micra</i>	1	—	1
Polymicrobial infection	8 (53.3)	3 (75.0)	11 (57.9)
Two organisms	2	2	4
Three organisms	4	—	4
Four organisms	1	1	2
Five organisms	1	—	1
Pathogens were unknown	5 (33.3)	0 (0.0)	5 (26.3)

(): %, PID: Pelvic inflammatory disease

Table 4. Distribution of causative organisms

Causative organisms	Peritonitis	Peritonitis associated with PID	Total
Gram-positive bacteria	1	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	1	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1	—	1
Gram-negative bacteria	10	5	15
<i>Escherichia coli</i>	3	4	7
<i>Citrobacter freundii</i>	1	—	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	—	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	—	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1	—	1
Anaerobic bacteria	16	3	19
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	—	1	1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	—	1
<i>Fingoldia magna</i>	—	1	1
<i>Parvimonas micra</i>	6	—	6
<i>Veillonella</i> sp.	—	1	1
<i>Bacteroides</i> sp.	1	—	1
<i>Bacteroides caccae</i>	1	—	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	—	2
<i>Bacteroides ovatus</i>	1	—	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1	—	1
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	1	—	1
<i>Prevotella buccae</i>	1	—	1
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	1	—	1
Total	27	9	36

PID: Pelvic inflammatory disease

あった。

3. 試験薬の投与期間

主たる有効性解析対象集団での試験薬投与率は100.0%であった。投与期間は、腹膜炎で 5.4 ± 3.2 日間(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)であり、PIDによる腹膜炎の投与期間は、 8.8 ± 2.5 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、腹膜炎

で61.5%(8/13)(95%信頼区間35.1~88.0%)、PIDによる腹膜炎で100.0%(4/4)(95%信頼区間100.0%)であった。「無効」と判定された腹膜炎の原因疾患は、急性虫垂炎(壊疽性虫垂炎/蜂窩織炎性虫垂炎)2名、縫合不全2名、術後の臍液瘻感染1名であった。

投与終了時の臨床効果は、腹膜炎で69.2%(9/13)、PIDによる腹膜炎で100.0%(4/4)であった。「無効」と判定された腹膜炎の原因疾患は、縫合不全2名、急性虫垂炎

Table 5. Clinical response

Visit	Diagnosis	n	Clinical response				Efficacy rate* (%) (95% CI)
			Cured	Improved	Failed	Unknown	
EOT	Peritonitis	15	2	7	4	2	69.2 (44.1, 94.3)
	Acute appendicitis (gangrenous/phlegmonous)	8	1	5	1	1	6/7
	Suture leakage	4	0	2	2	0	2/4
	Post-operative pancreatic fistula infection	2	1	0	1	0	1/2
	Post-operative bile leakage infection	1	0	0	0	1	—
	Peritonitis associated with PID	4	3	1	0	0	100.0 (100.0, 100.0)
	All patients	19	5	8	4	2	76.5 (56.3, 96.6)
TOC	Peritonitis	15	6	2	5	2	61.5 (35.1, 88.0)
	Acute appendicitis (gangrenous/phlegmonous)	8	4	1	2	1	5/7
	Suture leakage	4	1	1	2	0	2/4
	Post-operative pancreatic fistula infection	2	1	0	1	0	1/2
	Post-operative bile leakage infection	1	0	0	0	1	—
	Peritonitis associated with PID	4	4	0	0	0	100.0 (100.0, 100.0)
	All patients	19	10	2	5	2	70.6 (48.9, 92.2)

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

PID: Pelvic inflammatory disease; EOT: End of treatment; TOC: Test of cure

Table 6. Clinical response according to causative organism at test of cure

Diagnosis	Peritonitis	Peritonitis associated with PID	Total
Causative organisms	Efficacy rate*	Efficacy rate*	Efficacy rate*
Gram-positive bacteria	1/1	1/1	2/2
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	1/1	1/1
<i>Enterococcus faecium</i>	1/1	—	1/1
Gram-negative bacteria	4/7 (57.1)	5/5 (100.0)	9/12 (75.0)
<i>Escherichia coli</i>	2/3	4/4	6/7 (85.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0/1	1/1	1/2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1/1	—	1/1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0/1	—	0/1
<i>Proteus vulgaris</i>	1/1	—	1/1
Anaerobic bacteria	5/14 (35.7)	3/3	8/17 (47.1)
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	—	1/1	1/1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1/1	—	1/1
<i>Fingoldia magna</i>	—	1/1	1/1
<i>Parvimonas micra</i>	1/5	—	1/5
<i>Veillonella</i> sp.	—	1/1	1/1
<i>Bacteroides caccae</i>	0/1	—	0/1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1/2	—	1/2
<i>Bacteroides ovatus</i>	0/1	—	0/1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1/1	—	1/1
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	0/1	—	0/1
<i>Prevotella buccae</i>	0/1	—	0/1
<i>Porphyromonas endodontalis</i>	1/1	—	1/1

*Efficacy rate = ("Cured" + "Improved") / ("Cured" + "Improved" + "Failed") × 100

(): %, PID: Pelvic inflammatory disease

(壊疽性虫垂炎) 1名, 術後の腓液瘻感染1名であった (Table 5)。

治癒判定時の臨床効果を原因菌別に集計した結果を Table 6 に示した。腹膜炎患者で *E. coli* が検出された被験者では3名中2名で「有効」であったが, *Bacteroides*

属 (*Bacteroides caccae*, *B. fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ureolyticus* の合計) が検出された被験者での有効率は33.3% (2/6) であった。また, *P. micra* が検出された被験者での有効率は20.0% (1/5) であった。

Table 7. Microbiological response at end of treatment

Diagnosis	n	Microbiological response					Eradication rate* (%) (95% CI)
		Eradication	Microbial substitution	Replacement bacterium	Persistence	Unknown	
Peritonitis	10	4	0	2	2	2	50.0 (15.4, 84.6)
Peritonitis associated with PID	4	2	1	0	1	0	75.0 (32.6, 100.0)
All patients	14	6	1	2	3	2	58.3 (30.4, 86.2)

*Eradication rate = ("Eradication" + "Microbial substitution") / (n - "Unknown") × 100

PID: Pelvic inflammatory disease

Table 8. Microbiological response by MIC at end of treatment

Causative organisms	LVFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)													Total	
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		N.D.
Gram-positive bacteria															
<i>Enterococcus faecalis</i>				1/1											1/1
<i>Enterococcus faecium</i>								0/1							0/1
Gram-negative bacteria															
<i>Escherichia coli</i>	3/3			1/1			2/2								6/6
<i>Citrobacter freundii</i>		1/1													1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/2														2/2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1/1														1/1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1														1/1
<i>Proteus vulgaris</i>	0/1														0/1
Anaerobic bacteria															
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>							1/1								1/1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>				1/1											1/1
<i>Fingoldia magna</i>											0/1				0/1
<i>Parvimonas micra</i>			2/2	2/2	1/1										5/5
<i>Veillonella</i> sp.							1/1								1/1
<i>Bacteroides</i> sp.							1/1								1/1
<i>Bacteroides caccae</i>											1/1				1/1
<i>Bacteroides fragilis</i>							1/1								1/1
<i>Bacteroides ovatus</i>										0/1					0/1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>							1/1								1/1
<i>Bacteroides ureolyticus</i>												1/1			1/1
<i>Prevotella buccae</i>					1/1										1/1
<i>Porphyromonas endodontalis</i>														1/1	1/1
Total	7/8	1/1	2/2	5/5	2/2		4/4	3/4		0/1	1/2		1/1	1/1	27/31

N.D.: Not done

5. 微生物学的効果

1) 被験者別の微生物学的効果

投与終了時の微生物学的効果は、腹膜炎で 50.0% (4/8)、PID による腹膜炎で 75.0% (3/4) であった。『存続』と判定された被験者は、腹膜炎の 2 名、PID による腹膜炎の 1 名、『菌交代症』と判定された被験者は、腹膜炎の 2 名であった (Table 7)。

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 31 株に対する LVFX の MIC 別微生物学的効果を Table 8 に示した。投与終了時に 31 株中 27 株の原因菌が消失した。投与終了時に存続した原因菌は 4 株あり、その内訳は *Enterococcus faecium* が 1 株 (LVFX の MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ 、以下同様)、*Proteus vulgaris* が 1 株 ($\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$)、*F.*

magna が 1 株 (64 $\mu\text{g/mL}$)、*B. ovatus* が 1 株 (32 $\mu\text{g/mL}$) であった。

6. 薬物動態

薬物動態解析対象集団を対象に試験薬点滴開始後の時間に対する血漿中 LVFX 濃度および腹腔内滲出液中 LVFX 濃度の推移を Fig. 1 に示した。血漿中 LVFX 濃度推移は腹膜炎患者 4 名、腹腔内滲出液中 LVFX 濃度推移は腹膜炎患者 3 名を対象とした。血漿中 LVFX 濃度は点滴終了時にピーク値を示したが、腹腔内滲出液中 LVFX 濃度は、概ね点滴開始 7~9 時間後にピーク値を示した。

点滴開始 7~9 時間後の血漿中 LVFX 濃度の平均値 (範囲) は 6.5 (4.2~8.4) $\mu\text{g/mL}$ 、腹腔内滲出液中 LVFX 濃度の平均値 (範囲) は 12.9 (5.7~18.5) $\mu\text{g/g}$ であり、血漿中 LVFX 濃度に対する腹腔内滲出液中 LVFX 濃度

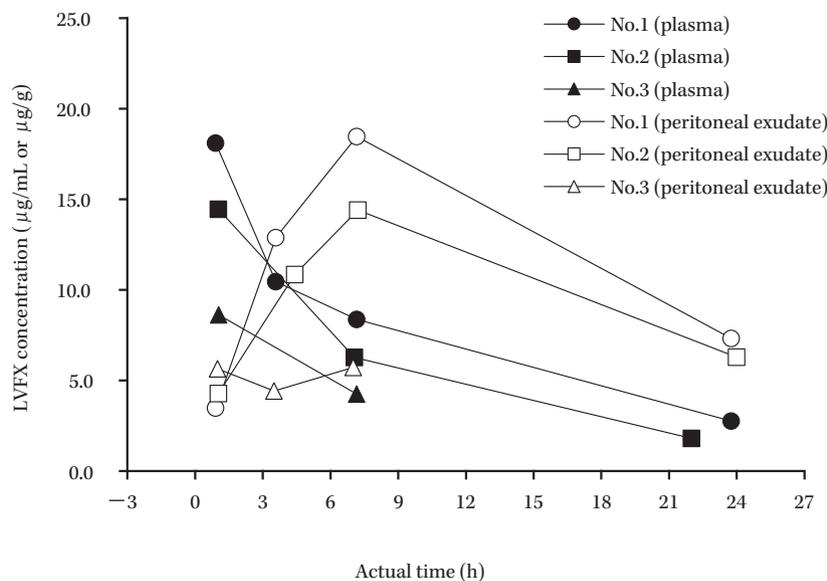


Fig. 1. Concentration of LVFX in plasma and peritoneal exudate (LVFX injection 500 mg/60 min infusion).

Table 9. Concentration of LVFX in plasma and peritoneal exudate

Sampling		LVFX concentration		Penetration ratio*
		Plasma (µg/mL)	Peritoneal exudate (µg/g)	
End of infusion	<i>n</i>	4	3	3
	Mean ± SD	14.94 ± 4.60	4.46 ± 1.10	0.38 ± 0.25
	Median	16.27	4.27	0.30
	Min, Max	8.62, 18.59	3.48, 5.64	0.19, 0.66
3-5 h after starting infusion	<i>n</i>	1	3	1
	Mean ± SD	10.45	9.38 ± 4.42	1.23
	Median	10.45	10.84	1.23
	Min, Max	10.45, 10.45	4.41, 12.88	1.23, 1.23
7-9 h after starting infusion	<i>n</i>	4	3	3
	Mean ± SD	6.49 ± 1.73	12.86 ± 6.51	1.95 ± 0.52
	Median	6.68	14.40	2.21
	Min, Max	4.24, 8.36	5.72, 18.46	1.35, 2.30
17-24 h after starting infusion	<i>n</i>	3	2	2
	Mean ± SD	1.83 ± 0.91	6.80 ± 0.74	3.08 ± 0.57
	Median	1.81	6.80	3.08
	Min, Max	0.93, 2.75	6.28, 7.32	2.67, 3.48

* Penetration ratio = Peritoneal exudate concentration/plasma concentration

PID: Pelvic inflammatory disease

の比の平均値（範囲）は 1.95（1.35～2.30）であった（Table 9）。

7. 安全性評価

安全性解析対象集団 21 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 10 に示した。

有害事象発現率は 71.4%（15/21）で、2 名以上に発現した有害事象は、注射部位紅斑、貧血、便秘、嘔吐、接触性皮膚炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加であった。副作用発現率は

28.6%（6/21）で、2 名以上に発現した副作用は、注射部位紅斑のみであった。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。

III. 考 察

SIS/IDSA の腹腔内感染症治療に関するガイドラインにおいて、市中発症の軽症から中等症の腹腔内感染症の治療薬としてキノロン系薬(ciprofloxacin, levofloxacin)またはセフェム系薬(cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime)と MNZ との併用投与が推奨薬の一つとされている²⁾。これまで日本では MNZ 静注製剤が承認

Table 10. Adverse event and adverse drug reaction incidences

	Adverse event		Adverse drug reaction	
Patients evaluated for safety	21		21	
Patients with adverse event/drug reaction (%)	15 (71.4)		6 (28.6)	
Events	54		16	
System organ class and Preferred term *	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Neoplasms benign, malignant and unspecified				
Malignant ascites	1 (4.8)	1		
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	2 (9.5)	2		
Metabolism and nutrition disorders				
Hypokalaemia	1 (4.8)	1		
Psychiatric disorders				
Auditory hallucination	1 (4.8)	1		
Insomnia	1 (4.8)	1		
Nervous system disorders				
Headaches	1 (4.8)	1		
Cardiac disorders				
Atrial fibrillation	1 (4.8)	1		
Vascular disorders				
Phlebitis	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Gastrointestinal disorders				
Constipation	2 (9.5)	2		
Vomiting	2 (9.5)	3	1 (4.8)	1
Abdominal discomfort	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Abdominal pain upper	1 (4.8)	1		
Diarrhoea	1 (4.8)	1		
Intestinal obstruction	1 (4.8)	1		
Stomatitis	1 (4.8)	1		
Hepatobiliary disorders				
Cholangitis	1 (4.8)	1		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Dermatitis contact	2 (9.5)	2		
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Back pain	1 (4.8)	1		
Fistula	1 (4.8)	1		
Musculoskeletal pain	1 (4.8)	1		
Reproductive system and breast disorders				
Benign prostatic hyperplasia	1 (4.8)	1		
Vulvovaginal pain	1 (4.8)	1		
General disorders and administration site conditions				
Injection site erythema	3 (14.3)	4	3 (14.3)	4
Injection site pruritus	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Malaise	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Injection site swelling	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Implant site pain	1 (4.8)	1		
Investigations				
Alanine aminotransferase increased	2 (9.5)	2	1 (4.8)	1
Aspartate aminotransferase increased	2 (9.5)	2	1 (4.8)	1
Blood alkaline phosphatase increased	2 (9.5)	2	1 (4.8)	1
Blood creatine phosphokinase increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Blood glucose decreased	1 (4.8)	1		
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (4.8)	1		
Blood potassium increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Blood pressure decreased	1 (4.8)	1		
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Platelet count decreased	1 (4.8)	1		
Platelet count increased	1 (4.8)	1		
Injury, poisoning and procedural complications				
Fall	1 (4.8)	1		
Vascular pseudoaneurysm	1 (4.8)	2		
Contusion	1 (4.8)	1		
Wound complication	1 (4.8)	1		

*MedDRA/J version 16.1

されていなかったことから、高リスクまたは重症の腹腔内感染症の推奨薬であるカルバペネム系薬やタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) を比較的軽症の腹腔内感染症にも選択せざるをえなかった現状がある。近年、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) の増加が欧米を中心に報告され社会問題となってきた⁶⁾、カルバペネム系薬の適正使用を推進する必要がある。また、偏った抗菌薬使用は耐性菌増加のリスク増大を招くため、 β -ラクタム系薬とは異なった作用機序、耐性機序を示すキノロン系薬を外科領域感染症の治療の選択肢に加えることは、抗菌薬全体の耐性化抑制に寄与するものと考えられる。

腹膜炎の原因菌としては嫌気性菌、特に *B. fragilis* グループの関与が高い。本試験では LVFX 注射剤単独投与の有用性を確認することを目的としたため、除外基準に嫌気性菌が病態に重大な影響を与える患者を設定し、LVFX 注射剤を3日間投与後に適切な抗菌薬に治療を変更するかどうか検討することを必須条件として実施した。

本試験には、腹膜炎 (壊疽性虫垂炎による限局性の腹膜炎、縫合不全による腹腔内膿瘍、術後の腹腔内感染症など) および PID による腹膜炎の被験者 21 名が登録された。原因菌が判明した 14 名中 11 名が複数菌感染であり、単数菌感染は 3 名と少なかった。腹膜炎患者 10 名から分離された主な原因菌は、*Bacteroides* 属が 7 株、*P. mirabilis* が 6 株、*Klebsiella* 属が 4 株、*E. coli* が 3 株であった。一方、PID による腹膜炎患者 4 名から分離された原因菌は、*E. coli* が 4 株、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*P. asaccharolyticus*、*F. magna* がそれぞれ 1 株であった。LVFX の 31 株に対する MIC は、グラム陰性菌では $\leq 0.06 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ と比較的良好であったが、嫌気性菌では $0.25 \sim >128 \mu\text{g/mL}$ であり、特に LVFX の *Bacteroides* 属に対する MIC は $4 \sim >128 \mu\text{g/mL}$ と他の嫌気性菌に比べて高かった。LVFX は腹膜炎の原因菌のうち、*Bacteroides* 属を除く嫌気性菌および好気性菌に対しては十分な抗菌活性を有すると考えられた。

LVFX 注射剤での治療期間は、腹膜炎で 5.4 ± 3.2 日間 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、PID による腹膜炎で 8.8 ± 2.5 日間であった。腹膜炎患者ではドレナージや手術などの外科的処置が併用されていたが、PID による腹膜炎患者 4 名では、特に外科的処置は行われず抗菌薬投与による保存的治療であったため、治験薬投与期間が腹膜炎患者に比べて長い傾向であった。

治癒判定時の臨床効果は、腹膜炎で 61.5% (8/13)、PID による腹膜炎で 100.0% (4/4) であった。原因菌別の治癒判定時の臨床効果は、腹膜炎および PID による腹膜炎患者全体で最も多かった原因菌である *E. coli* では 85.7% (6/7)、*Bacteroides* 属 (*B. caccae*、*B. fragilis*、*B. ovatus*、*B. thetaiotaomicron*、*B. ureolyticus* の合計) では 33.3% (2/6)

と *Bacteroides* 属が関与する腹膜炎での有効率が低かった。臨床効果が「無効」と判定された被験者では、膿瘍形成を伴った腹膜炎が含まれ、その原因菌として *Bacteroides* 属が分離される場合があった。一方、臨床効果が「有効」と判定された被験者では、膿瘍形成を伴った腹膜炎や *Bacteroides* 属の関与は認められなかったことから、LVFX 注射剤治療に効果が不十分であった原因の一つとして、腹腔内膿瘍の併発の可能性が考えられた。なお、登録された PID による腹膜炎の被験者は 4 名と少なかったが、原因菌には *Bacteroides* 属は検出されず、病態に嫌気性菌の関与が低かったと考えられ、LVFX 注射剤単独治療であっても 4 名全員が有効であった。

草地ら⁷⁾は、術後感染症治療に対する注射用キノロン系薬の有効性と安全性について、カルバペネム系薬との多施設共同無作為比較試験の成績を報告している。腹腔内膿瘍を含む腹膜炎では、CPFX 群 80.0% (20/25)、meropenem (MEPM) 群 82.6% (19/23) であり統計学的に非劣性は証明できなかったものの、*Bacteroides* 属に対する抗菌力が乏しい CPFX 単独投与が MEPM とほぼ同等の成績であった。その理由としては、上部消化管手術の割合が高かったこと、すでにドレナージができていた膿瘍では嫌気性菌が分離されていても感染症の原因菌とはなっていない可能性を指摘している。本試験では、上部消化管手術の術後腹腔内感染症の患者は登録されず、術後の腹腔内感染症、壊疽性虫垂炎の限局性の腹膜炎、腹腔内膿瘍など比較的嫌気性菌が病態に影響を与える腹膜炎患者が登録されており、LVFX 注射剤単独治療では効果不十分であったものと考えられた。

腹膜炎患者 3 名の被験者で LVFX 注射剤点滴開始後の腹腔内滲出液中移行を検討した。腹腔内滲出液中 LVFX 濃度は、概ね LVFX 注射剤点滴開始 7~9 時間後にピーク値を示し、腹腔内滲出液中 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 71.4% (15/21) であり、発現率は先行する LVFX 注射剤の臨床試験で報告されている範囲内であった。また、本治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 注射剤単独治療は、腹膜炎 (PID による腹膜炎を含む) に対して、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。なお、膿瘍形成を伴う腹膜炎などの嫌気性菌 (特に *Bacteroides* 属) が病態に重大な影響を与える場合は、抗嫌気性菌薬との併用治療の必要性が示唆された。

国内外の診療ガイドラインにおいて、腹腔内感染症の治療として注射用キノロン系薬は MNZ 静注製剤との併用が推奨されており、LVFX 注射剤と MNZ 静注製剤との併用治療は、カルバペネム系薬、TAZ/PIPC をはじめとする β -ラクタム系薬と相互補完な位置付けとなり、国

内における腹腔内感染症の治療の選択肢が広がると思われる。今後、臨床での LVFX 注射剤と MNZ 静注製剤との併用治療に関してさらな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）。東邦大学医療センター大橋病院（外科）渡邊学，国立大学法人岐阜大学医学部附属病院（産科婦人科）古井辰郎，愛知医科大学病院（感染症科）山岸由佳，京都府公立大学法人京都府立医科大学附属病院（産婦人科）岩破一博，京都第一赤十字病院（外科部）塩飽保博，公立大学法人大阪市立大学医学部附属病院（肝胆膵外科）久保正二，兵庫医科大学病院（上部消化管外科）笹子三津留，同（下部消化管外科）富田尚裕，同（肝・胆・膵外科）藤元治朗，川崎医科大学附属川崎病院（産婦人科）藤原道久，一般財団法人平成紫川会小倉記念病院（婦人科）山下裕幸

利益相反自己申告：

竹末芳生は、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。

竹末芳生は、第一三共株式会社から奨学寄付金を受けている。

三嶋廣繁は、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。

三嶋廣繁は、第一三共株式会社から講演料および奨学寄付金を受けている。

大江慶司，奥田恭行は、第一三共株式会社の社員であ

る。

相崎一雄，河内保之，清水潤三，岡本好司は、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，2005；165-72
- 2) 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
- 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) Jeong S H, Song W, Kim J S, Kim H S, Lee K M: Broth microdilution method to detect extended-spectrum beta-lactamases and AmpC beta-lactamases in enterobacteriaceae isolates by use of clavulanic acid and boronic acid as inhibitors. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3409-12
- 5) 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
- 6) Frieden T: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013, Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, 2013
- 7) 草地信也，炭山嘉伸，高橋愛樹，小林真一，織田成人，真下啓二，他：術後感染症治療に対する注射用フルオロキノロンの有効性と安全性の検討；カルバペネム系薬との多施設共同無作為化比較試験。日外感染症会誌 2010; 7: 53-62

Clinical study of levofloxacin injection in peritonitis patients

Yoshio Takesue¹⁾, Keiji Oe²⁾, Yasuyuki Okuda²⁾, Kazuo Aisaki³⁾,
Yasuyuki Kawachi⁴⁾, Junzo Shimizu⁵⁾, Koji Okamoto⁶⁾ and Hiroshige Mikamo⁷⁾

¹⁾ Department of Infection Prevention and Control, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan

²⁾ R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

³⁾ Department of Surgery, Sagamihara Kyodo Hospital

⁴⁾ Department of Surgery, Nagaoka Chuo General Hospital

⁵⁾ Department of Surgery, Osaka Rosai Hospital

⁶⁾ Department of Surgery, Kitakyushu City Yahata Hospital

⁷⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Hospital

We evaluated the efficacy and safety of the intravenous infusion of 500 mg of levofloxacin (LVFX) once daily for 3–14 days in patients with peritonitis or peritonitis caused by pelvic inflammatory disease (PID). Additionally, drug penetration into the peritoneal exudate after the injection of 500 mg of LVFX was determined in patients with peritonitis.

Clinical efficacy: The clinical efficacy rates at the test of cure (primary endpoint) for the patients with peritonitis and peritonitis caused by PID were 61.5% (8/13) and 100.0% (4/4), respectively. Patients with peritonitis and abscess formation were evaluated as cases in which treatment had failed. LVFX monotherapy might not have been effective in these patients because of the presence of intra-abdominal abscesses caused by anaerobic bacteria.

Microbiological efficacy: The microbiological efficacy rates at the end of treatment in patients with peritonitis and peritonitis caused by PID were 50.0% (4/8) and 75.0% (3/4), respectively.

Pharmacokinetics: The concentration of LVFX in the peritoneal exudate reached a peak at 7–9 h after the start of infusion, with a mean value of 12.9 $\mu\text{g/g}$ (range: 5.7–18.5 $\mu\text{g/g}$). The mean peritoneal exudate to plasma concentration ratio was 1.95 (range: 1.35–2.30).

Safety: The incidences of adverse events (AEs) and adverse drug reactions (ADRs) were 71.4% (15/21) and 28.6% (6/21), respectively. The only ADR that occurred in two or more patients was erythema at the injection site. The severities of all the ADRs were mild, and all the patients with an ADR recovered.

These results suggest that the injection of 500 mg of LVFX once daily was useful for the treatment of peritonitis (including peritonitis caused by PID), and no significant safety problems were seen. In addition, based on our observations, concomitant treatment with anti-anaerobic agents might be necessary in cases of peritonitis with abscess formation, in which anaerobic bacteria exhibit significant pathogenicity.