

【原著・臨床】

Levofloxacin 注射剤の婦人科感染症を対象とした臨床試験

三嶋 廣繁¹⁾・山岸 由佳¹⁾・大江 慶司²⁾・奥田 恭行²⁾・石川 睦男³⁾
 千石 一雄⁴⁾・山下 剛⁵⁾・木下 智恵⁶⁾・古井 辰郎⁷⁾・和泉 孝治⁸⁾
 野口 靖之⁹⁾・岩破 一博¹⁰⁾・山下 裕幸¹¹⁾

¹⁾ 愛知医科大学病院感染症科*

²⁾ 第一三共株式会社研究開発本部

³⁾ 医療法人アイ・ウイミンズクリニック

⁴⁾ 旭川医科大学産科婦人科講座

⁵⁾ 市立函館病院産婦人科

⁶⁾ 医療法人社団九折会成城木下病院

⁷⁾ 岐阜大学医学部附属病院産科婦人科

⁸⁾ 医療法人いずみレディースクリニック

⁹⁾ 愛知医科大学産婦人科学

¹⁰⁾ 京都府立医科大学医学部看護学科医学講座産婦人科学

¹¹⁾ 小倉記念病院婦人科

(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子宮内感染または子宮付属器炎患者を対象に 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。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検討した。また、子宮内感染および子宮付属器炎患者を対象に LVFX 注射剤 500 mg 投与時の膈分泌物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、子宮内感染で 85.7% (6/7)、子宮付属器炎で 80.0% (8/10) であった。LVFX 注射剤から LVFX 経口剤に切り替えた被験者での臨床効果は、子宮内感染で 100.0% (5/5)、子宮付属器炎で 87.5% (7/8) であった。

微生物学的効果：投与終了時の微生物学的効果は、子宮内感染で 42.9% (3/7)、子宮付属器炎で 81.8% (9/11) であった。

薬物動態：LVFX 注射剤点滴開始 3~7 時間後の膈分泌物中 LVFX 濃度の平均値（範囲）は 9.4 (7.5~13.9) $\mu\text{g/g}$ であり、血漿中 LVFX 濃度に対する膈分泌物中 LVFX 濃度の比の平均値（範囲）は 1.46 (1.17~2.21) であった。

安全性：有害事象発現率および副作用発現率は、76.2% (16/21) および 38.1% (8/21) であった。重篤な有害事象および投与中止にいたった有害事象は認められなかった。

以上の成績から、LVFX 注射剤は子宮内感染および子宮付属器炎に対して、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。また、LVFX 注射剤から LVFX 経口剤への切り替え療法は、入院期間の短縮、医療経済性、患者 QOL の向上などに寄与する治療法と考えられた。

Key words: levofloxacin, intrauterine infection, uterine adnexitis, sequential therapy

Levofloxacin (LVFX) は、第一三共株式会社において創製されたキノロン系薬である。本邦では 1993 年に経口剤の製造承認を取得し、1 回 100 mg または 200 mg、1 日 2~3 回投与

の用法・用量で、呼吸器感染症、尿路感染症をはじめ、外科感染症にも汎用されてきた薬剤である。欧米では 1996 年に米国、1997 年以降は欧州各国において、500 mg、1 日 1 回投与

を中心とした用法・用量で経口剤および注射剤が承認され、各種感染症の治療薬として汎用されている。本邦でも、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論をふまえた高用量および1日1回投与の用法・用量が要望され、2009年に経口剤、2010年に注射剤が500 mg 1日1回投与の用法・用量で製造販売承認を取得した。経口剤の適応症は多岐にわたっているのに比べて、注射剤の適応症は呼吸器感染症(肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染)、バイオテロ関連5疾患、チフス性疾患に限られている。

婦人科感染症は、内性器感染症と外性器感染症に大別され、内性器感染症のほとんどが外陰、膣、子宮頸管からの上行性感染であり、骨盤内炎症性疾患(pelvic inflammatory disease: PID)として捉えられている¹⁾。PIDの原因菌は、膣や子宮頸管に常在する好気性菌と嫌気性菌などの複数菌感染であり、嫌気性菌が関与する頻度が高いことが特徴である²⁾。近年、若年女性の性的活動の活発化に伴い、クラミジア性子宮頸管炎が増加しており、治療せずに放置すると*Chlamydia trachomatis*が子宮、卵管を経て上行性に感染が進行し、子宮付属器炎や骨盤膜炎を起こし、PIDを発症する。*C. trachomatis*は無症状、無症候のまま卵管障害や腹腔内癒着を形成し、卵管妊娠や卵管性不妊症の原因となる。さらに、上腹部へ感染が波及すると肝臓表面に急性かつ劇症の肝周囲炎を発症する³⁾。そのため、PIDには早期の適切な抗菌薬治療が必要であり、重症例では注射用抗菌薬による治療も考慮すべきとされている³⁾。

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。また、経口剤のバイオアベイラビリティが良好であり、注射剤と経口剤で薬物動態プロファイルは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薬剤と考えられる。入院加療が必要な重症患者に対して、急性期症状が改善傾向を示し経口摂取が可能となった場合には、早期に外来治療を行うためにも注射剤から経口剤への切り替えが必要となる。その際、同一成分による治療ができるLVFXは、原因菌の感受性が変わることがなく、一貫した治療が可能な薬剤である。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QOLの向上の面から医療上意義が高い治療法である。

以上のことから、婦人科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」⁴⁾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、子宮内感染および子宮付属器炎を対象として、LVFX注射剤500 mg 1日1回投与およびLVFX注射剤からLVFX経口剤への切り替え療法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7月から2013年10月にかけて全国10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、子宮内感染または子宮付属器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-121858)し、各医療機関の治験審査委員会の承認を得て実施した。

試験薬投与開始前に以下の選択基準を満たす患者を対象とした。

- ①同意取得時点で18歳以上の患者
- ②注射用抗菌薬が適応となり、入院加療が必要と判断された患者
- ③以下の診断基準をすべて満たし、微生物による子宮内感染または子宮付属器炎と診断された患者

【診断基準】

- ①37.0℃以上の発熱を認める患者
- ②下腹部自発痛または下腹部圧痛(子宮体部または子宮付属器の圧痛)を伴う患者
- ③以下の4項目中、1項目以上を満たす患者
 - (1)白血球数増加
 - (2)CRP増加
 - (3)膿性帯下や膿性分泌物を認める
 - (4)画像診断等で骨盤内膿瘍を認める
- ④症状・所見の判定基準*(Table 1)のスコア合計が14点以上の患者

*: 本試験で規定した症状・所見の判定基準は、注射用抗菌薬の薬効評価を行うために「産婦人科領域感染症に対する抗菌薬の薬効判定基準」⁵⁾を一部改定したものである。

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。

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⁶⁾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、

Table 1. Observation items, categories and scores

Observation item	Category	Score
Body temperature (°C)	≥38.0	6
	≥37.5- <38.0	4
	≥37.0- <37.5	2
	<37.0	0
Lower abdominal pain	Intensive (3+)	3
	Moderate (2+)	2
	Mild (1+)	1
	None	0
Uterine corpus tenderness	Intensive (3+)	3
	Moderate (2+)	2
	Mild (1+)	1
	None	0
Condition of vaginal discharge	Purulent	4
	Serosity	2
	Normal or None	0
Amount of vaginal discharge	≥2 mL	3
	≥1- <2 mL	2
	<1 mL	1
	None	0
WBC (/mm ³)	≥12,000	3
	≥10,000- <12,000	2
	≥8,000- <10,000	1
	<8,000	0
CRP (mg/dL)	>12.0	3
	>4.0- ≤12.0	2
	>0.3- ≤4.0	1
	≤0.3	0

LVFX 経口剤に切り替えをせず、LVFX 注射剤投与で治療を終了してもよいこととした。

【切り替え基準】

- ①腹部症状（下腹部の疼痛、圧痛等）の改善
- ②少なくとも8時間以上にわたって体温が37.5°C以下に保たれていること
- ③白血球数<10,000/mm³
- ④CRP<10.0 mg/dL
- ⑤栄養状態の改善

3. 併用禁止薬

試験薬投与期間中は、内服、注射または腔への局所投与で使用する他の抗菌薬（抗菌作用以外の目的で本試験参加前より使用しているマクロライドの少量投与については、試験期間中に用法・用量の変更がなければ併用可とする）、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。

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、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、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）に体温、臨床症状（下腹部痛、下腹部圧痛、帯下の性状および量）、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

下腹部の炎症所見を確認するため、必要に応じて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、治癒判定時にも実施した。画像検査の種類としては、経腹エコー、経膈エコー、CT検査、MRI検査、腹腔鏡検査などとし、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、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（子宮内容物、ダグラス窩穿刺液、分泌物など）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、*Escherichia 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⁷⁾の方法に従い確認した。

5) 抗原検査

C. trachomatis または *Neisseria gonorrhoeae* による感染を確認するため、stand displacement amplification (SDA) 法による抗原検査を実施した。試験薬投与開始前、投与終了/中止時、治癒判定時に検体（子宮内容物、ダグラス窩穿刺液、分泌物など）を採取し、速やかに株式会社 LSI メディエンスに送付し、抗原検査を実施した。

6) 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。

7) 薬物動態測定

薬物動態測定用の試料（血液または腔分泌物）の採取が可能なる被験者に対して、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LVFX注射剤投与2日目から投与終了日までのうち任意の日に実施した。検体採取時期については以下のとおりとし、血液と腔分泌物はできる限り同一時刻に採取した。

【採取時期】

血液（3ポイント）：LVFX注射剤点滴終了時、点滴開始3～7時間後、点滴開始17～24時間後（次の試験薬投与開始前まで）

腔分泌物（1ポイント）：LVFX注射剤点滴開始3～7時間後

採取した静脈血は血漿に分離し、腔分泌物はそのまま-20℃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)法で、腔分泌物中LVFX濃度をliquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)法でそれぞれ測定した。

8) 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」⁸⁾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

(1) スコアリングシステムによる臨床効果

「産婦人科領域感染症に対する抗菌薬の薬効判定基準」⁹⁾を注射用抗菌薬の薬効判定基準に改定した症状・所見の判定基準（Table 1）に従って、試験薬投与開始前、投与終了/中止時および治癒判定時に症状・所見をスコア化し、その推移をもとに以下の臨床効果判定基準に従って、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：症状・所見のスコア合計が7点以下に減少した場合

②改善：症状・所見のスコア合計が9点以下に減少した場合

③無効：症状・所見のスコア合計が10点以上の場合

④判定不能：症状・所見の情報が欠如している場合

但し、対象疾患に対して、他の抗菌薬（全身投与または腔への局所投与）が投与された場合は「無効」と判定した。

(2) 治験責任医師判定による臨床効果

症状・所見の推移および細菌検査の結果をもとに、投

与終了/中止時の臨床効果を「有効」、「無効」、「判定不能」で判定した。

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」のいずれかに判定した。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LVFX注射剤投与が規定どおり終了し、血漿または腔分泌物中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、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。また、スコアリングシステムによる症状・所見スコアの推移については、試験薬投与前後の変化をWilcoxon signed-rank testにより検定した。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。

Table 2. Subject characteristics (1)

Characteristics		Intrauterine infection	Uterine adnexitis	Total
Number of subjects evaluated		<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 19
Age (yr)	18 < 40	2 (28.6)	8 (66.7)	10 (52.6)
	40 < 60	4 (57.1)	4 (33.3)	8 (42.1)
	60 ≤	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (5.3)
	Mean ± SD	46.4 ± 11.4	35.3 ± 8.4	39.4 ± 10.8
	Median	49.0	38.0	39.0
	[Min. -Max.]	[31-64]	[21-46]	[21-64]
Body weight (kg)	< 40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40 < 60	6 (85.7)	8 (66.7)	14 (73.7)
	60 < 80	1 (14.3)	4 (33.3)	5 (26.3)
	80 ≤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean ± SD	51.3 ± 8.2	56.3 ± 9.4	54.5 ± 9.1
	Median	51.7	56.4	55.9
[Min. -Max.]	[42.3-63.5]	[43.0-73.5]	[42.3-73.5]	
Ccr (mL/min)	< 50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	50 < 80	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)
	80 ≤	7 (100.0)	11 (91.7)	18 (94.7)
	Mean ± SD	99.5 ± 15.1	127.7 ± 22.9	117.3 ± 24.3
	Median	91.0	133.3	113.4
	[Min. -Max.]	[87.5-127.5]	[79.7-151.2]	[79.7-151.2]
Previous antimicrobial treatment	No	4 (57.1)	9 (75.0)	13 (68.4)
	Yes	3 (42.9)	3 (25.0)	6 (31.6)
Causative organism	No	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)
	Yes	7 (100.0)	11 (91.7)	18 (94.7)

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

II. 結 果

1. 症例構成

登録された被験者は 23 名であり、内訳は子宮内感染が 9 名、子宮付属器炎が 14 名であった。安全性解析対象集団は、試験薬未投与例の 2 名（子宮内感染 1 名、子宮付属器炎 1 名）を除く 21 名であった。主たる有効性解析対象集団は、子宮内感染で 1 名（対象外疾患）、子宮付属器炎で 1 名（投与期間不足）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 1 名（子宮付属器炎）を除いた 18 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、血漿または腔分泌物中 LVFX 濃度が利用可能な 8 名（子宮内感染 2 名、子宮付属器炎 6 名）であった。

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 Table 2, Table 3 に示した。年齢別では、40 歳未満の被験者は、子宮内感染で 28.6% (2/7)、子宮付属器炎で 66.7% (8/12) 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、子宮内感染で 42.9% (3/7)、子宮付属器炎で 25.0% (3/12) であった。原因菌の分離頻度は、子宮内感染で 100.0% (7/7)、子宮付属器炎で 91.7% (11/12) であった。試験薬投与前の白血球数が 10,000/mm³ 以上の被験者は、子宮内感染で 100.0% (7/7)、子宮付属器炎で 50.0% (6/12) であった。

単数菌感染例は 6 名（子宮内感染 1 名、子宮付属器炎 5 名）であった。複数菌感染例は 12 名（子宮内感染 6 名、子宮付属器炎 6 名）で 2 菌種が 4 名、3 菌種が 3 名、4 菌種が 2 名、5 菌種が 1 名、6 菌種が 2 名であった (Table 4)。複数菌感染例では、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、子宮内感染患者 7 名から 20 株、子宮付属器炎患者 11 名から 28 株検出された (Table 5)。子宮内感染患者から分離された主な原因菌は、*E. coli* が 2 株、*Haemophilus influenzae* が 2 株、*Peptoniphilus asaccharolyticus* が 3 株、*Peptostreptococcus anaerobius* が 2 株、*Fingoldia magna* が 2 株であった。子宮付属器炎患者から分離された主な原因菌は、*Enterococcus faecalis* が 3 株、*Streptococcus agalactiae* が 2 株、*P. asaccharolyticus* が 3 株、*F. magna* が 3 株、*P. anaerobius* が 2 株、*Prevotella bivia* が 2 株であった。子宮内感染および子宮付属器炎患者から分離された *E. coli* はすべて ESBL 非産生菌であった。

3. 試験薬の投与期間

主たる有効性解析対象集団での 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、子宮内感染で 71.4% (5/7)、子宮付属器炎で 75.0% (9/12) であった。

子宮内感染患者での LVFX 注射剤の投与期間は 4.4 ± 1.8 日間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であり、子宮付属器炎患者での LVFX 注射剤の投与期間は 5.1 ± 3.2 日

Table 3. Subject characteristics (2)

Characteristics		Intrauterine infection	Uterine adnexitis	Total
Number of subjects evaluated		<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 19
Body temperature (°C)	< 37.0	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)
	37.0–< 37.5	4 (57.1)	7 (58.3)	11 (57.9)
	37.5–< 38.0	2 (28.6)	2 (16.7)	4 (21.1)
	38.0 ≤	1 (14.3)	2 (16.7)	3 (15.8)
	Mean ± SD	37.5 ± 0.4	37.3 ± 0.5	37.4 ± 0.5
	Median	37.4	37.2	37.3
	[Min. –Max.]	[37.0–38.3]	[36.7–38.6]	[36.7–38.6]
WBC (/mm ³)	< 8,000	0 (0.0)	4 (33.3)	4 (21.1)
	8,000–< 10,000	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (10.5)
	10,000–< 12,000	2 (28.6)	1 (8.3)	3 (15.8)
	12,000 ≤	5 (71.4)	5 (41.7)	10 (52.6)
	Mean ± SD	14,377.1 ± 3,442.2	10,939.2 ± 3,993.9	12,205.8 ± 4,074.4
	Median	14,300.0	10,055.0	12,000.0
	[Min. –Max.]	[10,600–20,300]	[6,500–19,000]	[6,500–20,300]
CRP (mg/mL)	< 0.3	1 (14.3)	1 (8.3)	2 (10.5)
	0.3–≤ 4.0	3 (42.9)	5 (41.7)	8 (42.1)
	4.0–≤ 12.0	1 (14.3)	3 (25.0)	4 (21.1)
	12.0 <	2 (28.6)	3 (25.0)	5 (26.3)
	Mean ± SD	8.54 ± 10.1	7.31 ± 7.53	7.76 ± 8.32
	Median	2.81	4.17	3.64
	[Min. –Max.]	[0.04–24.5]	[0.07–20.2]	[0.04–24.5]
Lower abdominal pain	Intensive (3+)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate (2+)	5 (71.4)	11 (91.7)	16 (84.2)
	Mild (1+)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (10.5)
	None	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)
Uterine corpus tenderness	Intensive (3+)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate (2+)	5 (71.4)	11 (91.7)	16 (84.2)
	Mild (1+)	2 (28.6)	0 (0.0)	2 (10.5)
	None	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)
Condition of vaginal discharge	Purulent	5 (71.4)	3 (25.0)	8 (42.1)
	Serosity	2 (28.6)	8 (66.7)	10 (52.6)
	Normal or None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amount of vaginal discharge	2 mL ≤	3 (42.9)	4 (33.3)	7 (36.8)
	1 ≤ < 2 mL	3 (42.9)	3 (25.0)	6 (31.6)
	< 1 mL	1 (14.3)	4 (33.3)	5 (26.3)
	None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(): %

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、子宮内感染患者では、LVFX 注射剤 3.6 ± 0.9 日間、LVFX 経口剤 6.4 ± 2.8 日間であり、子宮付属器炎患者では、LVFX 注射剤 4.1 ± 1.5 日間、LVFX 経口剤 5.4 ± 2.3 日間であった。

4. 臨床効果

1) スコアリングシステムによる治癒判定時の臨床効果

主要評価項目である治癒判定時の臨床効果は、子宮内感染で 85.7% (6/7) (95% 信頼区間 59.8~100.0%)、子宮付属器炎で 80.0% (8/10) (95% 信頼区間 55.2~100.0%) であった (Table 6)。また、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での治癒判定時の臨床効果は、子宮内感染で 100.0% (5/5)、子宮付属器炎

で 87.5% (7/8) であった (Table 7)。

2) 治験責任医師判定による投与終了/中止時の臨床効果

治験責任医師判定による投与終了/中止時の臨床効果は、子宮内感染で 85.7% (6/7)、子宮付属器炎で 91.7% (11/12) であり、スコアリングシステムによる投与終了/中止時の臨床効果と同様であった (Table 8)。

3) スコアリングシステムによる症状・所見スコア (合計) の推移

疾患別の症状・所見スコア (合計) の推移を Fig. 1 に示した。子宮内感染患者では、試験薬投与開始前は全例で 14~23 点 (中央値 19 点) であり、試験薬投与開始後には統計学的に有意な低下を示し、投与終了/中止時には外れ値 1 例を除く全例で 0~6 点 (中央値 2.5 点)、治癒判定時には全例で 1~4 点 (中央値 3 点) であった。子宮付属器

Table 4. Baseline causative organisms identified

Causative organisms	Intrauterine infection	Uterine adnexitis	Total
Number of subjects evaluated	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 19
Monomicrobial infection	1 (14.3)	5 (41.7)	6 (31.6)
Gram-positive bacteria			
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	—	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	—	1	1
Anaerobic bacteria			
<i>Finegoldia magna</i>	—	1	1
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	—	1	1
Gram-positive rod anaerobic	—	1	1
Atypical bacteria			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	—	1
Polymicrobial infection	6 (85.7)	6 (50.0)	12 (63.2)
Two organisms	3	1	4
Three organisms	1	2	3
Four organisms	1	1	2
Five organisms	—	1	1
Six organisms	1	1	2
Pathogens were unknown	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.3)

(): %

Table 5. Distribution of causative organisms

Causative organisms	Intrauterine infection	Uterine adnexitis	Total
Number of subjects evaluated	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 11	<i>n</i> = 18
Gram-positive bacteria			
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	—	1	1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	—	1	1
<i>Streptococcus lugdunensis</i>	—	1	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	2	3
<i>α-hemolytic Streptococcus</i>	—	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	3	4
<i>Enterococcus avium</i>	—	1	1
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1	—	1
Gram-negative bacteria			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	—	1	1
<i>Escherichia coli</i>	2	1	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1	3
Anaerobic bacteria			
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	3	3	6
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2	2	4
<i>Finegoldia magna</i>	2	3	5
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	—	1	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1	1	2
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1	—	1
<i>Prevotella</i> sp.	1	—	1
<i>Prevotella bivia</i>	—	2	2
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1	—	1
<i>Fusobacterium</i> sp.	—	1	1
Gram-positive rod anaerobic	1	1	2
Atypical bacteria			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	1	2
Total	20	28	48

炎患者では、試験薬投与開始前は全例で 14~20 点(中央値 15.5 点)であり、試験薬投与開始後には統計学的に有意な低下を示し、投与終了/中止時には外れ値 1 例を除く

全例で 0~8 点(中央値 2 点)、治癒判定時には全例で 0~10 点(中央値 3.5 点)であった。

LVFX 注射剤から LVFX 経口剤への切り替え療法を

Table 6. Clinical response

Visit	Diagnosis	n	Clinical response				Efficacy rate* (%) (95% CI)
			Cured	Improved	Failed	Unknown	
EOT	Intrauterine infection	7	6	0	1	0	85.7 (59.8, 100.0)
	Uterine adnexitis	12	10	1	1	0	91.7 (76.0, 100.0)
	All patients	19	16	1	2	0	89.5 (75.7, 100.0)
TOC	Intrauterine infection	7	6	0	1	0	85.7 (59.8, 100.0)
	Uterine adnexitis	12	8	0	2	2	80.0 (55.2, 100.0)
	All patients	19	14	0	3	2	82.4 (64.2, 100.0)

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

EOT: End of treatment; TOC: Test of cure

Table 7. Clinical response of LVFX intravenous-to-oral sequential therapy

Diagnosis	Route of administration	n	Clinical response (TOC)				Efficacy rate* (%)
			Cured	Improved	Failed	Unknown	
Intrauterine infection	LVFX IV-to-oral sequential therapy	5	5	0	0	0	100.0
	LVFX IV only	2	1	0	1	0	1/2
Uterine adnexitis	LVFX IV-to-oral sequential therapy	9	7	0	1	1	87.5
	LVFX IV only	3	1	0	1	1	1/2

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

TOC: Test of cure

Table 8. Clinical response assessed by the principal investigator

Diagnosis	n	Clinical response (EOT)			Efficacy rate* (%) (95% CI)
		Cured	Failed	Unknown	
Intrauterine infection	7	6	1	0	85.7 (59.8, 100.0)
Uterine adnexitis	12	11	1	0	91.7 (76.0, 100.0)
All patients	19	17	2	0	89.5 (75.7, 100.0)

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

EOT: End of treatment

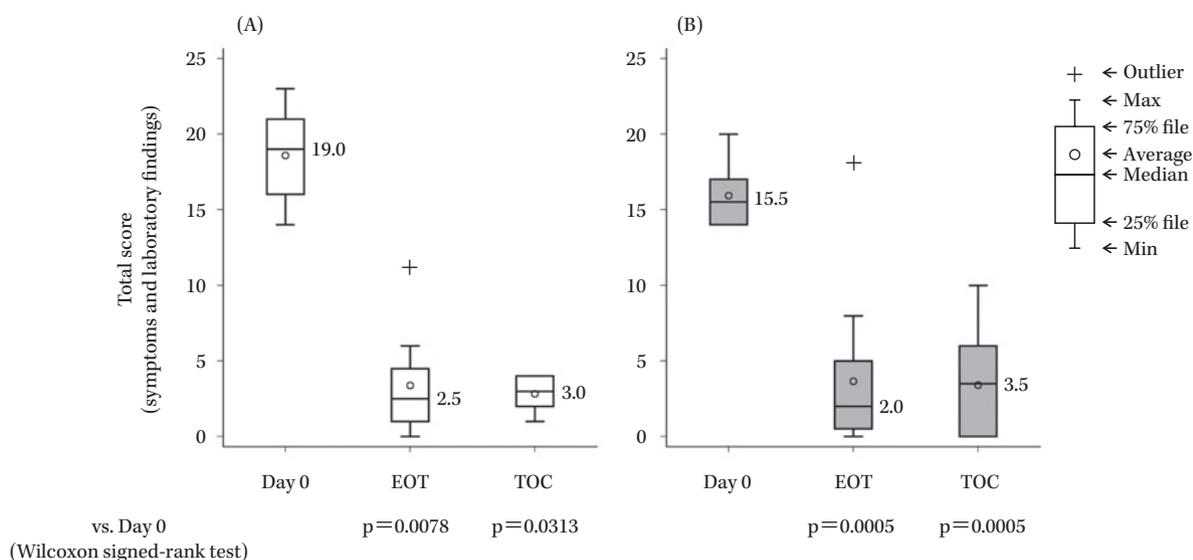


Fig. 1. Changes in the total score.

(A) intrauterine infection (n = 7), (B) uterine adnexitis (n = 12)

EOT: End of treatment, TOC: Test of cure

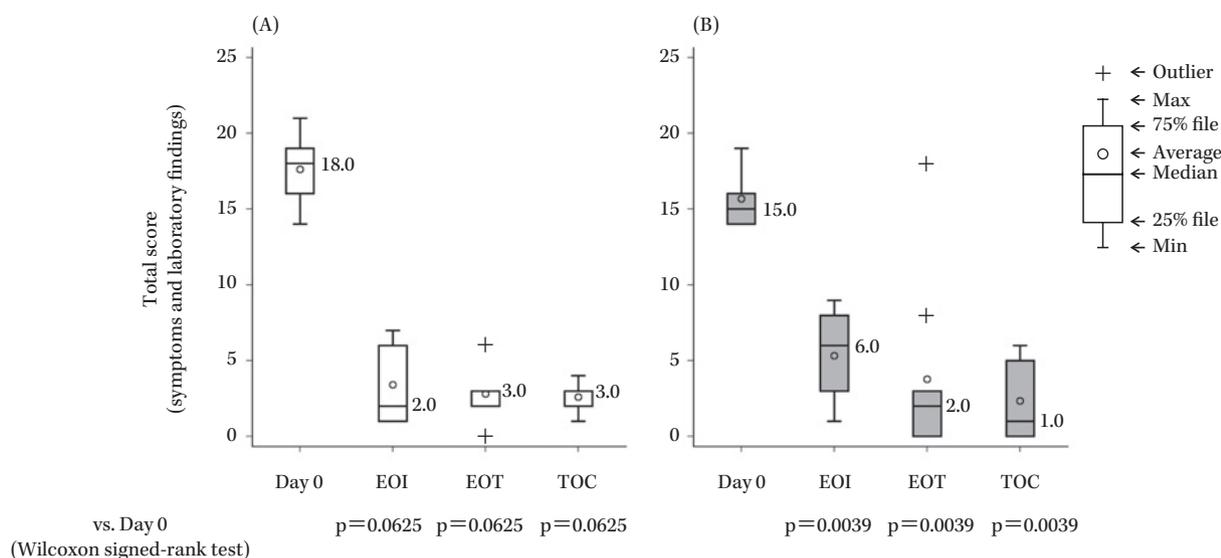


Fig. 2. Changes in the total score (The patients who did the LVFX intravenous-to-oral switching therapy).

(A) intrauterine infection (n=5), (B) uterine adnexitis (n=9)

EOI: End of intravenous treatment, EOT: End of treatment, TOC: Test of cure

Table 9. Microbiological response at end of treatment

Diagnosis	n	Microbiological response					Eradication rate* (%) (95% CI)
		Eradication	Microbial substitution	Replacement bacterium	Persistence	Unknown	
Intrauterine infection	7	0	3	0	4	0	42.9 (6.2, 79.5)
Uterine adnexitis	11	1	8	0	2	0	81.8 (59.0, 100.0)
All patients	18	1	11	0	6	0	66.7 (44.9, 88.4)

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

実施した被験者を対象に、症状・所見スコア（合計）の推移について検討した（Fig. 2）。子宮内感染患者では、試験薬投与開始前は全例で14～21点（中央値18点）であり、LVFX経口剤切り替え時には全例で1～7点（中央値2点）まで低下した。その後、投与終了/中止時には外れ値2例を除く全例で2～3点（中央値3点）、治癒判定時には全例で1～4点（中央値3点）であった。子宮付属器炎患者では、試験薬投与開始前は全例で14～19点（中央値15点）であり、LVFX経口剤切り替え時には1～9点（中央値6点）まで統計学的に有意な低下を示した。その後、投与終了/中止時には外れ値2例を除く全例で0～3点（中央値2点）、治癒判定時には全例で0～6点（中央値1点）であった。

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/中止時の微生物学的効果は、子宮内感染で42.9% (3/7)、子宮付属器炎で81.8% (9/11)であった（Table 9）。投与終了/中止時に『存続』と判定された被験者6名（子宮内感染4名、子宮付属器炎2名）のうち子宮内感染の1名は*C. trachomatis*の単独感染例であり、その他の5名については好気性菌および嫌気性菌の複数菌

感染例であった。

2) 原因菌別の微生物学的効果

投与終了/中止時に微生物学的効果が判定された原因菌48株に対するLVFXのMIC別微生物学的効果をTable 10に示した。投与終了/中止時に存続した原因菌は11株あり、好気性菌では*E. faecalis*が1株（LVFXのMIC 1 μg/mL、以下同様）、*N. gonorrhoeae*が1株（8 μg/mL）であり、嫌気性菌では*P. asaccharolyticus*が3株（8 μg/mL 2株および128 μg/mL 1株）、*P. anaerobius*が2株（32 μg/mL および 64 μg/mL）、*F. magna*が1株（128 μg/mL）、*Bacteroides thetaiotaomicron*が1株（16 μg/mL）、*Porphyromonas asaccharolytica*が1株（0.5 μg/mL）であった。

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血漿中薬物濃度および陰分泌物中薬物濃度をFig. 3に示した。点滴開始3～7時間後の陰分泌物中LVFX濃度は、同時刻の血漿中LVFX濃度と比較して高かった。LVFX注射剤点滴開始3～7時間後の血漿中LVFX濃度の平均値（範囲）は6.6 (5.4～8.6) μg/mL、陰分泌物中LVFX濃度の平均値（範囲）は9.4 (7.5～

Table 10. Microbiological response by MIC at end of treatment

Causative organisms	LVFX MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)															Total
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	N. D.	N. C.	
Gram-positive bacteria																
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)		1/1														
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		1/1														
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>			1/1													
<i>Streptococcus agalactiae</i>				1/1	2/2											
α -hemolytic <i>Streptococcus</i>														1/1		
<i>Enterococcus faecalis</i>					1/2	2/2										
<i>Enterococcus avium</i>						1/1										
<i>Enterococcus raffinosus</i>					1/1											
Gram-negative bacteria																
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>								0/1								
<i>Escherichia coli</i>	2/2				1/1											
<i>Haemophilus influenzae</i>	3/3															
Anaerobic bacteria																
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>							1/1	1/3				1/2				
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>				1/1						0/1	1/2					
<i>Finegoldia magna</i>							1/1				3/3	0/1				
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>												1/1				
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>									0/1		1/1					
<i>Bacteroides vulgatus</i>						1/1										
<i>Prevotella</i> sp.				1/1												
<i>Prevotella bivia</i>							1/1	1/1								
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>				0/1												
<i>Fusobacterium</i> sp.									1/1							
Gram-positive rod anaerobic							2/2									
Atypical bacteria																
<i>Chlamydia trachomatis</i>															1/2	1/2
Total	5/5	2/2	1/1	3/4	5/6	4/4	5/5	2/5	1/2	0/1	5/6	2/4		1/1	1/2	37/48

N.D.: Not done, N.C.: Not calculated

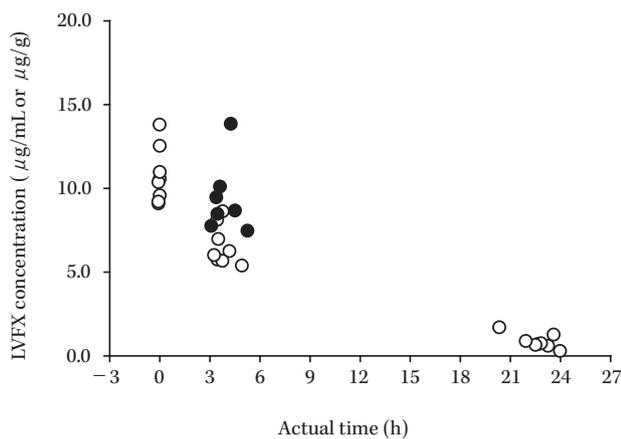


Fig. 3. Concentration of LVFX in plasma and vaginal discharge (LVFX injection 500 mg/60 min infusion).

○: plasma, ●: vaginal discharge

13.9) $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、血漿中 LVFX 濃度に対する膣分泌物中 LVFX 濃度の比の平均値 (範囲) は 1.46 (1.17~2.21) であった (Table 11)。

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 12 に示した。有害事象発現率は 76.2% (16/21) で、2 名以上に発現した有害事象は、不眠症、下痢、便秘、発疹、注射部位疼痛、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であった。副作用発現率は 38.1% (8/21) で、2 名以上に発現した副作用は、下痢、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であった。副作用の重症度は、中等症が 5 件 (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、血中ビリルビン増加、乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加)、軽度が 15 件であり、重度の副作用は認められなかった。無処置または投薬等の処置により、すべての事象は回復または軽快した。

III. 考 察

子宮内感染および子宮付属器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について検討した。本試験では、LVFX 注射剤を 3 日間以上投与し、一定の改善基準を満たした患者に対しては LVFX 経口剤による外来治療に切り替えることも可能とした LVFX の一貫療法の有用性についても検討

Table 11. Concentration of LVFX in plasma and vaginal discharge

Sampling		LVFX concentration		Penetration ratio*
		plasma ($\mu\text{g/mL}$)	vaginal discharge ($\mu\text{g/g}$)	
End of infusion	<i>n</i>	8	—	—
	Mean \pm SD	10.77 \pm 1.66	—	—
	Median	10.5	—	—
	Min, Max	9.11, 13.81	—	—
3-7 h after starting infusion	<i>n</i>	8	7	7
	Mean \pm SD	6.61 \pm 1.20	9.41 \pm 2.17	1.46 \pm 0.36
	Median	6.14	8.68	1.39
	Min, Max	5.40, 8.63	7.48, 13.9	1.17, 2.21
17-24 h after starting infusion	<i>n</i>	8	—	—
	Mean \pm SD	0.86 \pm 0.44	—	—
	Median	0.74	—	—
	Min, Max	0.30, 1.71	—	—

*Penetration ratio = Vaginal discharge concentration/plasma concentration

した。

婦人科領域感染症における外来治療の推奨薬は主に経口抗菌薬である⁹⁾。本試験では注射用抗菌薬が適応となり、入院加療が必要と判断された被験者を対象とした。

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、子宮内感染患者7名、子宮付属器炎患者12名であった。これらの被験者のうち、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、子宮内感染で7名中5名(71.4%)、子宮付属器炎で12名中9名(75.0%)であり、切り替え可能と判断した時点において設定した切り替え基準である、①腹部症状(下腹部痛、下腹部圧痛)の軽快、②37.5°C 以下の下熱、③白血球数が10,000/mm³未満への低下、④CRPが10 mg/dL 未満への低下、⑤栄養状態の改善のうち、少なくとも①～④の基準をすべての被験者で満たしていた。

治癒判定時の臨床効果は、子宮内感染で85.7%(6/7)、子宮付属器炎で80.0%(8/10)であり、いずれの疾患も良好な治療効果が得られた。『無効』と判定された被験者は3名(子宮内感染1名、子宮付属器炎2名)であり、その詳細は *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* を含む複数菌感染の子宮付属器炎が1名、骨盤内に膿瘍形成が認められ、前治療の抗菌薬が無効であった子宮内感染および子宮付属器炎の各1名であった。

N. gonorrhoeae, *C. trachomatis* を含む複数菌感染の子宮付属器炎患者は、LVFX 注射剤の7日間投与でいったん症状は回復傾向を示し、LVFX 経口剤への切り替え療法を実施された被験者であった。LVFX 経口剤切り替え時にはほとんどの原因菌は除菌していたが、*N. gonorrhoeae* だけは除菌できず、LVFX 経口剤投与4日目に発熱と下腹部痛を訴え、他の抗菌薬治療(ceftriaxone + azithromycin)に切り替えられた。なお、LVFX の *N. gonorrhoeae* に対する MIC は8 $\mu\text{g/mL}$ であった。

骨盤内に膿瘍形成が認められた被験者では、LVFX

注射剤投与期間中にLVFX 経口剤への切り替え基準を満たす症状等の改善が認められず、LVFX 経口剤への切り替え療法は実施されなかった。各被験者の原因菌は、子宮内感染患者では *E. faecalis* (LVFX の MIC 1 $\mu\text{g/mL}$, 以下同様)、*P. asaccharolytica* (0.5 $\mu\text{g/mL}$)、*P. asacchalyticus* (128 $\mu\text{g/mL}$)、*B. thetaiotaomicron* (8 $\mu\text{g/mL}$) であった。子宮付属器炎患者では、*Peptostreptococcus prevotii* (128 $\mu\text{g/mL}$) であった。膿瘍形成を伴う症例では嫌気性菌の病態への影響が強く、LVFX 注射剤の単独投与では効果不十分であり、抗嫌気性菌薬の併用治療が必要と考えられた。

投与終了/中止時の微生物学的効果は、子宮内感染で42.9%(3/7)、子宮付属器炎で81.8%(9/11)であった。『存続』と判定された被験者のうち、臨床効果『治癒』と判定された被験者は、子宮内感染で3名、子宮付属器炎で1名であった。子宮内感染3名の原因菌は、*C. trachomatis* の単独感染が1名、好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染が2名(3菌種および6菌種)であった。

本試験での *C. trachomatis* の検索には核酸増幅法である SDA 法を用いた。SDA 法は高い感度と特異度で *C. trachomatis* を検出できるものの、生菌と死菌の区別ができず、感染病巣に残存する死菌を検出することがあり、投与終了時では疑陽性となることがある。今回の *C. trachomatis* 単独感染の子宮内感染患者については、試験薬投与により臨床症状の改善が認められており、投与終了時には疑陽性となった可能性が高いと考えられた。なお、治癒判定時(試験薬投与終了後8日目)の検査では、*C. trachomatis* は陰性であった。

好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染の2名については、原因菌のうち好気性菌(*S. agalactiae*, *E. faecalis*, *Enterococcus avium*, *E. coli*)は投与終了/中止時にすべて消失したが、一部の嫌気性菌(*P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius*, *F. magna*)については消失しなかった。

Table 12. Adverse event and adverse drug reaction incidence

Patients evaluated for safety Patients with adverse event/drug reaction (%) Events	Adverse event		Adverse drug reaction	
	21 16 (76.2) 51		21 8 (38.1) 20	
System organ class and Preferred term*	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Infections and infestations				
Genital herpes	1 (4.8)	1		
Nasopharyngitis	1 (4.8)	1		
Vulvovaginal candidiasis	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Blood and lymphatic system disorders				
Anaemia	1 (4.8)	1		
Iron deficiency anaemia	1 (4.8)	1		
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	1 (4.8)	1		
Psychiatric disorders				
Insomnia	3 (14.3)	6		
Nervous system disorders				
Dizziness	1 (4.8)	1		
Dysgeusia	1 (4.8)	1		
Headaches	1 (4.8)	1		
Vascular disorders				
Hot flush	1 (4.8)	1		
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea	3 (14.3)	3	2 (9.5)	2
Constipation	2 (9.5)	2		
Abdominal discomfort	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Abdominal pain	1 (4.8)	1		
Abdominal pain lower	1 (4.8)	1		
Apical cyst	1 (4.8)	1		
Vomiting	1 (4.8)	1		
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash	2 (9.5)	2		
Erythema	1 (4.8)	1		
Pruritus	1 (4.8)	1		
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Back pain	1 (4.8)	1		
Renal and urinary disorders				
Pollakiuria	1 (4.8)	1		
Urethral pain	1 (4.8)	1		
General disorders and administration site conditions				
Injection site pain	2 (9.5)	6	1 (4.8)	5
Fatigue	1 (4.8)	1		
Investigations				
Alanine aminotransferase increased	3 (14.3)	3	3 (14.3)	3
Aspartate aminotransferase increased	3 (14.3)	3	3 (14.3)	3
Blood bilirubin increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
White blood cell count increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1
Blood alkaline phosphatase increased	1 (4.8)	1	1 (4.8)	1

*MedDRA/J version 16.1

LVFX の原因菌 48 株に対する MIC は、好気性菌では 0.12~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、嫌気性菌では 0.5~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の範囲であった。好気性菌のうち投与終了/中止時に存続した菌株は、*E. faecalis*、*N. gonorrhoeae* の 2 株であり、LVFX の MIC はそれぞれ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、嫌気性菌のうち投与終了/中止時に存続した菌株は 8 株で、ほとんどの菌株の MIC は 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。

LVFX の嫌気性菌に対する抗菌力は、他の注射用キノロン系薬と同様にやや低い場合があり、LVFX 感受性分布と細菌学的効果の関係からも膿瘍形成を伴うなど病態に嫌気性菌の影響が疑われる場合には抗嫌気性菌薬との併用治療も考慮する必要があると考えられた。

産婦人科領域感染症における抗菌薬の薬効評価は、これまで産婦人科感染症研究会の薬効判定委員会により発

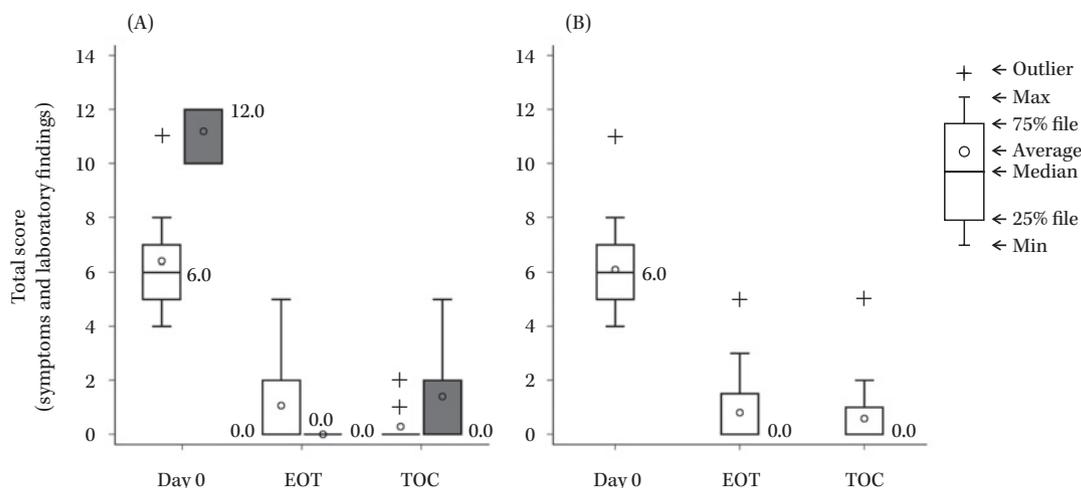


Fig. 4. Changes in the total score (Comparison between new and former scoring system).

(A) New scoring system, White bar: Patients without a purulent discharge (n = 15), Black bar: Patients with a purulent discharge (n = 5), (B) Former scoring system

EOT: End of treatment, TOC: Test of cure

It was analyzed using data of the patients with intrauterine infection (n = 20) of the following clinical test.

¹⁰⁾ Clinical study of levofloxacin 500 mg qd in the treatment of cervicitis with *Chlamydia trachomatis* and intrauterine infections: *Jpn.J.Antibiotics*. 2011; 64: 217-229

表された「産婦人科領域感染症に対する抗菌剤の薬効判定基準」⁵⁾に従って実施されてきた。この評価基準は、経口抗菌薬を対象とした子宮内感染および子宮付属器炎(A群)、バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍(B群)に対する薬効判定基準であり、評価項目は「体温」、「白血球数」、「下腹部痛」、「内診による圧痛」、「CRP値」の5項目で、それぞれの評価項目についてスコア化し、その総合点数に従って重症度分類や臨床効果判定を客観的に評価することのできる評価基準である。本試験では、注射用抗菌薬の治療が必要な子宮内感染および子宮付属器炎患者を対象としたため、注射用抗菌薬を対象とした子宮内感染および子宮付属器炎に対する薬効評価基準に改変する必要がある。そこで、感染症状の明確な被験者の登録と有効性評価を目的として、上記の5項目に「帯下の性状：膿性(4点)、漿液性(2点)、正常またはなし(0点)」、「帯下の量：多量(2mL以上)(3点)、中等量(1mL以上2mL未満)(2点)、少量(1mL未満)(1点)、なし(0点)」の2項目を追加した。また、軽症例の登録を避ける目的で、症状・所見スコア(合計)が14点以上の被験者を対象とした。その理由としては、以前の薬効判定基準⁵⁾の重症度分類で軽症が4~6点であること、クラビット錠500mgの製造販売後臨床試験¹⁰⁾の子宮内感染患者(n=20)について、「帯下(頸管分泌物)の性状および量」を含めて試験開始前の症状・所見スコア(合計)を再集計した結果でも、スコア合計は平均値7.6点(中央値7点、最大値12点、最小値4点)であり、経口抗菌薬の治療対象となる患者の症状・所見スコア(合計)は約7点と考えられたことから、軽症患者のスコア合計(4~

6点)に帯下の性状および量の最高点を加えた11~13点を超える14点以上が必要と判断した。

クラビット錠500mgの製造販売後臨床試験¹⁰⁾を用いて、新しいスコアリングシステムと従来のスコアリングシステムによる評価について比較検討した(Fig.4)。従来のスコアリングシステムでの試験開始前の症状・所見スコア(合計)は軽症(4~6点)が13名、中等症(7~9点)が6名、重症(10点以上)が1名であった。そのうち膿性帯下を認めた被験者は、軽症13名中5名のみであった。膿性帯下を認める子宮内感染患者は、子宮内から腔内への膿の流出があった感染症状の明確な患者と考えられる。従来のスコアリングシステムでは、膿性帯下が認められている症例であっても軽症と判断されてしまう場合があり、今回改変した新しいスコアリングシステムを用いることで、より適切に感染症状を捉えることが可能になると考えられた。

スコアリングシステムを用いた薬効判定基準は、重症度分類の他、臨床症状の推移を客観的に評価することにより、抗菌薬の継続または中止の判断にも利用可能である。また、多施設共同試験において、このような客観的指標を用いることは、有効性評価を統一的に実施することが可能となる。スコアリングシステムを用いた薬効評価は、比較的主治医の主観的評価が主体となる耳鼻咽喉科領域感染症で多く利用されている^{11,12)}。本試験では、LVFX注射剤からLVFX経口剤への切り替え時にも症状・所見のスコアを確認しており、LVFX経口剤へ切り替え可能と判断された時点においてもスコア合計の著しい減少が確認できており、臨床症状を適切に評価するこ

とができた。また、スコアリングシステムによる臨床効果判定と治験責任医師の主観的な臨床効果判定は一致しており、本スコアリングシステムは臨床を適切に反映した評価基準であることが示唆された。

本試験では、子宮内感染（2名）および子宮付属器炎（6名）の被験者で腔分泌物中薬物移行性を検討した。LVFX 点滴開始3~7時間後の血漿中LVFX濃度の平均値は6.6 µg/mL、腔分泌物中LVFX濃度の平均値は9.4 µg/gであり、血漿中LVFX濃度に対する腔分泌物中LVFX濃度の比の平均値は1.46 (1.17~2.21)であった。これまでLVFXの組織移行性に関する検討では、単純性子宮全摘除術施行患者を対象にした子宮各部組織（子宮内膜、筋膜、頸部、腔部）や子宮付属器（卵巣、卵管）への薬物移行性について検討されてきたが¹³⁾、婦人科領域感染症患者を対象にした腔分泌物中の薬物移行性はほとんど実施されていない。今回、感染症患者を対象として感染病巣付近の体液中薬物濃度測定を実施したことで、改めてLVFXは薬物移行性の良好な薬剤であることが再確認できた。

有害事象発現率は76.2% (16/21)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（LVFX経口剤への切り替え療法を含む）は、婦人科領域感染症で検出される嫌気性菌や非定型病原体の*C. trachomatis*による感染症を含む子宮内感染および子宮付属器炎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考えられた。特に、本試験ではLVFX注射剤からLVFX経口剤への切り替え療法の有用性を確認することができた。急性期症状（発熱、下腹部痛、炎症所見など）の改善傾向が認められ、経口摂取可能となった被験者に対しては、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ある治療法といわれ、各種ガイドラインでも推奨された治療法である。三嶋ら⁶⁾は、腹膜炎患者に対して、注射剤継続治療群と経口剤へのスイッチ治療群に割り付ける臨床試験を行い、経口剤へのスイッチ治療群の医療費が有意に低額であることを示している。入院加療が必要な婦人科領域感染症患者に対して、感染初期にLVFX注射剤を投与し、感染症状が改善傾向を示した場合には、同一薬剤であるLVFX経口剤投与を行うことにより、入院期間の短縮、医療経済性、患者QOLの向上の他に、一貫療法による耐性化防止にも寄与するものと考えられた。したがって、注射剤から経口剤への一貫療法が可能な本剤は、婦人科領域感染症の新しい治療選択肢となると判断した。

利益相反自己申告：

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。

山岸由佳は、本試験の治験調整医師としての役割を担っている。

大江慶司、奥田恭行は、第一三共株式会社の社員である。

石川陸男、千石一雄、山下剛、木下智恵、古井辰郎、和泉孝治、野口靖之、岩破一博、山下裕幸は申告するものなし。

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;199-203
- 2) 嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン2007、協和企画、東京、2007;123-31
- 3) 日本性感染症学会ガイドライン委員会：性感染症診断・治療ガイドライン2011。日性感染症会誌 2011; 22 (1 Suppl):60-4
- 4) 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)
- 5) 二宮敬宇、高瀬善次郎、松田静治、張 南薫、清水哲也、野田克己、他：産婦人科領域感染症に対する抗菌剤の薬効判定基準について。Chemotherapy 1986; 34: 22-30
- 6) 三嶋廣繁、玉舎輝彦、伊藤邦彦、和泉孝治、田中香お里、渡邊邦友：腹膜炎患者におけるスイッチ療法の有用性に関する検討。Jpn J Antibiot 2007; 60: 200-5
- 7) 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
- 8) 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。日治療会誌 2010; 58: 484-93
- 9) 日本感染症学会・日本化学療法学会：JAID/JSC 感染症治療ガイド2014、ライフサイエンス出版、2014; 223-8
- 10) 三嶋廣繁、山岸由佳、高橋敬一、和泉孝治、保科眞二、中部 健、他：クラミジア性子宮頸管炎および子宮内感染に対する Levofloxacin 500 mg 1日1回投与の有効性および安全性の検討。Jpn J Antibiot 2011; 64: 217-29
- 11) 山中 昇、杉田麟也、鈴木賢二、横山道明、林 泰弘、眞田文明、他：成人急性中耳炎および急性鼻副鼻腔炎に対する Levofloxacin 500 mg 1日1回投与の有用性に関する検討。耳鼻臨床 2011; 104: 591-605
- 12) 山中 昇、保富宗城、戸川彰久、池田頼彦、田村真司：成人急性鼻副鼻腔炎のスコアリングシステムによる抗菌薬の有効性評価に関する検討—急性鼻副鼻腔炎に対するガレノキサシン (GRNX) の有効性評価—。耳鼻臨床 2011; 104: 741-54
- 13) 松田静治、王 欣輝、平山博章：産婦人科領域における Levofloxacin の基礎的・臨床的検討。Jpn J Antibiot 1992; 45: 285-92

Clinical study on levofloxacin injection in gynecological infection

Hiroshige Mikamo¹⁾, Yuka Yamagishi¹⁾, Keiji Oe²⁾, Yasuyuki Okuda²⁾, Mutsuo Ishikawa³⁾, Kazuo Sengoku⁴⁾, Tsuyoshi Yamashita⁵⁾, Chisato Kinoshita⁶⁾, Tatsuro Furui⁷⁾, Koji Izumi⁸⁾, Yasuyuki Noguchi⁹⁾, Kazuhiro Iwasaku¹⁰⁾ and Hiroyuki Yamashita¹¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Hospital, 1-1 Karimata, Yazako, Nagakute, Aichi, Japan

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

³⁾ Ai Women's Clinic

⁴⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical University

⁵⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Hakodate Municipal Hospital

⁶⁾ Seijo Kinoshita Hospital

⁷⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University Hospital

⁸⁾ Izumi Ladies Clinic

⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University School of Medicine

¹⁰⁾ Kyoto Prefectural University of Medicine, School of Nursing Division of Obstetrics and Gynecology

¹¹⁾ Department of Gynecology, Kokura Memorial 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 gynecological infections. The usefulness of sequential therapies, from LVFX injection to LVFX oral agent, for the treatment of gynecological infection was evaluated. Additionally, the drug penetration into vaginal discharge after administering 500 mg of LVFX by injection was determined in patients with gynecological infections.

Clinical efficacy: The clinical efficacy rates at test of cure (primary endpoint) in patients with intrauterine infection and patients with uterine adnexitis were 85.7% (6/7) and 80.0% (8/10), respectively. The clinical efficacy rates in the patients with intrauterine infection and patients with uterine adnexitis receiving the sequential therapy were 100.0% (5/5) and 87.5% (7/8), respectively.

Microbiological efficacy: The microbiological efficacy rates at the end of treatment in patients with intrauterine infection and patients with uterine adnexitis were 42.9% (3/7) and 81.8% (9/11), respectively.

Pharmacokinetics: The mean value of LVFX concentration in vaginal discharge 3 h–7 h after starting infusion was 9.4 $\mu\text{g/g}$ (range: 7.5 $\mu\text{g/g}$ –13.9 $\mu\text{g/g}$). The mean value of the vaginal discharge to plasma concentration ratio was 1.46 (range: 1.17–2.21).

Safety: The incidence rates of adverse events (AEs) and adverse drug reactions (ADRs) were 76.2% (16/21) and 38.1% (8/21), respectively. Serious adverse events or adverse events that led to treatment discontinuation were not observed.

From these results, LVFX injection 500 mg once-daily was shown to be useful for the treatment of intrauterine infection and uterine adnexitis, and it was demonstrated that there were no significant problems with its safety. Also, it was suggested that the sequential therapy, from LVFX injection to LVFX oral agent, contributes to reducing time spent in the hospital and medical care costs, and improves the quality of life (QOL) of patients.