

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

三嶋廣繁・山岸由佳

愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

高橋敬一

医療法人社団緑萌会高橋ウイメンズクリニック

和泉孝治

医療法人いずみレディースクリニック

保科眞二

保科医院

中部 健

医療法人社団中部産婦人科医院

藤原道久

川崎医科大学附属川崎病院産婦人科

吉村 誠

医療法人守恒レディースクリニック

安藤由起子

安藤ゆきこレディースクリニック

倉島雅子

さとうレディースクリニック

木下智恵

医療法人社団九折会成城木下病院

吉岡増夫

医療法人社団清吉会すずらんクリニック

(2011年7月19日受付)

Levofloxacin (LVFX) のクラミジア性子宮頸管炎および子宮内感染に対する有効性及び安全性を検討した。LVFXの用法・用量は1回500mg 1日1回7日間経口投与とした。

クラミジア性子宮頸管炎における治癒判定時（投与終了14～21日後）の微生物学的効果は94.4%（17/18）であり、臨床効果は100%（16/16）であった。子宮内感染では、投与終了時の臨床効果は94.7%（18/19）、微生物学的効果は68.8%（11/16）であった。

副作用の発現は43例中9例（20.9%）に認められ、その内訳は γ -GTP増加および尿中ブドウ糖陽性がそれぞれ2例に発現した以外はすべて1例のみの発現であった。副作用の重症度は、いずれも軽度あるいは中等度であった。

以上の成績より、LVFX 1回500mg 1日1回投与はクラミジア性子宮頸管炎および子宮内感染の治療に有用な薬剤であることが確認された。

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抗菌薬であり、その幅広い抗菌スペクトラムならびに優れた抗菌力と安全性から、本邦では1回100mg 1日2～3回（重症又は効果不十分と思われた場合には1回200mg, 1日3回まで増減可能）を標準用法・用量として1993年に製造承認され、各科領域感染症の治療に長年幅広く使用されてきた。その一方で、従来からの抗菌薬の不適切な使用が各種薬剤耐性菌の出現を助長し、薬剤耐性菌による感染症患者では治療期間や入院期間が遷延することから社会的にも大きな問題となっている。尿路感染症における主要原因微生物である大腸菌のキノロン系抗菌薬に対する耐性化は年々増加傾向にあり¹⁾、肺炎球菌においてもキノロン系抗菌薬に対する耐性菌が報告されるようになってきた²⁾。これらの耐性菌の動向を背景に、Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた治療効果の向上と耐性菌の増加を抑制することが期待できるLVFXの至適な用法・用量として、1回500mg 1日1回投与の開発が呼吸器および尿路感染症を対象に行われ、2009年4月に変更が承認された。そこで今回われわれは、開発段階で未実施であった婦人科領域感染症に対して、LVFX 1回500mg 1日1回投与の有効性と安全性を検討する目的で、

クラミジア性子宮頸管炎および子宮内感染を対象に製造販売後臨床試験を実施した。

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。

1. 対象および方法

1.1 対象

2010年1月から同年8月までに、本試験に参加した10施設を受診した20歳以上のクラミジア性子宮頸管炎患者および子宮内感染患者を対象とした。

クラミジア性子宮頸管炎の選択基準は、① *Chlamydia trachomatis* が検出され、*Neisseria gonorrhoeae* が検出されない可能性が高い患者、②骨盤内炎症性疾患（子宮付属器炎および腹膜炎）を併発していない患者、③試験期間中に性交渉を行わない又は性交渉を行う場合にはコンドームを使用することに同意した患者とした。子宮内感染は、①下腹部痛を認める患者、②内診により子宮体部に圧痛を有する患者、③経口剤による治療が可能と考えられる患者、④次の3項目中1項目以上を満たす患者「体温が37.0℃以上、白血球数が8000/mm³以上、CRPが0.3mg/dLを超え

る」, ⑤試験期間中に性交渉を行わないことに同意した患者を対象とした。

また、以下のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。①妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、投与期間中に妊娠を希望している女性、②投与開始7日間以内にLVFXあるいはAzithromycin (AZM) を投与された患者、③試験の安全な遂行又は効果の妥当な判定に影響を与える重症あるいは予後不良と考えられる基礎疾患・合併症を有する患者、④キノロン系抗菌薬に起因すると考えられるアレルギーの既往歴を有する患者、⑤重度の心機能障害を有する患者、⑥重度の肝機能障害を有する患者、⑦中等度以上の腎機能障害を有する患者、⑧腎機能低下者など、試験薬の用量調節が必要と考えられる患者、⑨てんかんなどの痙攣性疾患を合併する又はこれらの既往歴を有する患者、⑩LVFXに感受性を有さない病原体（淋菌・真菌・ウイルス感染症、梅毒など）による感染症であることが明らかで、効果を期待しがたい患者、⑪過去に開発中の薬剤の治験に参加している場合、同意取得時点で当該薬剤の投与終了日から30日間あるいは半減期の5倍以上のどちらか長い期間を経過していない患者、⑫その他、試験責任医師又は試験分担医師が試験の対象として不適当と判断した患者、⑬クラミジア性子宮頸管炎では、投与開始前14日以内にキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬およびテトラサイクリン系抗菌薬を投与された患者、⑭子宮内感染では、投与開始前7日間以内に子宮内感染に対する治療として抗菌薬が使用され、かつ投与期間が3日間未満である患者。

なお、本試験の実施に先立ち、患者に試験の目的および方法、予測される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、試験参加について自由意思による同意を文書で取得した。

1.2 投与方法

LVFX 1回 500mg を1日1回、7日間経口投与した。有害事象等で投与中止の必要性がある場合には、7日間以内であっても投与を中止した。

1.3 併用禁止薬および併用禁止療法

他の抗菌薬（全身投与および腔への局所投与）、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、フルルビプロフェンアキセチル静注、副腎皮質ステロイド（吸入を含む局所投与は可とする）、アルミニウム製剤・マグネシウム製剤・鉄剤（試験薬の服用から2時間以上の投与間隔を空けた併用は可とする）、他の開発中の薬剤との併用は禁止した。フルルビプロフェンアキセチル静注以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤および解熱鎮痛剤は連用を禁止した。また、一般細菌に抗菌活性を有する局所療法剤を用いた腔洗浄療法は禁止した。

1.4 調査項目および実施時期

クラミジア性子宮頸管炎では、投与開始前（開始前日～開始日）、投与終了時（投与終了日～7日後）、治癒判定時（投与終了14～21日後）に、子宮内感染では、投与開始前（開始前日～開始日）、投与終了時（投与終了日～3日後）、治癒判定時（投与終了14～21日後）に、各対象疾患毎に規定された下記の調査項目を実施した。

1.4.1 患者背景

投与開始前に、生年月日、体重、基礎疾患・合併症、投与開始前7日間以内に投与された抗菌薬の有無を調査した。

1.4.2 自他覚症状

投与開始前、投与終了時および治癒判定時に下記の症状について観察した。

1) クラミジア性子宮頸管炎

体温：－（平熱）、＋（有熱）

帯下感：－（なし）、＋（あり）

下腹部痛：－（なし）

+ (時々痛いと感じるが、忘れて
 いることが多い)
 ++ (かなり痛むこともあるが、
 なんとか辛抱できる)
 +++ (痛みが強くて何らかの処
 置を希望する)

性器搔痒感：－ (なし)

+ (時々かゆいと感じるが、忘
 れていることが多い)
 ++ (かなりかゆいこともある
 が、なんとか辛抱できる)
 +++ (かゆみが強くて何らかの
 処置を希望する)

膣部の異常なびらん・発赤・浮腫：－ (な
 し)、+ (あり)

子宮頸管分泌物 (量)：－ (臨床的に問題
 となる分泌物なし)
 + (臨床的に問題となる分泌物
 あり)

子宮頸管分泌物 (性状)：－ (なし)、+
 (漿性)、++ (膿性)

2) 子宮内感染

体温：最高体温

下腹部痛：－ (なし)

+ (時々痛いと感じるが、忘れ
 ていることが多い)
 ++ (かなり痛むこともあるが、
 なんとか辛抱できる)
 +++ (痛みが強くて何らかの処
 置を希望する)

内診による子宮体部圧痛：－ (なし)

+ (やや痛いと感じるが、忘れ
 ていることが多い)
 ++ (かなり痛むこともあるが、
 なんとか辛抱できる)
 +++ (痛みが強くて何らかの処
 置を希望する)

1.4.3 微生物学的検査

投与開始前、投与終了時および治癒判定時に微生物学的検査を実施した。微生物学的検査はいずれも、中央検査機関 (三菱化学メディエンス株式会社) で実施した。クラミジア性子宮頸管炎では、子宮頸管からの分泌物あるいは擦過物を採取し、検体を中央検査機関に送付し、*C. trachomatis* および *N. gonorrhoeae* の検索を Strand Displacement Amplification 法 (SDA 法) を用いて行った。子宮内感染では、子宮内容を採取し、検体を中央検査機関に送付し、細菌の培養、分離・同定および分離された菌に対する各種抗菌薬の薬剤感受性測定を測定した。薬剤感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法にて測定した。

1.4.4 臨床検査

投与開始前および投与終了時に、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 (好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球など)、血小板数、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LDH、ALP、総ビリルビン、CK (CPK)、BUN、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Cl)、血糖、CRP、尿蛋白 (定性)、尿糖 (定性) の項目を検査した。

1.4.5 有害事象

投与開始時から治癒判定時まで起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状又は疾病を有害事象とした。臨床検査値異常変動は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」³⁻⁴⁾ を参考に、臨床的に有意な変動である場合を有害事象とした。

1.5 評価方法

1.5.1 クラミジア性子宮頸管炎の有効性評価

投与終了時、治癒判定時に微生物学的効果および臨床効果を下記基準に従い判定した。

1) 微生物学的効果

投与開始前に検出した *C. trachomatis* の消長にもとづき、下記の「消失」「存続」「判定不能」のいずれかに判定した。

消失：*C. trachomatis* が検出されなかった場合

存続：*C. trachomatis* が検出された場合、または *C. trachomatis* が検出されなかった場合でも、対象疾患に対する治療として抗菌薬が変更・追加投与された場合

判定不能：微生物学的検査が未実施の場合、または対象疾患以外の感染症の治療に抗菌薬（全身投与）が投与された場合

2) 臨床効果

投与開始前からの症状および所見の推移をもとに、下記の「有効」「無効」「判定不能」のいずれかに判定した。

有効：子宮頸管炎に由来する症状・徴候が完全に消失した場合

無効：子宮頸管炎に由来する症状・徴候が不変あるいは悪化した場合、または子宮頸管炎に由来する症状・徴候が完全に消失した場合でも、対象疾患に対する治療として抗菌薬が変更・追加投与された場合

判定不能：対象疾患以外の感染症の治療に抗菌薬（全身投与）が投与された場合

1.5.2 子宮内感染の有効性評価

投与終了時、治癒判定時に微生物学的効果および臨床効果を下記基準に従い判定した。

1) 微生物学的効果

投与開始前の検体から分離・同定した原因微生物の消長および投与終了時以降の検体から分離・同定された投与後出現菌の有無にもとづき、下記の「消失」「存続」「出現」「判定不能」のいずれかに判定した。また、原因微生物別にその消長を確認した。

消失：全ての原因微生物が検出されなかった場合、または治療によって当初の感染病巣

から検体が得られなくなった場合

存続：いずれかの原因微生物が検出された場合、または全ての原因微生物が消失した場合でも、対象疾患に対する治療として抗菌薬が変更・追加投与された場合

出現：全ての原因微生物は消失したが、新たな原因微生物が検出された場合

判定不能：微生物学的検査が未実施の場合、または対象疾患以外の感染症の治療に抗菌薬（全身投与）が投与された場合

2) 臨床効果

症状・所見を Table 1 の判定基準に従いスコア化し、その推移をもとに、Table 2 に従い「有効」「無効」のいずれかに判定した。ただし、Table 2 に従って「有効」と判定された場合でも、対象疾患に対する治療として抗菌薬が変更・追加投与された場合は「無効」とした。また、対象疾患以外の感染症の治療に抗菌薬（全身投与）が投与された場合は「判定不能」とした。

1.5.3 安全性評価

有害事象の重症度は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」^{3~4)}を参考に「軽度」「中等度」「重度」の3段階で判定した。試験薬との因果関係は「関連あり」「関連なし」の2段階で判定し、「関連あり」の事象を副作用として取り扱った。

1.6 統計解析

有効性解析対象集団は、選択基準に逸脱なく、除外基準、試験薬の用法・用量、併用禁止薬、併用禁止療法に抵触せず、試験薬を規定の7日間のうち6日間以上服用した患者の集団とした。さらに、クラミジア性子宮頸管炎については、投与開始前に *C. trachomatis* が検出され、*N. gonorrhoeae* が検出されないことを必須とした。クラミジア性子宮頸管炎の主要評価項目は治癒判定時の微生物学的効果、副次評価項目は治癒判定時の臨

Table 1. Observation items, categories and scores (Intrauterine infection).

Observation item	Category	Score
Body temperature (°C)	< 37.0	0
	≥ 37.0 - < 37.5	2
	≥ 37.5 - < 38.0	4
	≥ 38.0	6
Lower abdominal pain	-	0
	mild	1
	moderate	2
	intensive	3
Uterine corpus tenderness	-	0
	mild	1
	moderate	2
	intensive	3
WBC (/mm ³)	< 8000	0
	≥ 8000 - < 10000	1
	≥ 10000 - < 12000	2
	≥ 12000	3
CRP (mg/dL)	≤ 0.3	0
	> 0.3 - ≤ 4.0	1
	> 4.0 - ≤ 12.0	2
	> 12.0	3

Table 2. Clinical efficacy parameters (Intrauterine infection).

		After dose				
		10~	7~9	4~6	2~3	0~1
Before dose	10~	effective				
	7~9					
	3~6					

床効果、投与終了時の微生物学的効果および臨床効果とした。子宮内感染については、主要評価項目を投与終了時の臨床効果、副次評価項目を投与

終了時の微生物学的効果、治癒判定時の臨床効果および微生物学的効果とした。微生物学的効果は評価例数に対する「消失」例数の割合、臨床効果

は評価例数に対する「有効」例数の割合で表示し、それぞれ点推定値および両側95%信頼区間を算出した。

安全性解析対象集団は試験薬が1回は投与さ

れ、投与後の安全性に関するデータがある患者の集団とし、有害事象発現率と副作用発現率の点推定値および両側95%信頼区間を算出した。

Table 3. Patient profiles.

Item	Cervicitis	Intrauterine infection	Total	
No. of subjects	19	20	39	
Age (yr) mean \pm SD	26.8 \pm 5.2	30.6 \pm 6.8	28.8 \pm 6.3	
Body weight (kg) mean \pm SD	54.46 \pm 7.16	54.72 \pm 11.16	54.59 \pm 9.31	
Complications	No	12	11	23
	Yes	7	9	16
Antimicrobials in advance	No	19	19	38
	Yes	-	1	1
Concomitant drug	No	16	14	30
	Yes	3	6	9
Combination treatment	No	19	20	39
	Yes	-	-	-

Table 4. Distribution of causative organisms (Intrauterine infection).

Causative organism	No. of strains
Gram-positive bacteria	23
CNS*	5
<i>S. aureus</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	5
<i>S. agalactiae</i>	3
α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	2
γ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	2
<i>E. faecalis</i>	1
<i>E. avium</i>	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	3
Gram-negative bacteria	3
<i>E. coli</i>	2
<i>H. influenzae</i>	1
Anaerobic bacteria	4
<i>Prevotella</i> spp.	3
<i>Prevotella bivia</i>	1
Total	30

*: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 5-1. Bacteriological efficacy.

Diagnosis	Evaluation day	Eradicated	Persisted	Occurred	Unevaluable	No. of subjects	Eradication ^{a)} (%) (95% C.I. ^{b)})
Cervicitis	End of treatment	13	6	-	0	19	68.4 (47.5,89.3)
	After end of treatment	17	1	-	1	19	94.4 (83.9,100.0)
Intrauterine infection	End of treatment	11	3	2	4	20	68.8 (46.0,91.5)
	After end of treatment	9	1	7	3	20	52.9 (29.2,76.7)

a) Eradication: Eradicated / (Eradicated + Persisted)

b) C.I.: Confidence interval

Table 5-2. Clinical efficacy.

Diagnosis	Evaluation day	Effective	Ineffective	Unevaluable	No. of subjects	Clinical efficacy ^{a)} (%) (95% C.I. ^{b)})
Cervicitis	End of treatment	17	0	2	19	100.0 (100.0,100.0)
	After end of treatment	16	0	3	19	100.0 (100.0,100.0)
Intrauterine infection	End of treatment	18	1	1	20	94.7 (84.7,100.0)
	After end of treatment	16	2	2	20	88.9 (74.4,100.0)

a) Clinical efficacy: effective / (effective + ineffective)

b) C.I.: Confidence interval

2. 結果

2.1 患者構成

安全性解析対象集団は、登録された45例のうち試験薬が投与されなかった1例、登録後に来院がなかった1例を除く43例（クラミジア性子宮頸管炎患者22例、子宮内感染患者21例、以下同順）であった。

有効性解析対象集団は39例（19例、20例）であり、安全性解析対象集団から4例（3例、1例）を除外した。除外理由の内訳は、クラミジア性子宮頸管炎で *C. trachomatis* が未検出の2例、試験薬投与期間が6日間未満の1例、子宮内感染患者で試験薬投与期間が6日間未満の1例であった。なお、クラミジア性子宮頸管炎で *N. gonorrhoeae* が検出された患者は認められなかった。

2.2 患者背景

有効性解析対象集団の患者背景を Table 3 に示した。また、子宮内感染患者の原因微生物の内訳

を Table 4 に示した。子宮内感染では、20例から原因微生物が検出され、主な内訳は coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Staphylococcus epidermidis* が各5株と多く、*Prevotella* spp. が4株、次いで *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium* spp. が各3株であった。

2.3 有効性評価 (Table 5-1, 5-2)

2.3.1 クラミジア性子宮頸管炎

主要評価項目である治癒判定時の微生物学的効果は94.4% (17/18) であった。治癒判定時の臨床効果は100% (16/16) であり、投与終了時の微生物学的効果と臨床効果はそれぞれ68.4% (13/19), 100% (17/17) であった。

2.3.2 子宮内感染

主要評価項目である投与終了時の臨床効果は94.7% (18/19) であった。投与終了時の微生物学的効果は68.8% (11/16) であり、治癒判定時の臨床効果と微生物学的効果は88.9% (16/18), 52.9% (9/17) であった。投与終了時における

Table 6. Bacteriological response by MIC (evaluation at end of treatment) (Intrauterine infection).

Isolates	LVFX MIC (μg/mL)											Total
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	
Gram-positive bacteria												
CNS*		2/3					1/1		1/1			4/5
<i>S. aureus</i>										1/1		1/1
<i>S. epidermidis</i>		1/1					3/3	1/1				5/5
<i>S. agalactiae</i>					1/1					0/1		1/2
α-hemolytic <i>Streptococcus</i>					2/2							2/2
γ-hemolytic <i>Streptococcus</i>				1/1	1/1							2/2
<i>E. faecalis</i>					1/1							1/1
<i>E. avium</i>					1/1							1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.		0/1	1/1									1/2
Gram-negative bacteria												
<i>E. coli</i>	1/1											1/1
<i>H. influenzae</i>	1/1											1/1
Anaerobic bacteria												
<i>Prevotella</i> spp.					1/2							1/2
<i>Prevotella bivia</i>							1/1					1/1

*: coagulase negative *Staphylococcus*

原因微生物別の MIC 別消失率を Table 6 に示した。原因微生物 26 株に対する LVFX の MIC は $\leq 0.06 \sim 32 \mu\text{g/mL}$ に分布した。投与終了時に持続した原因微生物と MIC は、CNS および *Corynebacterium* sp. が $0.12 \mu\text{g/mL}$ 、*Prevotella* sp. が $1.0 \mu\text{g/mL}$ 、*S. agalactiae* が $32 \mu\text{g/mL}$ の各 1 株合計 4 株であった。また、投与終了時に新たに出現した原因微生物と MIC は、*Escherichia coli* が $8.0 \mu\text{g/mL}$ 、*Corynebacterium* sp. および *Prevotella* sp. が $>128 \mu\text{g/mL}$ の各 1 株合計 3 株であった。

2.4 安全性の評価

有害事象は 43 例中 11 例に発現し、発現率は

25.6% であった。疾患別では、クラミジア性子宮頸管炎は 22.7% (5/22)、子宮内感染は 28.6% (6/21) であった。死亡および重篤な有害事象は見られなかった。試験薬の投与中止に至った有害事象は腸炎および全身性皮疹が各 1 例であった。腸炎は試験薬投与開始 2 日目に出現し、当日に試験薬の投与を中止し、発現 6 日目に処置薬投与により回復した。全身性皮疹は試験薬投与開始日に出現し、5 日目に試験薬の投与を中止し、発現 19 日目に処置を必要とせず回復した。このうち全身性皮疹は、試験薬との因果関係が「関連あり」と判定された。副作用の一覧表を Table 7 に示した。副作用の発現率は 20.9% (9/43) であり、ク

Table 7. Adverse drug reactions.

Diagnosis	Cervicitis	Intrauterine infection	Total
No. of subjects	22	21	43
Patients with adverse drug reaction (%)	3 (13.6)	6 (28.6)	9 (20.9)
95% Confidence interval	(0.0,28.0)	(9.2,47.9)	(8.8,33.1)
System Organ Class ^{a)} Preferred Term ^{a)}	Subjects (%)	Subjects (%)	Subjects (%)
Infections and infestations			
Vulvovaginal candidiasis	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.3)
Nervous system disorders			
Somnolence	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.3)
Gastrointestinal disorders			
Diarrhea	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash generalised	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.3)
Investigations			
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.3)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.3)
Blood bilirubin increased	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.3)
Eosinophil count increased	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (2.3)
Gamma-glutamyltransferase increase	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)
Glucose urine present	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (4.7)

a) MedDRA/J version 13.1

ラミジア性子宮頸管炎は13.6% (3/22)、子宮内感染は28.6% (6/21)であった。

3. 考察

LVFX 1回500mg 1日1回投与のクラミジア性子宮頸管炎および子宮内感染に対する有効性および安全性を検討した。子宮頸管炎では、キノロン系抗菌薬に対して淋菌の耐性化が進んでいることから、対象疾患をクラミジア性子宮頸管炎に限定した。*C. trachomatis*の検索は核酸増幅法であるSDA法を用いた。SDA法には、閉鎖的な環境で微生物のDNA増幅と検出を同時に自動で行うことができるため汚染リスクが極めて少なく、高い感度と特異度で*C. trachomatis*を検出することができるなどの利点がある。一方、核酸増幅法では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るため、投与終了時では疑陽性となることがある。抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)^{5,6)}においても、評価に遺伝子学的診断結果を用いる場合には、可能な限り投与終了3週間後に評価を行うことが推奨されている。LVFX 7日間投与による*C. trachomatis*の消失率が、投与終了時に68.4% (13/19)、投与終了14~21日後の治癒判定時に94.4% (17/18)であった。投与終了時の*C. trachomatis*の消失率は低値を示したが、その後何ら治療をすることなく投与終了14~21日後の治癒判定時に94.4% (17/18)を示したことから、投与終了時には一部の症例で死菌を検出していた可能性が高いと考える。本試験と同様に、核酸増幅法であるPCR法(Polymerase Chain Reaction法)を用いて*C. trachomatis*を検索したAZM 1000mg 単回投与の第III相試験の子宮頸管炎における*C. trachomatis*の消失率は、投与開始15日目で85.2% (46/54例)、投与開始29日目で98.1% (52/53例)と報告されている⁷⁾ AZMは日本性感染症学会の「性感染症 診断・治療 ガイ

ドライン2008⁸⁾において、クラミジア性子宮頸管炎の治療薬として推奨され、汎用されている。今回、AZMとの比較試験は行っていないが、LVFXでの*C. trachomatis*の消失率がAZMと同程度であったことから、LVFXはクラミジア性子宮頸管炎に対してAZMと同等の有効性が期待できると考える。

子宮内感染では、主要評価項目の投与終了時の臨床効果は94.7% (18/19)であった。臨床効果が無効と判定された1例は、投与開始前の体温が36.2°C(スコア:0点)であったが、投与終了時には37.0°C(スコア:2点)であったため、体温以外の臨床症状は改善傾向にあったものの、スコアポイントの合計が不変(5点)であった。治癒判定時には、新たな治療を開始することなくすべての臨床症状が消失(0点)したため、有効と判定された。原因微生物は投与開始前にCNSが分離されたが、投与終了時、治癒判定時のいずれの判定時にも消失した。また、新たに出現した原因微生物も認められなかった。一方、投与終了時の微生物学的効果は68.8% (11/16)であった。子宮内感染の主たる原因微生物として淋菌、*C. trachomatis*、大腸菌やバクテロイデスを含む嫌気性菌などあげられるが⁹⁾、婦人科領域では複数菌感染の頻度が高く、分離された微生物のうち感染の原因となる可能性のあるものは広く原因微生物として取扱った。投与終了時の微生物学的効果において5例が存続又は出現と判定されたが、いずれも臨床効果は有効であり、検出された原因微生物および出現菌はコンタミネーションの可能性も考えられた。微生物学的効果の判定基準については検討の余地はあるものの、臨床的には子宮頸管炎に対してLVFXは十分な効果を示したと考える。

安全性については、副作用の発現率は20.9% (9/43)であり、キノロン系抗菌薬で懸念される、心毒性、肝毒性、中枢毒性、横紋筋融解症、光毒性あるいは血糖値への影響は認められなかった。

臨床検査値の推移においても特に問題となる変動は認められなかった。

以上より、LVFX1回500mg1日1回、7日間投与は、クラミジア性子宮頸管炎および子宮内感染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考えられた。世界的に拡大しつつある各種感染症原因微生物の抗菌薬に対する耐性を抑制することは、国民の福祉、医療経済の上から急務である。また、新たな抗菌薬の創出が困難な状況下では、既存の有用な抗菌薬を長期に亘り有効に使用していくことも重要課題である。わが国におけるLVFX 1回100mg 1日3回から1回500mg 1日1回への用法・用量の見直しは、科学的根拠に基づいた耐性菌抑制、および社会貢献という観点から、非常に有用な方策であったと考える。

文献

- 1) 松本哲朗, 濱砂良一, 石川清仁, 他: 尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性。日本化学療法学会雑誌 58: 466~482, 2010
- 2) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 他: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 62: 346~370, 2009
- 3) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 4) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日本化学療法学会雑誌 43: 11号巻頭, 1995
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課: 抗菌薬臨床評価ガイドライン (案)。パブリックコメント募集版 (平成22年8月3日)
- 6) MIKAMO, H.; M. NINOMIYA & T. TAMAYA: Sensitivity of polymerase chain reaction to determine *Chlamydia trachomatis* eradication rate with levofloxacin therapy in patients with chlamydial cervicitis. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 64: 375~377, 2003
- 7) ジスロマック錠250mg 審査報告書。衛研発第2541号 (平成16年3月30日)
- 8) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン2008。日本性感染症学会誌 19(1 Suppl.): 57~61, 2008
- 9) 伊藤宏絵, 井坂恵一: 骨盤腹膜炎とその治療。産婦人科治療 90 (増刊): 333~336, 2005

Clinical study of levofloxacin 500 mg qd in the treatment of cervicitis with *Chlamydia trachomatis* and intrauterine infections

HIROSHIGE MIKAMO and YUKA YAMAGISHI

Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Graduate School of Medicine

KEIICHI TAKAHASHI

Takahashi Women's Clinic

KOJI IZUMI

Izumi Ladies Clinic

SHINJI HOSHINA

Hoshina Clinic

KEN NAKABE

Nakabe Ladies Clinic

MICHIHISA FUJIWARA

Department of Gynecology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

MAKOTO YOSHIMURA

Moritsune Ladies Clinic

YUKIKO ANDO

Ando Yukiko Ladies Clinic

MOTOKO KURASHIMA

Sato Ladies Clinic

CHISATO KINOSHITA

Seijyo Kinoshita Hospital

MASUO YOSHIOKA

Suzuran Clinic

The clinical efficacy and safety of levofloxacin (LVFX) 500 mg qd were evaluated in female patients with cervicitis with *Chlamydia trachomatis* and intrauterine infections. LVFX was administered orally at 500 mg qd for 7 days.

Bacteriological efficacy was 94.4% (17/18) and clinical efficacy was 100% (16/16) at 14 to 21 days after the end of treatment in cervicitis. On the other hand, bacteriological efficacy and clinical efficacy at the end of treatment in intrauterine infections were 68.8% (11/16) and 94.7% (18/19), respectively. For safety, adverse drug reactions occurred in 9 of 43 patients (20.9%), *i.e.*, increased γ -GTP in 2 patients, glucose urine present in 2, and each of all other adverse reactions occurred in 1. All adverse drug reactions observed were either mild or moderate.

Results suggested that LVFX 500 mg qd was effective and safe in the treatment of cervicitis with *Chlamydia trachomatis* and intrauterine infections.