

## 【原著・臨床】

## 複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験

河田 幸道<sup>1)</sup>・石原 哲<sup>2)</sup>・松井 隆<sup>3)</sup>・津川 昌也<sup>4)</sup>  
松本 哲朗<sup>5)</sup>・渡邊 邦友<sup>6)</sup>・中島 光好<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜大学医学部\*

<sup>2)</sup> 木沢記念病院泌尿器科

<sup>3)</sup> 神戸赤十字病院泌尿器科

<sup>4)</sup> 岡山市立市民病院泌尿器科

<sup>5)</sup> 産業医科大学泌尿器科

<sup>6)</sup> 岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野

<sup>7)</sup> 浜松シーピーティ研究所

(平成 19 年 10 月 18 日受付・平成 19 年 12 月 18 日受理)

経口ニューキノロン系抗菌薬である sitafloxacin (STFX) の複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性を levofloxacin (LVFX) を対照薬として二重盲検無作為化比較試験にて検討した。

複雑性尿路感染症患者に対し、STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回 (STFX 群) または LVFX 1 回 100 mg 1 日 3 回 (LVFX 群) を 7 日間経口投与し、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に従って臨床効果を判定した。

総合臨床効果は 200 例で検討し、有効率は STFX 群 96.1% (98/102)、LVFX 群 82.7% (81/98) であり、群間差は 13.4% であった。有効率の差の両側 90% 信頼区間の下限値は 6.4% であり、LVFX に対する STFX の臨床効果の非劣性が検証された。細菌学的効果は 280 株で検討され、消失率は STFX 群 96.4% (132/137)、LVFX 群 86.0% (123/143) であり、STFX 群で有意に高かった。

副作用発現率は STFX 群 24.6% (30/122)、LVFX 群 11.6% (14/121) で、群間差は 13.0% であり、LVFX 群に比べて STFX 群で有意に高かった ( $\chi^2$  検定:  $p=0.008$ )。主な副作用は両群ともに下痢で、すべての副作用の重症度は軽度あるいは中等度であった。

以上の成績より、STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回投与は複雑性尿路感染症の治療において、高い臨床効果が期待でき、安全性にも重大な問題はないと考えられた。

**Key words:** sitafloxacin, levofloxacin, complicated urinary tract infections, double blind study

Sitafloxacin (STFX) は第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社) において合成されたニューキノロン系抗菌薬である。STFX の構造式を Fig. 1 に示す。STFX は好気性および嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌からマイコプラズマ属、クラミジア属にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し、従来のニューキノロン系抗菌薬より強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。STFX を単回経口投与した場合、血清中濃度は約 1 時間後に最高濃度となり、50 および 100 mg 投与における  $C_{max}$  はそれぞれ 0.51 および 1.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 4.62 および 5.02 時間であり、投与後 48 時間までに投与量の約 70% が未変化体として尿中に排泄された<sup>2)</sup>。安全性面では、下痢発現リスクがやや高いものの、ニューキノロン系抗菌薬で問題となる薬物相互作用、血糖値への影響、肝毒性、QT/QTc 間隔延長などの発現リスクは小さいことが示唆されている<sup>3)</sup>。

後期第 II 相臨床試験における、本薬 1 回 50~100 mg 1 日

1~2 回投与での複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果の有効率は 93.6%、原因菌の消失率は 95.1% であった。この成績および用量検討試験の成績より、複雑性尿路感染症に対して STFX は 1 回 50 mg 1 日 2 回投与で十分な臨床効果が得られると判断された。

そこで今回、STFX の複雑性尿路感染症に対する有効性および安全性を客観的に評価することを目的に、当該疾患の治療に汎用されている levofloxacin (LVFX) を対照薬として二重盲検試験を実施した。

なお、本試験は平成 9 年 4 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」を遵守して実施した。

\*岐阜県岐阜市柳戸 1-1

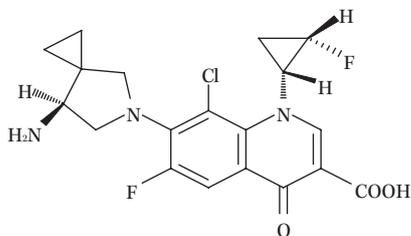


Fig. 1. Sitafloracin structure.

## I. 対象および方法

### 1. 対象

1998年8月から2000年6月に、本治験に参加した58施設を受診した、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症(複雑性腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎)患者で、治験参加に同意が得られた患者を対象とした。

患者条件はUTI薬効評価基準(第3版)<sup>4)</sup>に準じ、治験薬投与開始前に5 WBCs/hpf以上の膿尿および $10^4$  CFU/mL以上の細菌尿を有する20歳以上80歳未満の患者とした。

ただし、以下のいずれかに該当する患者は対象から除外した。①キノロン系抗菌薬に起因すると考えられるアレルギー既往歴または重度の副作用の既往歴がある患者、②てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴がある患者、③妊婦、治験薬投与期間中に妊娠を希望しているまたは妊娠している可能性が否定できない女性および授乳中の患者、④中等度以上の腎・肝機能障害患者、⑤尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎を併発している患者、⑥腸管利用尿路変更術、尿管皮膚瘻術が施行されている患者、⑦ウイルス感染症、梅毒などキノロン系抗菌薬に本質的に感受性を有さない病原体による感染症で、治験薬の効果が期待しがたい患者、⑧感染症の経過や治療効果に重大な影響を及ぼす尿路以外の合併症を有する患者、⑨治験薬投与開始前7日以内に抗菌薬が投与され、明らかに症状・所見の改善が認められている患者、⑩STFXの治験に参加歴のある患者、⑪治験薬投与開始前30日以内にLVFXの投与歴がある患者、⑫治験薬投与開始前180日以内に他のすべての薬剤、医療機器などの開発治験への参加歴がある患者、⑬その他、治験責任医師または治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者。

### 2. 治験薬剤

被験薬として1錠中にSTFXを50 mg含有する錠剤(STFX錠)およびこれと外観上識別不能で活性成分を含有しないプラセボ錠(STFXプラセボ錠)、対照薬として1錠中にLVFXを100 mg含有する錠剤(LVFX錠)およびこれと外観上識別不能で活性成分を含有しないプラセボ錠(LVFXプラセボ錠)を用いた。両薬剤をFig. 2に示すようにダブル・ダミー法にて組み合わせて1回分

とし、7日分(計42錠)を1症例分としてPTP包装した。PTPシートは小箱に収め、薬剤番号(組・番)を表示した。

### 3. 治験薬剤の割り付けおよび品質確認

#### 1) 割り付け

治験薬割付責任者が、擬似乱数表を用いた置換ブロック法でSTFX群とLVFX群が全体で1:1となるように無作為に治験薬を割り付けた。治験薬は4症例分を1組単位とした。治験薬割付表は治験薬割付責任者が開鍵時まで封印のうえ保管した。また、緊急時に備えエマージェンシーキーを作成し、封印のうえ保管した。

#### 2) 品質確認

製剤試験責任者が、治験開始前(治験薬交付前)および終了後(開鍵前)に製剤試験を実施し、治験薬としての適格性を確認するとともに、錠剤および包装の外観上の識別不能性を確認した。

### 4. 投与方法および投与期間

1回2錠を1日3回、朝、昼、夕食後に7日間経口投与した。投与開始日も必ず1日3回投与することとし、朝から投与できなかった場合は昼食後、夕食後、就寝前に投与した。

### 5. 投与中止基準

次の項目に該当する事態が生じた場合は速やかに当該患者への治験薬投与を中止し、他の治療法に変更するなど、患者に対して適切な処置を行うこととした。①患者またはその患者の最善の利益を図りえる配偶者や親権者などから中止の申し出があった場合、②治験薬投与開始から3日間を経過しても症状・所見の改善がみられない場合、③症状・所見が悪化し、治験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合、④有害事象が認められ、治験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合、⑤治療方針の変更を必要とした場合、⑥併用禁止薬または併用禁止療法を必要とした場合、⑦対象疾患または患者背景・治療歴に関する選択基準から逸脱することが判明した場合、⑧尿検査の結果、明確な所見を認めず、有効性の評価に適さない患者であることが判明した場合、⑨除外基準に抵触することが判明した場合、⑩その他治験責任医師または治験分担医師が治験薬投与継続を不適当と判断した場合。

### 6. 併用薬剤・処置

#### 1) 併用禁止薬剤

治験薬の投与期間中は、他の治験薬、抗菌薬、副腎皮質ステロイド、フェニル酢酸系およびプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬、 $\gamma$ -グロブリン製剤、解熱鎮痛薬の連用、アルミニウム含有制酸剤、鉄剤、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 製剤の併用を禁止した。

#### 2) 併用禁止処置

治験薬の投与期間中は、一般細菌に抗菌活性を有する

		Dosage	Contents		
			After breakfast	After lunch	After supper
STFX group	STFX 50 mg × 2/day		● □	○ □	● □
LVFX group	LVFX 100 mg × 3/day		○ ■	○ ■	○ ■

Active tablet ● STFX 50 mg, ■ LVFX 100 mg  
 Placebo tablet ○ STFX 50 mg placebo, □ LVFX 100 mg placebo

Fig. 2. Test drug packaging.

Table 1. Observation and test schedule

Observation/Tests	Test schedule		
	Before treatment	During treatment	End of treatment
Patient background	●		
Compliance with drug administration		follow-up	
Symptoms	●	○	●
Adverse event		any time	
Pyuria	●	○	●
Bacteriological tests	●	○	●
Laboratory tests	●	○	●

● required ○ as needed

抗菌薬を用いた尿路洗浄を禁止した。

#### 7. 調査項目および時期

調査項目と調査時期を Table 1 に示した。

##### 1) 臨床症状

頻尿, 排尿痛, 残尿感の観察を必須とし, その他の自覚症状は出現している場合のみ調査した。

##### 2) 細菌学的検査

細菌学的検査は dip-slide 法による集中検査を実施した。各実施医療機関において採取した尿をウリカルト E® で培養し, 菌数を判定した後, 集中細菌検査機関 (岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設) へ送付し, 細菌の分離・同定および MIC 測定を実施した。なお, MIC 測定は日本化学療法学会標準法<sup>5,6)</sup>に従い, STFX および LVFX の MIC を測定した。

##### 3) 有害事象

治験薬投与開始後から投与終了・中止時までに生じたすべての好ましくない症状・徴候または疾病を有害事象とし, 有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない事象を副作用として取り扱った。有害事象が発現した場合には内容, 発現日, 処置, 転帰を確認した。

#### 8. 判定方法およびその基準

##### 1) 有効性の判定

UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>4)</sup>に従い総合臨床効果を「著効」, 「有効」, 「無効」の 3 段階で判定した。また, 併せて細菌学的効果を判定した。

##### 2) 安全性の判定

治験責任医師または治験分担医師は, 治験薬投与開始後に発現した有害事象の内容, 発現日, 発現時の治験薬投与状況, 処置, 転帰を調査するとともに, その経過から当該事象の程度, 重篤度および治験薬との因果関係を「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」, 「関係ないらしい」, 「関係なし」の 5 段階で判定した。「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」と判定された事象を副作用として取り扱った。臨床検査値異常変動は「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」<sup>7)</sup>を参考に判定した。

#### 9. 症例の取り扱いと開鍵

症例検討会において治験調整委員会が医学専門家と協議し症例の取扱いを決定した。全症例の取り扱い, 臨床効果および安全性の判定が確定した後, 開鍵を行った。

## 10. 統計解析

有効性解析対象集団は、治験薬が17回以上投与され、以下の条件に抵触しない患者の集団とした。①重大なGCP違反(同意取得不備、治験手続き上の違反など)、②対象外疾患、③選択基準逸脱または除外基準抵触、④用法・用量違反、⑤併用禁止薬の投与、⑥総合臨床効果の判定に必要な検査未実施、⑦投与開始前細菌尿が $10^4$  CFU/mL未滿、⑧細菌と真菌の混合感染。

安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも1回以上服薬し、治験責任医師または治験分担医師が直接問診して健康状況を確認した患者の集団とした。ただし、重大なGCP違反、対象外疾患、除外基準抵触、安全性評価に影響を及ぼすと考えられる併用禁止薬(他の抗菌薬、フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬など)投与例は除外した。

主要評価項目は総合臨床効果の有効率とし、有効率の差(STFX-LVFX)の両側90%信頼区間の下限値が-10%以上の場合、STFXはLVFXに臨床的に劣らないとした。また、併せて $\chi^2$ 検定を用いて有効率の群間比較を行い、その両側95%信頼区間を求めた。なお、各背景因子に対して $\chi^2$ 検定、Wilcoxon順位和検定を行い有意水準両側15%で棄却された場合には、質的交互作用が生じていないことを確認したうえで直接標準化法を用いて有効率の差の信頼区間を調整し、当該背景因子が臨床効果に及ぼす影響を検討した。

副次評価項目は、細菌学的効果の消失率、細菌尿の陰性化率および膿尿の正常化率とし、両側95%信頼区間を求めた。群間比較には $\chi^2$ 検定を用いた。

安全性評価項目は、有害事象発現率と副作用発現率とし、両側95%信頼区間を求めた。群間比較には $\chi^2$ 検定を用いた。

なお、分割表のセル内期待度数が5未滿の場合には、 $\chi^2$ 検定に代えてFischerの直接確率計算法を用いた。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

治験に組み入れられた264例のうち2例は患者から治験中止の申し出があったため未投与であり、STFX群：133例、LVFX群：129例の262例に治験薬が投与された。

安全性解析対象集団はSTFX群：122例、LVFX群：121例であった。

有効性解析対象集団は、STFX群：102例およびLVFX群：98例であり、主な不採用理由は両群ともに投与開始前の菌数不足であった。

### 2. 患者背景

有効性解析対象集団の患者背景をTable 2に示した。年齢および体重の分布に有意な不均衡を認めしたが、いずれの背景因子においても質的交互作用は認められず、直接標準化法による調整を行った結果、臨床効果への影響

はないと判断した。また、原因菌の構成比率、STFXおよびLVFXのMIC分布も両群間でほぼ同様の傾向にあり、両群間の比較は十分に可能であると判断した。

### 3. 有効性の評価

#### 1) 臨床効果

主要評価項目である総合臨床効果をTable 3に示した。有効率はSTFX群：96.1% (98/102, 95%CI=90.3%, 98.9%)、LVFX群：82.7% (81/98, 95%CI=73.7%, 89.6%)であった。有効率の群間差は13.4%であり、LVFX群に比べてSTFX群で有意に高かった( $\chi^2$ 検定： $p=0.002$ )。また、有効率の差の両側90%信頼区間の下限値は6.4%であり、LVFX群に対するSTFX群の総合臨床効果の非劣性が検証された。膿尿に対する効果は正常化率がSTFX群：64.7%、LVFX群：61.2%であり両群間に差はみられなかったが、細菌尿に対する効果は陰性化率がSTFX群：90.2%、LVFX群：74.5%であり、LVFX群に比べてSTFX群の陰性化率が高いことが総合臨床効果の有効率の差に反映していた。

疾患別およびUTI疾患病態群別の総合臨床効果をTable 4に示した。複雑性膀胱炎の有効率はSTFX群：95.5% (84/88)、LVFX群：83.5% (66/79)であり、LVFX群に比較してSTFX群で有意に高かった( $\chi^2$ 検定： $p=0.011$ )。複雑性腎盂腎炎の有効率はSTFX群：100% (14/14)、LVFX群：78.9% (15/19)であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかったが、STFX群の有効率がLVFX群を上回った。単独菌感染例(第2, 3, 4群)の有効率はSTFX群：95.8% (69/72, 95%CI=88.3%, 99.1%)、LVFX群：85.2% (52/61, 95%CI=73.8%, 93.0%)、複数菌感染例(第6群)の有効率はSTFX群：96.7% (29/30, 95%CI=82.8%, 99.1%)、LVFX群：78.4% (29/37, 95%CI=61.8%, 90.2%)であり、いずれにおいてもLVFX群に比べてSTFX群で有意に高かった。膿尿の正常化率は両群で同程度であったが、細菌尿の陰性化率はSTFX群で有意に高かった。

また、担当医判定における有効率は、STFX群：95.1% (97/102, 95%CI=88.9%, 98.4%)、LVFX群：80.6% (79/98, 95%CI=71.4%, 87.9%)であり、LVFX群に比べてSTFX群で有意に高かった( $\chi^2$ 検定： $p=0.002$ )。

#### 2) 細菌学的効果

原因菌280株の菌種別MIC別消失率をTable 5に示した。原因菌の消失率はSTFX群：96.4% (132/137)、LVFX群：86.0% (123/143)であり、LVFX群に比べてSTFX群で有意に高かった(Fischerの直接確率計算法： $p=0.002$ )。主な原因菌の消失率は、*Enterococcus faecalis*がSTFX群：100% (20/20)、LVFX群：87.0% (20/23)、*E. coli*がSTFX群：97.3% (36/37)、LVFX群：96.8% (30/31)、*P. aeruginosa*がSTFX群：85.7% (12/14)、LVFX群：58.3% (7/12)であった。

投薬後出現細菌の内訳をTable 6に示した。STFX群

Table 2. Patient profiles

Parameters	Patients		Statistical test		
	STFX	LVFX			
Diagnosis	pyelonephritis	14	19	$\chi^2$ : p = 0.281	
	cystitis	88	79		
Gender	male	68	65	$\chi^2$ : p = 0.959	
	female	34	33		
Age (yr)	20-29	2	0	Fisher: p = 0.405	
	30-39	1	1		
	40-49	4	1		
	50-59	9	8		
	60-69	36	29		
	70-79	50	59		
	-64	29	19	$\chi^2$ : p = 0.134	
	65-	73	79		
Infection (UTI grouping)	Monomicrobial	Group 2 (post prostatectomy)	4	0	Fisher: p = 0.186
		Group 3 (upper UTI)	12	10	
	Group 4 (lower UTI)	56	51		
	Polymicrobial	Group 6 (no indwelling catheter)	30	37	
Symptom	+	68	61	$\chi^2$ : p = 0.514	
	-	34	37		

Table 3. Overall clinical efficacy

		Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	STFX	64	11	17	92 (90.2%)
	LVFX	49	9	15	73 (74.5%)	
Decreased	STFX			1	1	2 ( 2.0%)
	LVFX	4				4 ( 4.1%)
Replaced	STFX	2	2		1	5 ( 4.9%)
	LVFX	4			2	6 ( 6.1%)
Unchanged	STFX				3	3 ( 2.9%)
	LVFX	3	2		10	15 (15.3%)
Effect on pyuria	STFX	66 (64.7%)	14 (13.7%)	22 (21.6%)		102
	LVFX	60 (61.2%)	11 (11.2%)	27 (27.6%)		98
Excellent		STFX	64 (62.7%)		Overall efficacy	
		LVFX	49 (50.0%)		STFX	LVFX
Moderate		STFX	34 (33.3%)		98/102 (96.1%)	81/98 (82.7%)
		LVFX	32 (32.7%)			
Poor		STFX	4 ( 3.9%)		$\chi^2$ : p = 0.002	
		LVFX	17 (17.3%)			

では102例中8例から8株、LVFX群では98例中17例から23株が分離された。特にグラム陽性菌の出現はSTFX群が1株に対し、LVFX群では21株であった。

#### 4. 安全性の評価

有害事象の発現率はSTFX群：31.1% (38/122, 95% CI=22.9%, 39.4%), LVFX群：22.3% (27/121, 95% CI=14.9%, 29.7%)であった。重篤および重度の有害事

象および治験期間中の死亡例は認められなかった。また、治験薬の投与が中止された症例はSTFX群：3例、LVFX群：4例であった。

副作用の一覧をTable 7に示した。副作用の発現率はSTFX群：24.6% (30/122, 95% CI=16.9%, 32.2%), LVFX群：11.6% (14/121, 95% CI=5.9%, 17.3%)であった。副作用発現率の群間差は13.0%であり、LVFX

Table 4. Overall clinical efficacy classified by diagnosis or infection type

Parameters	Treatment group	Patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy * (%) [95% CI]	Statistical test		
Diagnosis	cystitis	STFX	88	57	27	4	95.5 [88.8-98.7]	$\chi^2$ p = 0.011	
		LVFX	79	42	24	13	83.5 [73.5-90.9]		
	pyelonephritis	STFX	14	7	7	0	100 [76.8-100.0]	Fisher p = 0.119	
		LVFX	19	7	8	4	78.9 [54.4-93.9]		
	Infection (UTI grouping)	Group 2 (Post- prostatectomy)	STFX	4	0	4	0	100	Fisher p = 0.195
			LVFX	0	0	0	0	80.0 [44.4-97.5]	
Group 3 (upper UTI)		STFX	12	7	5	0	100 [73.5-100]	Fisher p = 0.188	
		LVFX	10	6	2	2	86.3 [73.7-94.3]		
Group 4 (lower UTI)		STFX	56	39	14	3	94.6 [85.1-98.9]	Fisher p = 0.034	
		LVFX	51	30	14	7	85.2 [73.8-93.0]		
Subtotal	STFX	72	46	23	3	95.8 [88.3-99.1]	$\chi^2$ p = 0.034		
	LVFX	61	36	16	9	85.2 [73.8-93.0]			
Group 6 (no indwelling catheter)	STFX	30	18	11	1	96.7 [82.8-99.9]	Fisher p = 0.035		
	LVFX	37	13	16	8	78.4 [61.8-90.2]			
Total	STFX	102	64	34	4	96.1 [90.3-98.9]	$\chi^2$ p = 0.002		
	LVFX	98	49	32	17	82.7 [73.7-89.6]			

群に比べて STFX 群で有意に高かった ( $\chi^2$ 検定: p = 0.008)。STFX 群での主な副作用 (2 件以上認められた副作用) は、下痢が 8.2% (10/122)、上腹部痛が 2.5% (3/122)、胃不快感、ALT 増加、AST 増加、トリグリセリド増加、好酸球数増加がそれぞれ 1.6% (2/122) であった。LVFX 群での主な副作用は、上腹部痛、下痢、胃不快感がそれぞれ 1.7% (2/121) であった。重症度はいずれも軽度または中等度であり、重篤な副作用は認められなかった。なお、有害事象のうち STFX 群では食欲減退 1 件、頭痛 2 件、便秘 1 件、下痢 5 件、胃不快感 1 件、血中トリグリセリド増加 1 件、血中尿素増加 1 件、および LVFX 群では食欲不振 1 件、不眠症 1 件、味覚異常 1 件、上腹部痛 2 件、下痢 4 件、そう痒症 1 件、背部痛 1 件、倦怠感 1 件、口渇 1 件、ALT 増加 1 件、血中ブドウ糖減少 1 件、血圧上昇 1 件、血中トリグリセリド増加 2 件、尿中ブドウ糖陽性 1 件は治験薬との因果関係が否定された。

### III. 考 察

海外においては特に *E. coli* の ciprofloxacin に対する感受性が低下しており、将来日本においても尿路感染症の原因菌の耐性化が問題となることが予想されることがか

ら、将来を見据えた対策として、耐性菌に対しても効果が期待できる経口抗菌薬の開発が必要であると考えられた。近年開発されている経口抗菌薬は主に呼吸器感染症に対象を絞って開発されているが、STFX は主に腎から排泄され、尿路感染症の原因菌に対しても優れた抗菌力を示すことから、尿路感染症に対する STFX の臨床的位置付けを明確にする目的で、尿路感染症の治療に汎用されている LVFX を対照薬として二重盲検試験を実施した。

総合臨床効果の有効率は、STFX 群 96.1%、LVFX 群 82.7% であり、STFX 群で 13.4% 高かった。両群の有効率の差の両側 90%CI の下限値は 6.4% であったことから、STFX は LVFX に総合臨床効果において劣らないことが検証された。また  $\chi^2$  検定の結果、両群の有効率には有意な差が認められた (p = 0.002)。

これまでに報告されている複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験における LVFX の総合臨床効果の有効率は 86.7%<sup>8)</sup> および 83.7%<sup>9)</sup> であり、また当該報告における臨床分離株の LVFX に対する感受性分布は今回実施した試験の成績と類似していたことから、今回の

Table 5. Bacteriological response by MIC

Isolates	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												Total (%)
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	$\geq 25$	not done	
GPB subtotal	STFX	11/11	1/1	8/8	14/14	6/6	3/3	2/2	4/4	1/1				50/50 (100)
	LVFX			2/2	2/3	2/2	18/18	11/11	1/1	1/1	1/1	4/10		42/49 (85.7)
GPC	STFX													-
	LVFX							1/1						1/1
<i>Staphylococcus</i> sp.	STFX	2/2		1/1		1/1								4/4
	LVFX					1/1	1/1	1/1						3/3
<i>Staphylococcus aureus</i>	STFX	1/1								1/1				2/2
	LVFX						1/1		1/1	1/1	1/1	0/2		4/6 (66.7)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	STFX	1/1												1/1
	LVFX													-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	STFX	3/3			4/4									7/7 (100)
	LVFX				2/2	1/1								3/3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	STFX													-
	LVFX						1/1							1/1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	STFX	4/4				1/1	2/2							7/7 (100)
	LVFX			2/2	0/1							1/1		3/4
<i>Staphylococcus xylosus</i>	STFX				1/1									1/1
	STFX													-
<i>Streptococcus</i> sp.	STFX			1/1										1/1
	LVFX											0/1		0/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	STFX		1/1											1/1
	LVFX						1/1							1/1
<i>Enterococcus</i> sp.	STFX				1/1	1/1								2/2
	LVFX											1/1		1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>	STFX			4/4	7/7	3/3	1/1	2/2	3/3					20/20 (100)
	LVFX						13/13	6/6				1/4		20/23 (87.0)
<i>Enterococcus faecium</i>	STFX				1/1				1/1					2/2
	LVFX							1/1						1/1
<i>Enterococcus avium</i>	STFX			1/1										1/1
	LVFX							1/1						1/1
<i>Enterococcus durans</i>	STFX			1/1										1/1
	LVFX													-
GPR	STFX													-
	LVFX						1/1	1/1				1/1		3/3
GNB subtotal	STFX	46/46	4/4	5/5	4/4	5/5	6/6	5/7		3/5	2/2	0/1	2/2	82/87 (94.3)
	LVFX	6/6	32/32	12/12	7/7	1/1	6/7	3/3	5/6	4/4	3/5	2/11		81/94 (86.2)
GNR	STFX									1/1				1/1
	LVFX		1/1								1/1			2/2
<i>Escherichia coli</i>	STFX	27/27	2/2	3/3	2/2		2/2	0/1						36/37 (97.3)
	LVFX	5/5	17/17	1/1	4/4	1/1	1/1		1/1			0/1		30/31 (96.8)
<i>Citrobacter</i> sp.	STFX													-
	LVFX	1/1	1/1											2/2
<i>Citrobacter freundii</i>	STFX	1/1	1/1		1/1									3/3
	LVFX		1/1	2/2							0/1			3/4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	STFX	9/9												9/9 (100)
	LVFX		5/5	1/1										6/6 (100)

(Continued)

Table 5. (Continued)

Isolates	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												not done	Total (%)					
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	$\geq 25$								
<i>Klebsiella oxytoca</i>	STFX	4/4													4/4					
	LVFX	4/4												1/1	5/5 (100)					
<i>Enterobacter cloacae</i>	STFX	1/1													1/1					
	LVFX													0/1	1/1	1/2				
<i>Enterobacter aerogenes</i>	STFX	4/4												1/1	5/5 (100)					
	LVFX	1/1												0/1	1/2					
<i>Serratia</i> sp.	STFX													1/1	1/1					
	LVFX														-					
<i>Serratia marcescens</i>	STFX													1/1	1/2	0/1	2/2	4/6 (66.7)		
	LVFX	2/2												1/1	0/3	3/6 (50.0)				
<i>Proteus mirabilis</i>	STFX														-					
	LVFX	2/2													2/2					
<i>Proteus penneri</i>	STFX														-					
	LVFX	1/1													1/1					
<i>Proteus vulgaris</i>	STFX	1/1												1/1	2/2					
	LVFX	1/1												1/1	2/2					
<i>Morganella morganii</i>	STFX														-					
	LVFX	1/1												2/2	1/1	1/1	5/5 (100)			
<i>Providencia rettgeri</i>	STFX														-					
	LVFX													1/1	1/1					
<i>Providencia stuartii</i>	STFX														-					
	LVFX	1/1													1/1					
<i>Hafnia alvei</i>	STFX													1/1	1/1					
	LVFX														-					
GNF-GNR	STFX	1/1													1/1					
	LVFX	1/1												2/2	1/1	4/4				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	STFX	1/1												1/1	3/3	2/2	1/1	2/4	2/2	12/14 (85.7)
	LVFX													5/6	1/1	1/1	0/4	7/12 (58.3)		
<i>Pseudomonas putida</i>	STFX													1/1		1/1				
	LVFX													1/1		1/1				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	STFX														-					
	LVFX	2/2													2/2					
<i>Alcaligenes faecalis</i>	STFX														-					
	LVFX													1/1	1/1	0/1	2/3			
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	STFX													1/1		1/1				
	LVFX														-					
Total	STFX	57/57 (100)	5/5 (100)	13/13 (100)	18/18 (100)	11/11 (100)	9/9 (100)	7/9 (77.8)	4/4 (100)	4/6 (66.7)	2/2	0/1	2/2	132/137 (96.4)						
	LVFX	6/6 (100)	32/32 (100)	14/14 (100)	9/10 (90.0)	3/3	24/25 (96.0)	14/14 (100)	6/7 (85.7)	5/5 (100)	4/6 (66.7)	6/21 (28.6)	-	123/143 (86.0)						

LVFX 群の有効率は妥当な成績と考えられた。

これまでに報告されている LVFX, sparfloxacin, to-sufloxacin の単独菌感染および複数菌感染に対する有効率は 68.8~81.7% および 50.7~61.8% であり<sup>10-12)</sup>, 既存のニューキノロン系抗菌薬の複数菌感染に対する有効率は, 単独菌感染に対する有効率に比べ低い。一方, 本治

験での単独菌感染例での有効率は STFX 群 95.8% (69/72), LVFX 群 85.2% (52/61), 複数菌感染例では STFX 群 96.7% (29/30), LVFX 群 78.4% (29/37) であり, いずれにおいても STFX 群の有効率は LVFX 群より高く, STFX は複数菌感染例においても単独菌感染例と同程度の高い有効率を示すことが確認された。また, 症例

Table 6. Strains appearing after treatment

Isolates	Strains		Statistical test
	STFX	LVFX	
GPB subtotal	1	21	
<i>Staphylococcus</i> sp.	0	3	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	8	Fischer
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	5	p = 0.273
<i>Staphylococcus caprae</i>	0	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2	
GPR	0	1	
GNB subtotal	2	1	
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0	Fischer
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	p = 1.000
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	1	0	
Yeast	5	1	
Total	8	23	

Table 7. Adverse reactions

Treatment group		STFX	LVFX
Patients evaluated for safety		122	121
Patients with adverse reaction		30 (24.6)	14 (11.6)
95% CI		(16.9, 32.2)	(5.9, 17.3)
Events		37	19
SOC <sup>a)</sup>	PT <sup>a)</sup>	No. of patients (%)	No. of patients (%)
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	0	1 (0.8)
Nervous system disorders	Headache	1 (0.8)	0
	Drowsiness	1 (0.8)	0
Eye disorders	Eyelid oedema	1 (0.8)	0
Cardiac disorders	Palpitations	0	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders	Abdominal distension	1 (0.8)	0
	Abdominal pain	0	1 (0.8)
	Abdominal pain upper	3 (2.5)	2 (1.7)
	Cheilitis	1 (0.8)	0
	Constipation	1 (0.8)	1 (0.8)
	Diarrhoea	10 (8.2)	2 (1.7)
	Dyspepsia	1 (0.8)	0
	Stomach discomfort	2 (1.6)	2 (1.7)
	Stomatitis	1 (0.8)	0
Vomiting	0	1 (0.8)	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	0	1 (0.8)
Investigations	Alanine aminotransferase increased	2 (1.6)	1 (0.8)
	Aspartate aminotransferase increased	2 (1.6)	0
	Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.8)	1 (0.8)
	Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.8)	0
	Blood triglycerides increased	2 (1.6)	1 (0.8)
	Eosinophil count increased	2 (1.6)	1 (0.8)
	Monocyte count increased	0	1 (0.8)
	Neutrophil count decreased	1 (0.8)	0
	Neutrophil count increased	0	1 (0.8)
	White blood cell count decreased	1 (0.8)	0
	Platelet count increased	1 (0.8)	1 (0.8)

<sup>a)</sup> MedDRA/J V.9.0

数は少ないものの、STFXの複雑性腎盂腎炎に対する有効率は100% (14/14)であった。これらのことからSTFXは複数菌感染や複雑性腎盂腎炎等の難治性の複雑性尿路感染症に対しても高い効果が期待できる薬剤であることが示唆された。

細菌学的効果においては、STFXは特にグラム陽性菌に対する抗菌力が強く、*E. faecalis* 20株を含む50株すべてが消失したのに対し、LVFX群では*E. faecalis*が23株中3株存続し、グラム陽性菌の消失率は85.7% (42/49)であり、STFX群で有意に高かった(Fischerの直接確率計算法： $p=0.006$ )。グラム陰性菌では有意差はみられなかったが、*P. aeruginosa*の消失率はSTFX群がLVFX群を大きく上回っていた。

また、LVFX群ではMICが6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の原因菌では消失率が97.4% (113/116)であったのに対し、MICが12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の原因菌の消失率は37.0% (10/27)であり、MICが12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると消失率が低下する傾向を示した。一方、STFX群ではMICが50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の1株は消失しなかったが、残りの134株のMICは12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に分布し、その消失率は97.0% (130/134)であり、MICの上昇に伴う消失率の明らかな低下はみられなかった。

副作用の発現率はSTFX群24.6% (30/122)、LVFX群11.6% (14/121)で、発現率の群間差は13.0%であり、LVFX群に比べてSTFX群で有意に高かった( $\chi^2$ 検定： $p=0.008$ )。個々の副作用発現率の群間差は下痢を除いていずれも3%以内であったが、下痢の発現率の群間差は6.5%であり、副作用発現率の群間差は主に下痢の発現率の群間差を反映していると考えられた。下痢の重症度はSTFX群の10名はいずれも軽度、LVFX群の2名中1名は中等度であり、STFX群で重症度の高い下痢が発現する傾向は認められなかった。また、STFX群におけるその他の副作用は、主に上腹部痛等の消化器症状であり、LVFX群と類似していた。これらのことから、STFXによる副作用の発現率はLVFXに比べて高く、特に下痢の発現に留意する必要があるものの、重症度を勘案すると特に臨床的に問題となるものではないと考えられた。

現在複雑性尿路感染症の治療に使用されている経口抗菌薬は、原因菌として高い頻度で認められる*E. faecalis*および*P. aeruginosa*感染に対して十分に奏功するとは言いがたい。STFXは*E. faecalis*および*P. aeruginosa*に対して優れた除菌効果を示すことが示唆された。また、LVFX低感受性菌による尿路感染症に対しても良好な臨床効果を示したことから、再発を繰り返す*E. faecalis*あるいは*P. aeruginosa*感染が疑われる患者や他のニューキノロン系抗菌薬では治療効果が不十分と思われる患者の治療においてSTFXの存在意義は特に高いと思われる。

以上の成績から、STFXの1回50 mg 1日2回投与は複雑性尿路感染症の治療に有用であると考えられた。

## 謝 辞

本治験の実施に際し、参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします(敬称略)。

塚本泰司(札幌医科大学医学部附属病院)、松下一男(東海大学医学部附属東京病院)、村井勝(慶應義塾大学病院)、星野英章(荻窪病院)、松島常(東京警察病院)、箕和田滋、山崎哲(東京大学医学部附属病院)、小野寺昭一(東京慈恵会医科大学附属病院)、吉田雅彦、木村明(東京共済病院)、押正也(東京都立府中病院)、岸洋一(国立国際医療センター)、河村信夫(東海大学医学部附属病院)、平野章治(厚生連高岡病院)、並木幹夫(金沢大学医学部附属病院)、島村正喜(石川県立中央病院)、岡田謙一郎(福井医科大学附属病院)、出口隆(岐阜大学医学部附属病院)、磯貝和俊(大垣市民病院)、松田聖士(彦根市立病院)、岸本知己(市立堺病院)、伊藤登(社会保険神戸中央病院)、大部亨(明石市立市民病院)、永野俊介(兵庫県立西宮病院)、片岡頌雄(西脇市立西脇病院)、丸山聡、中村一郎(兵庫県立柏原病院)、中川泰始、源吉顕治(済生会兵庫県病院)、梅津敬一(国立神戸病院)、守殿貞夫(神戸大学医学部附属病院)、田中宏和(兵庫県立加古川病院)、藤井明(新日鐵広畑病院)、松本修、近藤兼安(三木市立三木市民病院)、早田俊司(鳥取市立病院)、近藤捷嘉(岡山赤十字病院)、赤枝輝明(津山中央病院)、西谷嘉夫(三原赤十字病院)、宮崎徳義(広島赤十字・原爆病院)、碓井亞(広島大学医学部附属病院)、炭谷晴雄(徳島県立中央病院)、香川征(徳島大学医学部附属病院)、小川功(阿南医師会中央病院)、宇笠智(十全総合病院)、米田文男(愛媛県立中央病院)、執印太郎(高知医科大学医学部附属病院)、倉本博(門司労災病院)、天野拓哉(北九州市立若松病院)、安東定(北九州市立医療センター)、伊東健治(九州労災病院)、山口秋人(原三信病院)、田中正利(九州大学医学部附属病院)、井口厚司(国立病院九州医療センター)、安増哲生(国立別府病院)、濱砂良一(宮崎医科大学医学部附属病院)、中川昌之、後藤俊弘(鹿児島大学医学部附属病院)

(治験実施時の所属による)

## 文 献

- 1) Sato K, Hoshino K, Tanaka M, Hayakawa I, Osada Y: Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1491-8
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Umemura K, Hakusui H, Tanaka M: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 170-4
- 3) Hori S, Kobayashi H, Saito A, Kawada Y, Baba S, Sasaki J, et al: Clinical trials of sitafloxacin(DU-6859 a): Clinical Safety Profile. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007; L-489

- 4) UTI 研究会 (代表 大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 1986; 34: 408-41
- 5) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)。日治療会誌 1990; 38: 102-5
- 6) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1992)。日治療会誌 1993; 41: 183-9
- 7) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告 : 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案。Chemotherapy 1991; 39: 687-9
- 8) 河田幸道, 坂 義人, 熊本悦明, 廣瀬崇興, 河邊香月, 押 正也, 他 : 複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin と levofloxacin の比較検討。日治療会誌 1999; 47: 662-79
- 9) 河田幸道, 守殿貞夫, 熊本悦明, 大森弘之, 阿曾佳郎, 碓井 亞, 他 : 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin と ofloxacin の比較検討。Chemotherapy 1992; 40: 230-48
- 10) 河田幸道 : 第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会 Levofloxacin (DR-3355)。大分, 1991
- 11) 河田幸道 : 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム Sparfloxacin(AT-4140)。岐阜, 1990
- 12) 河田幸道 : 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム Tosufloxacin(T-3262)。東京, 1987

### Comparative study on sitafloxacin and levofloxacin in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada<sup>1)</sup>, Satoshi Ishihara<sup>2)</sup>, Takashi Matsui<sup>3)</sup>, Masaya Tsugawa<sup>4)</sup>,  
Tetsuro Matsumoto<sup>5)</sup>, Kunitomo Watanabe<sup>6)</sup> and Mitsuyoshi Nakashima<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Gifu University School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu, Japan

<sup>2)</sup> Department of Urology, Kizawa Memorial Hospital

<sup>3)</sup> Department of Urology, Kobe Red Cross Hospital

<sup>4)</sup> Department of Urology, Okayama Citizens' Hospital

<sup>5)</sup> Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

<sup>6)</sup> Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University

<sup>7)</sup> Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics

The clinical efficacy and safety of sitafloxacin(STFX), a fluoroquinolone compound, in complicated urinary tract infections(UTI) was investigated in a randomized double-blind comparative study using levofloxacin (LVFX) as a control.

Patients with complicated UTI without indwelling catheters were treated orally 7 days with 50 mg b.i.d. of STFX or 100 mg t.i.d. of LVFX. Clinical efficacy was evaluated based on criteria for evaluation of clinical efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infection (third edition).

Patients evaluated numbered 200. Overall clinical efficacy was 96.1% (98/102) in the STFX group and 82.7% (81/98) in the LVFX group. The difference in efficacy was 13.4% and the minimum 90% confidence interval was 6.4%. The noninferiority of STFX efficacy was evaluated against that of LVFX. Strains isolated before dosing numbered 280. Overall microbiological eradication was 96.4% (132/137) in the STFX group and 86.0% (123/143) in the LVFX group. Eradication in the STFX group was significantly higher than that in the LVFX group.

The incidence of adverse reactions was 24.6% (30/122) in the STFX group and 11.6% (14/121) in the LVFX group. The incidence in the STFX group was significantly higher than that in the LVFX group. ( $\chi^2$  test:  $p = 0.008$ ). The most common adverse reaction was diarrhea in both groups. All symptoms were mild or moderate.

Results suggest that 50 mg b.i.d. of STFX is effective and without significant safety problems in the treatment of complicated UTI.