

【原著・臨床】

男子淋菌性尿道炎を対象とした sitafloxacin の一般臨床試験

小野寺 昭¹⁾・堀 誠 治²⁾¹⁾ 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部*²⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 19 年 11 月 2 日受付・平成 19 年 12 月 28 日受理)

ニューキノロン系経口抗菌薬である sitafloxacin (STFX) の男子淋菌性尿道炎に対する有効性および安全性を瀬踏みに STFX 200 mg 単回経口投与により検討した。臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案) 追補に従って判定した。

総合臨床効果の有効率は 75.0% (9/12) であった。本試験で分離された *Neisseria gonorrhoeae* 12 株に対する STFX の MIC は 0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株が 3 株認められた。*N. gonorrhoeae* の消失率は 75.0% (9/12) であった。MIC 別の消失率は、STFX の MIC が 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株で 100% (8/8) であったが、MIC が 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のキノロン耐性株で 25.0% (1/4) であった。12 株中 7 株では ciprofloxacin の MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり、この 7 株すべてに GyrA と ParC の quinolone-resistance-determining regions にアミノ酸置換が認められた。このキノロン耐性変異が認められた 7 株中 4 株は消失した。

副作用発現率は 25.0% (3/12) であった。内訳は下痢、頭痛、血中ビリルビン増加が各 1 例であった。すべての症状の程度は軽度であった。

以上より、STFX 200 mg 単回投与では、キノロン耐性淋菌による尿道炎に対する臨床効果が不十分であると判断した。なお、STFX の 200 mg 単回投与の安全性に問題はないと考えられた。

Key words: sitafloxacin, gonococcal urethritis, quinolone-resistance, clinical trial

Sitafloxacin (STFX) は、第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社) が創製したニューキノロン系抗菌薬である。STFX は、キノリン骨格の 7 位にスピロ型アミノピロリジン基を、1 位にフルオロシクロプロピル基を導入した 8 種類の光学異性体の一つである (Fig. 1)。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、その抗菌力は市販のニューキノロン系抗菌薬よりも強い¹⁾。STFX の抗菌力の強さは、細菌の DNA 複製に必須の酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の両酵素に対して強い阻害活性を示すことに基づくものと推察されている。STFX は、中枢神経系への移行性が低く、それ以外の組織では血清中濃度と同等以上の濃度に達すること、体内で代謝を受けにくく未変化体のまま主として尿中に排泄されることが確認された²⁾。また、薬物相互作用、光線過敏症、血糖値への影響、肝毒性および QT/QTc 間隔延長などの発現リスクは小さく、十分な忍容性を示すことが確認されている³⁾。

尿道炎は淋菌性 & 非淋菌性に大別されるが、淋菌性ではキノロン耐性淋菌の分離頻度が非常に高く⁴⁾、淋菌性尿道炎に対するニューキノロン系抗菌薬の使用が問題視されている。ま

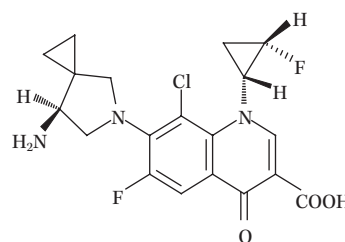


Fig. 1. Sitafloxacin structure.

た、ニューキノロン系抗菌薬のみならずペニシリン系あるいはテトラサイクリン系抗菌薬に対する耐性淋菌の増加に伴い、淋菌性尿道炎に対する薬剤の選択肢が限定されるようになった。STFX は、淋菌に対する強い抗菌力および良好な体内動態から淋菌性尿道炎に対して有効性が期待できる薬剤であると考えられたが、既存のニューキノロン系抗菌薬では治療が期待できない状況をふまえ、男子淋菌性尿道炎を対象とした小規模臨床試験にて瀬踏みに有効性および安全性を検討した。

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。

I. 対象および方法

1. 対象

2005年5月から2006年1月に、本試験に参加した2施設を受診した尿道炎患者で、治験参加に同意が得られた患者を試験対象とした。患者からの同意取得にあたっては、患者に治験の目的および方法、予想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、治験への参加について自由意思による同意を文書で得た。症例の組み入れおよび有効性の判定は「UTI薬効評価基準 (第4版暫定案) 追補」⁵⁾に従った。

対象患者は、同意の能力を有し、同意書に自署できる患者であり、同意取得時点の年齢が満20歳以上である患者とした。また、治験薬投与日またはその前日に次の選択基準を満たす患者とした。①症状：肉眼的に尿道分泌物を排出する。②白血球数： ≥ 5 コ/1,000倍 (尿道スミア)。③微生物：治験薬投与前尿道分泌物の培養検査にて *Neisseria gonorrhoeae* の存在が確認されているか、または、尿道分泌物塗抹標本のグラム染色により鏡検下グラム陰性双球菌が白血球内に存在していることが確認される。さらに、治験薬投与時から投与後3~8日の評価時までの間、性交渉を行わないことに同意する患者とした。

また、除外基準として次の条件を設定した。類薬に特有の安全性に対する配慮として、①ニューキノロン系抗菌薬に起因すると考えられる広範囲の発疹 (全身性の紅斑、紫斑、水疱) やアナフィラキシー様症状発現の既往歴を有する患者、②てんかんなどの痙攣性疾患またはその既往歴を有する患者を除外した。その他の安全性に対する配慮として、①中等度以上の腎機能障害が認められる患者 (血清クレアチニン値が2 mg/dL以上を目安とする)、②重度の心機能障害 (心不全や虚血性心疾患など) が認められる患者、③薬物治療を要するか、あるいは症状を伴う肝機能障害が認められる患者を除外した。安全性評価または有効性評価に対する配慮として、①キノロン系抗菌薬に感受性を有さない病原体による感染症 (真菌・ウイルス感染症、梅毒) が認められる患者、②重度または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者 (コントロール不良の糖尿病患者、全身性の免疫疾患を有する患者、全身転移を認める進行癌患者など)、③薬剤吸収に影響がある胃腸障害患者 (クローン病患者、潰瘍性大腸炎患者、胃全摘患者など)、④治験薬投与前28日以内に尿道炎の治療を受けた患者、⑤尿道炎以外の治療のために azithromycin が治験薬投与前4日以内に投与された患者を除外した。倫理的配慮として、①STFXの治験の参加歴を有する患者、②過去に、開発中の薬剤の治験に参加している患者、③本治験の実施医療機関の関係者、治験依頼者の社員およびその家族を除外した。その他として、感染症の経過や治療効果に影響を及ぼす何らかの要因を有するなどの理由を含め、治験責任医師が試験の対

象として不適当と判断した患者を除外した。

なお、試験は1例ごとに有効性を確認し、症例登録の継続の可否を判断しながら進めた。

2. 投与量および投与方法

STFX 50 mg錠4錠 (200 mg) を単回経口投与し、服薬の完了を直接確認した。

3. 投与・観察の中止または評価の打ち切り基準

治験責任医師は、患者またはその患者の最善の利益を図りえる者 (配偶者など) から中止の申し出があった場合、あるいは治験責任医師が治験薬の投与を不適当と判断した場合は、当該患者への治験薬の投与を中止し適切な処置を行うこととした。

4. 併用禁止薬剤

次に示す薬剤の併用は禁止した。患者の利益を考慮して必要と認めた場合は治験薬の投与を中止することとした。①他の治験薬。②他の抗菌薬、抗結核薬および副腎皮質ステロイド。ただし、抗菌薬および副腎皮質ステロイドの局所投与は併用可能とした。③フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチルおよびケトプロフェンの全身投与。④アルミニウムを含有する制酸剤、マグネシウム製剤、カルシウム製剤、鉄剤。⑤ γ -グロブリン製剤、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 製剤、macrophage colony stimulating factor (M-CSF) 製剤。

5. 観察・検査項目および実施時期

観察・検査項目および実施時期を Table 1 に示した。

1) 患者背景

(1) 投与前に、生年月日、身長、体重、合併症の有無およびその程度などを調査した。

(2) 投与後3~8日に、治験薬投与後の併用薬および併用療法を調査した。

2) 服薬状況

服薬するところを直接確認した。

3) 性交渉の有無

来院時、治験中の性交渉の有無を問診により確認した。

4) 症状および尿道分泌物

投与前および投与後3~8日に、排尿痛、排尿時不快感、尿道搔痒感、尿道分泌物の量および性状を診察または問診により確認した。

5) 尿道スミア中白血球数

投与前、投与後3~8日に、尿道スミア中白血球数を鏡検により計測し、最多数を示す視野の白血球数を確認した。尿道スミアはスタンピング法により採取した。外尿道口より自然排出がない場合には尿道をしごき、分泌物を圧排してスタンプするか、あるいは尿道内に綿棒を挿入して分泌物を採取した。

6) 微生物学的検査

鏡検法による細菌学的検査は各治験実施医療機関で実施した。

Table 1. Observation and test schedule

Observation/Tests		Observation day	
		Before treatment	3-8 days after end of treatment
Informed consent/Patient background		●	○
Compliance with drug administration		●	
Sexual intercourse			●
Symptoms		●	●
Adverse event		anytime	
Urethral discharge		●	●
WBC in smear		●	●
Microbiological tests	Microscopic examination ^{a)}	○	
	<i>N. gonorrhoeae</i> culture	●	●
	PCR assay ^{b)}	●	
Laboratory tests		●	●

● required ○ as needed

^{a)} *N. gonorrhoeae*

^{b)} *C. trachomatis*

各治験実施医療機関から尿道スミアを株式会社三菱化学ビーシーエル（現 三菱化学メディエンス株式会社）に送付し、同所において淋菌を分離培養し、STFX および各種薬剤に対する感受性の測定、 β -lactamase 産生の有無、キノロン耐性決定部位 (QRDR) 解析を実施した。薬剤感受性は、STFX, ciprofloxacin (CPF) を対照薬とし、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法⁶⁾により測定した。QRDR 解析は、治験薬投与前に CPF の MIC が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を対象に実施した。一方、二杯分尿法で採取された初尿について、*Chlamydia trachomatis* を Polymerase Chain Reaction (PCR) 法 (ロシュ/PCR 法) で検索した。PCR 法による微生物学的検査は、株式会社三菱化学ビーシーエルで実施した。

7) 血液検査および尿検査

投与前および投与後 3~8 日、また必要に応じて、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)、血小板数、AST、ALT、LDH、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロール、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白 (定性)、尿糖 (定性)、血清電解質 (Na, K, Cl)、CK (CPK)、血糖を検査した。

8) 有害事象

治験薬投与前から治験薬投与後 3~8 日までに認められた、患者に生じたすべての好ましくない症状・徴候または疾病を、治験薬との因果関係を問わず有害事象として取り扱った。治験薬投与前より発現している症状・徴候や疾病は合併症とし、有害事象としなかったが、治験薬投与中に悪化した場合は有害事象として取り扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とした。また、原疾患に伴う症状・徴候の悪化は有害事象としなかった。治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「ほとんど関連なし」「関

連なし」の 5 段階および「関連不明」で判定し、「ほとんど関連なし」「関連なし」以外の事象を副作用として取り扱った。

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案⁷⁾」を参考に判定した。

6. 有効性および安全性の評価項目

1) 有効性の評価項目

医学専門家が、下記の基準に従って有効性を判定した。

(1) 総合臨床効果

総合臨床効果の評価基準を Table 2 に示した。

Microbiological outcome と尿道スミア中白血球数の推移の組合せにより、総合臨床効果を「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定した。

(2) Microbiological outcome

N. gonorrhoeae の培養検査の検索結果に基づき、microbiological outcome を「Eradication」または「Persistence」で判定した。「Eradication」は、培養検査により、治験薬投与前に検出された *N. gonorrhoeae* が治験薬投与後に検出されなくなった場合とした。「Persistence」は、培養検査により、治験薬投与前に検出された *N. gonorrhoeae* が治験薬投与後も検出された場合とした。

(3) Clinical outcome

自覚症状および尿道分泌物量の推移を基に、clinical outcome を「Cure」または「Failure」で判定した。「Cure」は、治験薬投与前からの淋菌性尿道炎に由来する症状および尿道分泌物がすべて消失した場合とした。「Failure」は、①治験薬投与前からの淋菌性尿道炎に由来する症状および尿道分泌物が認められた場合、または新たな症状が認められた場合、②治験薬投与後から評価日までに、他の抗菌薬が投与された場合とした。

Table 2. Criteria for evaluation of overall clinical efficacy in gonococcal urethritis

Microbiological outcome	WBC in smear	
	Cleared	Unchanged
Eradication	Excellent	Moderate
Persistence	Poor	Poor

Table 3. Patient profiles

Parameter	Patients	12
Age (yr)	30.3 ± 8.0	
Weight (kg)	75.7 ± 15.2	
Complication	No	9 (75.0%)
	Yes	3 (25.0%)

Mean ± SD

(4) 尿道スミア中白血球数に対する効果

治験薬投与前後の尿道スミア中白血球数の推移を「正常化」または「不変」で判定した。

(5) 淋菌の消失率, MIC 別消失率

2) 安全性の評価項目

有害事象発現率および副作用発現率を評価した。

7. 症例の取り扱い

治験責任医師が判定した安全性について, 医学専門家(堀誠治)が確認し, 必要に応じて各治験責任医師に問い合わせた。

症例の取り扱いについては, 医学専門家が治験依頼者と協議し決定した。治験薬投与前の検査で *C. trachomatis* が検出された症例は混合感染例として扱った。

8. 統計解析

有効性解析対象集団は, 次の条件に合致した患者から, 重大な GCP 違反(同意未取得, 治験手続上の違反, 契約期間外投与)の患者を除外し, 淋菌性尿道炎であると確定された集団とした。①選択基準を逸脱, 除外基準に抵触しない。②用法・用量違反がない。③併用禁止薬の投与が行われていない。④治験薬投与後から評価時まで, 抗菌薬(全身投与)が使用されていない。⑤ Microbiological outcome の評価が規定された時期(範囲)に行われた患者。安全性解析対象集団は, 治験薬が投与された患者の集団とした。ただし, 重大な GCP 違反の患者は除外し, 個別評価を行うこととした。

有効性の主要評価項目は, 総合臨床効果の有効率とした。副次評価項目は, microbiological outcome の eradication 率とした。その他の有効性に関する評価項目は, clinical outcome の cure 率, 尿道スミア中白血球数の正常化率, 淋菌の消失率および MIC 別菌消失率とした。有効性評価項目の解析は, 各評価項目について点推定値を求め, その値の F 分布に基づく両側 95% 信頼区間 (CI) を算出した。安全性評価項目の解析は, 有害事象発現率と副作用発現率の点推定値およびその両側 95% CI を求めた。

II. 結 果

1. 症例構成

本試験に組み入れられた症例は 13 例であった。

安全性および有効性解析対象集団は, 同意取得後治験薬投与前に除外基準に抵触していることが判明したため, 治験薬の投与が中止された 1 例を除き 12 例とした。

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。

合併症は「あり」が 3 例であったが, いずれの合併症の重症度も軽度または中等度であった。*C. trachomatis* との混合感染は 2 例であった。

投与後 3~8 日までに併用薬・併用療法を使用した症例はみられず, 性交渉を行った症例もなかった。

3. 臨床効果および細菌学的効果

1) 主要評価項目である総合臨床効果を Table 4 に示した。有効率は 75.0% (9/12, 95% CI = 42.8%, 94.5%) であった。

2) 副次評価項目である Microbiological outcome の Eradication 率は 75.0% (9/12, 95% CI = 42.8%, 94.5%) であった。

3) その他の有効性に関する評価項目

(1) Clinical outcome の Cure 率は 83.3% (10/12, 95% CI = 51.6%, 97.9%) であった。

(2) 尿道スミア中白血球数の正常化率は 83.3% (10/12, 95% CI = 51.6%, 97.9%) であった。

(3) 淋菌の消失率は 75.0% (9/12, 95% CI = 42.8%, 94.5%) であった。

(4) 淋菌の MIC 別消失率を Table 5 に示した。MIC 別の消失率は, MIC が 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株では 100% (8/8) であった。MIC が 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株では, MIC 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 1 株が消失したのみで, その他の 3 株は存続し, 消失率は 25.0% (1/4) であった。

(5) 症例ごとの有効性データおよび QRDR のアミノ酸置換解析結果を Table 6 に, microbiological outcome が「Persistence」となった症例の存続株に対する MIC と QRDR のアミノ酸置換解析結果を Table 7 に示した。

本試験で分離された *N. gonorrhoeae* 12 株に対する STFX の MIC は 0.001 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し, MIC が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株が 3 株認められた。

STFX 200 mg 単回経口投与によって 12 株中 9 株が消失したが, 3 株は存続した。存続した 3 株に対する STFX の MIC は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 2 株, 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 1 株であった。

12 株中 7 株では CPFY の MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり, QRDR の塩基配列を解析した結果, すべての株の GyrA と ParC の QRDR にアミノ酸置換が認められた。

Table 4. Overall clinical efficacy

	Excellent	Moderate	Poor	Total	Overall efficacy (%) ^{a)} (95% CI) ^{b)}
Gonococcal urethritis	9 (75.0%)	0	3 (25.0%)	12	75.0 (42.8, 94.5)

^{a)} (Excellent + Moderate)/No. of subjects × 100

^{b)} 95% confidence interval by F distribution

Table 5. Bacteriologic eradication by MICs

	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									Total
	≤ 0.001	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	
<i>N. gonorrhoeae</i>	5/5	-	-	-	1/1	1/1	1/1	0/1	1/3	9/12
Eradication (%) ^{a)}	100	-	-	-	100	100	100	0	33.3	75.0

^{a)} Eradicated/No. of strains

キノロン耐性変異が認められた7株中4株は消失し、3株が存続した。なお、存続した3株のCPFXのMICはそれぞれ4 $\mu\text{g/mL}$ 、8 $\mu\text{g/mL}$ および16 $\mu\text{g/mL}$ であった。

4. 安全性の評価

有害事象の発現率は41.7% (5/12, 95%CI=15.2%, 72.3%)であった。内訳は下痢と血中カリウム増加が各2例、頭痛、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各1例であった。重症度はいずれも軽度であり、死亡および重篤な有害事象は発現しなかった。

副作用発現状況を Table 8 に示した。

副作用の発現率は25.0% (3/12, 95%CI=5.5%, 57.2%)であった。内訳は下痢、頭痛、血中ビリルビン増加が各1例であった。重症度はいずれも軽度であった。

III. 考察

本邦では淋菌感染症の治療にはニューキノロン系抗菌薬が汎用されていたが、近年、キノロン耐性淋菌の分離頻度が高く問題となっている。2004年のサーベイランスで分離された *N. gonorrhoeae* に対する既存ニューキノロン系抗菌薬のMIC₉₀はそれぞれ levofloxacin 16 $\mu\text{g/mL}$ 、CPFX 32 $\mu\text{g/mL}$ 、tosufloxacin 16 $\mu\text{g/mL}$ であった。そのような状況の中、STFXのMIC₉₀は0.25 $\mu\text{g/mL}$ であり、既存のニューキノロン系抗菌薬と比較し強い抗菌力を保持していた⁸⁾。本試験はSTFXの淋菌感染症に対する有効性を瀬踏みに確認することを目的として実施した。用法は、淋菌感染症の治療は単回投与が推奨されていることから単回経口投与とし、また用量はSTFXの国内で実施した治験で使用経験がある最高用量の200 mgとした。本試験はキノロン耐性淋菌に対するSTFX 200 mg単回投与の有効性を評価するため、STFXのMICが0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す *N. gonorrhoeae* が分離される症例5例での評価を目標とした。しかし、STFXのMICが0.25 $\mu\text{g/mL}$ の *N. gonorrhoeae* で3株中2株が消

失せず、さらにMICが0.12 $\mu\text{g/mL}$ の1株でも消失が得られなかったため、STFXは200 mg単回投与ではキノロン耐性淋菌の除菌が不十分であると判断し、試験を中止した。

米国CDCは「Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006」で淋菌感染症の治療に推奨する薬剤の基準の一つとして、有効率の95%信頼区間下限値が95%以上であることを挙げている⁹⁾。また、therapeutic time (= $t_{1/2}/\ln 2 \times \ln (C_{\max}/4 \times \text{MIC}_{90})$) : MIC₉₀の4倍以上の血中濃度の持続時間が10時間以上の薬剤を淋菌感染症の治療に推奨している¹⁰⁾。本試験は瀬踏み試験という位置付けから少数例での評価ではあったが、総合臨床効果の有効率は75% (95%CI=42.8%, 94.5%)であり、95%信頼区間上限値も95%を下回っていることから、臨床適用上十分な有効性を確認することはできなかった。健康成人男性にSTFXを200 mg単回経口投与したときのC_{max}およびt_{1/2}は、それぞれ1.86 $\mu\text{g/mL}$ および5.2 hであり、MIC₉₀を0.25 $\mu\text{g/mL}$ とした場合、therapeutic timeは4.66時間と算出される。STFX 200 mg単回投与での除菌効果が不十分であった一因はtherapeutic timeの不足にあったと考えられる。STFXのMICが0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった *N. gonorrhoeae* は3株中1株が消失しており、本試験の投与量で得られる血清中濃度を上回る十分な濃度を維持できればキノロン耐性淋菌に対しても十分な有効性を示す可能性があると考えられる。

2006年の日本性感染症学会のガイドライン¹¹⁾では、淋菌感染症の治療に推奨されている抗菌薬は注射薬のみであることから、実際の医療現場において、治療の選択肢を経口抗菌薬に広げることは重要である。今後、STFXの淋菌感染症に対する十分な有効性を確保するためには、MIC₉₀の4倍以上の血中濃度を十分に維持可能な高用量単回投与や、適切な投与間隔による2回投与の設定などによりtherapeutic timeの延長を考慮する必要がある。

Table 6. Clinical efficacy and amino acid substitutions in QRDR of individual subjects

Age (yr) Complication	Observation day		Symptoms			Urethral discharge	WBC in smear	<i>C. trachomatis</i> (PCR)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		Amino acid substitutions in QRDR ^{a)}						β -lactamase	Clinical outcome	Microbiological outcome	Effect on WBC in smear	Clinical efficacy
	Dysuria	Urethral discomfort	Urethral itching	STFX	CPEX	GyrA	GyrB	ParC	ParE	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent							
22 None	2+	2+	-	≤ 0.001	≤ 0.001	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	≤ 0.001	≤ 0.001	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
34 None	+	2+	-	≤ 0.001	≤ 0.001	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	≤ 0.001	≤ 0.001	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
28 None	2+	-	-	≤ 0.001	0.002	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	≤ 0.001	0.002	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
35 None	2+	2+	-	0.25	16	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	-	Failure	Persistence	Unchanged	Poor			
	+	2+	+	0.25	16	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	-	Failure	Persistence	Unchanged	Poor			
39 None	2+	-	-	≤ 0.001	0.002	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	≤ 0.001	0.002	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
49 None	-	2+	-	0.03	1	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	+	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	0.03	1	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	+	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
23 None	+	-	-	0.06	4	Phe	Asn	-	-	-	-	Asn	Gly	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	0.06	4	Phe	Asn	-	-	-	-	-	-	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
28 External urethra cyst	+	+	-	0.25	8	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	-	Cure	Persistence	Cleared	Poor			
	-	-	-	0.25	8	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	-	Cure	Persistence	Cleared	Poor			
28 None	+	+	-	≤ 0.001	0.002	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	≤ 0.001	0.002	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
30 Acute pharyngitis	2+	-	-	0.12	4	Phe	Gly	-	-	-	-	Arg	-	-	Failure	Persistence	Unchanged	Poor			
	+	-	-	0.12	4	Phe	Gly	-	-	-	-	Arg	-	-	Failure	Persistence	Unchanged	Poor			
21 Pediculosis	2+	-	-	0.015	2	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	0.015	2	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
26 None	+	+	+	0.25	8	Phe	Gly	-	-	-	-	Arg	-	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			
	-	-	-	0.25	8	Phe	Gly	-	-	-	-	-	-	-	Cure	Eradication	Cleared	Excellent			

a) NT, not tested, - not mutated

Table 7. MICs and amino acid substitution in QRDR of persistent strains

Age (yr) Complication	Observation day	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Amino acid substitutions in QRDR ^{a)}						
			GyrA		GyrB	ParC			ParE
			Ser91	Asp95		Asp86	Ser87	Glu91	
35 None	0	0.25	Phe	Gly	–	–	Arg	–	–
	3	0.12	Phe	Gly	–	–	Arg	–	–
28 External urethra cyst	0	0.25	Phe	Gly	–	–	Arg	–	–
	7	0.12	Phe	Gly	–	–	Arg	–	–
30 Acute pharyngitis	0	0.12	Phe	Gly	–	–	Arg	–	–
	7	0.12	Phe	Gly	–	–	Arg	–	–

^{a)} – not mutated

Table 8. Adverse reactions in cases evaluable for safety

System Organ Class ^{b)}	Patients evaluated for safety		12	
	Subjects with adverse reactions (%)		3 (25.0)	
	95% CI ^{a)}		(5.5, 57.2)	
	Preferred Term ^{b)}		Subjects (%)	Events
Nervous system disorders	Headache	1 (8.3)	1	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	2 (16.7)	2	
Investigations	Blood bilirubin increased	1 (8.3)	1	

^{a)} 95% confidence interval by F distribution

^{b)} MedDRA/J V.9.0

ると考えられた。

本試験では重篤な有害事象は認められず、また発現した副作用はいずれも軽度であり、これまでの臨床試験で確認された副作用と同様であった。したがって、淋菌性尿道炎に対する STFX 200 mg 単回経口投与の安全性に問題は無いと判断した。

以上より、本試験は瀬踏み試験としての目的を達成することができた。

謝 辞

本試験の実施に際し、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）。

細部医院（泌尿器科）：細部高英, 医療法人社団 新ゆり
武内クリニック（泌尿器科）：武内宏之

（現在の所属による）

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) 性感染症サーベイランス研究班：日本における性感染症サーベイランス—2002年度調査報告—。日性感染症会誌 2004; 15: 17-45
- 5) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会：UTI薬効評価基準（第4版暫定案）追補。日化療会誌 1999; 47: 566-92
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. 7th ed. Approved Standard M7-A7. Wayne, PA: CLSI; 2006
- 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) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘：レボフロキサシン-サーベイランスグループ：2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 2006; 59: 428-51
- 9) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 2006; 55 (RR-11)
- 10) Moran J S, Levine W C: Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: S47-65
- 11) 日本性感染症学会 編：性感染症診断・治療ガイドライン 2006。日性感染症会誌 2006; 17: 35-9

Clinical study of sitafloxacin in the treatment of male gonococcal urethritis

Shoichi Onodera¹⁾ and Seiji Hori²⁾

¹⁾ Department of Infection Control, Jikei University Affiliated Hospital,
3-19-18 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

The clinical efficacy and safety of sitafloxacin(STFX), a new quinolone compound, were evaluated in male patients with gonococcal urethritis by preliminary study. STFX was orally administered at a single dose of 200 mg. Clinical efficacy was evaluated based on the criteria for evaluation of clinical efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infection (draft, fourth edition).

Overall clinical efficacy was 75.0% (9/12) in gonococcal urethritis. The range of MICs of STFX against 12 *Neisseria gonorrhoeae* isolates from this study was ≤ 0.001 to $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$, and MICs of 3 isolates were $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$. Overall eradication was 75.0% (9/12) for *N. gonorrhoeae*. Eradication by MICs was 100% (8/8) with MIC of $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$, and 25.0% (1/4) with MIC of $\geq 0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$.

MICs of ciprofloxacin against 7 of 12 isolates were $\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$. These 7 isolates had amino acid substitutions in quinolone-resistance-determining regions of GyrA and ParC. Four of 7 strains with quinolone resistance were eradicated. Adverse reactions occurred in 25.0% (3/12) of cases evaluable for safety. Adverse reactions involved diarrhea, headache, and blood bilirubin increase in one case each. All symptoms were mild.

Results suggest that STFX at a single dose of 200 mg is inadequate in dosage for eradicating quinolone-resistant *N. gonorrhoeae*, but safe in the treatment of male gonococcal urethritis.