

## 【原著・臨床】

Levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の尿路性器感染症に対する  
臨床効果と前立腺組織移行性

安田 満<sup>1)</sup>・荒川 創一<sup>2)</sup>・石原 哲<sup>3)</sup>・伊藤 晋<sup>4)</sup>・彦坂 幸治<sup>5)</sup>  
源吉 顕治<sup>6)</sup>・原 章二<sup>7)</sup>・伊東 健治<sup>8)</sup>・川井 修一<sup>9)</sup>・西村 敬史<sup>10)</sup>  
酒本 貞昭<sup>11)</sup>・高橋 康一<sup>12)</sup>・藤澤 正人<sup>2)</sup>・出口 隆<sup>1)</sup>・松本 哲朗<sup>13)</sup>

<sup>1)</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科医科学専攻病態制御学講座泌尿器科学分野\*

<sup>2)</sup> 神戸大学大学院医学研究科外科系講座腎泌尿器科学分野

<sup>3)</sup> 木沢記念病院泌尿器科

<sup>4)</sup> あいクリニック

<sup>5)</sup> 彦坂病院泌尿器科

<sup>6)</sup> 社会保険神戸中央病院泌尿器科

<sup>7)</sup> 原泌尿器科病院

<sup>8)</sup> 泌尿器科いとうクリニック

<sup>9)</sup> かわい泌尿器科クリニック

<sup>10)</sup> 西村泌尿器科

<sup>11)</sup> 中村病院泌尿器科

<sup>12)</sup> 福岡新水巻病院泌尿器科

<sup>13)</sup> 産業医科大学泌尿器科

(平成 23 年 8 月 23 日受付・平成 23 年 9 月 21 日受理)

Levofloxacin (LVFX, クラビット®) 500 mg 1 日 1 回投与の尿路性器感染症に対する有効性および安全性、LVFX 500 mg 単回投与時の前立腺組織中への移行性を、それぞれ製造販売後臨床試験にて検討した。

尿路性器感染症の臨床試験では、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、非淋菌性尿道炎（クラミジア・トラコマティス性）、急性細菌性前立腺炎および急性精巣上体炎（細菌性およびクラミジア・トラコマティス性）を対象に、LVFX 500 mg を 1 日 1 回投与した。投与期間は疾患に応じて 3 日間、7 日間又は 14 日間とした。有効性の評価は、「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第 1 版—」に準拠した。また、前立腺組織中への移行性を検討する試験では、前立腺肥大症のために経尿道的前立腺切除術が予定されている患者に LVFX 500 mg を術前に単回経口投与し、前立腺組織および末梢血液中の LVFX 濃度を測定した。

尿路性器感染症の臨床試験では、主要評価項目は投与終了 5～9 日後（細菌性）又は投与終了 2～4 週間後（クラミジア・トラコマティス性）の細菌学的効果の有効率とした。各疾患の有効率は、急性単純性膀胱炎で 97.4% (37/38)、複雑性膀胱炎で 82.9% (29/35)、非淋菌性尿道炎で 84.8% (28/33) であり、急性細菌性前立腺炎は 2 例中 2 例が有効、急性精巣上体炎は 5 例中 4 例（クラミジア・トラコマティス性の 1 例は有効）が有効であった。副作用の発現率は 14.2% (20/141) であり、重篤又は重度な副作用は認めなかった。

前立腺組織への移行性を検討する試験では、LVFX の前立腺組織/血漿中濃度比 (mean ± SD) は 1.16 ± 0.26 であった。

以上より、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与は、尿路性器感染症に対し十分な治療効果を示し、前立腺組織への移行性も良好であることが示唆された。

**Key words:** levofloxacin, once daily dosing, urogenital infection, penetration, prostatic tissue

近年、各種薬剤耐性菌の出現およびそれらの蔓延を背景に、抗菌薬の適正使用が強く求められるようになり、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) 理論に基づいた至適用法・用量の設定に関する理論が構築されてきた。この状況に対応して国内における LVFX の用法・用量の見直しが行われ、PK-PD 理論に基づき耐性菌の出現抑制ならびに治療効果の向上が期待できる用法・用量として、1 回 500 mg 1 日 1 回投与（新用法・用量）が 2009 年 4 月に承認された。新用法・用量の承認取得に際し、国内の複雑性尿路感染症（膀胱炎、腎盂腎炎）を対象とした臨床試験は「UTI 薬効評価基準—第 4 版暫定案—」<sup>1)</sup> (UTI 基準) に従って実施された。しかしながら、日本での新用法・用量の検討では、現在の適応症に対応した有効性が確認できていない対象疾患があること、検討対象患者数が十分とはいえないことから、対象疾患を広げるとともにより多くの患者で LVFX の新用法・用量の有効性および安全性を検討することを目的とし、泌尿器科領域において製造販売後臨床試験を計画した。対象疾患は、新用法・用量の承認取得に際して検討されていない疾患（非淋菌性尿道炎（クラミジア性）、急性細菌性前立腺炎および急性精巣上体炎）に加え、UTI 基準がさらなる国際的ハーモナイゼーションを指向し、2009 年 11 月に「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第 1 版—」<sup>2)</sup> (新ガイドライン) へと見直されたことから、新ガイドラインに基づくエビデンスの収集を目的に急性単純性膀胱炎および複雑性膀胱炎とした。さらに、LVFX 500 mg 単回経口投与時の前立腺への移行性についても別途、臨床試験を計画し、検討したのであわせて報告する。

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) および「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 (GPSP) に関する省令」(平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号) を遵守して実施した。試験の実施に先立ち、患者に試験の目的および方法、予想される効果および危険性などを文書で説明したうえで、患者本人から試験への参加について文書にて同意を得た。

## I. 対象および方法

### 1. 尿路性器感染症を対象とした臨床試験

#### 1) 対象

対象は、2010 年 1 月から同年 8 月までに実施医療機関 (10 施設) を受診し、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、非淋菌性尿道炎 (クラミジア性)、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎のいずれかに診断され、試験参加に同意が得られた 20 歳以上の患者を対象とした。各疾患の選択基準は、新ガイドライン<sup>2)</sup> に従って、以下のように設定した。

#### (1) 急性単純性膀胱炎

性別は女性とし、自覚症状として排尿痛・尿意切迫感・頻尿・下腹部痛のいずれかを有し、今回の急性単純性膀胱炎発症前 4 週以内に膀胱炎に起因する症状のない患者とした。投与開始前膿尿は、非遠心尿を用いた計算

盤法又はフローサイトメトリー法を原理とした全自動尿中有形成分分析装置で 10 WBCs/mm<sup>3</sup> 以上 (非遠心尿を用いたエステラーゼ活性測定を原理とする尿試験紙法にて陽性もしくは尿沈渣鏡検法で 5 WBCs/hpf 以上も可) が認められる患者とした。尿中細菌数は 10<sup>3</sup> CFU/mL (中間尿は 10<sup>4</sup> CFU/mL) 以上と推定される患者とした。また、複雑性膀胱炎患者を除外するため、尿路感染症を誘引、助長する全身性要因 (糖尿病、免疫抑制剤投与中、ステロイドの長期投与中など) および局所性要因を有さない患者を対象とした。

#### (2) 複雑性膀胱炎

性別は不問とし、自覚症状として排尿痛・尿意切迫感・頻尿・下腹部痛のいずれかを有する患者とした。投与開始前膿尿は、急性単純性膀胱炎と同一の基準を満たすこととし、尿中細菌数が 10<sup>4</sup> CFU/mL (女性中間尿は 10<sup>5</sup> CFU/mL) 以上と推定される患者とした。また、基礎疾患として尿路感染症を誘引、助長する全身性要因 (糖尿病、免疫抑制剤投与中、ステロイドの長期投与中など) 又は局所性要因 (神経因性膀胱機能障害、前立腺肥大症など) を有する患者を対象とした。ただし、基礎疾患の有無にかかわらず、男性の膀胱炎は複雑性膀胱炎として分類することとした。

#### (3) 非淋菌性尿道炎 (クラミジア性)

性別は男性とし、尿道分泌物の性状および初尿の所見などから非淋菌性尿道炎症状を有し、*Chlamydia trachomatis* が検出される可能性が高い患者とした。さらに、投与終了 2~4 週後 (治癒判定) の来院まで性交渉を行わないこと、又は性交渉を行う場合はコンドームを使用することに同意した患者を対象とした。

#### (4) 急性細菌性前立腺炎

性別は男性とし、症状として 37.5°C 以上の発熱および排尿痛を有し、臨床的に急性前立腺炎と考えられ、発症より経過が 10 日以内である患者とした。投与開始前膿尿は急性単純性膀胱炎と同一の基準を満たすこととし、尿中細菌数が中間尿で 10<sup>4</sup> CFU/mL 以上と推定される患者とした。

#### (5) 急性精巣上体炎

性別は男性とし、症状として急性に発症した精巣上体の腫大および疼痛を有する患者とした。細菌性の場合には尿中細菌数が初尿で 10<sup>4</sup> CFU/mL 以上と推定される患者、クラミジア・トラコマティス性の場合には尿道分泌物又は初尿より *C. trachomatis* の検出される可能性が高い患者とした。さらに、投与終了 4~6 週後 (再発判定) の来院まで性交渉を行わないこと、又は性交渉を行う場合はコンドームを使用することに同意した患者を対象とした。

#### 2) 除外基準

各疾患において、①対象疾患以外に尿路性器感染症を併発している患者、②腸管利用尿路変向術が施行されて

Table 1. Observation items and test schedule of the clinical study

	Test schedule		
	At the start of treatment	Test of cure <sup>a)</sup>	Test of recurrence <sup>b)</sup>
		5-9 days (2-4 weeks) after completion of treatment	4-6 weeks after completion of treatment
Informed consent	●	○	
Patient background	●	At any time	
Compliance with drug administration	—	●	—
Sexual contact <sup>c)</sup>	—	●	○
Symptoms	●	●	○
Bacteriological/microbiological tests	●	●	○
Clinical laboratory tests	●	●	○
Adverse event	At any time		—

● indispensable ○ only when needed

<sup>a)</sup>5 to 9 days after treatment in bacteriological diseases, 2 to 4 weeks after treatment in diseases caused by *C. trachomatis*

<sup>b)</sup>bacteriological diseases only

<sup>c)</sup>non-gonococcal urethritis and acute epididymitis

いる患者、③直前に前立腺生検を施行された患者、④他の抗菌薬が投与され、症状・所見の改善が認められている患者、⑤キノロン系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、⑥重度の心機能障害又は肝機能障害、中等度以上の腎機能障害を有する患者、⑦てんかんなどの痙攣性疾患を合併するもしくはこれらの既往歴を有する患者、⑧妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の女性、試験薬投与期間中に妊娠を希望している女性、⑨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、などは対象から除外した。

### 3) 投与方法および投与期間

LVFXとして1回500 mg (クラビット®錠500 mg 1錠, クラビット®錠250 mg 2錠, クラビット®細粒10% 5 g)を1日1回経口投与した。投与期間は、急性単純性膀胱炎は3日間、非淋菌性尿道炎(クラミジア性)は7日間、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎および急性精巣上体炎は14日間とした。

### 4) 併用禁止薬および併用禁止療法

#### (a) 併用禁止薬

試験薬の投与期間中は、他の内服および注射用抗菌薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、フルビプロフェンアキセチル静注用製剤、副腎皮質ステロイド剤および開発中の薬剤の併用を禁止した。さらに、フルビプロフェンアキセチル静注用製剤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、試験薬服用後2時間以内のアルミニウム製剤、マグネシウム製剤、鉄剤の服用は禁止した。

#### (b) 併用禁止療法

試験薬の投与期間中は、カテーテル留置、体内留置カ

テーテルの抜去、対外衝撃波結石破碎術、経尿道的前立腺切除術など効果判定に影響を与えるような尿路への処置・手術、および一般細菌に抗菌活性を有する局所療法剤を用いた尿路洗浄は禁止した。

#### (c) 試験薬投与終了後の他の治療制限

試験薬投与終了後から最後の有効性判定の来院までの期間は、他の内服および注射用抗菌薬、効果判定に影響を与えるような尿路への処置・手術、一般細菌に抗菌活性を有する局所療法剤を用いた尿路洗浄を禁止した。

### 5) 調査項目および調査時期

調査項目と調査時期をTable 1に示す。急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎および急性精巣上体炎(細菌性)は、投与開始前(開始前日～開始日)、治療判定時(投与終了5～9日後)、再発判定時(投与終了4～6週後)に調査・観察を行った。一方、非淋菌性尿道炎(クラミジア性)および急性精巣上体炎(クラミジア性)は、投与開始前(開始前日～開始日)および治療判定時(投与終了2～4週後)に調査・観察を行った。さらに、各対象疾患ごとに規定した下記の調査項目を実施した。

#### (a) 患者背景

生年月日、性別、体重、感染症診断名(急性精巣上体炎の場合は細菌性かクラミジア性の確認も含む)、自己導尿の有無、基礎疾患・合併症・尿路の手術歴の有無等を調査した。

#### (b) 服薬状況

服薬状況を、問診および残薬から確認した。

(c) 性交渉の有無(非淋菌性尿道炎および急性精巣上体炎のみ)

試験中の性交渉の有無（有の場合はコンドーム使用の有無）を、問診により確認した。

(d) 自覚症状

新ガイドライン<sup>2)</sup>に従い、急性単純性膀胱炎および複雑性膀胱炎では排尿痛、頻尿、下腹部痛、尿意切迫感を、非淋菌性尿道炎（クラミジア性）では尿道分泌物の量および性状を、急性細菌性前立腺炎では体温、排尿痛を、急性精巣上体炎では、体温、精巣上体の腫大および疼痛の有無を問診により確認し、各症状の程度を判定した。各疾患での規定調査項目以外に、発熱、排尿痛、尿意切迫感、頻尿、下腹部痛、腰痛、排尿時不快感、下腹部不快感、残尿感のいずれかの症状が認められた場合は、当該症状の程度を判定した。

(e) 細菌学的検査（非淋菌性尿道炎を除く）

各実施医療機関において採取した尿中の細菌数を dip-slide（ウリカルト E<sup>®</sup>使用）で培養し菌数を判定した後、三菱化学メディエンス株式会社へウリカルト E<sup>®</sup>を送付し、細菌の分離・同定および LVFX の MIC を測定した。Staphylococcus aureus が分離された場合には oxacillin の MIC を、Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus pyogenes および Streptococcus agalactiae が分離された場合には ampicillin の MIC も追加で測定した。MIC は Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じた微量液体希釈法にて測定した。

(f) パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) および基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生能の確認

再発判定の細菌学的効果が無効であり、当該患者から分離された菌種が原因菌と同一菌種である場合は、PFGE 法により遺伝子型を比較し、再燃もしくは再感染に分類した。また、原因菌として投与開始前に分離された、Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae および Klebsiella oxytoca のうち cefpodoxime (CPDX) の MIC が 8  $\mu$ g/mL 以上の菌株および Proteus mirabilis に対する CPDX の MIC が 2  $\mu$ g/mL 以上の菌株については、ESBL 産生能の有無を確認した。ESBL 産生株の判定は、CLSI の判定基準に従い cefotaxime (CTX), clavulanic acid/CTX (CVA/CTX), ceftazidime (CAZ), CVA/CAZ の MIC を微量液体希釈法にて測定し、CTX, CAZ のいずれかの MIC について、それぞれの単独 MIC と CVA との合剤 (CVA/CTX 又は CVA/CAZ) の MIC の差が 3 管以上ある株とした。

(g) 微生物学的検査（非淋菌性尿道炎、急性精巣上体炎）

各実施医療機関において BD プローブテック ET CT/GC 尿道検体スワブを用いて採取した尿道分泌物又は BD ProbeTec Urine Preservative Transport Kit を用いて採取した初尿を三菱化学メディエンス株式会社へ送付し、Strand Displacement Amplification (SDA) 法にて C. trachomatis および Neisseria gonorrhoeae を検索した。

(h) 臨床検査

各実施医療機関において、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 (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -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)、血糖値、尿蛋白（定性）、尿糖（定性）の検査を実施した。

(i) 有害事象

試験薬投与開始から治癒判定までに生じ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）、症状又は疾病を有害事象とした。有害事象が発現した場合には、内容、発現日、処置、転帰などを確認した。また、可能な限り被験者が回復し有害事象が消失するまで（規定の観察期間終了後も）経過を観察することとした。

6) 判定方法および判定基準

下記の判定基準に従って、医学専門家および試験調整委員による症例検討会で決定した。

(a) 有効性の判定

新ガイドライン<sup>2)</sup>に従って、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎（細菌性）は治癒判定（投与終了・中止 5~9 日後）および再発判定（投与終了・中止 4~6 週後）の有効性を評価した。なお、再発判定の評価対象は、治癒判定の細菌学的効果が有効であった症例とした。非淋菌性尿道炎および急性精巣上体炎（クラミジア性）は投与終了・中止 2~4 週後（治癒判定）に有効性を評価した。

有効性の評価項目は細菌学的効果および臨床効果とし、いずれも「有効」、「無効」又は「判定不能」（対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬を行った場合）の 3 段階で判定した。さらに、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎（細菌性）については原因菌および投与後出現菌を決定し、投与終了・中止 5~9 日後（治癒判定）の菌種別細菌学的効果を「消失」、「存続」又は「出現」の 3 段階に判定した。

(b) 安全性の判定

有害事象の重症度は、「抗菌薬による治癒症例における副作用、臨床検査異常の判定基準案<sup>3)</sup>」を参考に「軽度」、「中等度」又は「重度」の 3 段階で判定した。試験薬との因果関係は、投薬と有害事象発現の時間的な相関、試験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬）の有無などを勘案して「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定した。因果関係が「関連あり」の有害事象を副作用として取り扱った。

7) 症例の取り扱い

症例の取り扱いおよび原因菌/投与後出現菌の判定は、医学専門家および試験調整委員による症例検討会で決定

Table 2. Number of patients evaluated

Group	AUC	CC	NGU	ABP	AE	Total
Enrolled	47	41	48	2	6	144
Safety	47	41	45	2	6	141
Efficacy (Test of cure)	38	35	33	2	5	113
Efficacy (Test of recurrence)	37	29	— <sup>a)</sup>	2	3	71

<sup>a)</sup>Test of recurrence is not evaluated in NGU

AUC: acute uncomplicated cystitis

CC: complicated cystitis

NGU: non-gonococcal urethritis

ABP: acute bacterial prostatitis

AE: acute epididymitis

した。

#### (a) 有効性解析対象集団

本試験に登録された患者のうち、事前に定めた最低限の試験治療規定（急性単純性膀胱炎は3日間、非淋菌性尿道炎は6日間、それ以外の疾患は12日間試験薬を投与していること）を満たし、主要評価項目の測定値が利用可能であり、選択基準違反、除外基準違反、用法・用量違反、併用薬違反および併用療法違反のない患者集団とした。

#### (b) 安全性解析対象集団

本試験に登録された全患者から、試験薬が1回も投与されなかった症例および試験薬投与後のデータがまったくない症例を除外した患者集団とした。

#### 8) 統計解析

主要評価項目は治癒判定の細菌学的効果の有効率とし、その点推定値およびその両側95%信頼区間(95% confidence intervals, CI)を求めた。さらに副次評価項目として、治癒判定の臨床効果の有効率を求めた。急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎および急性精巣上体炎(細菌性)については、原因菌の治癒判定の菌種別細菌学的効果の消失率、再発判定の細菌学的効果および臨床効果の有効率を算出した。細菌学的効果および臨床効果の有効率は、評価対象症例数(「判定不能」は除く)に対する「有効」症例数の割合とし、菌種別細菌学的効果の有効率は、評価対象原因菌株数に対する「消失」菌株数の割合とした。

安全性評価項目は、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%信頼区間を求めた。

#### 2. 組織移行性試験

##### 1) 対象

2009年12月から2010年8月までに実施医療機関(2施設)において、前立腺肥大症と診断され経尿道的前立腺摘出術(TUR-P)が予定されていた20歳以上の患者を対象とした。安全性の観点から、①重症又は進行性の合併症を有する患者、②薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害を有する患者、その他、前述の除外基準⑤～⑧の基準に該当する患者等を除外した。

##### 2) 検体採取方法および薬物濃度測定

TUR-Pの2～6時間前にLVFX 500 mgを単回経口投与し、静脈血および前立腺組織を採取した。静脈血はただちに血漿分離し、前立腺組織とともに-20℃以下で凍結保存した。薬物濃度は、三菱化学メディエンス株式会社において、血漿中LVFX濃度をHPLC法で、組織中LVFX濃度をLiquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)法でそれぞれ測定した。前立腺組織への移行性評価の指標として血漿中LVFX濃度に対する組織中LVFX濃度比を算出した。

##### 3) 症例の取り扱い

個々の症例データの妥当性および取り扱いは、医学専門家との協議により決定した。

## II. 結 果

### 1. 臨床試験

#### 1) 症例構成

各解析対象集団の症例数をTable 2に示す。全登録症例は144例であり、そのうち試験薬投与後のデータがまったくない非淋菌性尿道炎3例を除く141例を安全性解析対象集団とした。有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団から「投与期間不足」4例、「対象外疾患(淋菌性尿道炎)」3例、「投与開始前菌数不足」11例(「投与開始前*C. trachomatis*未検出」との重複1例を含む)、「投与開始前*C. trachomatis*未検出」10例(「検査未実施」との重複1例を含む)、「検査未実施」2例を除いた113例とした。再発判定の有効性解析対象集団は、治癒判定の細菌学的効果が有効であった71例(急性単純性膀胱炎37例、複雑性膀胱炎29例、急性細菌性前立腺炎2例、急性精巣上体炎(細菌性)3例)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 3に示す。患者の年齢(mean±SD)は、急性単純性膀胱炎で44.6±15.2歳、複雑性膀胱炎で73.4±12.6歳、非淋菌性尿道炎で34.8±9.9歳、急性細菌性前立腺炎で73.0±2.8歳、急性精巣上体炎で49.0±10.8歳であった。

主な原因菌は、急性単純性膀胱炎では*E. coli*が33株(71.7%)、*E. faecalis*が6株(13.0%)、複雑性膀胱炎では

Table 3. Patient profiles

	Diagnosis	AUC	CC	NGU	ABP	AE	Total
	No. of patients	38	35	33	2	5	113
Gender	Male	—	23 (65.7)	33 (100)	2	5	63 (55.8)
	Female	38 (100)	12 (34.3)	—	—	—	50 (44.2)
Age (year)	mean ± SD	44.6 ± 15.2	73.4 ± 12.6	34.8 ± 9.9	73.0 ± 2.8	49.0 ± 10.8	51.4 ± 20.3
Weight (kg)	mean ± SD	52.4 ± 6.9	58.9 ± 10.9	68.2 ± 8.3	66.7 ± 6.2	73.3 ± 12.4	60.2 ± 11.2
Self catheterization	No	38 (100)	30 (85.7)	33 (100)	2	4	107 (94.7)
	Yes	0	5 (14.3)	0	0	1	6 (5.3)
Antimicrobial agent within 7 days before treatment	No	38 (100)	34 (97.1)	33 (100)	2	5	112 (99.1)
	Yes	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.9)
Underlying disease/ complication/surgical history	No	24 (63.2)	0	20 (60.6)	0	2	46 (40.7)
	Yes	14 (36.8)	35 (100)	13 (39.4)	2	3	67 (59.3)
Creatinine clearance <sup>a)</sup> (mL/min)	< 50	1 (2.6)	7 (20.0)	0	0	0	8 (7.1)
	50 ≤ < 80	7 (18.4)	18 (51.4)	0	2	0	27 (23.9)
	80 ≤	30 (78.9)	10 (28.6)	33 (100)	0	5	78 (69.0)
	mean ± SD	97.4 ± 20.9	69.0 ± 23.5	119.7 ± 20.1	58.5 ± 9.8	124.2 ± 42.1	95.6 ± 30.8

<sup>a)</sup>Creatinine clearance was calculated using the Cock-croft-Gault formula.

AUC: acute uncomplicated cystitis

CC: complicated cystitis

NGU: non-gonococcal urethritis

ABP: acute bacterial prostatitis

AE: acute epididymitis

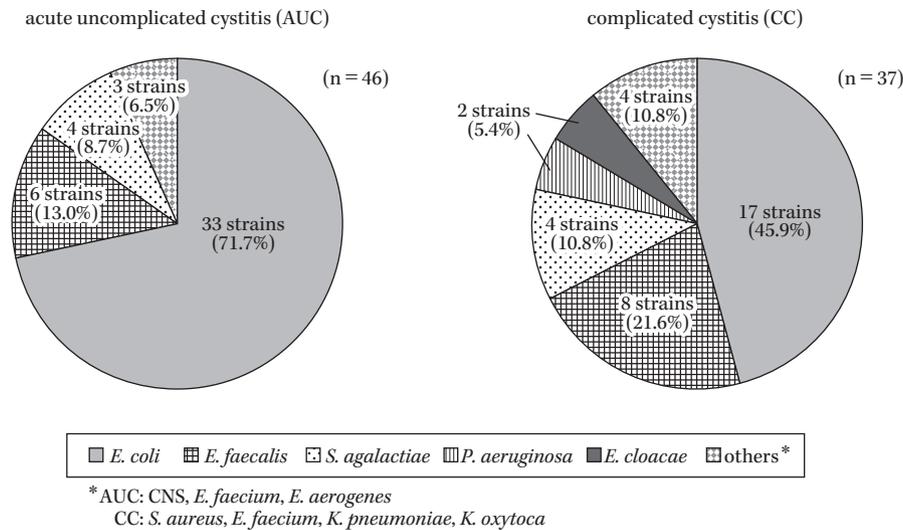


Fig. 1. Causative organisms at the start of treatment (acute uncomplicated cystitis and complicated cystitis).

*E. coli* が 17 株 (45.9%), *E. faecalis* が 8 株 (21.6%) であった (Fig. 1)。複雑性膀胱炎 35 例の主な複雑性因子 (重複あり) は, 神経因性膀胱炎が 17 例, 前立腺肥大が 14 例, 糖尿病が 11 例であり, 女性 12 例のうち 11 例は閉経「あり」であった。急性細菌性前立腺炎の原因菌は, *E. faecalis* が 2 株 (66.7%), *Staphylococcus epidermidis* が 1 株 (33.3%) であった。急性精巣上体炎 5 例の内訳は, 細菌性が 4 例, クラミジア性が 1 例であった。

### 3) 細菌学的効果

有効性解析対象集団 113 例の治療判定の細菌学的効果を Table 4 に示す。細菌学的効果の有効率は, 急性単純性膀胱炎で 97.4% (37/38, 95%CI : 92.3%, 100%), 複雑性膀胱炎で 82.9% (29/35, 95%CI : 70.4%, 95.3%), 非淋菌性尿道炎で 84.8% (28/33, 95%CI : 72.6%, 97.1%) であった。また, 急性細菌性前立腺炎 2 例はいずれも有効であり, 急性精巣上体炎は, 細菌性 4 例中 3 例およびクラミジア性 1 例が有効であった。

Table 4. Microbiological efficacy (evaluation at test of cure)

	Effective	Not effective	Total	Efficacy rate (%) (95%CI)
AUC	37	1	38	97.4 (92.3, 100)
CC	29	6	35	82.9 (70.4, 95.3)
NGU	28	5	33	84.8 (72.6, 97.1)
ABP	2	0	2	—
AE	4	1	5	—
Bacterial	3	1	4	—
<i>C. trachomatis</i>	1	0	1	—

AUC: acute uncomplicated cystitis  
 CC: complicated cystitis  
 NGU: non-gonococcal urethritis  
 ABP: acute bacterial prostatitis  
 AE: acute epididymitis

Table 5. Bacteriological response by MIC (acute uncomplicated cystitis)

Isolates	MIC of LVFX ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												Total	Eradication rate (%) <sup>a)</sup>	
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			$> 128$
GPB				2/2	9/9									12/12	100.0
CNS				1/1										1/1	100.0
<i>S. agalactiae</i>				1/1	3/3									4/4	100.0
<i>E. faecalis</i>					6/6									6/6	100.0
<i>E. faecium</i>											1/1			1/1	100.0
GNB	25/25		3/3	3/3			1/1	0/1	1/1					33/34	97.1
<i>E. coli</i>	24/24		3/3	3/3			1/1	0/1	1/1					32/33	97.0
ESBL-producing strains	1/1		1/1											2/2	100.0
<i>E. aerogenes</i>	1/1													1/1	100.0
Total	25/25		3/3	5/5	9/9		1/1	0/1	1/1		1/1			45/46	97.8
Eradication rate (%) <sup>a)</sup>	100.0	—	100.0	100.0	100.0	—	100.0	0.0	100.0	—	100.0	—	—	97.8	

<sup>a)</sup>No. of strains eradicated/No of strains evaluated  $\times$  100

急性単純性膀胱炎および複雑性膀胱炎の原因菌の治癒判定のMIC別消失率をTable 5およびTable 6に示す。原因菌消失率は、急性単純性膀胱炎で97.8% (45/46)、複雑性膀胱炎で94.6% (35/37)であった。原因菌に対するLVFXのMICは、急性単純性膀胱炎では0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ に、複雑性膀胱炎では0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下から128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、MIC<sub>90</sub>はそれぞれ1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。主要な原因菌の消失率は、急性単純性膀胱炎では*E. coli*が97.0% (32/33)、*E. faecalis*が100% (6/6)、複雑性膀胱炎では*E. coli*が94.1% (16/17)、*E. faecalis*が87.5% (7/8)であった。存続した菌株に対するLVFXのMICは、*E. coli*はいずれも8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*E. faecalis*は32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。急性細菌性前立腺炎2例の原因菌の内訳は、*E. faecalis*が2株 (LVFXのMICはいずれも1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、以下MIC: 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、*S. epidermidis*が1株 (MIC: 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )であり、いずれも消失した。急性精巣上体炎(細菌性)4例の原因菌の内訳は、*E. faecalis*が2株 (MIC: 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ および64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、*P. mirabilis*、*Citrobacter koseri* (MIC: いずれも0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下)、*Pseudomonas aeruginosa* (MIC: 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、coagu-

lase negative staphylococcus (CNS, MIC: 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA, MIC: 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上)が各1株であった。LVFXのMICが1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の*E. faecalis*を除いてすべて消失した。治癒判定時に新たに出現した細菌(投与後出現菌)の内訳は、MRSA (MIC: 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上)、CNS (MIC: 128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、*E. coli* (MIC: 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、*K. pneumoniae* (MIC: 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下)が各1株であった。

ESBL産生株は、急性単純性膀胱炎患者から分離された*E. coli*2株 (MIC: 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下および0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )と複雑性膀胱炎から分離された*K. pneumoniae* (MIC: 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )1株の計3株であったが、いずれも治癒判定では消失していた。

再発判定(投与終了4~6週間後)の細菌学的効果の有効率は、急性単純性膀胱炎で88.9% (32/36)、複雑性膀胱炎で88.9% (24/27)であった。無効例の内訳は、急性単純性膀胱炎では、「再燃」が1例、「再感染」が1例、「薬効評価に影響を与える治療を実施」が2例であり、複雑性膀胱炎では、「再燃」が2例、「再感染」が1例であった。急性単純性膀胱炎の再燃例1例では、*S. agalactiae*

Table 6. Bacteriological response by MIC (complicated cystitis)

Isolates	MIC of LVFX ( $\mu\text{g/mL}$ )												Total	Eradication rate (%) <sup>a)</sup>
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128		
GPB subtotal			1/1	1/1	8/8				1/1	1/2		1/1	13/14	92.9
<i>S. aureus</i>			1/1										1/1	100.0
<i>S. agalactiae</i>				1/1	2/2				1/1				4/4	100.0
<i>E. faecalis</i>					6/6					1/2			7/8	87.5
<i>E. faecium</i>												1/1	1/1	100.0
GNB subtotal	14/14	1/1	1/1	4/4			1/1	0/1			1/1		22/23	95.7
<i>E. coli</i>	12/12	1/1	1/1	2/2				0/1					16/17	94.1
<i>K. pneumoniae</i>				1/1									1/1	100.0
ESBL-producing strains				1/1									1/1	100.0
<i>K. oxytoca</i>	1/1												1/1	100.0
<i>E. cloacae</i>	1/1										1/1		2/2	100.0
<i>P. aeruginosa</i>				1/1			1/1						2/2	100.0
Total	14/14	1/1	2/2	5/5	8/8		1/1	0/1	1/1	1/2	1/1	1/1	35/37	94.6
Eradication rate (%) <sup>a)</sup>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	—	100.0	0.0	100.0	50.0	100.0	100.0	94.6	

<sup>a)</sup>No. of strains eradicated/No of strains evaluated  $\times$  100

Table 7. Clinical efficacy (evaluation at test of cure)

	Effective	Not effective	Indeterminate	Total	Efficacy rate (%) (95%CI)
AUC	37	1	0	38	97.4 (92.3, 100)
CC	32	3	0	35	91.4 (82.2, 100)
NGU	24	8	1	33	75.0 (60.0, 90.0)
ABP	2	0	0	2	—
AE	2	3	0	5	—
Bacterial	2	2	0	4	—
<i>C. trachomatis</i>	0	1	0	1	—

AUC: acute uncomplicated cystitis

CC: complicated cystitis

NGU: non-gonococcal urethritis

ABP: acute bacterial prostatitis

AE: acute epididymitis

(MIC : 1  $\mu\text{g/mL}$ ) および *E. coli* (MIC : 0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) が検出されたが, LVFX の MIC に変化はみられなかった。複雑性膀胱炎の再燃例 2 例では, それぞれ *P. aeruginosa* (MIC : 4  $\mu\text{g/mL}$ ) および *E. coli* (MIC : 0.5  $\mu\text{g/mL}$ ) が検出された。*P. aeruginosa* では LVFX の MIC に変化はみられなかったが, *E. coli* では LVFX の MIC が 0.5  $\mu\text{g/mL}$  から 0.25  $\mu\text{g/mL}$  に変化していた。

急性細菌性前立腺炎の 2 例および急性精巣上体炎 (細菌性) の 3 例はいずれも有効であった。再感染と判定された症例 2 例 (急性単純性膀胱炎および複雑性膀胱炎, 各 1 例) からはいずれも出現菌として *E. coli* (MIC : 0.06  $\mu\text{g/mL}$  以下および 0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) が検出された。

#### 4) 臨床効果

治癒判定の臨床効果を Table 7 に示す。感染症診断名別の臨床効果の有効率は, 急性単純性膀胱炎で 97.4% (37/38), 複雑性膀胱炎で 91.4% (32/35), 非淋菌性尿道炎で 75.0% (24/32) であった。急性単純性膀胱炎および複雑性膀胱炎で認められた症状の消失率は, 排尿痛が

100% (52/52), 尿意切迫感が 93.9% (46/49), 頻尿が 96.7% (59/61), 下腹部痛が 100% (31/31) であった。急性細菌性前立腺炎 2 例の臨床効果はいずれも有効であった。急性精巣上体炎は, 細菌性の 4 例中 2 例のみが有効であった。無効であった細菌性の 2 例およびクラミジア性の 1 例では, いずれも精巣上体の腫大が残存した。

再発判定の臨床効果の有効率は, 急性単純性膀胱炎で 88.9% (32/36), 複雑性膀胱炎で 92.6% (25/27) であった。急性細菌性前立腺炎の 2 例および急性精巣上体炎 (細菌性) の 3 例はいずれも有効であった。

#### 5) 安全性

安全性解析対象の 141 例において, 有害事象は 34 例 46 件認められ, 発現率は 24.1% (95%CI : 17.1%, 31.2%) であった。重篤な有害事象は高血圧性脳出血 (転帰: 死亡) と早期大腸癌が各 1 件 (いずれも複雑性膀胱炎患者) 認められたが, いずれも試験薬との因果関係は否定された。試験薬の投与を中止した有害事象は 2 例 (急性単純性膀胱炎 1 例, 複雑性膀胱炎 1 例) に 4 件認められ, そ

Table 8. Incidence of drug-related adverse events

Diagnosis	AUC	CC	NGU	ABP	AE	Total
No. of patients evaluated for safety	47	41	45	2	6	141
Patients with drug-related adverse events	7 (14.9)	4 (9.8)	8 (17.8)	0 (0.0)	1 (16.7)	20 (14.2)
95%CI	(4.7, 25.1)	(0.7, 18.8)	(6.6, 28.9)	(0.0, 0.0)	(0.0, 46.5)	(8.4, 19.9)
Events	10	5	9	0	1	25
System organ class	Patients	Patients	Patients	Patients	Patients	Patients
Preferred term	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Decreased appetite	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Mental disorders	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Insomnia	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Nervous system disorders	—	—	1 (2.2)	—	—	1 (0.7)
Dysgeusia	—	—	1 (2.2)	—	—	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	2 (4.3)	2 (4.9)	1 (2.2)	—	—	5 (3.5)
Abdominal discomfort	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Diarrhoea	—	1 (2.4)	1 (2.2)	—	—	2 (1.4)
Nausea	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Lower gastrointestinal haemorrhage	—	1 (2.4)	—	—	—	1 (0.7)
General disorders and administration site condition	2 (4.3)	—	—	—	—	2 (1.4)
Malaise	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Thirst	1 (2.1)	—	—	—	—	1 (0.7)
Investigations	3 (6.4)	3 (7.3)	6 (13.3)	—	1 (16.7)	13 (9.2)
ALT increased	1 (2.1)	—	1 (2.2)	—	—	2 (1.4)
AST increased	1 (2.1)	—	2 (4.4)	—	—	3 (2.1)
Blood creatine phosphokinase increased	—	1 (2.4)	—	—	—	1 (0.7)
Eosinophil count increased	2 (4.3)	—	1 (2.2)	—	1 (16.7)	4 (2.8)
$\gamma$ -GT increased	—	—	2 (4.4)	—	—	2 (1.4)
Glucose urine present	—	1 (2.4)	—	—	—	1 (0.7)
Neutrophil count decreased	—	1 (2.4)	—	—	—	1 (0.7)
ALP increased	—	—	1 (2.2)	—	—	1 (0.7)

AUC: acute uncomplicated cystitis

CC: complicated cystitis

NGU: non-gonococcal urethritis

ABP: acute bacterial prostatitis

AE: acute epididymitis

Table 9. LVFX concentration in plasma (P), prostatic tissue (T), and T/P ratio

	Plasma ( $\mu\text{g/mL}$ )	Prostatic tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	T/P ratio <sup>a)</sup>
number of subjects	10	10	10
mean $\pm$ SD	5.537 $\pm$ 0.828	6.442 $\pm$ 1.794	1.162 $\pm$ 0.256
median	5.399	6.639	1.175
min, max	3.768, 6.568	4.103, 10.010	0.76, 1.58

<sup>a)</sup>Prostatic tissue concentration/plasma concentration

の内訳は悪心、食欲減退、倦怠感、下部消化管出血が各1件であった。

副作用の発現状況を Table 8 に示す。副作用は 20 例 25 件認められ、発現率は 14.2% であった。重症度の内訳は、軽度が 21 件 (84.0%)、中等度が 4 件 (16.0%) であり、重度は認めなかった。主な副作用(発現率 1% 以上)とその発現率は、好酸球数増加が 2.8% (4/141)、ALT 増加が 2.1% (3/141)、下痢、AST 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇が各 1.4% (2/141) であった。試験薬の投与を中止した副作用は、同一被験者に認められた悪心、食欲減退、倦怠感が

各 1 件と下部消化管出血が 1 件であった。

## 2. 組織移行性試験

### 1) 症例構成および薬物濃度測定結果

登録された 10 例すべてを薬物動態解析対象集団とした。平均年齢は 73.9 歳、平均体重は 59.1 kg であった。血漿中 LVFX 濃度、組織中 LVFX 濃度および血漿中 LVFX 濃度に対する組織中 LVFX 濃度比を Table 9 に、投与後経過時間に対する血漿中 LVFX 濃度および組織中 LVFX 濃度のプロット図を Fig. 2 に示す。血漿および前立腺組織は LVFX 投与 2.87~4.00 時間後に採取され、

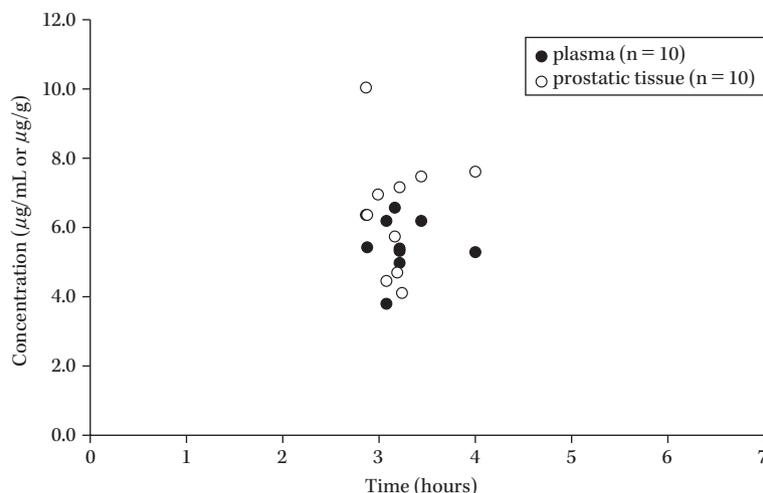


Fig. 2. Concentrations of LVFX in the prostatic tissues and plasma.

血漿中 LVFX 濃度は  $5.537 \pm 0.827 \mu\text{g/mL}$  (mean  $\pm$  SD, 以下同様), 前立腺組織中 LVFX 濃度は  $6.442 \pm 1.794 \mu\text{g/g}$  であった。血漿中 LVFX 濃度に対する前立腺組織中 LVFX 濃度の比は  $1.162 \pm 0.256$  であった。

### III. 考 察

今回、尿路性器感染症に対する LVFX 500 mg 1 日 1 回投与の有効性および安全性、および LVFX 500 mg 単回投与時の前立腺への組織移行性を検討した。臨床試験の対象疾患は、用法・用量変更時の承認取得に際して検討されていない非淋菌性尿道炎、急性細菌性前立腺炎および急性精巣上体炎に加え、新ガイドライン<sup>2)</sup>に従って実施された試験成績がこれまでのところ報告されていないことから、新ガイドライン<sup>2)</sup>に基づくエビデンスの集積を目的に急性単純性膀胱炎および複雑性膀胱炎も加えることとした。いずれの疾患も主要評価項目は、新ガイドライン<sup>2)</sup>に準じて治療判定の細菌学的効果とした。

新ガイドライン<sup>2)</sup>に従って実施した本試験での複雑性膀胱炎の有効率は 82.9% (29/35) であり、UTI 基準に基づき実施した第 III 相臨床試験での 14 日間投与の複雑性膀胱炎患者における後期薬効判定 (投与終了・中止 5~9 日後) の Microbiological outcome の eradication 率 66.7% (48/72) と乖離が認められた<sup>4)</sup>。有効性評価における両基準の主な相違点は、「早期薬効判定 (投与終了・中止日~2 日後) の有無」と「女性中間尿の場合の無効基準」である。UTI 基準に準じて実施した第 III 相試験では、早期薬効判定が無効の症例は、後期薬効判定時の総菌数にかかわらず「無効」と判定していたが、本試験では新ガイドラインに従って早期薬効判定は実施しなかった。また、第 III 相試験では「総菌数  $10^4$  CFU/mL 以上」の症例をすべて無効と判定していたが、本試験では新ガイドラインに準じて、女性の中間尿に限り「総菌数  $10^5$  CFU/mL 以上」を無効 (男性および女性のカテーテル尿では、従来どおり総菌数  $10^4$  CFU/mL 以上を無効) と判定した。

この相違をふまえ、第 III 相試験の後期薬効判定時の成績を新ガイドラインに基づき再評価した結果、新たに「女性中間尿での総菌数が  $10^4$  CFU/mL」であった 3 例、および「早期薬効判定無効」であった 2 例の計 5 例が「有効」であったことから、新ガイドラインでの後期薬効判定時の有効率は 73.6% (53/72) となり、本試験との差は 9.3% であった。

一方、本試験での複雑性膀胱炎の有効率は、自己導尿「あり」の患者では 20.0% (1/5)、「なし」の患者では 93.3% (28/30) と大きな差が認められた。両群間に患者数の偏りはあったものの、自己導尿による易感染状態が細菌学的効果に影響を及ぼしていると推察する。また、基礎疾患別の有効率は、神経因性膀胱の患者で 64.7% (11/17)、前立腺肥大症の患者で 100% (14/14)、糖尿病の患者 81.8% (9/11) であり、神経因性膀胱の患者で有効率が低い傾向が認められた (重複集計あり)。この原因は明らかではないが、無効例 6 例では、全例が神経因性膀胱を有しており、6 例中 4 例が自己導尿「あり」であったことから、今後実施される試験での継続した検討により、詳細を分析することが重要であると考えられた。

尿路感染症の主要な原因菌である *E. coli* については、CLSI 基準では LVFX 耐性は LVFX の MIC が  $8 \mu\text{g/mL}$  以上と規定されている。本試験で分離された *E. coli* 50 株のうち LVFX 耐性株は 3 株 (6.0%) であり、そのうち 2 株は治療判定の菌種別細菌学的効果は存続であった。また、ESBL 産生株は 2 株 (4.0%) であったが、いずれもキノロン感受性株であり、治療判定ではいずれも消失した。ESBL 産生株の検出率は、近年のサーベイランスの報告 (8.6%)<sup>5)</sup> と同程度であった。

非淋菌性尿道炎については、PCR 法にて *C. trachomatis* の消長を評価した azithromycin (AZM) 1,000 mg 単回投与の第 III 相臨床試験では、*C. trachomatis* の消失率は投与開始 15 日目で 88.1% (52/59)、投与開始 29 日目で

83.6% (46/55) と報告されている<sup>9)</sup>。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 (2011 年度版)」<sup>7)</sup>において、クラミジア性尿道炎の治療薬として最も推奨されている薬剤の一つであり、臨床現場でも汎用されている。本試験にて *C. trachomatis* の検索に用いた SDA 法は、PCR 法と同様の原理である核酸増幅を用いた手法であり、非淋菌性尿道炎での治癒判定の細菌学的効果の有効率が 84.8% であったことから、LVFX 1 回 500 mg、1 日 1 回投与は非淋菌性尿道炎に対して AZM と同程度の有効性が期待できると考えられた。

急性細菌性前立腺炎では 2 例中 2 例が、急性精巣上体炎では 5 例中 4 例が有効であり、良好な成績が得られた。本試験での検討症例数はいずれも 10 例以下と少なかったものの、LVFX の用法・用量変更のための治験ではこれらの疾患について検討は行われておらず国内外のエビデンスが非常に少ないことをふまえると、本試験結果は LVFX の急性細菌性前立腺炎および急性精巣上体炎に対する有用性を示唆する成績であると考えられる。

本試験での副作用の発現率は 14.2% (20/141) であり、複雑性尿路感染症を対象とした第 III 相臨床試験の副作用発現率 17.8% とほぼ同様であった。主な副作用は、好酸球数増加、AST 増加であり、その他本試験で認められた副作用はすべて、LVFX の副作用としてすでに報告されている事象であった。また、類薬のキノロン系薬で問題となっている光線過敏症や低血糖/高血糖を疑わせる所見は認めなかった。

投与期間別の副作用発現率は、3 日間投与 (急性単純性膀胱炎) では 14.9% (7/47)、7 日間投与 (非淋菌性尿道炎) では 17.8% (8/45)、14 日間投与 (複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎) では 10.2% (5/49) であり、投与期間の延長に伴う副作用発現率の上昇はみられなかった。クレアチニンクリアランス別の副作用発現率は、80 mL/min 以上で 15.6% (15/96)、50 mL/min 以上 80 mL/min 未満で 14.3% (5/35)、50 mL/min 未満で 0% (0/10) であり、クレアチニンクリアランスの低下に伴う副作用の発現率の上昇も認められなかった。

組織移行性の検討では、500 mg 単回経口投与 2.87~4.00 時間後の血漿中 LVFX 濃度に対する組織中 LVFX 濃度比は  $1.162 \pm 0.256$  であった。この結果は、100 mg 単回経口投与時の血清中 LVFX 濃度に対する組織中 LVFX 濃度比 (投与 2 時間後:  $1.86 \pm 0.88$ , 投与 3 時間

後:  $0.92 \pm 0.19$ , 投与 4 時間後:  $1.29 \pm 0.49$ ) とほぼ同じであった<sup>8)</sup>。また、他のキノロン系薬では、単回投与時の組織中薬物濃度は、ciprofloxacin で  $1.57 \sim 6.38 \mu\text{g/g}$ 、prulifloxacin で  $1.9 \sim 3.0 \mu\text{g/g}$  と報告されており<sup>9,10)</sup>、LVFX 500 mg 単回投与時の組織中濃度  $4.103 \sim 10.010 \mu\text{g/g}$  と同様の成績であった。

以上より、LVFX 1 回 500 mg、1 日 1 回投与は、日本で実施された第 III 相臨床試験で対象とされた複雑性尿路感染症のみならず、その他適応症として承認されている尿路性器感染症の治療においても有用であると考えられた。

## 文 献

- 1) 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)。日化療会誌 1997; 45: 203-47
- 2) 松本哲朗, 高橋 聡, 清田 浩, 安田 満, 石川清仁, 高橋 彰, 他: 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン (第 1 版)。日化療会誌 2009; 57: 511-25
- 3) 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
- 4) 松本哲朗, 安田 満, 荒川創一, 門田晃一, 村谷哲郎, 堀 誠治: 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 34-46
- 5) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博: 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 Antibiot 2009; 62: 346-70
- 6) ジスロマック錠 250 mg 審査報告書。衛研発第 2541 号 (平成 16 年 3 月 30 日)
- 7) 三嶋廣繁, 高橋 聡, 野口昌良, 清田 浩: 性器クラミジア感染症 性感染症 診断・治療ガイドライン 2011。日性感染症会誌 2011; 22 (S1): 60-4
- 8) 山下真寿男, 佐和田浩二, 長久浩史, 宮崎茂典, 桑山雅行, 荒川創一, 他: Levofloxacin (DR-3355) の前立腺組織内への移行。Chemotherapy 1992; 40 (S-3): 203-9
- 9) Lugg J, Lettieri J, Stass H, Agarwal V: Determination of the concentration of ciprofloxacin in prostate tissue following administration of a single, 1000 mg, extended-release dose. J Chemother 2008; 20: 213-8
- 10) Giberti C, Gallo F, Rosignoli M T, Ruggieri A, Baratte S, Picollo R, et al: Penetration of orally administered prulifloxacin into human prostate tissue. Clin Drug Invest 2009; 29: 27-34

## Clinical response of levofloxacin 500 mg qd to urogenital infection (in compliance with the new guidelines) and examination of penetration into the prostatic tissues

Mitsuru Yasuda<sup>1)</sup>, Soichi Arakawa<sup>2)</sup>, Satoshi Ishihara<sup>3)</sup>, Shin Ito<sup>4)</sup>, Koji Hikosaka<sup>5)</sup>, Kenji Minayoshi<sup>6)</sup>, Shoji Hara<sup>7)</sup>, Kenji Ito<sup>8)</sup>, Shuichi Kawai<sup>9)</sup>, Hirofumi Nishimura<sup>10)</sup>, Sadaaki Sakamoto<sup>11)</sup>, Koichi Takahashi<sup>12)</sup>, Masato Fujisawa<sup>2)</sup>, Takashi Deguchi<sup>1)</sup> and Tetsuro Matsumoto<sup>13)</sup>

- <sup>1)</sup> Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu, Japan  
<sup>2)</sup> Division of Urology, Department of Surgery Related, Kobe University Graduate School of Medicine  
<sup>3)</sup> Department of Urology, Kizawa Memorial Hospital  
<sup>4)</sup> Ai Clinic  
<sup>5)</sup> Department of Urology, Hikosaka Hospital  
<sup>6)</sup> Department of Urology, Shakaihoken Kobe Central Hospital  
<sup>7)</sup> Hara Genitourinary Hospital  
<sup>8)</sup> Ito Urology Clinic  
<sup>9)</sup> Kawai Urology Clinic  
<sup>10)</sup> Nishimura Urology Clinic  
<sup>11)</sup> Department of Urology, Keiaikai Nakamura Hospital  
<sup>12)</sup> Department of Urology, Fukuoka Shin Mizumaki Hospital  
<sup>13)</sup> Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

We conducted a post-marketing clinical study to evaluate the clinical efficacy and safety of 500 mg of levofloxacin (LVFX, Cravit<sup>®</sup>) once daily (qd) in patients with urogenital infection, as well as another post-marketing clinical study to examine the penetration into prostatic tissues when a single 500 mg dose of LVFX was administered.

The clinical study on urogenital infection was conducted in patients with acute uncomplicated cystitis, complicated cystitis, non-gonococcal urethritis (chlamydial), acute bacteriological prostatitis or acute epididymitis (bacteriological or chlamydial). The dosage of LVFX was 500 mg once daily, and the treatment duration was 3 days, 7 days or 14 days, depending on the disease. The clinical efficacy was evaluated in accordance with Guidelines of conducting clinical studies concerning urogenital infection. In order to examine the penetration of LVFX into prostatic tissues, we selected specific patients who had been scheduled for transurethral resection of the prostate due to benign prostatic hypertrophy. They received a single 500 mg dose of LVFX orally before the surgery, and the concentration of LVFX in prostatic tissues and plasma was measured.

In the clinical study on urogenital infection, the primary endpoint was set as the efficacy rate at 5 to 9 days (bacteriological disease) or 2 to 4 weeks (chlamydial disease) after completion of treatment. The efficacy rate of each disease was as follows: acute uncomplicated cystitis, 97.4% (37/38); complicated cystitis, 82.9% (29/35); and non-gonococcal urethritis (chlamydial), 84.8% (28/33). Efficacy was shown in both of the two patients with acute bacteriological prostatitis and four out of five patients with acute epididymitis, including the patient with chlamydial epididymitis. The incidence of adverse drug reactions was 14.2% (20/141). No serious or severe adverse drug reactions were observed.

In the clinical study to examine the penetration of LVFX into the prostatic tissues, the ratio of LVFX concentration in prostatic tissues against that in plasma (mean  $\pm$  SD) was  $1.16 \pm 0.26$ .

These results suggest that the administration of levofloxacin at a dose of 500 mg qd is useful in the treatment of urogenital infection and penetrates well into prostatic tissues.