

【原著・臨床】

複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin の用量比較試験

河田 幸道¹⁾・安田 満²⁾・田中 一志³⁾・門田 晃一⁴⁾
赤坂聡一郎⁵⁾・江頭 稔久⁶⁾・賀来 満夫⁷⁾・堀 誠治⁸⁾

¹⁾ 岐阜大学医学部*

²⁾ 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

³⁾ 神戸大学大学院医学系研究科外科学講座腎泌尿器科

⁴⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

⁵⁾ 産業医科大学泌尿器科

⁶⁾ 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

⁷⁾ 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

⁸⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 19 年 10 月 11 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臨床推奨用量を、2 用量群の無作為割付による二重盲検比較試験にて検討した。

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者に対し、STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回 (L 群) または 1 回 100 mg 1 日 2 回 (H 群) をそれぞれ 7 日間経口投与し、UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案) に従って臨床効果を判定した。

早期薬効判定における総合臨床効果は 196 例で検討され、有効率は L 群 91.0% (91/100), H 群 96.9% (93/96) であった。細菌学的効果は 302 株で検討され、原因菌の消失率は L 群 93.5% (145/155), H 群 96.6% (142/147) であった。

後期薬効判定における microbiological outcome は 189 例で検討され、eradication 率は L 群 56.3% (54/96), H 群 63.4% (59/93) であった。

治癒判定における microbiological outcome は 101 例で検討され、eradication 率は L 群 57.8% (26/45), H 群 57.1% (32/56) であった。

副作用発現率は L 群 24.6% (32/130), H 群 24.6% (31/126) であった。主な副作用は両投与群ともに下痢で、その発現率は L 群に比べて H 群でやや高くなる傾向がみられた。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、複雑性尿路感染症の治療において STFX は 1 回 50 mg 1 日 2 回投与で十分な臨床効果が期待でき、安全性に重大な問題はないことから臨床推奨用量として妥当であると判断した。

Key words: sitafloxacin, dose finding study, complicated urinary tract infection, 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 (Fig. 1) 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¹⁾。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²⁾。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³⁾。

STFX は、*in vitro* において尿路感染症の主要原因菌である *Escherichia coli* や *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* などに対して既存の同系統の薬剤より強い抗菌力を有しており、1998 年から 2000 年にかけて複雑性尿路感染症を対象に実施された二重盲検比較試験では、レボフロキサシン (LVFX) 1 回 100 mg 1 日 3 回投与に対する STFX 1 回 50

*岐阜県岐阜市柳戸 1-1

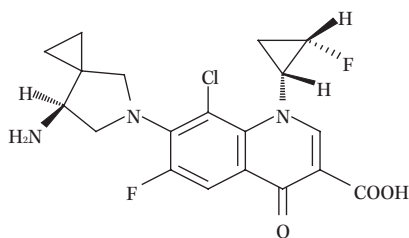


Fig. 1. Sitaflaxacin structure.

mg 1 日 2 回投与の有効性において非劣性が検証された。この成績から、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考えられたが、近年本邦では *E. coli* のキノロン耐性化が急速に進んでいることから、推奨用量を 1 回 50 mg 1 日 2 回にすることの妥当性を再確認するため、本薬の 1 回 50 mg 1 日 2 回投与と 1 回 100 mg 1 日 2 回投与における有効性および安全性を二重盲検試験にて比較した。

さらに、治癒判定における microbiological failure の分類において、従来の分離菌種に基づく判定では同一菌種ながら別の株に再感染した場合でも「Relapse」と分類される可能性があることから、本治験ではパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) を実施し DNA レベルでの結果を加味してより厳密に分類し、従来の判定法との比較についても考察した。

なお、本治験は平成 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

2004 年 12 月から 2006 年 2 月に本治験に参加した 52 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。

選択基準は、UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案)⁴⁾ に従って治験薬投与開始前に 10 WBCs/mm³ 以上の膿尿および 10⁴ CFU/mL 以上 (ただし、女性の中間尿の場合は 10⁵ 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、以下の除外基準に該当する患者は対象から除外した。①ニューキノロン系抗菌薬に起因する広範囲な発疹やアナフィラキシーの既往のある患者、②てんかん等の痙攣性疾患の合併または既往のある患者、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中等度以上の腎機能障害、重度の心機能障害、薬物治療を要するあるいは身体症状を伴う肝機能障害を有する患者、⑤尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎を併発している患者または過去 1 年以内に前立腺炎の既往を有する患者、⑥腸管利用尿路変更術が施行されている患者、⑦注射用抗菌薬による治療を要する患者、⑧真菌・ウイルス感染症、梅毒などキノロン系抗菌薬に感受性を有さない

病原体による感染であることが明らかな患者、⑨重度または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者、⑩薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害を有する患者、⑪治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬が投与され、症状・所見の改善が認められている患者、⑫本薬の治験に参加歴のある患者、⑬他の治験に参加後 30 日あるいは当該治験薬の半減期の 5 倍以上のうち、どちらか長い期間を経過していない患者、⑭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、⑮その他、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者。

2. 治験薬剤

1 錠中に STFX を 50 mg 含有する 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を用いた。低用量群 (L 群) は STFX 錠とプラセボ錠を各 1 錠, 高用量群 (H 群) は STFX 錠 2 錠をそれぞれ組み合わせて 1 回分とし、7 日分 (14 回分) を PTP 包装し 1 症例ごとに小箱に封入し薬剤番号を表示した。なお、割付前に治験薬割付責任者が L 群と H 群の治験薬の外観、包装形態および表示ラベルの識別不能性を確認した。

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、乱数を用いた置換ブロック法で L 群および H 群が 1 : 1 となるように無作為に治験薬を割り付けた。治験薬割付表は治験薬割付責任者が開鍵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および終了後に、治験薬割付責任者が無作為に抜き取った治験薬について製剤試験を実施し、治験薬としての適格性を確認した。

4. 投与方法および投与期間

治験薬は 1 回 2 錠を 1 日 2 回朝、夕に 7 日間経口投与し、1 日投与量は L 群 100 mg, H 群 200 mg とした。ただし、投与開始日に朝から投与できなかった場合は昼および就寝前の投与でも可とし、昼から投与できなかった場合は夕または就寝前の 1 回投与とした。なお、患者の登録は登録センターにて受け付け、被験者としての適格性を確認後、登録センターより処方する治験薬の薬剤番号が通知された。

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者 (配偶者など) から中止の申し出があった場合、②症状・所見の改善が認められないか、あるいは悪化したため治療方針の変更を必要とした場合、③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した場合、④併用禁止薬を必要とした場合、⑤対象外疾患であることが判明した場

Table 1. Observation and test schedule

Observation/Tests	Test schedule			
	During therapy		Observation period	
	Before treatment	End of treatment	5 to 9 days after end of treatment	4 to 6 weeks after end of treatment
Informed consent	●		any time	
Patient background	●		any time	
Compliance of drug administration		●		
Symptoms	●	●	●	○
Adverse event	any time			
Pyuria	●	●	●	○
No. of bacteria in urine	●	●		
Bacteriological tests	●	●	●	○
Clinical laboratory tests	●	●	○	○

●: required
○: as needed

合、⑥選択基準を逸脱することが判明した場合、⑦除外基準に抵触していることが判明し、当該患者の利益性が乏しいか、あるいは倫理的配慮が不十分であると判断した場合、⑧血清クレアチニン値が2 mg/dL以上であることが判明した場合、⑨その他、治験責任医師または治験分担医師が治験薬の投与継続を不適当と判断した場合。

6. 観察中止基準

治験薬投与終了・中止後に他の抗菌薬を投与した場合またはカテーテルの留置・抜去、ESWL、TUR-Pなど薬効評価に影響を与えるような尿路への処置・手術を施行した場合には、その日をもって観察を中止した。

7. 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、抗結核薬、副腎皮質ステロイド、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、アルミニウム含有制酸剤、マグネシウム製剤、カルシウム製剤、鉄剤、 γ -グロブリン製剤、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 製剤、macrophage colony stimulating factor (M-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、カテーテルの留置・抜去など薬効評価に影響を与えるような尿路への処置・手術を禁止した。

8. 治験薬投与終了・中止後の治療制限

治験薬の効果が不十分であった場合、または何らかの理由で投与を中止した場合を除き、治験薬投与終了後も治療判定が終了するまで尿路感染症に適応のある抗菌薬の投与ならびに前述した尿路への処置・手術等を可能な限り避けた。

9. 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

発熱、排尿痛、頻尿、残尿感、尿意切迫感、排尿時不快感、下腹部不快感、下腹部痛および腰痛の各症状について調査した。

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® で培養し菌数判定の後、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）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^{5,6)}に従った。

3) 有害事象

治験薬投与開始後から投与終了・中止3日後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。

10. 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4版（暫定案）⁴⁾に従って早期薬効判定（投与終了・中止時）、後期薬効判定（投与終了・中止5~9日後）および治療判定（投与終了・中止4~6週後）を行った。各判定時期における効果判定は次のとおりとした。

(1) 早期薬効判定

膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果より総合臨床効果を「著効」、「有効」、「無効」の3段階で判定した。また、併せて自覚症状に対する効果および細菌学的効果を判定した。

(2) 後期薬効判定

早期薬効判定の総合臨床効果が「著効」または「有効」と判定された症例を対象に、clinical outcome および microbiological outcome を判定した。なお、早期薬効判定で「無効」と判定された症例および早期薬効判定から後期薬効判定までの間に、効果不十分のため他の抗菌化学療法または処置が施行された症例は clinical outcome および microbiological outcome のいずれも「Failure」として集計に加えた。

(3) 治癒判定

後期薬効判定の microbiological outcome が「Eradication」と判定された症例を対象に、clinical outcome および microbiological outcome を判定した。microbiological outcome が「Failure」と判定された症例については、「Relapse」と「Reinfection」に分類した。後期薬効判定から治癒判定までの間に、効果不十分のため他の抗菌薬の投与または処置が施行された症例は clinical outcome および microbiological outcome のいずれも「Failure」として集計に加えた。

なお、「Relapse」と「Reinfection」の分類にあたっては、投与開始前に分離された原因菌が単独菌もしくは原因菌を含む複数菌として検出され、かつ原因菌のパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) の結果が「類似」、「同一」または「判定不能」の場合を「Relapse」、投与開始前と異なる菌種のみが検出された場合もしくは同一の菌種が検出され、かつ PFGE の結果が「異型」の場合を「Reinfection」とした。

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、処置、転帰を調査するとともに、重症度を「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「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。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。

11. 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り扱いを決定した。全症例の採否の取り扱い、有効性および安全性の判定が確定した後、開鍵を行った。

12. 統計解析

データの解析は、開鍵前に作成された解析計画書に従って実施した。有効性解析対象集団は、投与開始後に11回以上治験薬が投与され、次の条件に合致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、契約期間外投与)、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

併用禁止薬の投与または併用禁止療法の施行、⑥総合臨床効果判定に必要な検査未実施、⑦集中検査機関へウリカルトE®未提出、⑧投与開始前細菌尿が 10^4 CFU/mL未満(女性中間尿の場合には 10^5 CFU/mL未満)、⑨細菌と真菌の混合感染、⑩投与開始前に *Corynebacterium* spp. や *Lactobacillus* spp. など明らかに疾患に関与しない菌種のみ分離、⑪中止基準違反。

安全性解析対象集団は、治験薬が少なくとも1回以上投与された患者の集団とした。ただし、重大なGCP違反は除外した。

主要評価項目は早期薬効判定における総合臨床効果の有効率とし、有効率の差(L群-H群)の点推定値およびその両側95%信頼区間(CI)を求めた。さらに副次評価項目として早期薬効判定の細菌学的効果、後期薬効判定および治癒判定の microbiological outcome および clinical outcome を評価した。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%信頼区間を求めた。

II. 結 果

1. 症例構成

治験に組み入れられた260例のうち、L群:131例、H群:126例に治験薬が投与された。投与されなかった3例の内訳は、除外基準抵触2例、同意撤回1例であった。

各解析対象集団の症例数をTable 2に示した。安全性解析対象集団は256例であり、治験薬が投与された257例のうち、L群の1例を重大なGCP違反(古い版の同意文書および説明文書により同意取得)により除外した。有効性解析対象集団(早期薬効判定)はL群:100例、H群:96例であり、主たる不採用理由は両投与群ともに投与開始前菌数不足であった。

2. 患者背景

早期薬効判定解析対象集団の患者背景をTable 3に示した。患者背景に投与群間で有意な不均衡は認められなかった。

3. 有効性の評価

1) 早期薬効判定

主要評価項目である早期薬効判定の総合臨床効果をTable 4に示した。有効率はL群:91.0%(91/100, 95%CI=85.4%, 96.6%), H群:96.9%(93/96, 95%CI=93.4%, 100%)であり、群間差は-5.9%(95%CI=-12.5%, 0.7%)であった。

UTI疾患病態群別では、単独菌感染での有効率はL群:91.4%(53/58), H群:96.5%(55/57)、複数菌感染での有効率はL群:90.5%(38/42), H群:97.4%(38/39)であった。

原因菌302株に対する菌種別MIC別消失率をTable 5に示した。主な原因菌の消失率は *E. faecalis* がL群:97.1%(34/35), H群:100%(38/38)、*E. coli* がL群:84.6%(33/39), H群:93.3%(42/45)、*P. aeruginosa*

Table 2. Patient evaluation

Group	L	H
Overall safety	130	126
Efficacy (End of treatment)	100	96
Efficacy (5 to 9 days after end of treatment)	96	93
Efficacy (4 to 6 weeks after end of treatment)	45	56

Table 3. Patient profiles

Parameters	L		H	
	n = 100		n = 96	
Diagnosis	pyelonephritis	18 (18.0)	14 (14.6)	
	cystitis	82 (82.0)	82 (85.4)	
Gender	male	50 (50.0)	47 (49.0)	
	female	50 (50.0)	49 (51.0)	
Age (yr)	mean ± SD	68 ± 10	69 ± 11	
Weight (kg)	mean ± SD	56.9 ± 9.4	56.6 ± 9.3	
Symptoms	No	33 (33.0)	27 (28.1)	
	Yes	67 (67.0)	69 (71.9)	
UTI group	G-2	0 (0)	1 (1.0)	
	G-3	12 (12.0)	11 (11.5)	
	G-4	46 (46.0)	45 (46.9)	
	G-6	42 (42.0)	39 (40.6)	
Concomitant drug	No	15 (15.0)	12 (12.5)	
	Yes	85 (85.0)	84 (87.5)	

Table 4. Overall clinical efficacy (end of treatment)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	L	47	15	26
H		52	15	21	88 (91.7%)
Decreased	L	1		1	2 (2.0%)
	H	1		2	3 (3.1%)
Replaced	L	1		1	2 (2.0%)
	H	1	1	1	3 (3.1%)
Unchanged	L	2		6	8 (8.0%)
	H			2	2 (2.1%)
Effect on pyuria	L	51 (51.0%)	15 (15.0%)	34 (34.0%)	100 (100%)
	H	54 (56.3%)	16 (16.7%)	26 (27.1%)	96 (100%)
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent	L	47 (47.0%)		Overall efficacy	
	H	52 (54.2%)		L	H
<input type="checkbox"/> Moderate	L	44 (44.0%)		91/100 (91.0%)	93/96 (96.9%)
	H	41 (42.7%)			
<input type="checkbox"/> Poor	L	9 (9.0%)			
	H	3 (3.1%)			

がL群：83.3% (5/6), H群：100% (10/10)であった。

2) 後期薬効判定

microbiological outcome の eradication 率はL群：56.3% (54/96), H群：63.4% (59/93)であった。clinical

outcome の cure 率はL群：48.4% (31/64), H群：45.6% (31/68)であった。

3) 治癒判定

治癒判定の microbiological outcome の eradication

Table 5. Bacteriological response by MIC

Isolates	Dose group	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										Total (%)
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	≥ 12.5	
GPB subtotal	L	16/16	5/5	24/24	21/21	1/1	3/3	5/6				75/76 (98.7)
	H	6/6	5/5	19/19	23/23	4/4	3/3	4/5	2/2			66/67 (98.5)
CNS	L	9/9			3/3		1/1					13/13 (100)
	H	2/2			1/1	2/2	1/1					6/6 (100)
<i>Staphylococcus aureus</i>	L	4/4			1/1	1/1						6/6 (100)
	H	1/1			1/1			0/1				2/3
<i>Staphylococcus capitis</i>	L						1/1					1/1
	H	1/1					1/1					2/2
<i>Staphylococcus cohnii</i>	L											-
	H		1/1	1/1								2/2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	L	3/3	1/1	1/1			1/1					6/6 (100)
	H	2/2			2/2							4/4
<i>Micrococcus</i> spp.	L							1/1				1/1
	H											-
<i>Streptococcus</i> spp.	L			3/3								3/3
	H					1/1						1/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	L		2/2	2/2								4/4
	H		3/3	1/1		1/1	1/1					6/6 (100)
<i>Streptococcus salivarius</i>	L											-
	H		1/1									1/1
<i>Streptococcus mitis</i>	L			1/1								1/1
	H											-
<i>Streptococcus bovis</i>	L				1/1			1/1				2/2
	H			1/1								1/1
<i>Streptococcus constellatus</i>	L		1/1									1/1
	H											-
<i>Enterococcus</i> spp.	L			1/1								1/1
	H											-
<i>Enterococcus faecalis</i>	L			15/15	16/16			3/4				34/35 (97.1)
	H			14/14	18/18			4/4	2/2			38/38 (100)
<i>Enterococcus avium</i>	L		1/1									1/1
	H			1/1								1/1
<i>Enterococcus gallinarum</i>	L											-
	H				1/1							1/1
<i>Lactobacillus lactis</i>	L											-
	H			1/1								1/1
<i>Aerococcus viridans</i>	L			1/1								1/1
	H											-
GNB subtotal	L	45/45	6/6	6/6	3/3	0/1	7/9	3/7		0/2		70/79 (88.6)
	H	37/37	5/5	10/10	2/2	2/2	12/13	3/6	3/3	2/2		76/80 (95.0)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	L	1/1										1/1
	H											-
Enterobacteriaceae	L											-
	H						1/1	0/1				1/2
<i>Escherichia coli</i>	L	22/22	3/3	3/3		0/1	4/5	1/4		0/1		33/39 (84.6)
	H	22/22	3/3	3/3	1/1	1/1	8/9	3/5	1/1			42/45 (93.3)

(Continued)

Table 5. (Continued)

Isolates	Dose group	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										Total (%)
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	≥ 12.5	
<i>Citrobacter freundii</i>	L	2/2		1/1	1/1		1/1					5/5 (100)
	H											-
<i>Citrobacter koseri</i>	L	1/1						1/1				2/2
	H						1/1					1/1
<i>Klebsiella</i> spp.	L	1/1										1/1
	H											-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	L	12/12										12/12 (100)
	H	8/8				1/1						9/9 (100)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	L	2/2										2/2
	H	3/3										3/3
<i>Enterobacter cloacae</i>	L	1/1	1/1									2/2
	H	1/1					1/1					2/2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	L	1/1	1/1									2/2
	H											-
<i>Serratia marcescens</i>	L						1/1					1/1
	H											-
<i>Proteus mirabilis</i>	L	1/1			1/1					0/1		2/3
	H	2/2										2/2
<i>Morganella morganii</i>	L											-
	H	1/1	2/2				1/1					4/4
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	L	1/1										1/1
	H											-
<i>Pseudomonas</i> spp.	L				1/1							1/1
	H							1/1				1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	L		1/1	2/2			1/1	1/2				5/6 (83.3)
	H			6/6	1/1				1/1	2/2		10/10 (100)
<i>Pseudomonas putida</i>	L											-
	H			1/1								1/1
<i>Alcaligenes faecalis</i>	L						0/1					0/1
	H											-
Total	L	61/61 (100)	11/11 (100)	30/30 (100)	24/24 (100)	1/2 (100)	10/12 (83.3)	8/13 (61.5)	-	0/2	-	145/155 (93.5)
	H	43/43 (100)	10/10 (100)	29/29 (100)	25/25 (100)	6/6 (100)	15/16 (93.8)	7/11 (63.6)	5/5 (100)	2/2	-	142/147 (96.6)

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

率はL群：57.8% (26/45)，H群：57.1% (32/56)であった。microbiological failureの内訳では、従来の菌種レベルでの分類では「Relapse」となる22例のうち8例が、PFGEの結果から「Reinfection」に分類された。clinical outcomeのcure率はL群：54.8% (17/31)，H群：53.5% (23/43)であった。

4. 安全性の評価

有害事象の発現率はL群：36.9% (48/130, 95%CI=28.6%, 45.2%)，H群：34.1% (43/126, 95%CI=25.8%, 42.4%)であり，重篤な有害事象は，L群では脳梗塞が1

例，H群では気道感染が1例と下痢・血圧低下・腎不全が1例に認められた。重篤な有害事象を除いて重度と判定された有害事象および死亡例は認められなかった。また，本薬の投与が中止された症例はL群：6例，H群：9例であり，H群では下痢による投与中止が3例に認められた。

本薬との因果関係が否定できない事象(副作用)をTable 6に示した。副作用の発現率はL群：24.6% (32/130)，H群：24.6% (31/126)であった。L群での主な副作用(2件以上認められた副作用)は，下痢が6.9% (9/

Table 6. Adverse reactions

Dose group		L	H
Patients evaluated for safety		130	126
Patients with adverse reactions		32 (24.6)	31 (24.6)
95% CI		(17.2, 32.0)	(17.1, 32.1)
Events		47	43
SOC ^{a)}	PT ^{a)}	Patients (%)	Patients (%)
Nervous system disorders	Dizziness	0	2 (1.6)
	Dysgeusia	1 (0.8)	0
	Headache	2 (1.5)	4 (3.2)
	Hypoaesthesia	1 (0.8)	0
Eye disorders	Vision blurred	1 (0.8)	0
Gastrointestinal disorders	Abdominal distension	1 (0.8)	0
	Abdominal pain	0	1 (0.8)
	Abdominal pain upper	0	1 (0.8)
	Cheilitis	2 (1.5)	0
	Constipation	0	1 (0.8)
	Diarrhoea	9 (6.9)	13 (10.3)
	Dyspepsia	0	1 (0.8)
	Faeces hard	1 (0.8)	0
	Flatulence	2 (1.5)	0
	Frequent bowel movements	1 (0.8)	1 (0.8)
	Gastritis	0	1 (0.8)
	Nausea	2 (1.5)	2 (1.6)
	Stomach discomfort	0	3 (2.4)
	Hypoaesthesia oral	1 (0.8)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Drug eruption	1 (0.8)	0
	Pruritus	1 (0.8)	1 (0.8)
	Rash	2 (1.5)	2 (1.6)
General disorders and administration site conditions	Feeling abnormal	0	1 (0.8)
	Thirst	2 (1.5)	0
Investigations	Alanine aminotransferase increased	3 (2.3)	1 (0.8)
	Aspartate aminotransferase increased	2 (1.5)	2 (1.6)
	Blood creatine phosphokinase increased	3 (2.3)	1 (0.8)
	Blood glucose decreased	2 (1.5)	0
	Blood lactate dehydrogenase increased	0	2 (1.6)
	Blood potassium increased	1 (0.8)	0
	Eosinophil count increased	3 (2.3)	1 (0.8)
	γ -glutamyltransferase increased	2 (1.5)	0
	Neutrophil count increased	0	2 (1.6)
	Protein urine present	1 (0.8)	0

^{a)} MedDRA/J V9.0

130), ALT 増加, CK 増加および好酸球数増加がそれぞれ 2.3% (3/130), 口唇炎, 鼓腸, 悪心, AST 増加, γ -GTP 増加および血中ブドウ糖低下がそれぞれ 1.5% (2/130)であった。H 群での主な副作用は下痢が 10.3% (13/126), 胃不快感が 2.4% (3/126), 悪心, AST 増加, LDH 増加および好中球数減少がそれぞれ 1.6% (2/126)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。

III. 考 察

1998 年から 2000 年にかけて複雑性尿路感染症に対して実施した臨床試験における STFX 50 mg \times 2/日の投与終了時の有効率は 96.1% (98/102), 原因菌の消失率は 96.4% (132/137)であり, 50 mg \times 2/日で十分な臨床効果

が期待できると考えられた。しかし, 尿路感染症の主要原因菌である *E. coli* のキノロン耐性化が近年急速に進展しており, 日本国内における LVFX に対する感受性率は 2000 年の 91.9% と比較して, 2004 年には 81.2% まで低下し, MIC₉₀ も 0.5 μ g/mL から 8 μ g/mL に上昇している^{8,9)}。このような状況の変化を勘案し, STFX の複雑性尿路感染症に対する臨床効果を再確認することを目的に, UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案)⁴⁾に準じ早期薬効判定, 後期薬効判定および治癒判定における薬効を 50 mg \times 2/日と 100 mg \times 2/日で比較した。

早期薬効判定における有効率は, L 群で 91.0% であり十分な臨床効果が得られた。原因菌の消失率は, グラム陽性菌では両投与群とも 95% 以上と高く, グラム陰性菌

ではL群でやや低下した。L群での *E. coli* の消失率はH群 (93.3%) と比較し、84.6% に低下しており、グラム陰性菌の消失率低下は *E. coli* の消失率低下を反映したものと思われた。STFX の MIC が $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に分布する株は、L群、H群ともにすべて消失した。一方、MIC が $0.39\sim 6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布する *E. coli* の消失率は、検討株数は少ないもののL群で45.5% (5/11)、H群で81.3% (13/16) であり、H群の消失率がL群を上回った。

LVFX の MIC が $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ (CLSI 法) 以上である *E. coli* 46 株において、DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域でアミノ酸置換を伴う遺伝子変異が認められた¹⁰⁾。GyrA の Ser83 および ParC の2カ所でアミノ酸が置換した株には、既存のニューキノロン系抗菌薬に対する感受性が野生株の $1/4\sim 1/32$ に低下したが、STFX に対する感受性は野生株と同程度であった。さらに、GyrA および ParC の3カ所以上でアミノ酸が置換し、既存のニューキノロン系抗菌薬の MIC が $2\sim >128 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布する高度キノロン耐性 *E. coli* に対して、STFX の MIC は $0.5\sim 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布した。したがって、STFX は既存のニューキノロン系抗菌薬と比較してアミノ酸置換による耐性化の程度は低いと考えられた。しかし、本治験において認められた高度キノロン耐性 *E. coli* 27 株は、全原因菌の8.9% を占めることから、キノロン耐性 *E. coli* による複雑性尿路感染症の治療にあたっては、*E. coli* の確実な除菌とさらなる耐性化を防止するために $100 \text{mg}\times 2/\text{日}$ の投与も考慮する必要があると考える。

後期薬効判定および治癒判定における microbiological outcome の eradication 率は、両投与群とも早期薬効判定の消失率と比べて大きく低下し、抗菌薬のみでは複雑性尿路感染症を長期的にコントロールすることは困難であることが窺われた。また、clinical outcome の評価においては、microbiological outcome と clinical outcome が必ずしも相関しておらず、菌の消長と症状の推移との間に密接な関係があるとは言いがたい。clinical outcome を適切に判定するためには、感染症自体に由来する症状を見極める必要があるが、基礎疾患や合併症に由来する症状との鑑別は困難であり、自覚症状の寛解を目的とした薬剤が併用されている場合も多く、clinical outcome の判定をいっそう困難なものにしている。このような状況下で clinical outcome を判定する意義については再考の余地があると思われた。

また、治癒判定における microbiological failure の分類は、UTI 薬効評価基準 (第4版暫定案)⁴⁾ では『治癒判定の microbiological failure を「Relapse」および「Reinfection」に分類する』と規定されており、従来は治癒判定時の分離菌が投与開始前と同一菌種の場合は「Relapse」、異なる菌種の場合は「Reinfection」と分類してきた。しかし、この方法では投与開始前と同一の菌種なが

ら別の株に再感染した場合でも「Relapse」と分類されるため、本治験では治癒判定時に投与開始前と同一の菌種が分離された場合には PFGE を実施し、DNA レベルでの結果を加味して分類した。その結果、投与開始前と同一菌種が分離され、かつ PFGE の結果「異型」と判定された症例は8例であり、PFGE を実施したことにより「Reinfection」と分類されるべき症例の一部が従来では「Relapse」と分類されていた可能性のあることが推察された。このことから治癒判定の microbiological failure の分類は、菌種レベルだけでは適切に分類されない場合があり、PFGE を加味した判定が有用であることが示唆された。

一方、副作用発現率は両投与群とも24.6%と同程度であり、H群の副作用がL群に比べて重症化する傾向は認められなかった。最も発現率の高かった副作用は両投与群ともに下痢であったが、L群では MedDRA に準拠し下痢として集計した9例のうち5例、H群では13例のうち9例が軟便であった。しかし、これら軟便を含めた下痢の発現率がH群でやや高く、治験薬の投与中止を必要とした下痢がH群で3例に認められたことから、安全性上 $100 \text{mg}\times 2/\text{日}$ は特に下痢の発現に留意する必要があると考えられた。

E. coli のキノロン耐性化による有効率の低下は当初予想したほどではなかったものの、1998年に実施した臨床試験の有効率 (96.1%) と比べやや低下していた。しかしながら *E. faecalis*、*P. aeruginosa* など *E. coli* を除く尿路の主要原因菌に対する効果は低下しておらず、現在でも $50 \text{mg}\times 2/\text{日}$ で91.0%の有効率を保持していることが確認された。

以上より、複雑性尿路感染症に対する臨床推奨用量を $50 \text{mg}\times 2/\text{日}$ とすることは妥当であると考えられた。ただし、全原因菌の約1割を占めるキノロン耐性 *E. coli* に対しては $100 \text{mg}\times 2/\text{日}$ の方が $50 \text{mg}\times 2/\text{日}$ よりも確実な効果が期待できるため、*E. coli* による感染を繰り返し発症している症例や他のニューキノロン系抗菌薬が奏効しない症例などキノロン耐性 *E. coli* の感染が強く疑われ、確実な除菌を必要とする場合には $100 \text{mg}\times 2/\text{日}$ を選択し、下痢の発現に十分注意しながら投与することが望ましいと考えられた。

なお、*E. coli* の感受性動向については今後も注視するとともに、キノロン耐性化のさらなる進展が認められた場合には、臨床推奨用量の見直しを考慮する必要があると考えられる。

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)。

押正也 (東京都立府中病院)、並木幹夫 (金沢大学医学部附属病院)、平野章治 (厚生連高岡病院)、島村正喜 (石川県立中央病院)、高島三洋 (能美市立病院)、出口隆 (岐

阜大学医学部附属病院), 藤本佳則 (大垣市民病院), 齊藤昭弘 (厚生連中濃厚生病院), 石原哲 (木沢記念病院), 蟹本雄右 (掛川市立総合病院), 松田聖士 (彦根市立病院), 西村一男 (大阪赤十字病院), 中野雄造 (神戸大学医学部附属病院), 羽間稔 (淀川キリスト教病院), 中村一郎 (神戸市立西市民病院), 伊藤登 (社会保険神戸中央病院), 山下真寿男 (明石市立市民病院), 田中宏和 (兵庫県立加古川病院), 岡泰彦 (加古川市民病院), 松井隆 (高砂市民病院), 片岡頌雄 (西脇市立西脇病院), 藤井明 (新日鐵広畑病院), 津川昌也 (岡山市立市民病院), 津島知靖 (国立病院機構岡山医療センター), 近藤捷嘉 (岡山赤十字病院), 橋本英昭 (川崎医学振興財団川崎病院), 宇笠智 (平島クリニック), 三枝道尚 (広島市立広島市民病院), 宮崎徳義 (広島赤十字・原爆病院), 繁田正信 (広島大学病院), 高橋正幸 (徳島大学病院), 菅政治 (愛媛県立中央病院), 執印太郎 (高知大学医学部附属病院), 那須良次 (高知医療センター), 高橋康一 (福岡新水巻病院), 伊東健治 (泌尿器科いとうクリニック), 上野陽一郎 (泌尿器科皮膚科上野医院), 西村敬史 (西村泌尿器科病院), 生山俊弘 (芳野医院), 安東定 (北九州市立医療センター), 岡田英一郎 (北九州市立若松病院), 高野徳昭 (済生会八幡総合病院), 野村博之, 関成人 (九州大学病院), 山口秋人 (原三信病院), 加野資典 (加野病院), 持田蔵 (博愛会病院), 津江裕昭 (大分県立病院), 川原元司 (鹿児島大学医学部・歯学部附属病院), 川原和也 (川原腎・泌尿器科クリニック)

(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) 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
- 5) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)。日化療会誌 1990; 38: 102-5
- 6) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1992)。日化療会誌 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) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 岩田守弘: レボフロキサシン-サーベイランスグループ: 2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn J Antibiotics* 2003; 56: 341-64
- 9) 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
- 10) Kawada Y, Kaku M, Yasuda M, Tanaka K, Monden K, Akasaka S, et al: Clinical trial of sitafloxacin (DU-6859a): Microbiologic and genetic characterization of isolates from complicated urinary tract infections. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007; L-495

Dose-comparative study of sitafloxacin in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada¹⁾, Mitsuru Yasuda²⁾, Kazushi Tanaka³⁾, Koichi Monden⁴⁾,
Soichiro Akasaka⁵⁾, Toshihisa Egashira⁶⁾, Mitsuo Kaku⁷⁾ and Seiji Hori⁸⁾

¹⁾ Gifu University School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu, Japan

²⁾ Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

³⁾ Department of Urology, Kobe University Graduate School of Medicine

⁴⁾ Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

⁵⁾ Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

⁶⁾ Department of Urology, Kyushu University School of Medicine

⁷⁾ Field of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁸⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

The clinically recommended dose of sitafloxacin(STFX), a fluoroquinolone compound, in complicated urinary tract infections(UTI) was investigated in a randomized double-blind study.

Patients with complicated UTI without indwelling catheters were treated for 7 days with either 50 mg b.i.d. (group L) or 100 mg b.i.d.(group H) of oral STFX. Clinical efficacy was evaluated based on criteria for evaluation of clinical efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infection (draft, fourth edition).

Patients numbered 196 and overall clinical efficacy at the end of treatment was 91.0% (91/100) in group L and 96.9% (93/96) in group H. Strains isolated before dosing numbered 302 and overall microbiological eradication was 93.5% (145/155) in group L and 96.6% (142/147) in group H. Eradication for microbiological outcome at 5 to 9 days after the end of treatment was 56.3% (54/96) in group L and 63.4% (59/93) in group H. Eradication for microbiological outcome at 4 to 6 weeks after the end of treatment was 57.8% (26/45) in group L and 57.1% (32/56) in group H. The incidence of adverse reactions was 24.6% (32/130) in group L and 24.6% (31/126) in group H. The most common adverse reaction was diarrhea, with an incidence slightly higher in group H than group L. All symptoms were mild or moderate.

Results suggest that 50 mg b.i.d. of STFX is a reasonable recommended dose with good clinical efficacy and tolerability in the treatment of complicated UTI.