

【原著・臨床】

男子非淋菌性尿道炎を対象とした sitafloxacin の一般臨床試験

河田 幸道¹⁾・松本 哲朗²⁾・小野寺昭一³⁾・賀来 満夫⁴⁾・堀 誠治⁵⁾¹⁾ 岐阜大学医学部*²⁾ 産業医科大学泌尿器科³⁾ 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部⁴⁾ 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⁵⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 19 年 10 月 5 日受付・平成 19 年 12 月 4 日受理)

経口ニューキノロン系抗菌薬である sitafloxacin (STFX) の男子非淋菌性尿道炎に対する有効性および安全性を検討した。STFX の用法・用量は 1 回 50 mg 1 日 2 回 7 日間経口投与とした。臨床効果は UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案) 追補に準じて判定した。

総合臨床効果の有効率は、全体で 88.6% (31/35) であり、投与前に検出された病原体により分類された疾患名別の有効率は、クラミジア性尿道炎で 85.2% (23/27)、非クラミジア性非 *Mycoplasma genitalium* 性尿道炎で 100% (7/7) であり、*M. genitalium* 性尿道炎の 1 例は著効であった。病原体別の消失率は、*Chlamydia trachomatis* で 96.0% (24/25)、*Ureaplasma urealyticum* で 88.9% (8/9)、*Ureaplasma parvum* で 100% (7/7) であり、*M. genitalium* は 3 株中 2 株が消失した。副作用は 27.3% (12/44) に発現し、主な副作用は下痢であった。副作用の重症度は、いずれも軽度あるいは中等度であった。

以上の成績より、STFX は非淋菌性尿道炎の治療に有用な薬剤であると考えられた。

Key words: sitafloxacin, nongonococcal urethritis, clinical trial

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 を健康成人男性に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 $\mu\text{g/mL}$ 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。

尿道炎は淋菌性と非淋菌性に大別され、非淋菌性では *Chlamydia trachomatis* を病原体とするクラミジア性尿道炎が増加しており、社会問題となっている³⁾。また、新たに非淋菌性非クラミジア性尿道炎の原因病原体として *Mycoplasma genitalium* が報告されている⁴⁾。STFX は *C. trachomatis* や *M. genitalium* といった非定型病原体に対しても強い抗菌力を発揮するため、尿道炎の治療における有用性が期待された。近年、

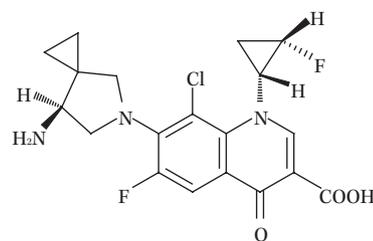


Fig. 1. Sitafloxacin structure.

Neisseria gonorrhoeae のニューキノロン系抗菌薬に対する耐性が急激に進んでいることから³⁾、本治験では男子非淋菌性尿道炎を対象を限定した。また、*M. genitalium* を *C. trachomatis* と同等に原因病原体として有効性を検討することを目的の一つとし、非淋菌性尿道炎をクラミジア性尿道炎、*M. genitalium* 性尿道炎、非クラミジア性非 *M. genitalium* 性尿道炎に分類し、有効性および安全性を検討した。

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。

*岐阜県岐阜市柳戸 1-1

I. 対象および方法

1. 対象

2005年5月から2006年4月に、本治験に参加した7施設を受診した非淋菌性尿道炎患者で、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、満20歳以上でUTI薬効評価基準（第4版暫定案）追補⁹⁾に準じ、かつ以下の条件を満たす患者とした。①症状：診察時に尿道分泌物を排出しているか、または診察時に排出していても、問診により尿道分泌物を排出していたことが確認されている、②白血球数：尿道スミアの1,000倍の鏡検において、3視野以上の平均で5コ以上の白血球が認められる、③微生物：予備診断として、尿道粘膜上皮または尿道分泌物塗抹標本を染色し、鏡検下で双球菌が白血球内に存在していないことが確認されている。さらに、同意取得日から後期薬効判定（投与終了後1~2週）までの間は性交渉を禁止し、後期薬効判定から治癒判定（投与終了後4~6週）までの間は性交渉を避け、性交渉を行う場合にはコンドームを使用することとした。

また、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、③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）、④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、⑤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、⑥治験開始前に*N. gonorrhoeae*の存在が認められる患者、⑦ニュー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、⑧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）、⑨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）、⑩治験薬投与開始前28日以内に尿道炎の治療を受けた患者、⑪尿道炎以外の治療のためにazithromycin (AZM)が治験薬投与開始前4日以内に投与された患者、⑫STFXの治験の参加歴を有する患者、⑬過去に、開発中の薬剤の治験に参加している場合、本治験の同意取得時点で当該薬剤の投与終了日から30日あるいは半減期の5倍以上のいずれか長い期間を経過していない患者（または、その内容が不明な場合は90日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. 投与方法および投与期間

1錠中にSTFXを50 mg含有するフィルムコーティ

ング錠を用いた。治験薬の投与方法は1回1錠（50 mg）を1日2回、朝、夕に経口投与した。

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とした。ただし、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。投与期間は原則として7日間とし、来院日の都合で6日間となった場合は6日間投与も可とした。

3. 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患者または当該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合、⑥選択基準から逸脱する、もしくは除外基準に抵触していることが判明し、当該患者の利益が乏しいか、あるいは倫理的配慮が不十分であると判断した場合、⑦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、⑧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。

4. 観察終了基準

治験薬投与終了・中止後に他の抗菌薬を投与した場合、その次の判定時をもって観察を終了した。

5. 併用禁止薬剤

治験薬の投与期間中は、他の治験薬、他の抗菌薬、抗結核薬および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およびケトプロフェンの全身投与、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、 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。

6. 治験薬投与終了・中止後の抗菌薬の投与制限

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、治験薬投与終了時から治癒判定まで、抗菌薬（全身投与）の投与は可能な限り避けた。

7. 調査項目および時期（Table 1）

1) 症状・所見

排尿痛、排尿時不快感、尿道掻痒感、尿道分泌物の量および性状について確認した。

2) 尿道スミア中白血球数

尿道スミア中白血球数を鏡検により計測した。

3) 微生物学的検査

尿道粘膜上皮または尿道分泌物の鏡検は各実施医療機関で実施した。また、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法

Table 1. Observation and test schedule

Observation/Tests	Testing			
	Before treatment	End of treatment	1-2 weeks after end of treatment	4-6 weeks after end of treatment
Informed consent	●	any time		
Patient background	●	any time		
Compliance with drug administration	/	●	/	/
Sexual intercourse	/	●	●	○
Symptoms	●	●	●	○
Urethral discharge	●	●	●	○
Adverse event	any time		/	/
WBC in smear	●	●	●	○
Microbiological tests	Microscopic examination ^{a)}	/	/	/
	PCR assay ^{b)}	●	●	○
	EIA ^{c)}	●	●	○
Clinical laboratory tests	●	●	○	○

● required ○ as needed

^{a)} *N. gonorrhoeae*

^{b)} *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *U. parvum*

^{c)} *C. trachomatis*

Table 2. Evaluation for criteria overall clinical efficacy in nongonococcal-chlamydial urethritis and *M. genitalium*-positive nongonococcal urethritis

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

Table 3. Evaluation for criteria overall clinical efficacy in *M. genitalium*-negative nongonococcal-nonchlamydial urethritis

Clinical outcome	WBC in smear	
	Cleared	Unchanged
Cure	Excellent	Poor
Failure	Moderate	Poor

および酵素免疫測定法 (EIA 法) は、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) で実施した。

治験薬投与開始前に、尿道スミアまたは分泌物塗抹標本の鏡検により *N. gonorrhoeae* を検索した。また、二杯分尿法により採取した初尿を用いて、*N. gonorrhoeae* を PCR 法 (ロシュ/PCR 法) により、*C. trachomatis* を PCR 法 (ロシュ/PCR 法) と EIA 法 (IDEIA) により、*M. genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* および *Ureaplasma parvum* の検索を PCR 法 (PCR-microtiterplate hybridization assay) により検索した。

4) 有害事象

治験薬投与開始後から投与終了・中止後 3 日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た。有害事象が発現した場合には内容、発現日、処置、転帰を調査した。

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 4 版 (暫定案) 追補⁵⁾ に準じて初期

薬効判定 (投与終了・中止時)、後期薬効判定 (投与終了後 1~2 週) および治癒判定 (投与終了後 4~6 週) を行った。主判定は後期薬効判定とし、下記の基準に従って有効性を判定した。

(1) 総合臨床効果

クラミジア性尿道炎および *M. genitalium* 性尿道炎では、後期薬効判定および治癒判定における総合臨床効果 (Table 2) を microbiological outcome と尿道スミア中白血球数の推移の組合せにより、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階に判定した。

非クラミジア性非 *M. genitalium* 性尿道炎では、初期薬効判定、後期薬効判定および治癒判定における総合臨床効果 (Table 3) を clinical outcome と尿道スミア中白血球数の推移の組合せにより、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階に判定した。

(2) Microbiological outcome

クラミジア性尿道炎および *M. genitalium* 性尿道炎では、後期薬効判定および治癒判定における microbiological outcome を、PCR 法により治験薬投与開始前に検出

された *C. trachomatis* または *M. genitalium* の消長に基づき、「Eradication」または「Persistence」と判定した。「Eradication」は、PCR 法により治験薬投与開始前に検出された *C. trachomatis* または *M. genitalium* が治験薬投与後に検出されなくなった場合（混合感染の症例は両微生物が検出されなくなった場合）とした。「Persistence」は、PCR 法により治験薬投与開始前に検出された *C. trachomatis* または *M. genitalium* が治験薬投与後にも検出された場合とした。

(3) Clinical outcome

初期薬効判定、後期薬効判定および治癒判定における clinical outcome を尿道炎由来の症状および尿道分泌量の推移に基づき、「Cure」または「Failure」と判定した。「Cure」は、治験薬投与開始前に認められた非淋菌性尿道炎に由来する症状および尿道分泌物が判定時にすべて消失した場合とした。「Failure」は、①治験薬投与開始前からの非淋菌性尿道炎に由来する症状あるいは尿道分泌物が判定時に認められた場合、または新たな症状が認められた場合、②治験薬投与終了後から判定時までには他の抗菌薬が投与された場合とした。

(4) 尿道スミア中白血球数に対する効果

初期薬効判定、後期薬効判定および治癒判定における尿道スミア中白血球数の推移を「正常化」または「不変」と判定した。

(5) 病原体別の消失率

後期薬効判定・治癒判定時に病原体別の消失率を算出した。ただし、他の抗菌薬を投与した症例は除いた。

なお、投与終了・中止時から投与終了後 1~2 週まで、および投与終了後 1~2 週から投与終了後 4~6 週までに、抗菌化学療法が施行された患者は、clinical outcome を「Failure」、microbiological outcome を「Persistence」、尿道スミア中白血球数を「不変」、総合臨床効果を「無効」として集計した。

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」⁶⁾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。

9. 症例の取り扱い

症例の取り扱いは、症例検討会において治験調整委員会が医学専門家との協議により決定した。

10. 統計解析

有効性解析対象集団は、非淋菌性尿道炎であることが確認され、投与開始後に治験薬を 11 回以上服薬し、次の

条件に抵触しない患者の集団とした。①重大な GCP 違反（同意未取得、治験手続上の違反、契約期間外投与）。②選択基準を逸脱または除外基準抵触。③用法・用量違反。④併用禁止薬の投与。⑤総合臨床効果判定に必要な検査・観察が未実施。⑥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 違反の患者は除外し、個別評価を行うこととした。

主要評価項目は、後期薬効判定における総合臨床効果の有効率とした。副次評価項目は、クラミジア性尿道炎および *M. genitalium* 性尿道炎の後期薬効判定における microbiological outcome の eradication 率とした。その他の有効性に関する評価項目は、初期薬効判定、後期薬効判定および治癒判定における clinical outcome の cure 率、尿道スミア中白血球数の正常化率、後期薬効判定および治癒判定時の病原体別の消失率ならびに *C. trachomatis* 検索結果 (PCR 法および EIA 法) と clinical outcome の関係とした。有効性評価項目の解析は、主要評価項目および副次評価項目等について点推定値およびその両側 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

治験に組み入れられた 45 例のうち、44 例に治験薬が投与された。投与されなかった 1 例は治験参加に同意したものの、治験薬投与開始前に同意を撤回した。

有効性解析対象集団は、初期および後期薬効判定において 35 例であった。不採用症例 9 例の内訳は、対象外疾患が 6 例、服薬回数不足が 2 例、対象外疾患と服薬回数不足の重複が 1 例であった。治癒判定の解析対象集団は 27 例であった。治癒判定が不採用となった 8 例の内訳は、後期薬効判定時点で検査・観察中止が 2 例、後期薬効判定以降に抗菌薬使用が 1 例、性行為違反が 3 例、来院せずが 2 例であった。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された 44 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 4 に、病原体の内訳を Table 5 に、混合感染の内訳を Table 6 に示した。

非淋菌性尿道炎 35 例の内訳は、クラミジア性尿道炎が 27 例、*M. genitalium* 性尿道炎が 1 例、非クラミジア性非 *M. genitalium* 性尿道炎が 7 例であった。

検出された主な病原体の検出株数と症例数に対する割合は、*C. trachomatis* が 27 株 (77.1%)、*M. genitalium* が 3 株 (8.6%) であった。

混合感染の内訳は、クラミジア性尿道炎では *C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染が 2 例、*M. geni-*

Table 4. Patient profiles

Parameter		Chlamydial	<i>M. genitalium</i> -positive	<i>M. genitalium</i> -negative nonchlamydial	Total
		n = 27	n = 1	n = 7	n = 35
Age (yr)	mean ± SD	30 ± 8	26	29 ± 9	30 ± 8
Weight (kg)	mean ± SD	65.4 ± 8.6	60.0	67.1 ± 8.1	65.6 ± 8.4
Complication	No	23 (85.2%)	1	5 (71.4%)	29 (82.9%)
	Yes	4 (14.8%)	0	2 (28.6%)	6 (17.1%)

n: Number of patients

Table 5. Pathogenic microorganisms

Diagnosis	Chlamydial	<i>M. genitalium</i> -positive	<i>M. genitalium</i> -negative nonchlamydial	Total
	(n = 27)	(n = 1)	(n = 7)	(n = 35)
No. of patients with pathogenic microorganisms	27 (100%)	1	4 (57.1%)	32 (91.4%)
<i>C. trachomatis</i>	27 (100%)	0	0	27 (77.1%)
<i>M. genitalium</i>	2 (7.4%)	1	0	3 (8.6%)
<i>M. hominis</i>	0	0	0	0
<i>U. urealyticum</i>	6 (22.2%)	0	3 (42.9%)	9 (25.7%)
<i>U. parvum</i>	6 (22.2%)	1	1 (14.3%)	8 (22.9%)

n: Number of patients

Table 6. Mixed infection type by pathogenic microorganism

	Pathogenic microorganisms		Patients
Chlamydial	<i>C. trachomatis</i>		13
	<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i>		2
	<i>C. trachomatis</i> + <i>U. urealyticum</i>		6
	<i>C. trachomatis</i> + <i>U. parvum</i>		6
	Subtotal		27
<i>M. genitalium</i> -positive	<i>M. genitalium</i> + <i>U. parvum</i>		1
<i>M. genitalium</i> -negative nonchlamydial	<i>U. urealyticum</i>		3
	<i>U. parvum</i>		1
	Subtotal		4
Total			32

talium 性尿道炎の1例は *M. genitalium* と *U. parvum* の混合感染であった。

3. 有効性の評価

1) 主要評価項目：後期薬効判定の総合臨床効果 (Table 7)

有効率は、非淋菌性尿道炎の全体で 88.6% (31/35, 95%CI=78.0%, 99.1%) であった。

2) 副次評価項目：後期薬効判定の microbiological outcome

Eradication 率は、クラミジア性尿道炎で 85.2% (23/27, 95%CI=71.8%, 98.6%) であり、*M. genitalium* 性尿道炎の1例は「Eradication」と判定された。

3) その他の有効性に関する評価項目

(1) Clinical outcome

非淋菌性尿道炎全体での cure 率は、初期薬効判定で 48.6% (17/35), 後期薬効判定で 91.4% (32/35), 治癒判定で 92.6% (25/27) であった。

クラミジア性尿道炎の cure 率は、初期薬効判定で 44.4% (12/27), 後期薬効判定で 88.9% (24/27), 治癒判定で 89.5% (17/19) であった。

M. genitalium 性尿道炎の1例は、初期薬効判定、後期薬効判定、治癒判定のいずれにおいても「Cure」と判定された。

非クラミジア性非 *M. genitalium* 性尿道炎の cure 率は、初期薬効判定で 57.1% (4/7), 後期薬効判定で 100% (7/7), 治癒判定で 100% (7/7) であった。

Table 7. Overall clinical efficacy 1-2 weeks after end of treatment

	Excellent	Moderate	Poor	Total	Overall efficacy (%) ^{a)} (95% CI) ^{b)}
Chlamydial	23 (85.2%)	0	4 (14.8%)	27	85.2 (71.8, 98.6)
<i>M. genitalium</i> -positive	1	0	0	1	100 (100, 100)
<i>M. genitalium</i> -negative nonchlamydial	7 (100%)	0	0	7	100 (100, 100)
Total	31 (88.6%)	0	4 (11.4%)	35	88.6 (78.0, 99.1)

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

^{b)} 95% confidence interval

(2) 尿道スミア中白血球数

非淋菌性尿道炎の全体の正常化率は、初期薬効判定で91.4% (32/35)、後期薬効判定で94.3% (33/35)、治癒判定で92.6% (25/27)であった。

クラミジア性尿道炎での正常化率は、初期薬効判定で88.9% (24/27)、後期薬効判定で92.6% (25/27)、治癒判定で89.5% (17/19)であった。

*M. genitalium*性尿道炎の1例および非クラミジア性非*M. genitalium*性尿道炎の7例は、初期薬効判定、後期薬効判定、治癒判定のいずれにおいても「正常化」と判定された。

(3) 病原体別の消失率

病原体別の消失率は、*C. trachomatis*は後期薬効判定で96.0% (24/25)、治癒判定で100% (17/17)、*U. urealyticum*は後期薬効判定で88.9% (8/9)、治癒判定で85.7% (6/7)、*U. parvum*は後期薬効判定で100% (7/7)、治癒判定で83.3% (5/6)であり、*M. genitalium*は後期薬効判定で3株中2株が、治癒判定で2株中1株が消失した。

(4) *C. trachomatis*検索結果(PCR法およびEIA法)とclinical outcomeの関係(Table 8)

PCR法およびEIA法ともに*C. trachomatis*が陽性であった症例は、投与開始時に22例であったが、STFX投与後のいずれの判定時においてもPCR法およびEIA法ともに陽性であった症例は認められなかった。PCR法陽性でEIA法陰性の症例は、投与開始時に5例であったが、初期薬効判定時には8例に増え、このうち2例はclinical outcomeが「Cure」と判定された。後期薬効判定時には1例に減り、当該症例のclinical outcomeは「Cure」と判定された。PCR法陽性でEIA法陰性の症例は治癒判定時には認められなかった。

投与開始時にEIA法陽性であった症例は22例であったが、初期薬効判定時、後期薬効判定時、治癒判定時のいずれの判定時においても陰性化した。

4. 安全性の評価

有害事象の発現率は36.4% (16/44, 95%CI=22.1%, 50.6%)であり、死亡および重篤な有害事象はみられなかった。STFXの投与が中止された症例は、頭位性回転性めまいの1例であった。本事象は、治験薬投与開始後

2日に出現し、投与中止後6日に消失した。治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定された。

副作用の一覧をTable 9に示した。

副作用の発現率は27.3% (12/44, 95%CI=14.1%, 40.4%)であり、主な副作用(2件以上)は、下痢が13.6% (6/44)、上腹部痛が2.3% (1/44)であった。副作用の重症度は、いずれも軽度または中等度であった。

III. 考 察

本治験では*C. trachomatis*および*M. genitalium*を原因病原体として後期薬効判定時の消失率を評価した結果、*C. trachomatis*で高い消失率が得られた。また、治験薬投与開始前に検出された*M. genitalium*は3株のうち2株が消失した。*M. genitalium*は非淋菌性尿道炎の難治例との関連が強く、難治例にlevofloxacin, minocyclineあるいはclarithromycin (CAM)を7日間投与した時の*M. genitalium*の消失率は、それぞれ33% (4/12), 67% (6/9), 90% (9/10)と報告されている⁷⁾。またgatifloxacinの1週間投与では、消失率は80% (4/5)との報告⁸⁾がある。安田らの検討(47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007年; L-503)によると、STFXの*M. genitalium*に対するMICは0.06~0.125 μg/mLであり、ニューキノロン系抗菌薬の中で最も強い抗菌力を示した。本治験では、検出された病原体数が少なく十分な検討ができなかったが、STFXは*M. genitalium*に対し高い微生物学的効果が期待できる薬剤と考えられた。本治験と同様にPCR法で*C. trachomatis*の消長を評価したAZMの第III相臨床試験では、1,000 mg単回投与での*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(新薬の承認に関する情報: ジスロマック錠250 mg 審査報告書。http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r04.html)されている。AZMは、非淋菌性尿道炎の治療薬として汎用されており、STFXの消失率がAZMと同程度であったことから、STFXは非淋菌性尿道炎に対してAZMと同様の有効性が期待できると考えられた。

本治験でのSTFXの副作用発現率は27.3%であり、最も発現率が高かった副作用は下痢であった。下痢として

Table 8. Relationship between the detection of *C. trachomatis* by PCR assay and EIA and clinical outcome

		Before treatment	End of treatment		1-2 weeks after end of treatment		4-6 weeks after end of treatment	
		n	n	Clinical outcome	n	Clinical outcome	n	Clinical outcome
PCR positive	EIA positive	22	0	Cure 0 Failure 0	0	Cure 0 Failure 0	0	Cure 0 Failure 0
	EIA negative	5	8	Cure 2 Failure 6	1	Cure 1 Failure 0	0	Cure 0 Failure 0
PCR negative	EIA positive	0	0	Cure 0 Failure 0	0	Cure 0 Failure 0	0	Cure 0 Failure 0
	EIA negative	8	27	Cure 15 Failure 12	34	Cure 31 Failure 3	26	Cure 24 Failure 2
Total		35	35		35		26	

n: Number of patients

Table 9. Adverse reactions

Patients evaluated for safety		44	
Patients with adverse reaction (%)		12 (27.3)	
95% CI ^{a)}		(14.1, 40.4)	
System Organ Class ^{b)}	Preferred Term ^{b)}	Patients (%)	Events
Nervous system disorders	Headache	1 (2.3)	1
	Subtotal	1 (2.3)	1
Ear and labyrinth disorders	Vertigo positional	1 (2.3)	1
	Subtotal	1 (2.3)	1
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	1 (2.3)	1
	Abdominal pain upper	1 (2.3)	2
	Diarrhoea	6 (13.6)	6
	Flatulence	1 (2.3)	1
Subtotal	9 (20.5)	10	
Investigations	Blood bilirubin increased	1 (2.3)	1
	Eosinophil count increased	1 (2.3)	1
	Neutrophil count increased	1 (2.3)	1
Subtotal	3 (6.8)	3	

^{a)} 95% confidence interval^{b)} MedDRA/J V.9.0

集計した6例のうち4例は軟便であった。ニューキノロン系抗菌薬の副作用として懸念される心毒性、肝毒性、中枢毒性、横紋筋融解症、光毒性あるいは血糖値への影響等を疑わせる所見は認められなかった。したがって下痢に注意すれば安全性に大きな問題はないと思われた。

以上より、男子非淋菌性尿道炎患者にSTFXを1回50mg1日2回7日間経口投与することにより、十分な有効性が期待でき、安全性に重大な問題はないと考えられた。

本治験で微生物学的検査に用いたPCR法は、他の検査法と比べて病原体の検出感度が高いが、死菌を検出することにより偽陽性となることが報告されている⁹⁾。そこで本治験では、*C. trachomatis*を対象としてPCR法と同時にEIA法も実施し、PCR法陽性でEIA法陰性の症例に

ついて、症状・所見および尿道スミア中白血球数から偽陽性であるか否かを検討した。その結果、後期薬効判定時にPCR法陽性でEIA法陰性の症例が1例認められた。本症例は後期薬効判定時に症状・所見および尿道スミア中白血球が認められず、無治療のまま後期薬効判定7日後の検査でPCR法陰性となったことが確認されたため、後期薬効判定時にはPCR法が偽陽性であった可能性が強く示唆された。本症例の後期薬効判定は治験薬投与開始15日後に実施しており、全症例の平均である投与開始後約18日目と比較して判定時期が早かった。2006年の日本性感染症学会のガイドライン¹⁰⁾では、投与開始後2週間後に核酸増幅法またはEIA法による病原体の陰転化の確認と、治療後2~3週間後に病原体検査による

治癒の確認を推奨している。本治験で偽陽性が示唆された症例は、PCR法による判定の時期が早かったものと考えられ、投与開始後2週間程度ではPCR法で偽陽性となる症例もある可能性が懸念された。また、本治験ではPCR法で偽陽性が示唆された症例を除き3例で総合臨床効果が「無効」と判定された。「無効」と判定されたそれぞれの症例について詳細に検討すると、*C. trachomatis* と *M. genitalium* の混合感染の1例は、初期薬効判定時にいずれの病原体もPCR法で陰性であったが、後期薬効判定時に *M. genitalium* のみがPCR法で陽性であり、症状・所見は認められなかった。しかし、後期薬効判定後に症状・所見が発現したため、患者が来院し他の抗菌薬が投与された。これは初期薬効判定時にPCR法検出限界以下の少量の *M. genitalium* が残存していたためと推察され、再増殖により後期薬効判定時にPCR法で陽性となったものと考えられた。他の2例は、初期薬効判定時に症状が残存していたことにより他の抗菌薬が投与され、後期薬効判定の総合臨床効果を「無効」とした。1例は、初期薬効判定時に排尿痛は認められなかったが、排尿時不快感および尿道掻痒感が残存し、尿道分泌物の量が「+」であり、尿道スミア中白血球に対する効果が「不変」であった。他の抗菌薬が投与された後に判明した初期薬効判定時の微生物学的検査結果では、*C. trachomatis* がPCR法陽性、EIA法陰性であった。他の1例は初期薬効判定時に排尿痛、排尿時不快感、尿道掻痒感が残存したため、他の抗菌薬が投与された。しかし、治験薬投与開始前と比べ初期薬効判定時には、排尿痛および尿道掻痒感は「+++」から「+」、分泌物量は「+++」から「-」となり、改善傾向が認められていた。また、尿道スミア中白血球は初期薬効判定時に認められなかった。他の抗菌薬が投与された後に判明した初期薬効判定時の微生物学的検査結果は、*C. trachomatis* はPCR法、EIA法ともに陰性であり、*U. parvum* はPCR法陽性で残存していた。本症例の症状は感染によって引き起こされた炎症によるものと考えられるが、炎症反応が完全に治癒するまでには病原体消失後も時間を要するとの報告がある¹¹⁾。本症例も初期薬効判定時に *C. trachomatis* が消失しているものの、症状が残存した。医療現場では、患者の来院時に病原体の消長を確認することは困難であるため、症状・所見が治療目的達成の指標となっている。本治験では、尿道スミア中白血球数の正常化率は初期薬効判定で91.4%、後期薬効判定で94.3%、また尿道分泌物は初期薬効判定で91.4%、後期薬効判定で100%消失しており、判定時期による差は認められなかった。しかし、clinical outcome の cure 率は初期薬効判定で48.6%、後期薬効判定で91.4%と初期薬効判定で低かったことを考慮すると、本症例は「無効」と判定されたものの、実際には治癒の過程にあったと考えられた。したがって、医療現場では非淋菌性尿道炎の治療目的達成の指標として尿道分

泌物とスミア中白血球の所見が適していると推察された。

本治験では、淋菌性尿道炎を除外するために、尿道粘膜上皮または尿道分泌物塗抹標本の染色により、鏡検下で双球菌が白血球内に存在していないことが確認された患者を組み入れた。しかし、治験薬投与開始前のPCR法による微生物学的検査において、*N. gonorrhoeae* が陽性と判定された症例が6例あった。これらの症例は、PCR法の検査結果が判明した時点で対象外疾患としてSTFXの投与を中止したが、5例は11回以上、1例は10回の服薬回数であった。11回以上服薬した症例では、投与終了・中止時の微生物学的検査において、すべての *N. gonorrhoeae* は陰性化しており、症状・所見は1例に残存していたものの改善傾向にあった。また服薬回数10回の1例は、投与中止時の微生物学的検査で *N. gonorrhoeae* は陽性であったが、症状・所見は認められなかった。医療現場において、初診時に症状・所見および鏡検から非淋菌性尿道炎を確実に診断することは難しく、前述のように非淋菌性尿道炎の治療が開始された後に *N. gonorrhoeae* の存在が判明する場合がある。したがって、*N. gonorrhoeae* や *C. trachomatis* および *M. genitalium* などのすべての原因病原体に有効な抗菌薬が望まれる。

男子淋菌性尿道炎を対象としてSTFX 200 mg 単回経口投与による瀬踏み試験を実施した結果、キノロン耐性 *N. gonorrhoeae* に対する効果が不十分であったものの、*N. gonorrhoeae* 全株での消失率は75% (9/12) であった。淋菌感染症に対しては、さらに用法・用量の検討が必要と思われるが、STFX は非淋菌性尿道炎だけでなく淋菌性尿道炎にも有効な薬剤として期待できると思われる。

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）。

細部高英（細部医院）、白井尚（みどりクリニック）、武内宏之（医療法人社団 新ゆり武内クリニック）、前田真一（トヨタ自動車株式会社トヨタ記念病院）、山元明治（医療法人 山元泌尿器科医院）、西昇平（にしひ泌尿器科皮膚科クリニック）、伊東健治（医療法人 泌尿器科いとうクリニック）

（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) 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
- 4) Deguchi T, Maeda S: *Mycoplasma genitalium*: another important pathogen of nongonococcal urethritis. J Urol 2002; 167: 1210-7
 - 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) 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
 - 7) 前田真一, 久保田恵章, 玉木正義, 安田 満, 出口隆, 吉田隆史, 他: 非淋菌性尿道炎難治例におけるマイコプラズマの関与。日性感染症会誌 2004; 15: 139-43
 - 8) 前田真一, 小島圭太郎, 玉木正義, 宇野雅博, 出口隆, 吉田隆史, 他: 男子尿道炎における *Mycoplasma genitalium* の検出状況と *M. genitalium* 尿道炎に対する各種抗菌薬の細菌学および臨床的效果。日性感染症会誌 2001; 12: 74-8
 - 9) 前田真一, 小島圭太郎, 玉木正義, 久保田恵章, 出口隆, 吉田隆史, 他: 男子クラミジア性非淋菌性尿道炎の抗菌薬7日間治療の成績と治療後の Polymerase Chain Reaction 法によるクラミジア検出の問題点。日性感染症会誌 2002; 13: 81-6
 - 10) 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: 40-3
 - 11) 熊本悦明, 松田静治, 野口昌良: *Chlamydia trachomatis* 性子宮頸管炎に対するクラリスロマイシンの治療効果の検討。日性感染症会誌 2006; 17: 82-92

Clinical study of sitafloxacin in male nongonococcal urethritis

Yukimichi Kawada¹⁾, Tetsuro Matsumoto²⁾, Shoichi Onodera³⁾,
Mitsuo Kaku⁴⁾ and Seiji Hori⁵⁾

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

²⁾ Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

³⁾ Department of Infection Control, Jikei University Affiliated Hospital

⁴⁾ Field of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁵⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

The clinical efficacy and safety of sitafloxacin (STFX), a fluoroquinolone compound, were evaluated in male patients with nongonococcal urethritis treated orally 7 days with 50 mg b.i.d. of STFX. Clinical efficacy was evaluated based on criteria for evaluation of clinical efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infection (draft, fourth edition).

Overall clinical efficacy was 88.6% (31/35) for nongonococcal urethritis and, by diagnosis, 85.2% (23/27) for nongonococcal-chlamydial urethritis, 100% (7/7) for *Mycoplasma genitalium*-negative nongonococcal-nonchlamydial urethritis, and excellent in 1 case with *M. genitalium*-positive nongonococcal urethritis. Eradication by microorganism was 96.0% (24/25) for *Chlamydia trachomatis*, 88.9% (8/9) for *Ureaplasma urealyticum*, and 100% (7/7) for *Ureaplasma parvum*. Two of 3 strains of *M. genitalium* were eradicated. The incidence of adverse reactions was 27.3% (12/44), the most common being diarrhea. All symptoms were mild or moderate.

Results suggest that STFX was effective and safe in the treatment of male nongonococcal urethritis.