

## 【原著・臨床】

## 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

—7 日および 14 日間投与による検討—

松本 哲朗<sup>1)</sup>・安田 満<sup>2)</sup>・荒川 創一<sup>3)</sup>・門田 晃一<sup>4)</sup>・村谷 哲郎<sup>1)</sup>・堀 誠治<sup>5)</sup><sup>1)</sup> 産業医科大学泌尿器科\*<sup>2)</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>3)</sup> 神戸大学医学部附属病院手術部・感染制御部<sup>4)</sup> 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学<sup>5)</sup> 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 20 年 12 月 17 日受付・平成 21 年 1 月 23 日受理)

日本人複雑性尿路感染症患者 185 例を対象として、levofloxacin(LVFX)500 mg 1 日 1 回を 7 日または 14 日間投与し、その有効性および安全性を非盲検下で検討した。

有効性に関しては、UTI 薬効評価基準第 4 版暫定案に準拠して評価した。投与終了時(早期薬効判定)における総合臨床効果(有効率)は 83.4% (131/157)であった。なお、原因菌の細菌学的効果(消失率)は全体で 88.8% (215/242)であった。

投与終了 5~9 日後(後期薬効判定)における microbiological outcome の eradication 率は 60.9% (95/156)、clinical outcome の cure 率は 59.6% (81/136)であった。

投与終了 4~6 週間後(治癒判定)の microbiological outcome の eradication 率は 76.9% (70/91)、clinical outcome の cure 率は 73.2% (60/82)であった。

有害事象の発現率は 33.0% (61/185)であり、副作用発現率は 17.8% (33/185)であった。いずれの副作用も重症度は軽度または中等度であり、従来から LVFX の副作用として報告されている事象であった。

以上より、LVFX の 500 mg 1 日 1 回投与は、複雑性尿路感染症の治療に対して十分な治療効果を示し、その安全性に大きな問題はないと考えられた。

**Key words:** levofloxacin, complicated urinary tract infection, clinical study, once-a-day

Levofloxacin (LVFX) は、幅広い抗菌スペクトラムならびに優れた抗菌力と安全性を有したキノロン系抗菌薬であり、国内では 1993 年より販売されている。その後、米国、欧州およびアジアの諸外国においても順次上市され、呼吸器感染症や泌尿器科領域感染症など各科領域感染症に広く使用されている薬剤である。さまざまな抗菌薬が創薬され、種々の感染症患者を治療することが可能になった。しかし、近年、各種薬剤耐性菌が出現し、これらの蔓延が問題となっている。尿路感染症では、キノロン耐性大腸菌、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌科、カルバペネム耐性緑膿菌などが増加傾向にあり、それらの耐性を抑制することが急務である。

近年、抗菌薬の pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) に関する研究が進歩し、最適な用法、用量を設定する理論が構築されつつある。そのなかでキノロン系抗菌薬は濃度依存的に作用し、治療効果は AUC/MIC、耐性化抑制は  $C_{max}/$

MIC に相関すると報告されている<sup>1)</sup>。国内における LVFX の標準的な用法・用量は、100 mg 1 日 3 回であるが、PK-PD 理論に基づき本薬剤の作用特性を考慮すると、高い  $C_{max}$  と AUC が得られる 500 mg 1 日 1 回投与がより治療効果を高め、かつ耐性菌の発生を抑制すると考えられる<sup>2)</sup>。

今回、国内における LVFX の標準用量を 500 mg 1 日 1 回投与へ変更することを目的に、国内の複雑性尿路感染症患者を対象として有効性および安全性の検討を行った。

### I. 対象および方法

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) を遵守して実施した。

#### 1. 対象

対象は、2006 年 7 月から 2007 年 9 月にかけて本試験に参加する 21 施設を受診し、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症 (尿路に基礎疾患を有する腎盂腎炎または膀

\*福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

脱炎）と診断され、試験参加に同意が得られた患者とした。選択基準は、UTI 薬効評価基準第4版暫定案（以下UTI基準と略す）<sup>3)</sup>に従って、年齢が20歳以上（性別、入院・外来の区分は不問）、試験薬投与開始前に10 WBCs/mm<sup>3</sup>以上の膿尿（尿中白血球数）が認められ、尿中細菌数が10<sup>4</sup> CFU/mL以上（女性中間尿では10<sup>5</sup> CFU/mL以上）と推定される患者とした。なお、尿中細菌に関しては、投与開始前に鏡検法、尿試験紙法または全自動尿中有形成分分析装置により細菌が存在し、かつ真菌が存在しないことの確認に努めた。さらに、原則として発熱、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、腰痛などの自覚症状を認める患者としたが、症状が認められない患者でも登録可能とした。

また、①腸管利用尿路変向術が施行されている患者、②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歴を有する患者、③投与開始前1週間以内に経口LVFXを3日間以上使用している患者、④重症感染症や重症または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者、⑤キノロン系抗菌薬に起因すると考えられるアレルギーや重篤な副作用の既往のある患者、⑥重度の心機能障害または肝機能障害、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、またはこれらの既往歴を有する患者、⑧妊娠また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、などは対象から除外した。

## 2. 患者の同意

本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を説明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。

## 3. 試験薬剤、投与方法および投与期間

1錠中にLVFXを500 mg含有するフィルムコーティング錠を用いた。試験薬は1回1錠（500 mg）を1日1回、7～14日間経口投与した。なお、投与期間は2007年1月までは7日間投与に限定し、それ以降は原則として14日間投与で検討した。また、投与開始日の服薬時刻は問わないこととし、開始日翌日以降は朝の服薬が望ましいと規定した。

## 4. 投与中止基準

下記の項目に該当し、被験者の利益性が乏しいあるいは倫理的配慮が不十分と判断した場合は、速やかに当該被験者への試験薬投与を中止し、被験者に対し適切な処置を行うこととした。

①被験者から中止の申し出があった場合、②有害事象が認められ、試験薬投与継続が困難な場合、③症状・所見の悪化、あるいは改善がみられず、治療方針の変更を必要とした場合、④併用禁止薬あるいは併用禁止療法を

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、または除外基準に抵触することが判明した場合、⑦その他、責任医師または分担医師が試験薬投与継続を不適当と判断した場合。

## 5. 併用禁止薬剤・処置

### 1) 併用禁止薬剤

試験薬の投与期間中は、他の抗菌薬、抗結核薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、フルルビプロフェンアキセチル静注製剤、副腎皮質ステロイド薬および開発中の薬剤の併用を禁止した。さらに、フルルビプロフェンアキセチル静注製剤以外の非ステロイド性消炎鎮痛薬・解熱鎮痛薬の連用を禁止した。また、アルミニウムを含有する制酸剤、マグネシウム製剤、鉄剤は試験薬の服用から2時間以上の投与間隔を空けた併用は可としたが、同時投与は禁止した。

### 2) 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、体外衝撃波結石破碎術、経尿道的前立腺切除術など薬効評価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を禁止した。

## 6. 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治癒判定が終了するまで、抗菌薬など薬効評価に影響を与える薬剤、尿路への処置・手術などを可能な限り避けた。

## 7. 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。

### 1) 患者背景

生年月日、性別、身長、体重、感染症診断名、尿路の基礎疾患名および手術の有無（術式、術日）、体内留置カテーテル（尿路）の有無、自己導尿の有無（「有」の場合は回数）、合併症などを調査した。

### 2) 服薬状況

服用状況は、問診および残薬から確認した。

### 3) 自覚症状

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、腰痛などについて問診により確認し、各症状の程度をUTI基準に従い判定した。

### 4) 膿尿

膿尿は非遠心尿を用いて計算盤「コバスライド10グリッド<sup>®</sup>」(直接法)または全自動尿中有形成分分析装置(シスメックス社:UF-50<sup>®</sup>、UF-100<sup>®</sup>またはUF-110i<sup>®</sup>など)にて測定し、UTI基準に従って(-)～(3+)の4段階で判定した。

### 5) 細菌学的検査

各実施医療機関において採取した尿をdip-slide法(ウリカルトE<sup>®</sup>)で培養し菌数を判定した後、三菱化学メディアエンス株式会社へウリカルトE<sup>®</sup>を送付し、細菌の分

Table 1. Observation and test schedule

Observation/Tests	Test schedule			
	Before treatment	End of treatment	5-9 days after completion of treatment	4-6 weeks after completion of treatment
Informed consent	●	○		
Patient background	●	At any time		
Drug administration compliance	/	●	/	/
Symptoms	●	●	●	○
Adverse event	At any time			
Pyuria	●	●	●	○
No. of bacteria in urine	●	●	/	/
Bacteriological tests	●	●	●	○
Clinical laboratory tests	●	●	○	○

● required  
○ as needed

離・同定および MIC 測定を実施した。MIC は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に従い測定した。なお、投与開始以降の細菌学的検査で、投与開始前の原因菌と同一菌種が分離された場合は、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) 法を用いて遺伝子型の比較をした。また、*Escherichia coli* については ESBL 産生株の分離状況を把握するため、cefpodoxime (CPDX) の MIC が  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の株について ESBL 産生の有無を確認した。

#### 6) 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、CRP、尿蛋白 (定性)、尿糖 (定性) の検査を実施した。

#### 7) 有害事象

試験薬投与開始後から投与終了・中止 5~9 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、このうち試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、転帰などを確認した。

#### 8. 判定方法およびその基準

##### 1) 有効性の判定

UTI 基準に従って投与終了・中止時~2 日後 (早期薬効判定)、投与終了・中止時から 5~9 日後 (後期薬効判定) および投与終了・中止時から 4~6 週間後 (治癒判定) に有効性を評価した。各判定時期における効果判定は以下のとおりとした。

##### (1) 早期薬効判定

膿尿に対する効果は「正常化」、「改善」、「不変 (増悪を含む)」の 3 段階、細菌尿に対する効果は「陰性化」、

「減少」、「菌交代」、「不変 (増悪を含む)」の 4 段階で判定した。総合臨床効果は膿尿および細菌尿を指標として、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定した。自覚症状に対する効果は「消失」、「軽快」、「不変 (増悪を含む)」の 3 段階で判定した。また、細菌学的検査 (尿培養) の成績より菌種別細菌学的効果を「消失」および「存続」で判定した。投与前に認められなかった菌種が投与後新たに出現した場合、その菌数に関係なく、これを投与後出現細菌として集計した。

##### (2) 後期薬効判定

Microbiological outcome は「eradication」と「failure」、clinical outcome は「cure」と「failure」のそれぞれ 2 段階で判定した。早期薬効判定が無効と判定された症例、後期薬効判定の観察期間中に効果不十分のため抗菌化学療法が施行された症例は、検査の有無にかかわらず microbiological outcome および clinical outcome はいずれも failure と判定した。さらに、後期薬効判定で総菌数が  $10^4$  CFU/mL 以上となり microbiological outcome が failure と判定された症例は、その菌種および PFGE の結果より「relapse」または「reinfection」に分類した。Relapse は投与開始前に分離された原因菌と同一の菌種が検出され、かつ該当菌種の PFGE の結果が「同一 (same)」、「類似 (similarity)」または「判定不能 (unknown)」の場合とした。Reinfection は投与開始前と異なる菌種のみが検出された場合、および投与開始前に分離された原因菌と同一の菌種が検出され、かつ該当菌種の PFGE の結果が「異型 (disagree)」であった場合とした。試験薬投与開始前の診察で自覚症状が認められなかった症例は、clinical outcome の解析対象集団から除外した。また、菌種別細菌学的効果の「消失」は、早期薬効判定時と同様に原因菌が認められなくなった場合および尿中細菌数が  $10^4$  CFU/mL 未満 (女性中間尿の場合  $10^5$  CFU/mL 未満) で分離された場合とした。投与後出現細菌は、

Table 2. Patients evaluated

Group	Subjects
Enrolled	187
Overall safety	185
Early evaluation (end of treatment)	
• Overall clinical efficacy	157
Late evaluation (5-9 days after completion of treatment)	
• microbiological outcome	156
• clinical outcome	136
Follow-up evaluation (4-6 weeks after completion of treatment)	
• microbiological outcome	91
• clinical outcome	82

投与開始前に認められなかった菌種が新たに出現し、後期薬効判定時の菌数に関係なく判定した。

### (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評価対象とした。Microbiological outcome および clinical outcome を、後期薬効判定に準じて判定した。

### 2) 安全性の判定

有害事象の重症度は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準案」<sup>4)</sup>を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。LVFX との因果関係は、時間的な相関、LVFX 以外の要因（原疾患、合併症、併用薬）の有無などを勘案して「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」および「関連不明」で判定した。因果関係が「ほとんど関連なし」および「関連なし」以外の有害事象を副作用として取り扱った。

### 9. 症例の取り扱い

症例および細菌の取り扱いは、調整委員会による症例検討会で決定した。

#### 1) 有効性解析対象集団

本試験へ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程（投与開始日から7日間のうち少なくとも6日間投与、服薬率8割以上）を満たし、主要な観察項目である膿尿および細菌学的検査が規定の期日に測定され、重大なGCP違反、選択基準違反、除外基準違反、用法・用量違反、併用薬違反、併用療法違反のないものとした。なお、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が分離された症例は除外した。

#### 2) 安全性解析対象集団

本試験に登録された全患者から、重大なGCP違反、LVFX が1回も投与されていない症例、およびLVFX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。

### 10. 統計解析

主要評価項目は、早期薬効判定の総合臨床効果有効率、

後期薬効判定の microbiological outcome の eradication 率および clinical outcome の cure 率とし、有効率、eradication 率および cure 率の点推定値、ならびにその両側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早期薬効判定の膿尿に対する効果（正常化率）、細菌尿に対する効果（陰性化率）および細菌学的効果（消失率）、ならびに治癒判定の microbiological outcome（eradication 率）および clinical outcome（cure 率）を評価した。

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。

## II. 結 果

### 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187例であり、そのうち試験薬が投与された185例を安全性解析集団とした。早期薬効判定の総合臨床効果解析対象集団は157例であり、安全性解析集団から除外された症例は主に「投与開始前菌数不足」および「投与期間不足」であった。後期薬効判定の解析対象集団は microbiological outcome が156例であり、clinical outcome が136例であった。早期薬効判定の総合臨床効果解析対象集団から除外された症例は、「後期薬効判定の規定時期に来院せず」が1例と、clinical outcome ではさらに「投与開始前より自覚症状なし」の20例が除外された。治癒判定の解析対象集団は microbiological outcome が91例であり、clinical outcome が82例であった。後期薬効判定の microbiological outcome 解析集団から除外された症例は主に「後期薬効判定の microbiological outcome が failure」の61例であり、clinical outcome ではさらに「投与開始前より自覚症状なし」の10例が除外された。

投与期間別症例数を Table 3 に示す。試験薬の投与期間別症例数は、6日間未満が8例、6日間3例、7日間85例、14日間89例であった。なお、有効性解析における投与期間別のサブグループ集計にあたっては、6日間投与症例は7日間投与のサブグループに併合した。

### 2. 被験者背景

早期薬効判定の総合臨床効果解析対象集団157例の患

Table 3. Treatment duration

Diagnosis (days)	No. of subjects									Total
	1	2	3	4	5	6	7	8-13	14	
Pyelonephritis	1	0	0	0	0	1	8	0	9	19
Cystitis	1	2	1	1	2	2	77	0	80	166
Total	2	2	1	1	2	3	85	0	89	185

Table 4. Patient profiles

Characteristics	Treatment (days)	7	14	Total
		n = 77 (%)	n = 80 (%)	n = 157 (%)
Diagnosis	pyelonephritis	7 (9.1)	8 (10.0)	15 (9.6)
	cystitis	70 (90.9)	72 (90.0)	142 (90.4)
Gender	male	48 (62.3)	44 (55.0)	92 (58.6)
	female	29 (37.7)	36 (45.0)	65 (41.4)
Age (yr)	mean ± SD	70.7 ± 12.5	71.3 ± 9.7	71.0 ± 11.1
Body weight (kg)	mean ± SD	56.2 ± 9.5	59.4 ± 11.0	57.8 ± 10.4
Symptoms	No	12 (15.6)	8 (10.0)	20 (12.7)
	Yes	65 (84.4)	72 (90.0)	137 (87.3)
UTI group	G-2	0	0	0
	G-3	3 (3.9)	5 (6.3)	8 (5.1)
	G-4	44 (57.1)	40 (50.0)	84 (53.5)
	G-6	30 (39.0)	35 (43.8)	65 (41.4)
Underlying disease <sup>a)</sup>	neurogenic bladder dysfunction	50 (64.9)	44 (55.0)	94 (59.9)
	benign prostatic hypertrophy	27 (35.1)	34 (42.5)	61 (38.9)
	urinary calculus	6 (7.8)	10 (12.5)	16 (10.2)
	other	15 (19.5)	22 (27.5)	37 (23.6)
Surgical history	No	67 (87.0)	72 (90.0)	139 (88.5)
	Yes	10 (13.0)	8 (10.0)	18 (11.5)
Self-catheterization	No	64 (83.1)	77 (96.3)	141 (89.8)
	Yes	13 (16.9)	3 (3.8)	16 (10.2)
Pretreatment with antimicrobial agents	No	75 (97.4)	78 (97.5)	153 (97.5)
	Yes	2 (2.6)	2 (2.5)	4 (2.5)
Concomitant drug	No	11 (14.3)	8 (10.0)	19 (12.1)
	Yes	66 (85.7)	72 (90.0)	138 (87.9)
Creatinine clearance (Cockcroft) (mL/min)	< 50	15 (19.5)	10 (12.5)	25 (15.9)
	50 ≤ to < 80	42 (54.5)	49 (61.3)	91 (58.0)
	80 ≤	20 (26.0)	21 (26.3)	41 (26.1)
	mean ± SD	70.8 ± 30.8	69.5 ± 19.1	70.1 ± 25.4

<sup>a)</sup> Duplicate total

者背景を Table 4 に示す。被験者は男性 92 例 (58.6%)、女性 65 例 (41.4%) であり、年齢 (mean ± SD) は 71.0 ± 11.1 歳であった。感染症診断名は複雑性腎盂腎炎 15 例 (9.6%)、複雑性膀胱炎 142 例 (90.4%) であり、尿路感染症の自覚症状「あり」は 137 例 (87.3%)、「なし」は 20 例 (12.7%) であった。病態疾患群分類は、第 3 群 (上部尿路感染症による単数菌感染) 8 例 (5.1%)、第 4 群 (下部尿路感染症による単数菌感染) 84 例 (53.5%) および第 6 群 (カテーテル非留置症例の複数菌感染) 65 例 (41.4%) で

あった。重複疾患を含めた尿路の基礎疾患は、神経因性膀胱機能障害 94 例 (59.9%) および前立腺肥大症 61 例 (38.9%) が多かった。体内留置カテーテルは認められなかったが、自己導尿「あり」が 16 例 (10.2%) であった。投与期間は、7 日間投与 (6 日間投与を含む) が 77 名、14 日間投与が 80 名であり、両投与期間の各患者背景の項目間に明確な違いは認められなかった。

Table 5. Overall clinical efficacy (evaluation at end of treatment)

Bacteriuria (days)		Pyuria		Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)
		Cleared				
Eliminated	7	41	6	12	59 (76.6)	
	14	49	9	6	64 (80.0)	
Decreased	7	1		1	2 (2.6)	
	14	1		1	2 (2.5)	
Replaced	7	1		2	3 (3.9)	
	14	2	1	2	5 (6.3)	
Unchanged	7	2		11	13 (16.9)	
	14	4	2	3	9 (11.3)	
Effect on pyuria (%)	7	45 (58.4)	6 (7.8)	26 (33.8)	77 (100)	
	14	56 (70.0)	12 (15.0)	12 (15.0)	80 (100)	
 Excellent (%)	7	41 (53.2)	Overall efficacy (%)			
	14	49 (61.3)				
 Moderate (%)	7	21 (27.3)	7-days treatment		62/77 (80.5)	
	14	20 (25.0)	14-days treatment		69/80 (86.3)	
 Poor (%)	7	15 (19.5)	total		131/157 (83.4)	
	14	11 (13.8)				

Table 6. Overall efficacy (evaluation at end of treatment)

Treatment (days)	7	14	Total (%)
Total	62/77 (80.5)	69/80 (86.3)	131/157 (83.4)
Pyelonephritis	4/7 (57.1)	7/8 (87.5)	11/15 (73.3)
Cystitis	58/70 (82.9)	62/72 (86.1)	120/142 (84.5)

### 3. 有効性の評価

#### 1) 早期薬効判定

早期薬効判定解析対象集団 157 例の総合臨床効果を Table 5 および Table 6 に示す。総合臨床効果の有効率（著効および有効の占める割合）は、83.4%（131/157, 95%CI=77.6%~89.3%）であった。感染症診断名別の有効率は、複雑性腎盂腎炎が 73.3%（11/15, 95%CI=51.0%~95.7%）、複雑性膀胱炎が 84.5%（120/142, 95%CI=78.6%~90.5%）であった。投与期間別の有効率は、7日間投与が 80.5%（62/77, 95%CI=71.7%~89.4%）、14日間投与が 86.3%（69/80, 95%CI=78.7%~93.8%）であった。

早期薬効判定解析対象集団 157 例の投与開始前の原因菌 242 株の菌種別 MIC 別消失率を Table 7 に示す。原因菌に対する LVFX の MIC は広範囲に分布し、MIC<sub>90</sub> は 32 μg/mL であった。主要な原因菌の消失率は、*E. coli* が 86.7%（65/75）、*Enterococcus faecalis* が 86.7%（52/60）、*Klebsiella pneumoniae* が 100%（16/16）、*Pseudomonas aeruginosa* が 88.9%（8/9）であった。原因菌全体の消失率は 88.8%（215/242）であり、2 μg/mL 以下の株では 97.8%（181/185）、4 μg/mL の株で 83.3%（5/6）、8 μg/mL 以上の株で 56.8%（29/51）であった。原因菌のうち

投与終了時に存続した 27 株に対する LVFX の投与開始前後の MIC および PFGE の成績を Table 8 に示す。存続 27 株中 6 株は投与開始前の MIC が投与後 4 倍以上上昇した。これら菌株の PFGE による判定は、投与開始前の原因菌と「異型」が 4 株、「同一」が 1 株、「判定不能」が 1 株であった。LVFX の MIC が ≤0.06~2 μg/mL で存続した *E. coli* 1 株、*E. faecalis* 3 株は投与後 MIC が 32 倍以上上昇したが、PFGE の結果、投与開始前の菌株とはいずれも「異型」とであると判定された。

早期薬効判定時の尿中に新たに出現した細菌（投与後出現細菌）を Table 9 に示す。投与後出現細菌は、早期薬効判定解析集団 157 例のうち 25 例（15.9%）から 29 株分離され、グラム陽性菌が多かった。

自覚症状に対する効果（消失率）は、下腹部痛 94.1%（32/34）、排尿痛 93.0%（53/57）、発熱 92.3%（12/13）、排尿時不快感 89.2%（58/65）、下腹部不快感 81.5%（44/54）、腰痛 78.3%（18/23）、尿意切迫感 74.7%（56/75）、残尿感 73.8%（62/84）、頻尿 68.3%（69/101）であった。

#### 2) 後期薬効判定

後期薬効判定の結果を Table 10 に示す。Microbiological outcome の eradication 率は全体で 60.9%（95/156, 95%CI=53.2%~68.6%）、感染症診断名別では複雑性腎

Table 7. Bacteriological response by MIC (evaluation at end of treatment)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )													Total (%)
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	$> 128$	
GPB subtotal	10/10	8/8	2/2	1/1	42/45	5/5	2/2	5/5	12/16	1/5	2/4	99/112	(88.4)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/2	2/2	1/1						1/1		2/4	8/10	(80.0)	
<i>S. aureus</i> (MRSA)							1/1		1/1		2/4	3/5		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2/2	2/2	1/1									5/5		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>							1/1					1/1		
<i>Staphylococcus capitis</i>	6/6	2/2	2/2	1/1	2/2		1/1	2/2	1/1	0/1		3/3	(92.3)	
Coagulase-negative Staphylococci				3/3	1/1			2/2	4/5			11/12	(91.7)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>												1/1		
<i>Streptococcus salivarius</i>					1/1							52/60	(86.7)	
<i>Enterococcus faecalis</i>				6/6	35/38	4/4		1/1	6/8	0/3		2/3		
<i>Enterococcus faecium</i>					1/1	1/1			0/1			2/2		
<i>Enterococcus avium</i>					2/2							1/1		
<i>Enterococcus durans</i>										1/1		1/1		
<i>Enterococcus gallinarum</i>					1/1							1/1		
GNB subtotal	72/73	4/4	6/6	12/12	5/5	5/5	3/4	2/4	4/11	2/2	116/130	(89.2)		
<i>Escherichia coli</i>	43/44	1/1	4/4	5/5	1/1	1/1	3/4	2/3	4/9	0/2	65/75	(86.7)		
<i>E. coli</i> (ESBL)							1/1		2/3	0/1	3/5			
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1										1/1			
<i>Citrobacter koseri</i>	2/2										2/2			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12/12	2/2	1/1	1/1							16/16	(100)		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/2										2/2			
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2/2										2/2			
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1				2/2			0/1			3/4			
<i>Enterobacteriaceae</i>											1/1			
<i>Proteus mirabilis</i>	3/3					1/1					4/4			
<i>Morganella morganii</i>	4/4								1/2		5/6			
<i>Serratia marcescens</i>										1/1	4/4			
<i>Providencia alcalifaciens</i>	1/1										1/1			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				5/5	1/1	2/2		0/1			8/9	(88.9)		
<i>Burkholderia cepacia</i>						1/1					1/1			
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1/1										1/1			
<i>Acinetobacter lwoffii</i>								0/1			0/1			
Total (eradication, %)	72/73 (98.6)	14/14 (100)	14/14 (100)	24/24 (100)	47/50 (94.0)	10/10 (100)	5/6 (83.3)	2/4	13/20 (65.0)	3/7 (42.9)	215/242 (88.8)			

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria

盂腎炎で 60.0% (9/15, 95%CI=35.2%~84.8%), 複雑性膀胱炎で 61.0% (86/141, 95%CI=52.9%~69.0%) であった。投与期間別の eradication 率は, 7 日間投与が 52.6% (40/76, 95%CI=41.4%~63.9%), 14 日間投与が 68.8% (55/80, 95%CI=58.6%~78.9%) であった。後期

薬効判定時の総菌数が  $10^4$  CFU/mL 以上となり, microbiological outcome が failure と判定された 33 例のうち 21 例から投与開始前の原因菌と同一菌種が検出されたが, PFGE の成績より 5 株が「異型」と判定された。当該菌株が検出された 5 例を reinfection に分類すると, re-

Table 8. MICs versus PFGE pattern between isolates from patients received before and after treatment

No.	Isolates persisting	LVFX MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		PFGE
		Before treatment	End of treatment	
1	<i>Escherichia coli</i>	$\leq 0.06$	32	Disagree
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	128	Disagree
3	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	32	Disagree
4	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	32	Disagree
5	<i>Escherichia coli</i>	4	8	Same
6	<i>Escherichia coli</i>	8	16	Same
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	32	Same
8	<i>Escherichia coli</i>	16	32	Same
9	<i>Enterobacter cloacae</i>	16	32	Disagree
10	<i>Escherichia coli</i>	16	16	Similar
11	<i>Escherichia coli</i>	16	16	Same
12	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	16	> 128	unknown
13	<i>Escherichia coli</i>	16	16	Same
14	<i>Escherichia coli</i>	16	32	Same
15	<i>Streptococcus agalactiae</i>	32	32	Same
16	<i>Enterococcus faecalis</i>	32	32	Same
17	<i>Enterococcus faecalis</i>	32	32	Same
18	<i>Enterococcus faecium</i>	32	32	Similar
19	<i>Morganella morganii</i>	32	32	Same
20	<i>Escherichia coli</i>	32	32	Same
21	<i>Escherichia coli</i>	32	32	Similar
22	<i>Enterococcus faecalis</i>	64	64	Same
23	Coagulase-negative Staphylococci	64	64	Same
24	<i>Enterococcus faecalis</i>	64	64	Same
25	<i>Enterococcus faecalis</i>	64	64	Same
26	<i>Staphylococcus aureus</i>	> 128	> 128	Same
27	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	> 128	> 128	Same

PFGE: pulsed-field gel electrophoresis

lapse が 10.3% (16/156), reinfection が 10.9% (17/156) であった。

Clinical outcome の cure 率は全体で 59.6% (81/136, 95%CI=51.3%~67.8%), 感染症診断名別では複雑性腎盂腎炎で 53.8% (7/13, 95%CI=26.7%~80.9%), 複雑性膀胱炎で 60.2% (74/123, 95%CI=51.5%~68.8%) であった。投与期間別の cure 率は, 7 日間投与が 62.5% (40/64, 95%CI=50.6%~74.4%), 14 日間投与が 56.9% (41/72, 95%CI=45.5%~68.4%) であった。

菌種別細菌学的効果は, 後期薬効判定解析集団 156 例より後期薬効判定までの間に他の抗菌薬が投与された 6 例を除外した 150 例を評価対象とした。これら 150 例より分離された原因菌 234 株の菌種別 MIC 別消失率を Table 11 に示す。原因菌全体の消失率は 83.8% (196/234) であり, 主要な原因菌の消失率は *E. coli* が 88.7% (63/71), *K. pneumoniae* が 93.3% (14/15), *E. faecalis* が

76.3% (45/59), *P. aeruginosa* が 77.8% (7/9) であった。後期薬効判定時の投与後出現細菌を Table 9 に示す。投与後出現細菌は, 全体で 62 例 (62/150, 41.3%) から 83 株が分離され, グラム陽性菌が主な菌種であった。判定時の菌数別に集計すると, 0~10<sup>3</sup> CFU/mL が 41 例 (41/150, 27.3%) より 55 株分離され, 10<sup>4</sup> CFU/mL 以上が 21 例 (21/150, 14.0%) から 28 株分離された。

### 3) 治癒判定

治癒判定の結果を Table 12 に示す。Microbiological outcome の eradication 率は全体で 76.9% (70/91, 95%CI=68.3%~85.6%), 感染症診断名別には複雑性腎盂腎炎で 66.7% (6/9, 95%CI=35.9%~97.5%), 複雑性膀胱炎で 78.0% (64/82, 95%CI=69.1%~87.0%) であった。投与期間別の eradication 率は, 7 日間投与が 77.8% (28/36, 95%CI=64.2%~91.4%), 14 日間投与が 76.4% (42/55, 95%CI=65.1%~87.6%) であった。Micro-

Table 9. Strains appearing after treatment

Isolates		End of treatment	5-9 days after treatment	
		0-10 <sup>7</sup> CFU/mL	0-10 <sup>3</sup> CFU/mL	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> CFU/mL
GPB	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	3		2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	21	3
	<i>Staphylococcus capitis</i>	3	1	
	Coagulase-negative Staphylococci	5	12	8
	<i>Streptococcus agalactiae</i>		2	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>		6	5
	<i>Enterococcus faecium</i>		1	
	<i>Enterococcus avium</i>		2	1
	<i>Enterococcus</i> sp.	2	0	1
GNB	<i>Escherichia coli</i>	1	4	1
	<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	1		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2	
	Enterobacteriaceae		1	
	<i>Morganella morganii</i>			2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			1
	<i>Alcaligenes faecalis</i>	2		1
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	1		
Glucose non-fermenting gram-negative rods		1		
Others	<i>Candida albicans</i>	4		1
	<i>Candida glabrata</i>	1	2	
Total strains		29	55	28
Patients in whom strains appeared/all patients (%)		25/157 (15.9)	41/150 (27.3)	21/150 (14.0)

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria

Table 10. Microbiological eradication and clinical cure (evaluation 5-9 days after completion of treatment)

Evaluation	Diagnosis	7-day treatment	14-day treatment	Total (%)
Microbiological eradication	total	40/76 (52.6)	55/80 (68.8)	95/156 (60.9)
	pyelonephritis	2/7 (28.6)	7/8 (87.5)	9/15 (60.0)
	cystitis	38/69 (55.1)	48/72 (66.7)	86/141 (61.0)
Clinical cure	total	40/64 (62.5)	41/72 (56.9)	81/136 (59.6)
	pyelonephritis	2/6 (33.3)	5/7 (71.4)	7/13 (53.8)
	cystitis	38/58 (65.5)	36/65 (55.4)	74/123 (60.2)

biological outcome が failure であった 21 例のうち、治療判定時の総菌数が 10<sup>4</sup> CFU/mL 以上のため failure と判定された 19 例中 11 例から投与開始前の原因菌と同一菌種が検出され、PFGE の成績より 1 株が「異型」と判定された。当該菌株が検出された 1 例を reinfection に分類すると、relapse が 11.0% (10/91)、reinfecion が 9.9% (9/91) であった。

Clinical outcome の cure 率は全体で 73.2% (60/82, 95%CI=63.6%~82.8%), 感染症診断名別には複雑性腎盂腎炎で 85.7% (6/7, 95%CI=59.8%~100.0%), 複雑性膀胱炎で 72.0% (54/75, 95%CI=61.8%~82.2%) であった。投与期間別の cure 率は、7 日間投与が 78.8% (26/33, 95%CI=64.8%~92.7%), 14 日間投与が 69.4% (34/49, 95%CI=56.5%~82.3%) であった。

#### 4. 安全性の評価

安全性解析対象の 185 例において、有害事象は 61 例 91 件 (33.0%, 95%CI=26.2%~39.7%) に認められた。有害事象の重症度は、軽度が 27.6% (51/185)、中等度が 8.6% (16/185) であり、重度は認められなかった。有害事象のうち入院治療が必要になるなど重篤と判定された有害事象は、3 例 3 件(帯状疱疹, 再発膀胱癌, イレウス)に認められたが、いずれも担当医師は試験薬との因果関係を否定した。試験薬投与中止にいたった有害事象は 10 例(5.4%)15 件に認められた。その内訳は浮動性めまいが 3 件, 下痢と異常感が各 2 件, 眼瞼浮腫, 胃腸炎, 消化不良, 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 食欲減退, 感覚鈍麻が各 1 件であった。

副作用の発現状況を Table 13 に示す。副作用は 33 例 46 件 (17.8%, 95%CI=12.3%~23.4%) に認められた。

Table 11. Bacteriological response by MIC (evaluation 5-9 days after completion of treatment)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )													Total (%)
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	
GPB subtotal	10/10	8/8	11/11	39/44	2/5	2/2	2/2	4/5	9/16	1/5	2/4	88/110	(80.0)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/2	2/2	1/1						1/1		2/4	8/10	(80.0)	
<i>S. aureus</i> (MRSA)						1/1			1/1		2/4	3/5		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2/2	2/2				1/1						5/5		
<i>Staphylococcus capitis</i>	2/2	2/2				1/1						3/3		
Coagulase-negative Staphylococci	6/6	2/2	1/1					1/2	0/1	0/1		10/13	(76.9)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>			3/3	2/2				2/2	3/5			10/12	(83.3)	
<i>Streptococcus salivarius</i>				1/1								1/1		
<i>Enterococcus faecalis</i>			6/6	32/37	1/4			1/1	5/8	0/3		45/59	(76.3)	
<i>Enterococcus faecium</i>			1/1	1/1				0/1				2/3		
<i>Enterococcus avium</i>			2/2									2/2		
<i>Enterococcus durans</i>				1/1						1/1		1/1		
<i>Enterococcus gallinarum</i>					1/1							1/1		
GNB subtotal	70/71	4/4	4/6	10/11	4/5	4/5	2/4	1/4	5/8	3/4	1/2	108/124	(87.1)	
<i>Escherichia coli</i>	43/44	1/1	3/4	4/4	1/1	1/1	2/4	1/3	4/6	2/2	1/1	63/71	(88.7)	
<i>E. coli</i> (ESBL)							0/1		2/2	1/1		3/4		
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1											1/1		
<i>Citrobacter koseri</i>	2/2											2/2		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11/11	2/2	0/1	1/1								14/15	(93.3)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/2											2/2		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2/2											2/2		
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1				2/2				0/1			3/4		
<i>Enterobacteriaceae</i>	3/3			1/1								1/1		
<i>Proteus mirabilis</i>	3/3					0/1						3/4		
<i>Morganella morganii</i>									1/2			4/5		
<i>Serratia marcescens</i>		1/1	1/1		0/1					0/1		2/4		
<i>Providencia alcalifaciens</i>	1/1											1/1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			4/5	1/1	2/2	1/1		0/1				7/9	(77.8)	
<i>Burkholderia cepacia</i>						1/1						1/1		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1/1											1/1		
<i>Acinetobacter lwoffii</i>								1/1				1/1		
Total (eradication, %)	70/71	14/14	12/14	21/22	43/49	6/10	4/6	1/4	9/13	12/20	2/7	196/234	(83.8)	

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria

主な副作用(発現率1%以上)は、下痢が3.8%(7/185)、消化不良が2.2%(4/185)、浮動性めまい、CK(CPK)上昇が各1.6%(3/185)、初期不眠症、嘔吐、異常感、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)、 $\gamma$ -GTP上昇が各1.1%(2/185)であった。LVFXの投与期間が7日間以内投与と14日間投与の副作用発現率は、それぞれ19.8%(19/96)および15.7%(14/89)であった。14日間投与の副作用の発現時期は7日以内が7件(うち臨床検査値の異常2件)、

8日以降が12件(うち臨床検査値の異常8件)であった。

### III. 考察

今回、複雑性尿路感染症に対してLVFXを500mg 1日1回、7~14日間投与し、有効性および安全性を検討した。本試験で原因菌として分離された*E. coli*に関しては、LVFXのMIC  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株が20%(15/75株)、ESBL産生株が6.7%(5/75株)を含んでおり近年のサーベランス報告<sup>5)</sup>と同様であった。

Table 12. Microbiological eradication and clinical cure (evaluation 4–6 weeks after completion of treatment)

Evaluation	Diagnosis	7-day treatment	14-day treatment	Total (%)
Microbiological eradication	total	28/36 (77.8)	42/55 (76.4)	70/91 (76.9)
	pyelonephritis	2/2 (100)	4/7 (57.1)	6/9 (66.7)
	cystitis	26/34 (76.5)	38/48 (79.2)	64/82 (78.0)
Clinical cure	total	26/33 (78.8)	34/49 (69.4)	60/82 (73.2)
	pyelonephritis	1/1 (100)	5/6 (83.3)	6/7 (85.7)
	cystitis	25/32 (78.1)	29/43 (67.4)	54/75 (72.0)

Table 13. Adverse drug reactions incidence

Treatment (day)	≤ 7	14	Total
Patients evaluated for safety	96	89	185
Patients with adverse drug reactions	19 (19.8)	14 (15.7)	33 (17.8)
95%CI	(11.8, 27.8)	(8.2, 23.3)	(12.3, 23.4)
Events	27	19	46
System organ class and preferred term <sup>a)</sup>	Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (2.1)		2 (1.1)
Anorexia	1 (1.0)		1 (0.5)
Decreased appetite	1 (1.0)		1 (0.5)
Psychiatric disorders	2 (2.1)		2 (1.1)
Initial insomnia	2 (2.1)		2 (1.1)
Nervous system disorders	3 (3.1)		3 (1.6)
Dizziness	3 (3.1)		3 (1.6)
Hypoesthesia	1 (1.0)		1 (0.5)
Eye disorders	1 (1.0)		1 (0.5)
Eyelid oedema	1 (1.0)		1 (0.5)
Vascular disorders	1 (1.0)		1 (0.5)
Hot flush	1 (1.0)		1 (0.5)
Gastrointestinal disorders	7 (7.3)	7 (7.9)	14 (7.6)
Constipation		1 (1.1)	1 (0.5)
Diarrhoea	5 (5.2)	2 (2.2)	7 (3.8)
Dyspepsia	1 (1.0)	3 (3.4)	4 (2.2)
Nausea	1 (1.0)		1 (0.5)
Stomach discomfort	1 (1.0)		1 (0.5)
Vomiting	2 (2.1)		2 (1.1)
Epigastric discomfort		1 (1.1)	1 (0.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders		2 (2.2)	2 (1.1)
Pruritus		1 (1.1)	1 (0.5)
Rash		1 (1.1)	1 (0.5)
General disorders and administration site conditions	4 (4.2)		4 (2.2)
Feeling abnormal	2 (2.1)		2 (1.1)
Oedema peripheral	1 (1.0)		1 (0.5)
Thirst	1 (1.0)		1 (0.5)
Investigations	3 (3.1)	5 (5.6)	8 (4.3)
Alanine aminotransferase increased		2 (2.2)	2 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased		2 (2.2)	2 (1.1)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (1.6)
Eosinophil count increased		1 (1.1)	1 (0.5)
Gamma-glutamyltransferase increased		2 (2.2)	2 (1.1)
Glucose urine present	1 (1.0)		1 (0.5)
White blood cell count decreased	1 (1.0)		1 (0.5)
Blood alkaline phosphatase increased		1 (1.1)	1 (0.5)

<sup>a)</sup> MedDRA V.9.1

本試験における LVFX の有効性は、早期薬効判定時の総合臨床効果で有効率が 83.4%、後期薬効判定時の microbiological outcome の eradication 率が 60.9%、clinical outcome の cure 率が 59.6% であった。これまでに UTI 基準（第 4 版暫定案）に従って実施した試験の報告<sup>6,7)</sup>と同様、早期薬効判定時と後期薬効判定時の有効性には 20% 程度の差が認められた。本試験の後期薬効判定時の microbiological outcome を患者背景因子別に集計すると、eradication 率は尿路の基礎疾患が尿路結石で 50.0% (8/16)、自己導尿「実施」で 20.0% (3/15)、UTI 群が第 6 群で 44.6% (29/65)、自覚症状「なし」で 50.0% (10/20) で低値となった。後期薬効判定時の microbiological outcome が低下した理由としては、尿路結石に形成された biofilm や、自己導尿時を含めた易感染環境などに加えて、早期薬効判定時には尿中に残存している薬剤濃度の影響も否定することはできない。IDSA/FDA ガイドライン<sup>8)</sup>では投与終了 5~9 日後の治療効果を主要評価としており、65% 以上を expected cure rate と定めている。本試験では、14 日間投与群の microbiological outcome の eradication 率などでこの基準を満たしたが、海外と日本では複雑性尿路感染症における尿路の基礎疾患や被験者背景などが異なるため、日本国内の臨床成績が一概に低いとはいえない。以上より、複雑性尿路感染症の患者に対して LVFX で治療する場合には、国内の治療ガイドライン<sup>9)</sup>でも推奨されている 10~14 日間投与することが望ましいが、LVFX に対する MIC が 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の原因菌では消失率が低くなっていることから、薬剤感受性結果を十分ふまえて適切な抗菌薬に切り替えて治療することも視野に入れておくことが重要である。

呼吸器感染症の治療効果に関しては抗菌薬の血中濃度との相関が高いことが示されているが、尿路感染症の治療効果については明確なデータは存在しない。尿路感染症では抗菌薬の血中濃度よりも尿中濃度のほうが臨床効果に相関し、尿中濃度が原因菌に対する MIC の 4~8 倍上回る場合に良い臨床効果が得られるとの報告がある<sup>10,11)</sup>。しかし、2005 年に実施した LVFX の第 I 相臨床試験の結果では、LVFX 500 mg を健康成人男性に単回投与した時の尿中最大濃度は 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  まで達するものの<sup>13)</sup>、本試験で分離された *E. coli* に対する LVFX の MIC が 8~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の株では、消失率が 46.7% (7/15) と低かった。本試験では尿中の LVFX 濃度を測定していないため詳細に考察することはできないが、尿中濃度だけでは治療効果を説明できない可能性が示唆された。複雑性尿路感染症では結石などの尿路の基礎疾患や膀胱機能などの因子が臨床効果に影響することも考えられ、PK-PD 理論に基づいた単純な至適用法・用量の設定が難しいが、今後、非臨床および臨床試験においても効果予測の何らかのパラメーターを模索していくことが望ま

れる。

安全性に関して、副作用の発現率は 17.8% であった。主な副作用は下痢、消化不良、浮動性めまい、CK (CPK) 上昇であり、いずれも軽度あるいは中等度であった。類薬のキノロン系抗菌薬で問題となっている、光線過敏症、低血糖/高血糖は認められなかった。投与期間別の副作用発現率は、7 日間以内の投与時と 14 日間投与時とではほぼ同様であった。さらに、14 日間投与時の副作用発現時期は、投与終了時に評価される臨床検査値異常を除くと、7 日以内に発現した副作用が 5 件、8 日以降が 4 件であり、投与期間の延長に伴って増加する傾向は認められなかった。なお、平成 9 年に施行された GCP に準拠し実施された試験では、LVFX 100 mg 1 日 3 回、7 日間投与した時の副作用発現率は 11.6% (14/121) で、その内容は主に上腹部痛、下痢、胃不快感などの消化器症状であり<sup>12)</sup>、本試験とほぼ同様であった。LVFX 500 mg 1 日 1 回の用法・用量は海外で広く使用されているものの、本邦において検討された症例数が限られていることから、今後も引き続き安全性について確認していくことが必要であろう。

各種薬剤耐性菌が増加しているにもかかわらず、画期的な新規抗菌薬の創出は困難な現状である。そのため、既存する抗菌薬をより至適な用法・用量で投与することや、適応症を上げていくことなどを検討し、有用性の高い薬剤を長期にわたり有効に使用できるように育薬していくことは重要な課題である。国際的に標準化された治療選択肢として LVFX を正しく位置づけていくために、わが国においても LVFX の標準的な用法・用量を 500 mg 1 日 1 回投与に見直すことは、キノロン耐性菌の増加を抑制する意味でも適切であると考えられる。

#### 謝 辞

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

平野章治（厚生連高岡病院）、島村正喜（石川県立中央病院）、出口隆（岐阜大学医学部附属病院）、藤本佳則（大垣市民病院）、石原哲（木沢記念病院）、蟹本雄右（掛川市立総合病院）、羽間稔（淀川キリスト教病院）、中村一郎（神戸市立医療センター西市民病院）、伊藤登（社会保険神戸中央病院）、源吉顕治（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）、松井隆（神戸赤十字病院）、近藤捷嘉（岡山赤十字病院）、津川昌也（岡山市立市民病院）、赤澤信幸（岡山県済生会総合病院）、宇笠智（平島クリニック）、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）、西村敬史（西村泌尿器科）、生山俊弘（上の原クリニック）、川原和也（川原腎・泌尿器科クリニック）（試験実施時の所属による）

#### 文 献

- 1) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic pa-

- rameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 2) Thomas J K, Forrest A, Bhavnani S M, Hyatt J M, Cheng A, Ballow C H, et al: Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 521-7
  - 3) 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
  - 4) 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
  - 5) 熊本悦明, 塚本泰司, 松川雅則, 国島康晴, 広瀬崇興, 茂田士郎, 他: 尿路感染症分離菌に対する経口ならびに注射用抗菌薬の抗菌力比較 (第26報 2004年) その3. 感受性の推移。 *Jpn J Antibiot* 2006; 59: 217-315
  - 6) 河田幸道, 安田 満, 田中一志, 門田晃一, 赤坂聡一郎, 江頭稔久, 他: 複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin の用量比較試験。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 92-102
  - 7) 松井 隆, 荒川創一, 川端 岳, 田中一志, 吉行一馬, 守殿貞夫, 他: 複雑性尿路感染症を対象とした cefcapene pivoxil と levofloxacin の臨床成績の比較。日化療会誌 2004; 52: 318-29
  - 8) Rubin R H, Shapiro E D, Andriole V T, Davis R J, Stamm W E: Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 1992; 15(suppl 1): s216-27
  - 9) 荒川創一: 泌尿器科感染症。日本感染症学会, 日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 2005; 186-92
  - 10) Klustersky J, Daneau D, Swings G, Weerts D: Antimicrobial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J Infect Dis* 1974; 129: 187-93
  - 11) 藤村宣夫: 複雑性尿路感染症: 病態と対策。 *Medication News* 1983; 1039: 16-8
  - 12) 河田幸道, 石原 哲, 松井 隆, 津川昌也, 松本哲朗, 渡邊邦友, 他: 複雑性尿路感染症を対象とした sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 81-91
  - 13) 柴 孝也, 深瀬広幸, 杉山 篤: 健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250~1,000 mg の第I相臨床試験。日化療会誌 2009; 57 (S-2): S1-11

## Clinical response of levofloxacin 500 mg qd to complicated urinary tract infection

—efficacy of 7- and 14-day administration—

Tetsuro Matsumoto<sup>1)</sup>, Mitsuru Yasuda<sup>2)</sup>, Soichi Arakawa<sup>3)</sup>,  
Koichi Monden<sup>4)</sup>, Tetsuro Muratani<sup>1)</sup> and Seiji Hori<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Urology, Gifu University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup> Surgical Division/Department of Infection Control and Prevention, Kobe University Hospital

<sup>4)</sup> Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

<sup>5)</sup> Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

Japanese patients with complicated urinary tract infection (UTI) (N = 185) were treated with 500 mg of levofloxacin (LVFX) once daily (qd) for 7 or 14 days based on the open label method to assess LVFX dose regimen efficacy and safety.

Clinical efficacy was evaluated based on Criteria for Evaluation of Clinical Efficacy of Antimicrobial Agents on Urinary Tract Infection (draft fourth edition). Assessment at study completion (early evaluation) showed overall clinical efficacy of 83.4% (131/157). The microbiological response (i.e., eradication) of all causative organisms was 88.8% (215/242).

Assessment at 5-9 days after study completion (late evaluation) showed eradication (microbiological outcome) of 60.9% (95/156) and cure (clinical outcome) of 59.6% (81/136).

At 4-6 weeks after study completion (follow-up evaluation), eradication (microbiological outcome) was 76.9% (70/91) and cure (clinical outcome) was 73.2% (60/82).

The incidence of adverse events was 33.0% (61/185) and that of adverse drug reactions 17.8% (33/185). All adverse drug reactions reported were mild or moderate in severity and represented known adverse LVFX reactions.

These results suggest that 500 mg qd of LVFX shows an adequate therapeutic effect and present no significant safety concerns in patients with complicated UTI.