

【短報】

Sitafloxacin の前立腺液中への移行性

守殿 貞夫¹⁾・松井 隆¹⁾・田中 一志²⁾・荒川 創一²⁾・藤澤 正人²⁾¹⁾ 神戸赤十字病院泌尿器科*²⁾ 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

(平成 24 年 3 月 23 日受付・平成 24 年 5 月 1 日受理)

健康成人男性を対象として、sitafloxacin (STFX, グレースビット[®]) 50 mg あるいは 100 mg を空腹時単回経口投与し、前立腺液への移行性を検討した。血清および前立腺液中の STFX 濃度を、投与 1、2 時間後に測定し、その濃度推移ならびに STFX 血清中濃度に対する前立腺液中濃度比を求めた。

登録した被験者は STFX の投与量 50 mg, 100 mg それぞれ各 6 例 (合計 12 例) であった。

前立腺液中濃度の平均は、STFX 50 mg 投与 1 時間後で $0.147 \pm 0.190 \mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD, 以下同様)、2 時間後で $0.147 \pm 0.126 \mu\text{g/mL}$ であり、100 mg 投与 1 時間後で $0.163 \pm 0.188 \mu\text{g/mL}$ 、2 時間後で $0.347 \pm 0.187 \mu\text{g/mL}$ であった。また、前立腺液/血清中濃度比の平均は、STFX 50 mg 投与 1 時間後で 0.287 ± 0.223 、2 時間後で 0.408 ± 0.262 であり、100 mg 投与 1 時間後で 0.394 ± 0.212 、2 時間後で 0.506 ± 0.181 であった。

安全性に関しては、100 mg 投与の 1 名に治験薬との因果関係が否定できない下痢が発現した。バイタルサイン、臨床検査値については因果関係が否定できない異常変動は認められなかった。

以上、STFX の前立腺液/血清中濃度比は 0.287~0.506 であり、他のキノロン系薬と同程度であり、本剤は、キノロン耐性大腸菌に対しても効果を期待できる薬剤であることから、同菌による前立腺針生検後の重篤な急性前立腺炎の予防・治療薬として期待される。

Key words: sitafloxacin, quinolone, pharmacokinetics, prostatic fluid

Sitafloxacin (STFX, グレースビット[®]) は、第一三共株式会社が創製した新規キノロン系薬であり、2008 年 6 月より販売されている。STFX は、好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌から非定型菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有し、細菌の標的酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV に対して高い阻害活性を示し¹⁾、キノロン耐性大腸菌に対しても強い抗菌力を示す²⁾。

前立腺癌の検査として前立腺針生検が広く行われており、超音波ガイド下、経直腸的または経会陰的に 6~14 カ所の穿刺を施行している。本邦では経直腸法が 8 割を占めており、穿刺に伴い直腸内細菌が前立腺に混入し感染を来すことが多い。国内外のガイドラインにおいて、細菌性前立腺炎の治療には、原因菌に対する強い抗菌力を有し、前立腺への移行性が優れているキノロン系薬が推奨されている^{3,4)}。日本泌尿器科学会の周術期感染予防ガイドライン (2007 年) でも、前立腺針生検前の予防抗菌薬を必須としており、予防抗菌薬の推奨処方の一つとして、検査直前からのキノロン系薬の高用量投与を取り上げ、具体的な処方例として levofloxacin (LVFX) 200

mg \times 3/日が示されている⁵⁾。

近年、キノロン耐性大腸菌や基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科 (ESBL) などさまざまな耐性菌が増加傾向にあり、多角的な対策が求められている。抗菌薬の前立腺への移行性は一般に不良とされ、治療薬の選択肢が乏しい。各種耐性菌の対策には、一つでも多くの適格な抗菌薬を揃えておく必要がある。

このような現状をふまえ、今回、キノロン耐性菌に対し強い抗菌力を示す STFX の前立腺液中への移行性を検討した。なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号)およびヘルシンキ宣言を遵守して実施した。さらに、本試験はその実施に先立ち、大阪臨床薬理研究所 (現 OCRM クリニック) の治験審査委員会における審議を受け承認を得た。また、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号)およびヘルシンキ宣言を遵守して実施した。被験者には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、被験者本人の試験参加への自由意思による同意を文書で得た。

*兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1-3-1

Table 1. Sitafloxacin concentration in prostatic fluid (PF) and serum, and PF/serum ratio

Subject No.	Age	Dose (mg)	Prostatic fluid concentration ($\mu\text{g/mL}$)		Serum concentration ($\mu\text{g/mL}$)			PF/Serum ratio*	
			1 hr	2 hr	pre	1 hr	2 hr	1 hr	2 hr
1	25	50	0.076	0.144	<0.010	0.531	0.347	0.143	0.415
2	24	50	0.132	0.133	<0.010	0.658	0.421	0.201	0.316
3	21	50	0.053	0.072	<0.010	0.269	0.378	0.197	0.190
4	22	50	0.525	0.388	<0.010	0.769	0.421	0.683	0.922
5	21	50	<0.010	0.029	<0.010	<0.010	0.095	—**	0.305
6	23	50	0.096	0.114	<0.010	0.458	0.380	0.210	0.300
Mean	22.7		0.147	0.147	<0.010	0.448	0.340	0.287	0.408
S.D.	1.6		0.190	0.126		0.278	0.123	0.223	0.262
7	20	100	0.193	0.178	<0.010	0.314	0.285	0.615	0.625
8	22	100	0.091	0.385	<0.010	0.539	0.908	0.169	0.424
9	20	100	0.100	0.088	<0.010	0.383	0.341	0.261	0.258
10	23	100	0.009	0.494	<0.010	0.044	1.265	0.205	0.391
11	21	100	0.526	0.354	<0.010	0.804	0.611	0.654	0.579
12	23	100	0.061	0.584	<0.010	0.133	0.772	0.459	0.756
Mean	21.5		0.163	0.347	<0.010	0.370	0.697	0.394	0.506
S.D.	1.4		0.188	0.187		0.277	0.368	0.212	0.181

* : Prostatic fluid concentration / Serum concentration

** : Excluded sample No. 5

本治験は、日本人の20～40歳の健康成人男性12名を対象とした。スクリーニング検査において、同一日に時間の異なる2ポイントで、十分な量の前立腺液が採取可能であった被験者を選定した。安全性の観点から、痙攣性疾患およびキノロン系薬に対するアレルギー等の既往歴を有する被験者、本治験開始前4カ月以内に他の臨床試験に参加歴のある被験者等を除外した。

空腹の被験者12名にSTFX 50 mg錠を1錠(6名)また2錠(6名)、50 mLの飲料水とともに単回経口投与した。

観察・検査項目として、バイタルサインを投与前、投与2, 24時間後、および1週間後に、臨床検査を投与前、投与24時間後、および投与1週間後に実施した。自他覚所見の有無は、投与1, 2, 24時間後、および投与1週間後に医師による診察を実施し、調査した。なお、臨床検査項目は、血液学的検査(WBC, 白血球分類, RBC, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, 血小板数), 血液生化学的検査(血糖, 総コレステロール, 中性脂肪, BUN, 尿酸, Cr, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, GOT(AST), GPT(ALT), γ -GTP, 乳酸脱水素酵素, ALP, LAP, クレアチンフォスフォキナーゼ, アミラーゼ, コリンエステラーゼ, Na, K, Cl, ミオグロビン), 尿検査(糖定性, 蛋白定性, 尿沈査, ミオグロビン)とした。臨床検査は大阪臨床薬理研究所(現 OCRM クリニック)検査室で実施した。ただし、白血球分類, 血清中および尿中ミオグロビンは株式会社日本医学臨床検査研究所にて実施した。

薬物動態を検討するため、投与前、投与1, 2時間後に

採血し、また投与1, 2時間後に前立腺をマッサージし前立腺液を採取した。血液は室温・遮光下で1時間静置後、4℃, 3,000 rpmで10分間遠心分離し、血清を分取した。血清および前立腺液は-20℃以下で凍結保存した。薬物濃度は、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)においてHPLC法で測定し、STFXの前立腺液および血清中の濃度推移を検討した。また、前立腺液への移行性評価の指標として、STFXの血清中濃度に対する前立腺液中濃度比(前立腺液/血清中濃度比)を算出した。なお、前立腺液および血清の平均値の算出では、検出限界(0.010 $\mu\text{g/mL}$)以下は0として取り扱った。また、STFX 50 mg投与の1例(症例番号5)は、投与後1時間の前立腺液および血清中濃度が検出限界(0.010 $\mu\text{g/mL}$)以下であったため、前立腺液/血清中濃度比の集計から除外した。

投与時から退院時まで報告された自他覚所見およびバイタルサイン、臨床検査値の異常変動について、治験担当医師は、重症度を軽度, 中等度, 重度の3段階で、治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連あるかもしれない」, 「関連ないらしい」, 「関連なし」の5段階で評価した。副作用は、「明らかに関連あり」, 「多分関連あり」, 「関連あるかもしれない」と判定された本剤との因果関係が否定できない事象とした。

登録された12名に治験実施計画書からの逸脱はなく、12名の全データを薬物動態および安全性の評価対象とした。STFX 50 mg群, 100 mg群の平均年齢はそれぞれ22.7歳, 21.5歳, 平均体重はそれぞれ62.3 kg, 61.7 kg, 肥満度(ブローカ式桂変法による標準体重に対する割合)

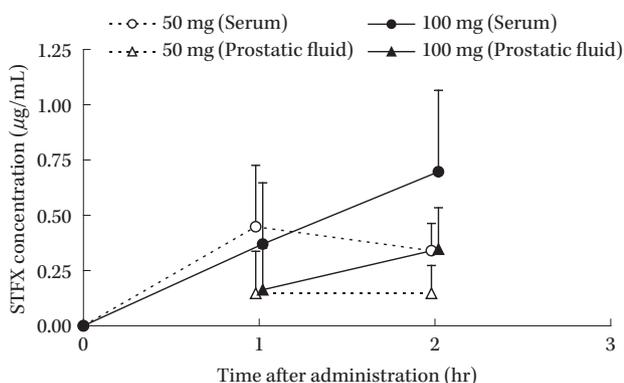


Fig. 1. Sitafloxacin concentration in prostatic fluid and serum after a single-dose oral administration.

はそれぞれ 96.0%, 93.3% であり, 群間差は認められなかった。

前立腺液中濃度は, STFX 50 mg 投与 1 時間後で $<0.010\sim 0.525\ \mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD: $0.147\pm 0.190\ \mu\text{g/mL}$), 投与 2 時間後で $0.029\sim 0.388\ \mu\text{g/mL}$ ($0.147\pm 0.126\ \mu\text{g/mL}$) であり, 100 mg 投与 1 時間後で $0.009\sim 0.526\ \mu\text{g/mL}$ ($0.163\pm 0.188\ \mu\text{g/mL}$), 投与 2 時間後で $0.088\sim 0.584\ \mu\text{g/mL}$ ($0.347\pm 0.187\ \mu\text{g/mL}$) であった。血清中濃度は, STFX 50 mg 投与 1 時間後で $<0.010\sim 0.769\ \mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD: $0.448\pm 0.278\ \mu\text{g/mL}$), 投与 2 時間後で $0.095\sim 0.421\ \mu\text{g/mL}$ ($0.340\pm 0.123\ \mu\text{g/mL}$) であり, 100 mg 投与 1 時間後で $0.044\sim 0.804\ \mu\text{g/mL}$ ($0.370\pm 0.277\ \mu\text{g/mL}$), 投与 2 時間後で $0.285\sim 1.265\ \mu\text{g/mL}$ ($0.678\pm 0.368\ \mu\text{g/mL}$) であった (Table 1, Fig. 1)。

前立腺液/血清中濃度比は, STFX 50 mg 投与 1 時間後で $0.143\sim 0.683$ (0.287 ± 0.223), 投与 2 時間後で $0.190\sim 0.922$ (0.408 ± 0.262) であり, 100 mg 投与 1 時間後で $0.169\sim 0.654$ (0.394 ± 0.212), 投与 2 時間後で $0.258\sim 0.756$ (0.506 ± 0.181) であった (Table 1)。

副作用として, 100 mg 群で 6 名中 1 名に軽度の下痢が認められ, 治験担当医師より治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された。バイタルサイン, 臨床検査値の変動について, 治験薬との因果関係が否定できない異常変動は認められなかった。

以上, 今回, STFX を健康成人男性に対し 50 mg または 100 mg 単回経口投与し, それぞれ投与後 1, 2 時間の前立腺液および血清中の濃度の推移を検討するとともに, 前立腺液/血清中濃度比を算出し, 本剤の前立腺液中移行性を検討した。

前立腺液中濃度は, 多少ばらつきはあるものの血清中濃度とほぼ平行に推移し, 100 mg 投与時に高値となった。投与後 1 時間に比べて投与後 2 時間に高値となる症例が多く, 100 mg 投与後 2 時間の平均値は $0.347\pm 0.187\ \mu\text{g/mL}$ (mean \pm SD, 以下同様) であった。本試験の 100 mg 投与後 2 時間の血清中濃度は, 本剤の単回経口投与

時 (空腹時) の最高血清中濃度 ($1.00\pm 0.14\ \mu\text{g/mL}$) と比べやや低値であった⁶⁾。

STFX の 100 mg 投与 1, 2 時間後の前立腺液/血清中濃度比の平均値は, それぞれ 0.394 ± 0.212 , 0.506 ± 0.181 であった。本剤の前立腺液/血清中濃度比は投与 1 時間後に比べて投与 2 時間後が若干高値を示したが, その一因として前立腺液中濃度と血清中濃度の推移に多少の時間差があることが考えられる。すなわち, 投与 2 時間後の血清中濃度は最高血清中濃度に達したあと減衰しつつあり, 一方前立腺液中濃度は最高前立腺液中濃度の近傍にあることが考えられる。また, 今回の検討結果より, STFX は前立腺液に血清中濃度の 0.4 倍程度移行するものと推察される。鈴木らは, 同系統薬剤の前立腺液/血清中濃度比を検討し, norfloxacin で 0.26, ciprofloxacin (CPFX) で 0.31, fleroxacin で 0.44 および LVFX で 0.47 と報告しており⁷⁾, STFX はこれらのキノロン系薬とほぼ同様に良好な前立腺液中移行性が確認された。

日本泌尿器科学会の周術期感染予防ガイドラインでは, 経直腸的前立腺針生検の予防抗菌薬として LVFX および tazobactam/piperacillin が取り上げられ, 近年これらの薬剤について臨床検討が行われている。中野らは, 経直腸的前立腺針生検患者 (621 例) に対して予防抗菌薬 (LVFX 600 mg/分 3) を投与し, 検査後に 7 例 (1.1%) が 38 度以上の発熱を認め入院加療となり, このうち 4 例は sepsis にいたり, 全例から LVFX 耐性大腸菌が検出されたと報告している⁸⁾。また, 那須らは, 前立腺針生検施用患者 (210 例) に対して Ractal swab 法でキノロン耐性大腸菌 (LVFX の MIC, $8\ \mu\text{g/mL}$ 以上) の直腸内保有状況を検討し, 15 例 (7.1%) が保有していたと報告している⁹⁾。

松本らは, キノロン耐性決定領域に 3 カ所以上のアミノ酸変異を有した大腸菌における LVFX 感性株 (MIC $\leq 2\ \mu\text{g/mL}$) が 2.1% (4/193 株), STFX 感性株 (MIC $\leq 1.0\ \mu\text{g/mL}$) が 65.8% (127/193 株) であったと報告しており²⁾, 本剤はキノロン耐性大腸菌に対しても有用性が期待できる薬剤の一つといえる。

一般的に前立腺への菌の侵入経路は, ①尿路, ②肛門周囲, ③大腸からで, 直接, 経リンパ管的, 経血管的に感染する。したがって, その治療薬は, 前立腺への良好な組織移行性に加え, 前記経路から侵入する主な原因菌 (大腸菌, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* など) に対して強い抗菌力を示すことが求められる。2008 年のサーベイランスで収集された急性単純性膀胱炎患者由来の大腸菌, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に対する STFX の MIC₉₀ は, それぞれ $0.25\ \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.06\ \mu\text{g/mL}$ および $0.5\ \mu\text{g/mL}$ であり²⁾, 本剤は調査対象薬剤 (LVFX, CPFX, tosufloxacin, cefcapene, cefdinir) のなかで最も強い抗菌力を示した。

以上より, STFX は尿路性器感染症の治療薬としての位置付けに加え, 一般的な急性細菌性前立腺炎および経

直腸的前立腺針生検時の感染予防抗菌薬に対しても有用性が期待される。

謝 辞

本試験の実施に際して、御協力をいただいた共同研究者の大阪臨床薬理研究所（現 OCRM クリニック）の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 神田裕子, 黒坂勇一, 藤川香津子, 千葉めぐみ, 山近伸一郎, 奥村 亮, 他: Sitafloracin の細菌学的評価。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 1-17
- 2) 松本哲朗, 濱砂良一, 石川清仁, 高橋 聡, 安田 満, 速見浩士, 他: 尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性。日化療会誌 2010; 58: 466-82
- 3) European Association of Urology: Guidelines on urological infections, 2009
- 4) 日本感染症学会, 日本化学療法学会: 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 2005; 186-92
- 5) Japanese Society of UTI Cooperative Study Group: Japanese guidelines for prevention of perioperative infections in urological field. Int J Urol 2007; 14: 890-909
- 6) 中島光好: Sitafloracin 第 I 相臨床試験—ノンコンパートメント—。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 154-5
- 7) 鈴木恵三, 堀場優樹: 尿路・性器感染症に対する Levofloxacin (DR-3355) の臨床的検討。泌尿器科紀要 1992; 38: 737-43
- 8) 中野雄造, 安福富彦, 田中一志, 武中 篤, 荒川創一, 藤澤正人: 経直腸的前立腺針生検時における感染予防抗菌薬の検討。日化療会誌 2009; 57 (S-A): 243
- 9) 那須良次, 小野憲昭, 安東栄一: 直腸内キノロン耐性大腸菌における感染阻止薬の検討—キノロン耐性菌対策として amikacin 併用は有用か? 日化療会誌 2011; 59 (S-A): 154

Study on the penetration of sitafloxacin into the prostatic fluid

Sadao Kamidono¹⁾, Takashi Matsui¹⁾, Kazushi Tanaka²⁾,
Soichi Arakawa²⁾ and Masato Fujisawa²⁾

¹⁾ Department of Urology, Kobe Red Cross Hospital, 1-3-1 Wakinohamakaigandori, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan

²⁾ Division of Urology, Department of Surgery Related, Kobe University Graduate School of Medicine

To investigate the accumulation of sitafloxacin (STFX, Gracevit[®]) in the prostatic fluid, a single dose of STFX was orally administered to healthy adult males while fasting. We determined the STFX concentration in the serum and prostatic fluid at 1 and 2 hours after administration, and also calculated the ratio of the prostatic fluid STFX concentration to the serum STFX concentration at 1 and 2 hours. A dose of 50 mg was administered to 6 subjects and a dose of 100 mg was given to 6 subjects (total: 12 subjects).

The mean prostatic fluid STFX concentration (mean \pm SD) at 1 and 2 hours after administration was respectively $0.147 \pm 0.190 \mu\text{g/mL}$ and $0.147 \pm 0.126 \mu\text{g/mL}$ at a dose of 50 mg versus $0.163 \pm 0.188 \mu\text{g/mL}$ and $0.347 \pm 0.187 \mu\text{g/mL}$ at a dose of 100 mg. The mean prostatic fluid/serum STFX concentration ratio at 1 and 2 hours after administration was respectively 0.287 ± 0.223 and 0.408 ± 0.262 at a dose of 50 mg versus 0.394 ± 0.212 and 0.506 ± 0.181 at a dose of 100 mg.

Diarrhea occurred in one subject receiving a dose of 100 mg and a causal relationship between the diarrhea and STFX could not be ruled out. There were no abnormalities of vital signs or laboratory test results for which a causal relationship with STFX could not be ruled out.

The mean prostatic fluid/serum STFX concentration ratio ranged from 0.287 to 0.506. These results suggest that STFX is equivalent to other quinolone antibiotics.