尿路感染症におけるsitafloxacinの有効性及び安全性の検討

松本卓之[1)]・山口広貴[1)]・内納和浩[1)]・高橋周美[1)]・児玉浩子[1)]・
濱島里子[1)]・米持理恵[2)]・藤田祥子[2)]・瀧田　厚[3)]・
山之内直樹[3)]・塩澤友男[1)]・奥谷幸裕[1)]

[1)] 第一三共株式会社学術調査部
[2)] 第一三共株式会社安全性情報部
[3)] 第一三共株式会社データサイエンス部

（2012年9月14日受付）

ニューキノロン系経口抗菌薬であるsitafloxacin（STFX，グレースビット®錠50mg・細粒10%）は2008年1月に製造販売承認を取得し，2008年12月から2010年11月までの2年間に使用成績調査を実施した。そのうち尿路感染症（膀胱炎，腎盂腎炎，尿道炎）に対しSTFXが使用された1,452症例を対象にして，本剤の有効性及び安全性について分析した。

有効率は91.4%（1,235/1,351例）であり，感染症別では単純性膀胱炎で95.9%（466/486例），複雑性膀胱炎で87.2%（511/586例），単純性腎盂腎炎で96.1%（49/51例），複雑性腎盂腎炎で93.5%（145/155例），尿道炎で87.7%（64/73例）であった。また，セフェム系抗菌薬無効例，他のキノロン系抗菌薬無効例に対し，それぞれ86.0%（49/57例），77.4%（48/62例）の有効率を示した。

菌消失率は90.5%（545/602株）であり，菌種別の消失率は*Escherichia coli*で92.7%（294/317株），*Enterococcus faecalis*で86.0%（43/50株），*Pseudomonas aeruginosa*で66.7%（16/24株），*Klebsiella pneumoniae*で95.2%（20/21株），*Chlamydia trachomatis*で88.9%（8/9株）であった。

副作用発現率は2.71%（37/1,365例）であり，主な副作用は下痢（0.88%，12例），肝機能障害（0.51%，7例）であった。重篤な副作用は1例（肝機能異常）認められ，本剤中止後に回復した。

以上，尿路感染症に対するSTFXの有効率は91.4%で，最も有効率が低かった複雑性膀胱炎に対しても87.2%を示し，安全性にも大きな問題点は認められないため，使用実態下においても有用性の高い抗菌薬であると考えられた。

Sitafloxacin（STFX）は第一三共株式会社で創製されたニューキノロン系抗菌薬で，2008年1月に呼吸器，尿路，婦人科，耳鼻科，歯科・口腔外科の各領域の感染症を適応症として承認され，同年6月からグレースビット®の商品名で発売された。STFXは好気性，嫌気性のグラム陽性菌及び

グラム陰性菌から非定型菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し[1~8]，キノロン系抗菌薬の標的酵素であるDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣの両酵素に対して高い阻害活性を示す[2,3]。

本剤については，「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成16年12月20日　厚生労働省令第171号）に従い，2008年12月から2010年11月までの2年間に呼吸器及び尿路等の感染症の適応症を対象に使用成績調査を実施し，3,558例の症例が集積された。その結果，副作用発現率は4.44%，主な副作用は下痢（1.65%）及び肝機能障害（1.17%）で安全性に大きな問題点を認めず，各感染症に対する有効率は90%以上であり市販後における有用性が示された[9]。

近年，尿路感染症において，キノロン耐性*Escherichia coli*や基質特異性拡張型*β*-ラクタマーゼ（Extended-Spectrum Beta-Lactamase: ESBL）産生腸内細菌科などの耐性菌が増加傾向にある。STFXはキノロン耐性*E. coli*に対しても強い抗菌力を示し[2,3,10]，また約70%が未変化体のまま尿中に排泄されるため[11] 尿路感染症の有用な治療薬となることが考えられている。今回，使用成績調査のうち，尿路感染症に使用された1,452例を対象にして，尿路感染症の各疾患（膀胱炎，腎盂腎炎，尿道炎）に対するSTFXの有効性及び安全性について検討した。

I. 調査方法

1. 使用薬剤

グレースビット®錠50mg〔1錠中にSTFXを50mg含有するフィルムコーティング錠〕，グレースビット®細粒10%〔1g中にSTFXを100mg含有するコーティング細粒〕。

2. 調査対象

2008年12月1日から2010年11月30日に実施したSTFX使用成績調査にて集積された3,558例のうち，尿路感染症（膀胱炎，腎盂腎炎，尿道炎）に対して本剤が投与された1,452例を調査対象とした。

3. 登録方法

中央登録方式にて実施した。

調査担当医師は，本剤投与開始後，投与開始日を含めて7日以内に登録票を登録センターにFAXすることとした。

4. 調査項目

調査項目は，患者背景（性別，年齢，入院・外来の区分，体重，使用理由（感染症名），感染症の重症度，基礎疾患・合併症，アレルギー歴等），薬剤投与状況（本剤の1日投与量，1日投与回数，投与期間，本剤投与前の抗菌薬，併用薬剤等），細菌学的検査，臨床検査，臨床効果，有害事象とした。

5. 症例取り扱い

膀胱炎及び腎盂腎炎の病型（単純性，複雑性）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―」[12] に従い分類し，複雑性尿路感染症は，尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有する症例，尿路感染症の誘引，助長，遷延等に関与する基礎疾患（糖尿病や免疫抑制状態など）を有する症例及び男性症例とした。

6. 評価指標

1）有効性

臨床効果は，本剤投与中止・終了時の臨床症状，検査結果等から担当医師の判断により，「有効」，「無効」及び「判定不能」で判定した。有効率は［(有効)／(有効＋無効)×100 (%)］として算出した。

菌消失は，担当医師が原因菌と推定した菌を対象に，本剤投与中止・終了時の原因菌の消長を

「消失」,「推定消失」,「存続」及び「判定不能」で判定した。菌消失率は［(消失＋推定消失)／(消失＋推定消失＋存続)×100 (%)］として算出した。

複雑性膀胱炎の症例を「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—」[12] の定義に従い,「①尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有する症例」,「②尿路感染症の誘引，助長，遷延等に関与する基礎疾患（糖尿病や免疫抑制状態など）を有する症例」，及び「③男性症例」の3群に分類し菌消失率を算出した。なお，①～③のうち複数に該当する症例は，①＞②＞③の優先順位で分類した。

2）安全性

本剤投与後に発現した医療上好ましくない事象を有害事象とし，そのうち本剤との因果関係を否定できない事象を副作用とした。副作用発現率は［(副作用発現症例数)／(安全性評価対象症例数)×100 (%)］として算出した。副作用の集計には「ICH国際医薬用語集日本版（MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J)」(Ver. 14.0) を用いた。

Fig. 1. Distribution of the patients in the study.

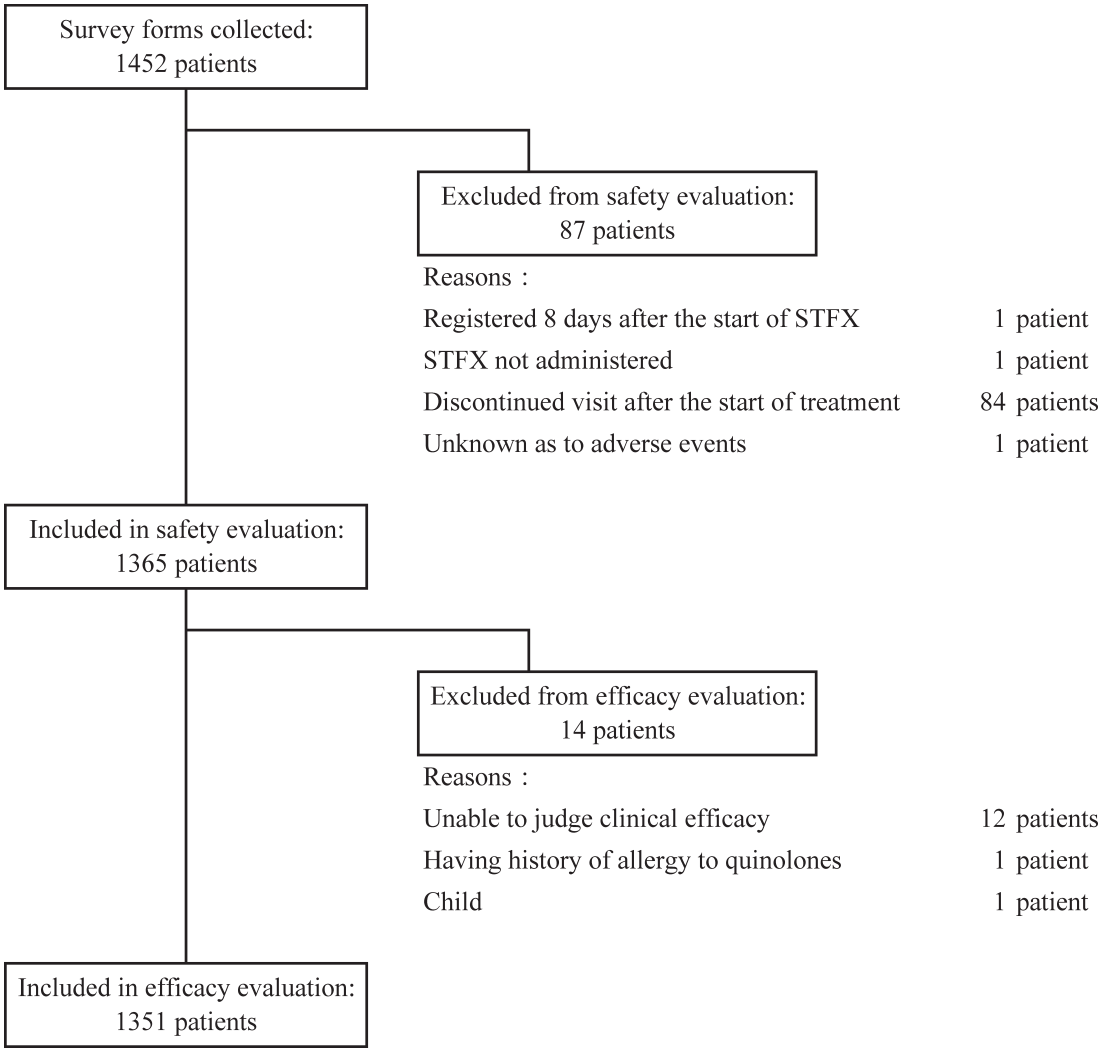

Table 1. Patients demographics.

Item	Category	cystitis			pyelonephritis			urethritis	total
		uncomplicated	complicated	total	uncomplicated	complicated	total		
		No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)	No. of cases (%)
Cases subject to efficacy evaluation		486	586	1072	51	155	206	73	1351
Gender	Male	0 (0.0)	408 (69.6)	408 (38.1)	0 (0.0)	94 (60.6)	94 (45.6)	72 (98.6)	574 (42.5)
	Female	486 (100.0)	178 (30.4)	664 (61.9)	51 (100.0)	61 (39.4)	112 (54.4)	1 (1.4)	777 (57.5)
Age (years)	＜65	254 (52.3)	128 (21.8)	382 (35.6)	37 (72.5)	80 (51.6)	117 (56.8)	55 (75.3)	554 (41.0)
	65≦ to ＜75	103 (21.2)	177 (30.2)	280 (26.1)	9 (17.6)	36 (23.2)	45 (21.8)	5 (6.8)	330 (24.4)
	75≦	129 (26.5)	281 (48.0)	410 (38.2)	5 (9.8)	39 (25.2)	44 (21.4)	13 (17.8)	467 (34.6)
	Mean ± SD	59.6±19.3	71.2±12.8	66.0±17.1	50.9±19.0	62.6±15.0	59.7±16.8	45.5±20.5	63.9±17.9
	Minimum, median, maximum	19, 63.0, 97	18, 74.0, 98	18, 71.0, 98	21, 50.0, 87	19, 64.0, 100	19, 62.0, 100	19, 39.0, 87	18, 69.0, 100
Hospitalization status	Inpatients	16 (3.3)	52 (8.9)	68 (6.3)	12 (23.5)	52 (33.5)	64 (31.1)	2 (2.7)	134 (9.9)
	Outpatients	470 (96.7)	534 (91.1)	1004 (93.7)	39 (76.5)	103 (66.5)	142 (68.9)	71 (97.3)	1217 (90.1)
Severity of infection	Mild	335 (68.9)	330 (56.3)	665 (62.0)	24 (47.1)	56 (36.1)	80 (38.8)	40 (54.8)	785 (58.1)
	Moderate	148 (30.5)	249 (42.5)	397 (37.0)	26 (51.0)	89 (57.4)	115 (55.8)	30 (41.1)	542 (40.1)
	Severe	3 (0.6)	7 (1.2)	10 (0.9)	1 (2.0)	10 (6.5)	11 (5.3)	3 (4.1)	24 (1.8)
Underlying disease/ complication	Absent	340 (70.0)	69 (11.8)	409 (38.2)	35 (68.6)	21 (13.5)	56 (27.2)	48 (65.8)	513 (38.0)
	Present	146 (30.0)	517 (88.2)	663 (61.8)	16 (31.4)	134 (86.5)	150 (72.8)	25 (34.2)	838 (62.0)
	Hepatic disease	9 (1.9)	15 (2.6)	24 (2.2)	1 (2.0)	4 (2.6)	5 (2.4)	0 (0.0)	29 (2.1)
	Renal disease	3 (0.6)	35 (6.0)	38 (3.5)	2 (3.9)	69 (44.5)	71 (34.5)	2 (2.7)	111 (8.2)
	Heart disease	21 (4.3)	41 (7.0)	62 (5.8)	2 (3.9)	8 (5.2)	10 (4.9)	2 (2.7)	74 (5.5)
	Diabetes mellitus	0 (0.0)	71 (12.1)	71 (6.6)	0 (0.0)	18 (11.6)	18 (8.7)	4 (5.5)	93 (6.9)
	Cerebrovascular disorder	14 (2.9)	38 (6.5)	52 (4.9)	1 (2.0)	6 (3.9)	7 (3.4)	2 (2.7)	61 (4.5)
	Convulsion (e.g., epilepsy)	2 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (0.4)
	Others	133 (27.4)	486 (82.9)	619 (57.7)	14 (27.5)	89 (57.4)	103 (50.0)	22 (30.1)	744 (55.1)
History of allergy	Absent	454 (93.4)	557 (95.1)	1011 (94.3)	49 (96.1)	146 (94.2)	195 (94.7)	68 (93.2)	1274 (94.3)
	Present	16 (3.3)	17 (2.9)	33 (3.1)	2 (3.9)	5 (3.2)	7 (3.4)	4 (5.5)	44 (3.3)
	Unknown	16 (3.3)	12 (2.0)	28 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.9)	1 (1.4)	33 (2.4)
Daily dosage of sitafloxacin (first day of treatment)	50mg q.d.	3 (0.6)	11 (1.9)	14 (1.3)	1 (2.0)	6 (3.9)	7 (3.4)	0 (0.0)	21 (1.6)
	50mg b.i.d.	451 (92.8)	525 (89.6)	976 (91.0)	49 (96.1)	141 (91.0)	190 (92.2)	63 (86.3)	1229 (91.0)
	50mg t.i.d.	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	100mg q.d.	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.1)	3 (0.2)
	100mg b.i.d.	31 (6.4)	48 (8.2)	79 (7.4)	1 (2.0)	8 (5.2)	9 (4.4)	7 (9.6)	95 (7.0)
Dosing period	1-3 days	46 (9.5)	33 (5.6)	79 (7.4)	3 (5.9)	7 (4.5)	10 (4.9)	1 (1.4)	90 (6.7)
	4-7 days	319 (65.6)	287 (49.0)	606 (56.5)	22 (43.1)	81 (52.3)	103 (50.0)	30 (41.1)	739 (54.7)
	8-14 days	111 (22.8)	197 (33.6)	308 (28.7)	26 (51.0)	52 (33.5)	78 (37.9)	32 (43.8)	418 (30.9)
	15 days or longer	9 (1.9)	69 (11.8)	78 (7.3)	0 (0.0)	15 (9.7)	15 (7.3)	10 (13.7)	103 (7.6)
	Unknown/unlisted	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	Mean ± SD	6.3±2.5	8.5±5.9	7.5±4.8	7.5±2.6	8.6±5.9	8.3±5.3	9.3±5.8	7.7±4.9
	Minimum, median, maximum	3, 6.0, 25	2, 7.0, 92	2, 7.0, 92	2, 8.0, 14	3, 7.0, 43	2, 7.0, 43	1, 8.0, 36	1, 7.0, 92
Concomitant drug	Absent	315 (64.8)	163 (27.8)	478 (44.6)	26 (51.0)	49 (31.6)	75 (36.4)	42 (57.5)	595 (44.0)
	Present	171 (35.2)	423 (72.2)	594 (55.4)	25 (49.0)	106 (68.4)	131 (63.6)	31 (42.5)	756 (56.0)
	NSAIDs of propionate	11 (2.3)	19 (3.2)	30 (2.8)	6 (11.8)	7 (4.5)	13 (6.3)	6 (8.2)	49 (3.6)
	NSAIDs of phenylacetate	4 (0.8)	4 (0.7)	8 (0.7)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.4)	10 (0.7)
	Other NSAIDs	15 (3.1)	47 (8.0)	62 (5.8)	4 (7.8)	9 (5.8)	13 (6.3)	6 (8.2)	81 (6.0)

II. 結果

1. 症例構成

STFX使用成績調査で収集された3,558例のうち，尿路感染症（膀胱炎，腎盂腎炎，尿道炎）に本剤が投与されたのは1,452例で，診療科別にみると泌尿器科：1,341例（92.4%），内科：62例（4.3%），それ以外：49例（3.4%）であった。そのうち，本剤投与開始日以降の再来院なし等の87例を除いた1,365例を安全性評価対象症例とした。安全性評価対象症例のうち，臨床効果が判定不能または添付文書の禁忌（小児，キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある症例）にあたる14例を除いた1,351例を有効性評価対象症例とした（Fig. 1）。

2. 患者背景

有効性評価対象症例1,351例の患者背景をTable 1に示す。

1）膀胱炎

単純性はすべて女性であり，複雑性は69.6%が男性であった。平均年齢は単純性の59.6±19.3歳（平均±SD）に対し，複雑性では71.2±12.8歳と約10歳高く，65歳以上の高齢者の割合は単純性で47.7%，複雑性で78.2%であった。入院患者の割合は，単純性で3.3%，複雑性で8.9%であった。基礎疾患・合併症を有する症例の割合は単純性で30.0%，複雑性で88.2%であった。本剤投与量は1回50mg 1日2回投与が単純性，複雑性とも約90%，1回100mg 1日2回投与は単純性で6.4%，複雑性で8.2%であった。本剤投与期間は単純性の6.3±2.5日（平均±SD）に対し，複雑性では8.5±5.9日と約2日長かった。

2）腎盂腎炎

性別に関しては膀胱炎とほぼ同様で，単純性はすべて女性，複雑性は60.6%が男性であった。平均年齢は単純性で50.9±19.0歳（平均±SD），複雑性で62.6±15.0歳であり，65歳以上の高齢者の割合は単純性で27.5%，複雑性で48.4%であった。入院患者の割合は，単純性で23.5%，複雑性で33.5%であり，膀胱炎に比べ高かった。基礎疾患・合併症を有する症例の割合は，単純性で31.4%，複雑性で86.5%であり，特に複雑性で腎疾患を有する症例の割合が44.5%と高かった。本剤投与量は1回50mg 1日2回投与が単純性で96.1%，複雑性で91.0%，1回100mg 1日2回投与は単純性で2.0%，複雑性で5.2%であった。本剤投与期間は単純性の7.5±2.6日（平均±SD）に対し，複雑性では8.6±5.9日と約1日長かった。

3）尿道炎

性別は98.6%が男性で，平均年齢は45.5±20.5歳（平均±SD）であった。本剤投与量は1回50mg 1日2回投与が86.3%，1回100mg 1日2回投与が9.6%であり，平均投与日数は9.3±5.8日（平均±SD）であった。

3. 有効性

1）臨床効果

(1) 感染症ごとの臨床効果

有効性評価対象1,351例における有効率は91.4%（1,235/1,351例）であった（Table 2）。感染症別の有効率は，単純性膀胱炎で95.9%（466/486例），複雑性膀胱炎で87.2%（511/586例），単純性腎盂腎炎で96.1%（49/51例），複雑性腎盂腎炎で93.5%（145/155例），尿道炎で87.7%（64/73例）であった。

(2) 患者背景別臨床効果

①膀胱炎

単純性はすべて女性のため複雑性において性別の有効率を検討したところ，男性で86.3%（352/408例），女性で89.3%（159/178例）であり，大きな差は認められなかった（Table 2）。年齢別有効率は，単純性では65歳未満，65歳以上75歳

Table 2. Clinical efficacy by patient demographics.

Item	Category	cystitis						pyelonephritis						urethritis		total	
		uncomplicated		complicated		total		uncomplicated		complicated		total					
		Efficacy rate (%)		Efficacy rate (%)		Efficacy rate (%)		Efficacy rate (%)		Efficacy rate (%)		Efficacy rate (%)		Efficacy rate (%)		Efficacy rate (%)	
Cases subject to efficacy evaluation		95.9	(466/486)	87.2	(511/586)	91.1	(977/1072)	96.1	(49/51)	93.5	(145/155)	94.2	(194/206)	87.7	(64/73)	91.4	(1235/1351)
Gender	Male	—	(0/0)	86.3	(352/408)	86.3	(352/408)	—	(0/0)	94.7	(89/94)	94.7	(89/94)	87.5	(63/72)	87.8	(504/574)
	Female	95.9	(466/486)	89.3	(159/178)	94.1	(625/664)	96.1	(49/51)	91.8	(56/61)	93.8	(105/112)	100.0	(1/1)	94.1	(731/777)
Age (years)	＜65	96.1	(244/254)	90.6	(116/128)	94.2	(360/382)	94.6	(35/37)	93.8	(75/80)	94.0	(110/117)	85.5	(47/55)	93.3	(517/554)
	65≦ to ＜75	96.1	(99/103)	84.7	(150/177)	88.9	(249/280)	100.0	(9/9)	97.2	(35/36)	97.8	(44/45)	100.0	(5/5)	90.3	(298/330)
	75≦	95.3	(123/129)	87.2	(245/281)	89.8	(368/410)	100.0	(5/5)	89.7	(35/39)	90.9	(40/44)	92.3	(12/13)	89.9	(420/467)
Underlying disease/ complication	Absent	95.3	(324/340)	94.2	(65/69)	95.1	(389/409)	97.1	(34/35)	95.2	(20/21)	96.4	(54/56)	83.3	(40/48)	94.2	(483/513)
	Present	97.3	(142/146)	86.3	(446/517)	88.7	(588/663)	93.8	(15/16)	93.3	(125/134)	93.3	(140/150)	96.0	(24/25)	89.7	(752/838)
	Hepatic disease	100.0	(9/9)	80.0	(12/15)	87.5	(21/24)	100.0	(1/1)	100.0	(4/4)	100.0	(5/5)	—	(0/0)	89.7	(26/29)
	Renal disease	100.0	(3/3)	94.3	(33/35)	94.7	(36/38)	100.0	(2/2)	95.7	(66/69)	95.8	(68/71)	50.0	(1/2)	94.6	(105/111)
	Heart disease	95.2	(20/21)	70.7	(29/41)	79.0	(49/62)	50.0	(1/2)	100.0	(8/8)	90.0	(9/10)	100.0	(2/2)	81.1	(60/74)
	Diabetes mellitus	—	(0/0)	88.7	(63/71)	88.7	(63/71)	—	(0/0)	88.9	(16/18)	88.9	(16/18)	100.0	(4/4)	89.2	(83/93)
	Cerebrovascular disorder	100.0	(14/14)	78.9	(30/38)	84.6	(44/52)	100.0	(1/1)	100.0	(6/6)	100.0	(7/7)	100.0	(2/2)	86.9	(53/61)
	Convulsion (e.g., epilepsy)	100.0	(2/2)	100.0	(2/2)	100.0	(4/4)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(5/5)
	Others	97.7	(130/133)	86.4	(420/486)	88.9	(550/619)	100.0	(14/14)	91.0	(81/89)	92.2	(95/103)	95.5	(21/22)	89.5	(666/744)
Non-responders to previous antibacterial drug therapy		84.8	(39/46)	81.4	(48/59)	82.9	(87/105)	88.9	(8/9)	84.6	(22/26)	85.7	(30/35)	66.7	(2/3)	83.2	(119/143)
Uncombined treatment		86.4	(38/44)	80.7	(46/57)	83.2	(84/101)	87.5	(7/8)	84.0	(21/25)	84.8	(28/33)	66.7	(2/3)	83.2	(114/137)
Non-responders to quinolones		81.8	(18/22)	78.3	(18/23)	80.0	(36/45)	100.0	(2/2)	69.2	(9/13)	73.3	(11/15)	50.0	(1/2)	77.4	(48/62)
Non-responders to levofloxacin		81.3	(13/16)	73.7	(14/19)	77.1	(27/35)	100.0	(2/2)	70.0	(7/10)	75.0	(9/12)	50.0	(1/2)	75.5	(37/49)
Non-responders to cephems		90.0	(18/20)	80.0	(20/25)	84.4	(38/45)	66.7	(2/3)	100.0	(8/8)	90.9	(10/11)	100.0	(1/1)	86.0	(49/57)
Non-responders to penicillins		100.0	(1/1)	100.0	(2/2)	100.0	(3/3)	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	—	(0/0)	100.0	(4/4)
Non-responders to macrolides		100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	100.0	(2/2)	100.0	(2/2)	100.0	(1/1)	100.0	(3/3)	—	(0/0)	100.0	(5/5)
Non-responders to other antibacterial agents		—	(0/0)	83.3	(5/6)	83.3	(5/6)	100.0	(1/1)	100.0	(2/2)	100.0	(3/3)	—	(0/0)	88.9	(8/9)
Combined treatment (2 or more drugs)		50.0	(1/2)	100.0	(2/2)	75.0	(3/4)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	100.0	(2/2)	—	(0/0)	83.3	(5/6)

Efficacy rate (%) = No. of cases judged as "effective" / No. of cases judged as "effective" or "ineffective"×100

未満，75歳以上の各年齢層とも95%以上であった。一方，複雑性では65歳未満で90.6%（116/128例），65歳以上75歳未満で84.7%（150/177例），75歳以上で87.2%（245/281例）であった（Table 2）。基礎疾患・合併症を有する症例における有効率は，単純性では97.3%（142/146例），複雑性では86.3%（446/517例）であった。

②腎盂腎炎

膀胱炎と同様に複雑性において性別の有効率を検討したところ，男性で94.7%（89/94例），女性で91.8%（56/61例）であり，大きな差は認められなかった（Table 2）。年齢別にみると単純性では65歳未満で94.6%（35/37例），65歳以上では100.0%（14/14例）であった。複雑性では65歳未満で93.8%（75/80例），65歳以上75歳未満で97.2%（35/36例），75歳以上で89.7%（35/39例）であった。基礎疾患・合併症を有する症例における有効率は，単純性では93.8%（15/16例），複雑性では93.3%（125/134例）であった。

③尿道炎

年齢別有効率は，65歳未満で85.5%（47/55例），65歳以上75歳未満で100.0%（5/5例），75歳以上で92.3%（12/13例）であった（Table 2）。基礎疾患・合併症を有する症例における有効率は96.0%（24/25例）であった。

(3) 前治療抗菌薬無効例に対する臨床効果

有効性評価対象1,351例のうち，前治療抗菌薬無効例に対して本剤が投与された症例は143例（10.6%）であり，そのうち本剤が有効とされたのは83.2%（119/143例）であった（Table 2）。主な前治療抗菌薬の内訳はキノロン系薬62例及びセフェム系薬57例であり，それぞれの無効例に対し本剤は77.4%（48/62例）及び86.0%（49/57例）の有効率を示した。

2）細菌学的効果

(1) 原因菌の分布

有効性評価対象において，原因菌として本剤の適応菌種が検出され，菌の消長を判定できた602株の頻度分布をTable 3に示す。尿路感染症全体でみた原因菌の分布は，*Escherichia coli*（*E. coli*）が52.7%を占め，*Enterococcus*属が12.0%，*Staphylococcus*属が11.3%，*Streptococcus*属が7.5%，*Klebsiella*属が5.0%，*Pseudomonas aeruginosa*（*P. aeruginosa*）が4.0%であった。

感染症別にみると，単純性膀胱炎では*E. coli*の占める割合が70.5%と高く，他の菌種の分離率は10%未満であったが，複雑性膀胱炎では*E. coli*は35.6%で，*Enterococcus*属が17.2%，*Staphylococcus*属が14.6%，*Streptococcus*属が11.3%であった。腎盂腎炎においても，単純性腎盂腎炎では*E. coli*は83.3%と大部分を占め，複雑性腎盂腎炎では*E. coli*は45.0%で，*Enterococcus*属及び*Staphylococcus*属は13.3%，*P. aeruginosa*は11.7%と多岐に渡っていた。尿道炎は原因菌の52.9%が*Chlamydia trachomatis*（*C. trachomatis*）であった。

(2) 細菌学的効果

菌消失率は尿路感染症全体で90.5%（545/602株）であった（Table 4）。菌種別の消失率は*E. coli*で92.7%（294/317株），*Enterococcus faecalis*（*E. faecalis*）で86.0%（43/50株），*P. aeruginosa*で66.7%（16/24株），*Klebsiella pneumoniae*（*K. pneumoniae*）で95.2%（20/21株），*C. trachomatis*で88.9%（8/9株）であった。

感染症別の菌消失率は，単純性膀胱炎96.3%（258/268株），複雑性膀胱炎85.4%（204/239株），単純性腎盂腎炎94.4%（17/18株），複雑性腎盂腎炎83.3%（50/60株），尿道炎94.1%（16/17株）であった。

膀胱炎，腎盂腎炎における主な原因菌である*E. coli*の消失率は，単純性膀胱炎96.3%（182/189株），複雑性膀胱炎85.9%（73/85株），単純性腎盂腎炎93.3%（14/15例），複雑性腎盂腎炎88.9%（24/27株）であった。

複雑性膀胱炎の症例を「①尿流に影響を及ぼす

Table 3. Distribution of causative bacteria.

Bacteria	cystitis						pyelonephritis						urethritis		total	
	uncomplicated		complicated		total		uncomplicated		complicated		total					
	No. of strain	(%)*	No. of strain	(%)*	No. of strain	(%)*	No. of strain	(%)*	No. of strain	(%)*	No. of strain	(%)*	No. of strain	(%)*	No. of strain	(%)*
Overall	268	—	239	—	507	—	18	—	60	—	78	—	17	—	602	—
Staphylococcus spp.	21	(7.8)	35	(14.6)	56	(11.0)	1	(5.6)	8	(13.3)	9	(11.5)	3	(17.6)	68	(11.3)
Staphylococcus aureus	6	(2.2)	10	(4.2)	16	(3.2)	1	(5.6)	5	(8.3)	6	(7.7)	0	(0.0)	22	(3.7)
MSSA	1	(0.4)	2	(0.8)	3	(0.6)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.3)	0	(0.0)	4	(0.7)
MRSA	2	(0.7)	6	(2.5)	8	(1.6)	1	(5.6)	4	(6.7)	5	(6.4)	0	(0.0)	13	(2.2)
resistance unknown	3	(1.1)	2	(0.8)	5	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.8)
Staphylococcus epidermidis	3	(1.1)	9	(3.8)	12	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(11.8)	14	(2.3)
others	12	(4.5)	16	(6.7)	28	(5.5)	0	(0.0)	3	(5.0)	3	(3.8)	1	(5.9)	32	(5.3)
Streptococcus spp.	17	(6.3)	27	(11.3)	44	(8.7)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.3)	0	(0.0)	45	(7.5)
Streptococcus agalactiae	10	(3.7)	12	(5.0)	22	(4.3)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.3)	0	(0.0)	23	(3.8)
others	7	(2.6)	15	(6.3)	22	(4.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(3.7)
Enterococcus spp.	18	(6.7)	41	(17.2)	59	(11.6)	1	(5.6)	8	(13.3)	9	(11.5)	4	(23.5)	72	(12.0)
Enterococcus faecalis	9	(3.4)	30	(12.6)	39	(7.7)	1	(5.6)	7	(11.7)	8	(10.3)	3	(17.6)	50	(8.3)
Enterococcus faecium	0	(0.0)	2	(0.8)	2	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
others	9	(3.4)	9	(3.8)	18	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.3)	1	(5.9)	20	(3.3)
Escherichia coli	189	(70.5)	85	(35.6)	274	(54.0)	15	(83.3)	27	(45.0)	42	(53.8)	1	(5.9)	317	(52.7)
Citrobacter spp.	4	(1.5)	9	(3.8)	13	(2.6)	0	(0.0)	3	(5.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	16	(2.7)
Klebsiella spp.	9	(3.4)	18	(7.5)	27	(5.3)	0	(0.0)	3	(5.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	30	(5.0)
Klebsiella pneumoniae	8	(3.0)	12	(5.0)	20	(3.9)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.3)	0	(0.0)	21	(3.5)
Klebsiella oxytoca	1	(0.4)	5	(2.1)	6	(1.2)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(2.6)	0	(0.0)	8	(1.3)
others	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
Enterobacter spp.	4	(1.5)	4	(1.7)	8	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.3)
Serratia spp.	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(5.0)	3	(3.8)	0	(0.0)	4	(0.7)
Proteus spp.	3	(1.1)	6	(2.5)	9	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.5)
Pseudomonas aeruginosa	3	(1.1)	13	(5.4)	16	(3.2)	1	(5.6)	7	(11.7)	8	(10.3)	0	(0.0)	24	(4.0)
Chlamydia trachomatis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(52.9)	9	(1.5)

* Ratio of each bacterium to all bacteria

Table 4. Bacterial eradication rate.

Bacteria	cystitis						pyelonephritis						urethritis		total	
	uncomplicated		complicated		total		uncomplicated		complicated		total					
	Eradication rate (%)		Eradication rate (%)		Eradication rate (%)		Eradication rate (%)		Eradication rate (%)		Eradication rate (%)		Eradication rate (%)		Eradication rate (%)	
Overall	96.3	(258/268)	85.4	(204/239)	91.1	(462/507)	94.4	(17/18)	83.3	(50/60)	85.9	(67/78)	94.1	(16/17)	90.5	(545/602)
Staphylococcus spp.	95.2	(20/21)	88.6	(31/35)	91.1	(51/56)	100.0	(1/1)	62.5	(5/8)	66.7	(6/9)	100.0	(3/3)	88.2	(60/68)
Staphylococcus aureus	100.0	(6/6)	70.0	(7/10)	81.3	(13/16)	100.0	(1/1)	40.0	(2/5)	50.0	(3/6)	—	(0/0)	72.7	(16/22)
MSSA	100.0	(1/1)	100.0	(2/2)	100.0	(3/3)	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	—	(0/0)	100.0	(4/4)
MRSA	100.0	(2/2)	50.0	(3/6)	62.5	(5/8)	100.0	(1/1)	25.0	(1/4)	40.0	(2/5)	—	(0/0)	53.8	(7/13)
resistance unknown	100.0	(3/3)	100.0	(2/2)	100.0	(5/5)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	100.0	(5/5)
Staphylococcus epidermidis	100.0	(3/3)	88.9	(8/9)	91.7	(11/12)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	100.0	(2/2)	92.9	(13/14)
others	91.7	(11/12)	100.0	(16/16)	96.4	(27/28)	—	(0/0)	100.0	(3/3)	100.0	(3/3)	100.0	(1/1)	96.9	(31/32)
Streptococcus spp.	88.2	(15/17)	92.6	(25/27)	90.9	(40/44)	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	—	(0/0)	91.1	(41/45)
Streptococcus agalactiae	90.0	(9/10)	91.7	(11/12)	90.9	(20/22)	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	—	(0/0)	91.3	(21/23)
others	85.7	(6/7)	93.3	(14/15)	90.9	(20/22)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	90.9	(20/22)
Enterococcus spp.	100.0	(18/18)	80.5	(33/41)	86.4	(51/59)	100.0	(1/1)	75.0	(6/8)	77.8	(7/9)	100.0	(4/4)	86.1	(62/72)
Enterococcus faecalis	100.0	(9/9)	83.3	(25/30)	87.2	(34/39)	100.0	(1/1)	71.4	(5/7)	75.0	(6/8)	100.0	(3/3)	86.0	(43/50)
Enterococcus faecium	—	(0/0)	50.0	(1/2)	50.0	(1/2)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	50.0	(1/2)
others	100.0	(9/9)	77.8	(7/9)	88.9	(16/18)	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	90.0	(18/20)
Escherichia coli	96.3	(182/189)	85.9	(73/85)	93.1	(255/274)	93.3	(14/15)	88.9	(24/27)	90.5	(38/42)	100.0	(1/1)	92.7	(294/317)
Citrobacter spp.	100.0	(4/4)	88.9	(8/9)	92.3	(12/13)	—	(0/0)	66.7	(2/3)	66.7	(2/3)	—	(0/0)	87.5	(14/16)
Klebsiella spp.	100.0	(9/9)	94.4	(17/18)	96.3	(26/27)	—	(0/0)	100.0	(3/3)	100.0	(3/3)	—	(0/0)	96.7	(29/30)
Klebsiella pneumoniae	100.0	(8/8)	91.7	(11/12)	95.0	(19/20)	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	—	(0/0)	95.2	(20/21)
Klebsiella oxytoca	100.0	(1/1)	100.0	(5/5)	100.0	(6/6)	—	(0/0)	100.0	(2/2)	100.0	(2/2)	—	(0/0)	100.0	(8/8)
others	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	100.0	(1/1)
Enterobacter spp.	100.0	(4/4)	100.0	(4/4)	100.0	(8/8)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	100.0	(8/8)
Serratia spp.	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(1/1)	—	(0/0)	100.0	(3/3)	100.0	(3/3)	—	(0/0)	100.0	(4/4)
Proteus spp.	100.0	(3/3)	100.0	(6/6)	100.0	(9/9)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	100.0	(9/9)
Pseudomonas aeruginosa	100.0	(3/3)	46.2	(6/13)	56.3	(9/16)	100.0	(1/1)	85.7	(6/7)	87.5	(7/8)	—	(0/0)	66.7	(16/24)
Chlamydia trachomatis	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	—	(0/0)	88.9	(8/9)	88.9	(8/9)

Eradication rate (%) = No. of cases judged as "eradication" or "presumed eradication" / No. of cases judged as "eradication" or "presumed eradication" or "persistence"×100

Table 5. Bacterial eradication rate (complicated cystitis).

Bacteria	Underlying urinary tract disease		Underlying systemic disease		Male	
	Eradication rate (%)		Eradication rate (%)		Eradication rate (%)	
Overall	83.1	(148/178)	92.9	(26/28)	90.9	(30/33)
Staphylococcus spp.	91.7	(22/24)	—	(0/0)	81.8	(9/11)
Staphylococcus aureus	85.7	(6/7)	—	(0/0)	33.3	(1/3)
MSSA	100.0	(2/2)	—	(0/0)	—	(0/0)
MRSA	75.0	(3/4)	—	(0/0)	0.0	(0/2)
resistance unknown	100.0	(1/1)	—	(0/0)	100.0	(1/1)
Staphylococcus epidermidis	80.0	(4/5)	—	(0/0)	100.0	(4/4)
others	100.0	(12/12)	—	(0/0)	100.0	(4/4)
Streptococcus spp.	95.0	(19/20)	75.0	(3/4)	100.0	(3/3)
Streptococcus agalactiae	87.5	(7/8)	100.0	(2/2)	100.0	(2/2)
others	100.0	(12/12)	50.0	(1/2)	100.0	(1/1)
Enterococcus spp.	79.4	(27/34)	50.0	(1/2)	100.0	(5/5)
Enterococcus faecalis	83.3	(20/24)	0.0	(0/1)	100.0	(5/5)
Enterococcus faecium	50.0	(1/2)	—	(0/0)	—	(0/0)
others	75.0	(6/8)	100.0	(1/1)	—	(0/0)
Escherichia coli	81.3	(52/64)	100.0	(13/13)	100.0	(8/8)
Citrobacter spp.	87.5	(7/8)	—	(0/0)	100.0	(1/1)
Klebsiella spp.	100.0	(13/13)	100.0	(4/4)	0.0	(0/1)
Klebsiella pneumoniae	100.0	(9/9)	100.0	(2/2)	0.0	(0/1)
Klebsiella oxytoca	100.0	(3/3)	100.0	(2/2)	—	(0/0)
others	100.0	(1/1)	—	(0/0)	—	(0/0)
Enterobacter spp.	—	(0/0)	100.0	(1/1)	100.0	(3/3)
Serratia spp.	—	(0/0)	—	(0/0)	100.0	(1/1)
Proteus spp.	100.0	(4/4)	100.0	(2/2)	—	(0/0)
Pseudomonas aeruginosa	36.4	(4/11)	100.0	(2/2)	—	(0/0)

Eradication rate (%) = No. of cases judged as "eradication" or "presumed eradication" / No. of cases judged as "eradication" or "presumed eradication" or "persistence"×100

Table 6. Incidence of adverse drug reactions (ADRs).

	cystitis			pyelonephritis			urethritis	total
	uncomplicated	complicated	total	uncomplicated	complicated	total		
No. of cases subject to safety evaluation	489	593	1082	52	156	208	75	1365
No. of cases with ADRs	8	16	24	4	6	10	3	37
No. of ADRs	8	17	25	4	7	11	3	39
Incidence of ADRs (%) *	1.64	2.70	2.22	7.69	3.85	4.81	4.00	2.71
System Organ Class and Preferred Term **	No. and incidence of ADRs (%)							
Infections and infestations	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.64)	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.07)
Pseudomembranous colitis	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.64)	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.07)
Eye disorders	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Eyelid oedema	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Gastrointestinal disorders	5 (1.02)	9 (1.52)	14 (1.29)	2 (3.85)	1 (0.64)	3 (1.44)	2 (2.67)	19 (1.39)
Abdominal pain upper	3 (0.61)	1 (0.17)	4 (0.37)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (0.29)
Constipation	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Diarrhoea	1 (0.20)	6 (1.01)	7 (0.65)	2 (3.85)	1 (0.64)	3 (1.44)	2 (2.67)	12 (0.88)
Nausea	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Stomatitis	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Hepatobiliary disorders	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.64)	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.07)
Hepatic function abnormal	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.64)	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.07)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.00)	2 (0.34)	2 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.15)
Rash	0 (0.00)	2 (0.34)	2 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.15)
Renal and urinary disorders	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)	3 (1.92)	3 (1.44)	0 (0.00)	4 (0.29)
Proteinuria	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.64)	1 (0.48)	0 (0.00)	2 (0.15)
Renal impairment	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.28)	2 (0.96)	0 (0.00)	2 (0.15)
General disorders and administration site conditions	2 (0.41)	1 (0.17)	3 (0.28)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (0.22)
Feeling hot	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Malaise	1 (0.20)	0 (0.00)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Oedema	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Investigations	0 (0.00)	3 (0.51)	3 (0.28)	2 (3.85)	1 (0.64)	3 (1.44)	1 (1.33)	7 (0.51)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	2 (0.15)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.00)	2 (0.34)	2 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.15)
Blood lactate dehydrogenase increased	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.07)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.00)	1 (0.17)	1 (0.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Monocyte count increased	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.07)
Hepatic enzyme increased	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.64)	1 (0.48)	0 (0.00)	1 (0.07)

* Incidence of ADRs (%) = No. of cases with ADRs / No. of cases subject to safety evaluation ×100

** System Organ Class and Preferred Term: MedDRA/J ver.14.0

基礎疾患を有する症例」，「②尿路感染症の誘引，助長，遷延等に関与する基礎疾患（糖尿病や免疫抑制状態などの全身性基礎疾患）を有する症例」，及び「③男性症例」の3群に分類し，STFXの菌消失率を検討したところ，全菌種では①83.1%（148/178 株），② 92.9%（26/28 株），③ 90.9%（30/33 株），*E. coli* では①81.3%（52/64 株），②100.0%（13/13 株），③100.0%（8/8 株）であり，いずれも「①尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有する症例」の菌消失率が低かった（Table 5）。

尿道炎の主要原因菌である *C. trachomatis* の消失率は88.9%（8/9株）であった。*Neisseria gonorrhoeae* はSTFXの適応菌種ではないため表中には示していないが，検出された6株とも消失であった（Table 4）。

4. 安全性

安全性評価対象症例1,365例中，副作用は37例（39件）に認められ，副作用発現率は2.71%であった（Table 6）。主な副作用は下痢（12例，0.88%）及び肝機能障害（肝機能検査値異常含む。7例，0.51%）であった。

重篤な副作用は1例（肝機能異常）に認められた。本症例は尿路結石を有する79歳の女性で，複雑性腎盂腎炎を併発したため，本剤（1回50mg 1日2回投与），尿路結石の排出促進剤（ウラジロガシエキス）及び解熱鎮痛剤（ジクロフェナクナトリウム外用剤）で治療された。投与開始4日目に全身倦怠感等の自覚症状を訴え来院し，同日の検査で肝機能異常が認められたため，本剤及び併用薬の投与を中止した。肝機能異常は本剤投与中止9日後に回復した。

非重篤な肝機能障害副作用6例については，本剤投与後に実施した肝機能検査で異常値が認められた症例で，自他覚所見等の報告はなかった。転帰は不明（その後の血液検査なし）が1例あるが，残りの5例は回復または軽快であった。

下痢12例のうち2例は軟便であった。12例は全て非重篤で，発現日が不明の1例を除いた11例のうち8例がSTFX投与開始3日後までに発現していた。転帰は不明（その後の来院なし）が1例あるが，それ以外の11例は回復または軽快であった。

なお，キノロン系抗菌薬の重大な副作用として知られている痙攣，横紋筋融解症，腱障害，QT延長等の副作用は認められなかった。

感染症別の副作用発現率は，単純性膀胱炎で1.64%（8/489例），複雑性膀胱炎で2.70%（16/593例），単純性腎盂腎炎で7.69%（4/52例），複雑性腎盂腎炎で3.85%（6/156例），尿道炎で4.00%（3/75例）であった。

年齢別の副作用発現率は，65歳未満2.49%（14/562例），65歳以上75歳未満3.00%（10/333例），75歳以上2.77%（13/470例）であり，各年齢層間で大きな差は認められなかった（Table 7）。副作用の種類別にみても，高齢者で特徴的な傾向は認められなかった。

また，本剤1日投与量別の副作用発現率は，50mg 1日2回投与で2.90%（36/1,241例），100mg 1日2回投与で1.04%（1/96例）であり，投与量の増加で副作用発現率が高くなることはなかった。なお，その他の用法・用量の28例では副作用は認められなかった。

III. 考察

近年，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進展しており，日本国内におけるlevofloxacin（LVFX）に対する感性率（MIC≦2μg/mL）は2000年の91.9%と比較して2010年には70.7%まで低下し，MIC_{90} も0.5μg/mLから16μg/mLに上昇している[4~7, 13]。STFXはキノロン耐性 *E. coli* に対しても強い抗菌力を示し[2,3,10]，また約70%が未変化体のまま尿中に排泄されるた

Table 7. Incidence of ADRs by age.

	Age			total
	＜65	65≦ to ＜75	75≦	
No. of cases subject to safety evaluation	562	333	470	1365
No. of cases with ADRs	14	10	13	37
No. of ADRs	14	10	15	39
Incidence of ADRs (%) *	2.49	3.00	2.77	2.71
System Organ Class and Preferred Term **	No. and incidence of ADRs (%)			
Infections and infestations	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.07)
Eye disorders	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Gastrointestinal disorders	9 (1.60)	5 (1.50)	5 (1.06)	19 (1.39)
Diarrhoea	4 (0.71)	3 (0.90)	5 (1.06)	12 (0.88)
Others	5 (0.89)	2 (0.60)	0 (0.00)	7 (0.51)
Hepatobiliary disorders	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.07)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0.00)	1 (0.30)	1 (0.21)	2 (0.15)
Renal and urinary disorders	2 (0.36)	0 (0.00)	2 (0.43)	4 (0.29)
General disorders and administration site conditions	1 (0.18)	1 (0.30)	1 (0.21)	3 (0.22)
Investigations	1 (0.18)	3 (0.90)	3 (0.64)	7 (0.51)
Alanine aminotransferase increased	0 (0.00)	1 (0.30)	1 (0.21)	2 (0.15)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0.00)	1 (0.30)	1 (0.21)	2 (0.15)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.18)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.07)
Gamma-glutamyltransferase increased	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.07)
Monocyte count increased	0 (0.00)	1 (0.30)	0 (0.00)	1 (0.07)
Hepatic enzyme increased	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.21)	1 (0.07)

* Incidence of ADRs (%) = No. of cases with ADRs / No. of cases subject to safety evaluation ×100

** System Organ Class and Preferred Term: MedDRA/J ver.14.0

め[11] 尿路感染症の有用な治療薬となることが考えられる。そこで，使用実態下におけるSTFXの尿路感染症に対する効果を把握する目的で，2008年12月～2010年11月に実施したSTFX使用成績調査（3,558例）[9] のうち，尿路感染症（膀胱炎，腎盂腎炎，尿道炎）の症例（1,452例）について有効性及び安全性を検討した。

有効率は全体で91.4%（1,235/1,351例）であり，感染症疾患別でも87%以上であった。開発治験の有効率は複雑性膀胱炎で94.8%，複雑性腎盂腎炎で95.5%，男子非淋菌性尿道炎で88.6%であり[14]，製造販売後の使用成績調査の有効率と大きな差は認められなかった。

単純性尿路感染症の原因菌として*E. coli*が単純性膀胱炎の70.5%，単純性腎盂腎炎の83.3%を占めていたが，これは既報[15～17] における単純性尿路感染症の*E. coli*の分離頻度である70～80%とおおむね一致していた。*E. coli*の消失率は単純性膀胱炎で96.3%（182/189株），単純性腎盂腎炎で93.3%（14/15株）と高い値であった。

複雑性尿路感染症の原因菌は*E. coli*のほか，*E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus*属等が認められ，これは諸家の報告と同様であった[15～17]。複雑性尿路感染症の原因菌は抗菌薬に耐性を示す細菌も多いが[15～17]，STFXは*E. coli*で85%以上，全菌種においても83%以上の菌消失率を示した。

以前のガイドラインであるUTI薬効評価基準（第4版）において複雑性尿路感染症は「①尿路に基礎疾患を有する症例」のみが対象とされていたが[18]，現行のガイドラインでは「②尿路感染症の誘引，助長，遷延等に関与する基礎疾患（糖尿病

や免疫抑制状態などの全身性基礎疾患）を有する症例」及び「③男性症例」も含められる[12]。MATSUMOTOらは，膀胱炎における*E. coli*のキノロン耐性化の要因を検討した結果，耐性化を助長する因子として「尿路の基礎疾患」があるが，「全身性基礎疾患」及び「性別」はキノロン耐性化に直接影響していないと報告している[19]。本使用成績調査においても②，③に比べ①で菌消失率が低く，MATSUMOTOらの報告を支持する結果となった。

STFXは他のキノロン系抗菌薬無効例に対して77.4%（48/62例）の有効率を示した。本剤は，*E. coli*由来のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣの野生型ならびにキノロン耐性決定領域（quinolone-resistance determining region: QRDR）の1あるいは2ヵ所にアミノ酸置換を有する変異型酵素に対し，他のキノロン系抗菌薬（LVFX, ciprofloxacin, tosufloxacin）と比較して高い阻害活性を示すことが報告されている[2,3]。また，QRDRに3ヵ所以上のアミノ酸変異を有する*E. coli*のLVFX感性率（MIC≦2.0μg/mL）は2.1%（4/193株）であるのに対し，STFX感性率（MIC≦1.0μg/mL）は65.8%（127/193株）との報告がある[10]。これらのSTFXの有する特徴が，他のキノロン系抗菌薬無効例に対する効果として臨床的に示されたものと考えられた。

安全性に関して，尿路感染症全体の副作用発現率は2.71%（37/1,365例）であり，主な副作用は下痢（0.88%，12例）及び肝機能障害（肝機能検査値異常含む。0.51%，7例）であった。これらの発現率は，使用成績調査全体の副作用発現率（全副作用：4.44%，下痢：1.65%，肝機能障害：1.17%）を上回らなかった[9]。

重篤な副作用症例は1例（肝機能異常）に認められた。肝機能障害は「使用上の注意」の「重大な副作用」の項で注意喚起がされているものであり，STFX投与に際して注意が必要と考えられた。

以上，尿路感染症に対するSTFXの有効率は91.4%で，最も有効率が低かった複雑性膀胱炎に対しても87.2%を示し，安全性にも大きな問題点は認められず，使用実態下においても有用な抗菌薬であると考えられた。

謝辞

Sitafloxacin使用成績調査にご協力を賜り，貴重なデータをご提供いただきました先生方に厚く御礼いたします。

文献

1）SATO, K.; K. HOSHINO, M. TANAKA, *et al.*: Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 1491～1498, 1992
2）神田裕子，黒坂勇一，藤川香津子，他：Sitafloxacinの細菌学的評価。日本化学療法学会雑誌56（S-1）: 1～17, 2008
3）神田裕子：新規キノロン系抗菌薬シタフロキサシンの薬理学的特性と臨床効果。日本薬理学雑誌 133: 43～51, 2009
4）山口惠三，大野　章，樫谷総子，他：2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 58: 17～44, 2005
5）山口惠三，大野　章，石井良和，他：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 59: 428～451, 2006
6）山口惠三，大野　章，石井良和，他：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. Antibiotics 62: 346～370, 2009
7）山口惠三，大野　章，石井良和，他：2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 65: 181～206, 2012
8）天野綾子，松崎　薫，岸　直子，他：2009年臨床分離株に対するSitafloxacinの抗菌活性。Jpn. J. Antibiotics 63: 411～430, 2010
9）松本卓之，内納和浩，山口広貴，他：使用実

態下におけるsitafloxacinの安全性及び有効性の検討。Jpn. J. Antibiotics 64: 319～337, 2011
10）松本哲朗，濱砂良一，石川清仁，他：尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性。日本化学療法学会雑誌58: 466～482, 2010
11）Nakashima, M.; T. Uematsu, K. Kosuge, *et al.*: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. Antimicrob. Agents Chemother. 39: 170～174, 1995
12）松本哲朗，高橋　聡，清田　浩，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）。日本化学療法学会雑誌 57: 511～525, 2009
13）山口惠三，大野　章，樫谷総子，他：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 56: 341～364, 2003
14）グレースビット錠50mg細粒10%添付文書2012年7月改訂（第7版）
15）石井健夫，川村研二，相原衣江，他：尿路感染症分離菌における薬剤感受性の検討。金沢医科大学雑誌29: 227～234, 2004
16）安田　満：尿路感染症における抗菌薬。感染症の治療102: 878～883, 2008
17）村谷哲郎：尿路感染症分離菌における抗菌薬に対する耐性菌の状況と耐性化防止の方法について。化学療法の領域25: 29～39, 2009
18）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）。日本化学療法学会雑誌45: 203～247, 1997
19）Matsumoto, T.; R. Hamasuna, K. Ishikawa, *et al.*: Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan（2008）. Int. J. Antimicrob. Agents 37: 210～218, 2011

Efficacy and safety of sitafloxacin in patients with urinary tract infections

Takuyuki Matsumoto[1)], Hiroki Yamaguchi[1)], Kazuhiro Uchino[1)], Megumi Takahashi[1)], Hiroko Kodama[1)], Satoko Hamajima[1)], Rie Yonemochi[2)], Sachiko Fujita[2)], Atsushi Takita[3)], Naoki Yamanouchi[3)], Tomoo Shiozawa[1)] and Yukihiro Okutani[1)]

[1)] Post Marketing Studies Management Department, Daiichi Sankyo Company, Limited
[2)] Pharmacovigilance Department, Daiichi Sankyo Company, Limited
[3)] Clinical Data and Biostatistics Department, Daiichi Sankyo Company, Limited

Sitafloxacin（STFX, Gracevit® 50mg, fine granules 10%）, a new quinolone antibacterial agent, was approved in January 2008, and the use-results survey was carried out over the 2 years between December 2008 and November 2010. We studied the efficacy and safety of STFX in 1,452 patients with urinary tract infections（cystitis, pyelonephritis, urethritis）.

The total efficacy rate for urinary tract infections was 91.4%（1,235/1,351 patients）. Efficacy rates, classified by the type of infection, were: uncomplicated cystitis 95.9%（466/486

patients), complicated cystitis 87.2% (511/586 patients), uncomplicated pyelonephritis 96.1% (49/51 patients), complicated pyelonephritis 93.5% (145/155 patients), and urethritis 87.7% (64/73 patients). Efficacy rates were 86.0% (49/57 patients) for non-responders to cephems and 77.4% (48/62 patients) for non-responders to quinolones.

The eradication rate of indicated strains was 90.5% (545/602 strains). The eradication rates of major causative bacteria were; *Escherichia coli* 92.7% (294/317 isolates), *Enterococcus faecalis* 86.0% (43/50 isolates), *Pseudomonas aeruginosa* 66.7% (16/24 isolates), *Klebsiella pneumoniae* 95.2% (20/21 isolates), and *Chlamydia trachomatis* 88.9% (8/9 isolates).

The incidence of adverse drug reactions (ADRs) was 2.71% (37/1,365 cases). Major ADRs were diarrhoea (0.88%, 12 cases) and hepatic function disorders (0.51%, 7 cases). A serious ADR (hepatic function abnormality) was observed in 1 case, and the hepatic function in this patient returned to normal after treatment with STFX was discontinued.

In conclusion, these results suggest that STFX is a useful antibacterial agent with an efficacy rate of 91.4% against urinary tract infections, with a minimum efficacy rate of 87.2% (against complicated cystitis), and has no serious problems in its safety profile.