

シプロキサソ注（シプロフロキサシン）に関する資料

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は、申請者であるバイエル薬品株式会社にある。

バイエル薬品株式会社

目 次

略語一覧

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	1
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	2
2. 特長及び有用性	9
(1) 非臨床	9
(2) 臨床	9
3. 特許状況	10
4. 外国における使用状況	10
(1) 承認国	10
(2) 主要国における添付文書の概要	11
5. 一般的名称	11
(1) J A N	11
(2) I N N	11
6. 同種同効品	12
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等	26

ハ. 安定性	26
--------------	----

二. 急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性, 催奇形性その他の毒性	156
総括	156
1. 急性毒性	163
(1) マウス急性毒性試験	163
(2) ラット急性毒性試験	164
(3) サル急性毒性試験	165
(4) イヌ急性毒性試験	165
2. 亜急性及び慢性毒性	166
(1) ラット4週間投与試験	166
(2) サル4週間投与試験	167
(3) サル4週間投与試験(点滴静脈内投与)	168
(4) サル13週間投与試験	170

(5) ラット 26 週間投与試験	171
(6) サル 26 週間投与試験	173
3. 生殖に及ぼす影響	174
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I)	174
(2) 胎児の器官形成期投与試験 (Seg. II)	180
(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Seg. III)	186
4. 依存性	189
5. 抗原性	189
(1) モルモット抗原性試験	189
(2) マウス抗原性試験	190
(3) 直接クームス試験	191
6. 遺伝毒性	192
(1) 遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験	192
(2) 染色体異常誘発性を指標とする試験	196
(3) DNA 損傷性を指標とする試験	199
(4) その他の遺伝毒性試験	202
7. がん原性	203
8. 局所刺激性	204
(1) ウサギにおける試験	204
(2) サル 4 週間点滴静脈内投与試験における局所刺激性関連所見	205
(3) 毒性試験全体における投与経路毎の局所刺激性のまとめ	206
9. 関節毒性	211
10. 眼毒性	212
(1) 反復投与毒性試験における眼毒性所見	212
(2) ERG (網膜電位) 及び VEP (視覚誘発電位) に及ぼす影響	213
11. 腎毒性	214
(1) ウサギを用いた腎毒性試験	214
(2) ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験における腎毒性関連所見	216
12. 光毒性	217
13. 光遺伝毒性	218
14. 光がん原性	221
15. 光感作性	222
16. 類縁物質及び代謝物の	223
(1) 急性毒性試験	223

ホ. 薬理作用	229
1. 効力を裏付ける薬理試験	229
総括	229
(1) 効力を裏付ける薬理試験	231
(2) 作用機序	269
(3) 代謝物の <i>in vitro</i> 抗菌作用	271
2. 一般薬理試験	272
総括	272
(1) 一般薬理作用	273
(2) 他剤との併用・相互作用	277
(3) 代謝物、分解物及び副成物の一般薬理作用	278
ヘ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄	282
総括	282
1. 被験物質及びその定量法	288
(1) 標識体	288
(2) 非標識体の定量法	289
2. 動物における成績	293
(1) 血漿中濃度	293
(2) 分布	301
(3) 代謝	314
(4) 排泄	317
3. ヒトにおける成績	320
(1) 健常成人における検討	320
(2) 各種感染症患者における検討	330
(3) 薬物相互作用	343
ト. 臨床試験の試験成績	344
総括	349
1. 臨床試験成績	349
(1) 第 I 相試験	349
(2) 第 II 相試験	361
(3) 後期第 II 相試験 (新たに開始した臨床試験)	405
(4) 第 III 相比較試験	433
(5) 第 III 相一般臨床試験	458

2. 臨床試験成績のまとめ	489
(1) 有効性のまとめ	489
(2) 安全性のまとめ	489
(3) 呼吸器感染症の感染症重症度について	503
3. 皮膚反応試験法の確立	509
(1) 健康人における皮膚忍容性	509
(2) 患者における皮膚反応試験成績	511
4. 外国における臨床試験成績の要約	515
(1) C A Zとの比較	516
(2) I P M / C Sとの比較	520
(3) 標準薬との比較	522
(4) 臨床使用における安全性	524
5. 申請後に海外から得られた安全性情報	527
(1) 厚生省への緊急報告の対象となった重篤な有害事象	527
(2) 臨床使用における死亡、ショック及び痙攣の発現頻度について	530
本剤の臨床的有意性に関する考察	536
1. 体内動態学的特徴から見た本注射剤の位置づけについて	536
2. 国内臨床成績	541
◎ 効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)及びその設定根拠	545
1. 効能・効果及びその設定根拠	545
(1) 効能・効果	545
(2) 設定根拠	545
2. 用法・用量及びその設定根拠	553
(1) 用法・用量	553
(2) 設定根拠	553
3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠	555
◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	562

略語一覽

A

Al-P	: alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
AMPC	: amoxicillin アモキシシリン
ANOVA	: analysis of variance 分散分析
APTT	: activated partial thromboplastin time 活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	: area under the curve 時間曲線下面積
AUC _{norm}	: normalized AUC 体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化したAUC
AUC _{0-t_n}	: 投与後時間 t _n までの時間曲線下面積 (AUC)
AUC _{0-t_n, norm}	: 体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化したAUC _{0-t_n}

B

BUN	: blood urea nitrogen 血中尿素窒素
-----	------------------------------

C

C ₀	: initial plasma concentration 初期濃度 (静脈内投与直後の血漿中濃度)
CFU	: colony forming unit コロニー形成数 (生菌数)
Cl _{cr}	: creatinine clearance クレアチニンクリアランス
Cl _r	: renal clearance 腎クリアランス
CL	: total body clearance 全身クリアランス
CL/f	: apparent CL みかけの全身クリアランス
C _{max}	: maximum plasma concentration 最高血漿 (清) 中濃度
C _{max, norm}	: normalized C _{max} 体重当たりの投与量 (mg/kg) で標準化したC _{max}
CNS	: coagulase-negative staphylococci
CPK	: creatinine phosphokinase
CRP	: C-reactive protein
C _{ss, min}	: minimum plasma concentration at steady-state 血漿中濃度のトラフレベル

E

ED ₅₀	: 50% effective dose 50%有効用量
------------------	------------------------------

F

f	: bioavailability バイオアベイラビリティ
---	-------------------------------

G

GOT	: glutamic oxaloacetic transaminase グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	: glutamic pyruvic transaminase グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
GLDH	: glutamate dehydrogenase グルタミン酸脱水素酵素
γ-GTP	: γ-glutamyl transpeptidase γ-グルタミン酸トランスペプチダーゼ

H

HPLC	: high performance liquid chromatography 高速液体クロマトグラフ
------	--

I

I C U	: intensive care unit 救急治療室
I g A	: immunoglobulin A 免疫グロブリンA
I g E	: immunoglobulin E 免疫グロブリンE
I g G _{1~4}	: immunoglobulin G _{1~4} 免疫グロブリンG _{1~4}
I g M	: immunoglobulin M 免疫グロブリンM
I C ₅₀	: 50% inhibitory concentration 50%阻害濃度
I D ₅₀	: 50% inhibitory dose 50%阻害用量
I T T	: intent-to-treat

K

K i	: inhibition constant 阻害定数
k e	: elimination rate constant 消失速度定数

L

L A P	: Leucine aminopeptidase
L D H	: lactic acid dehydrogenase 乳酸脱水素酵素

M

M C H	: mean corpuscular hemoglobin 平均赤血球ヘモグロビン量
M C H C	: mean corpuscular hemoglobin concentration 平均赤血球ヘモグロビン濃度
M C V	: mean corpuscular volume 平均赤血球容量
M I C	: minimum inhibitory concentration 最小発育阻止濃度
M R S A	: methicillin resistance staphylococcus aureus メチシリン耐性ブドウ球菌
M R T	: mean residence time 平均体内滞留時間
M S S A	: methicillin sensitive staphylococcus aureus メチシリン感性ブドウ球菌

N

N A G	: β -N-acetyl-D-glucosamidase 尿中N-アセチル- β -D-グルコサミダーゼ
N M R	: nuclear magnetic resonance 核磁気共鳴
N. S.	: not significant 有意差なし

P

P a O ₂	: arterial oxygen tension 動脈血O ₂ 分圧
P a C O ₂	: arterial carbon dioxide tension 動脈血C O ₂ 分圧
P T	: prothrombin time プロトロンビン時間
P P	: per-protocol

S

S. D. (S D)	: standard deviation 標準偏差
S. E. (S E)	: standard error 標準誤差

T

t _{1/2}	: elimination half-life 消失半減期
t _{1/2α}	: α -phase elimination half-life α 相の消失半減期
t _{1/2β}	: β -phase elimination half-life β 相の消失半減期
T L C	: thin layer chromatography 薄層クロマトグラフィー

t_{max}	: time to reach maximum plasma concentration 最高血漿（清）中濃度到達時間
U	
UTI	: urinary tract infection 尿路感染症
V	
V_c	: volume of central compartment 体循環分布容積
V_{ss}	: volume of distribution at steady state 定常状態における分布容積
V_{ss}/f	: apparent V_{ss} 定常状態におけるみかけの分布容積

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

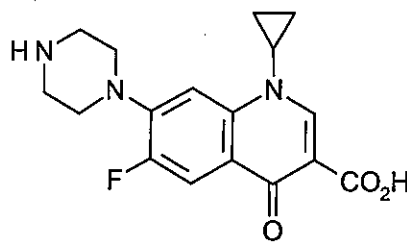
(1) 起原又は発見の経緯

シプロフロキサシンは昭和 50 年にドイツ・バイエル社により創製されたニューキノロン系抗菌剤である（図イー 1）。我が国においては塩酸シプロフロキサシンを主成分とした錠剤及び細粒剤が、それぞれ昭和 63 年及び平成 10 年に承認されている。それらの対象患者は、通常、軽症～中等症の各種感染症（表イー 1）で、患者の全身状態が良好で、かつ経口投与が可能な症例にあることから、特に外来治療の現場で汎用されている。

シプロフロキサシンは、幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、組織移行性が良好なことから¹⁾、従来広域のβラクタム系薬剤などの注射用抗菌剤での治療が必要であった慢性呼吸器疾患の二次感染などに対しても適応範囲が広がってきている。しかしながら、各種感染症、特に入院加療を必要とする感染症患者の中には、生命に危険のある重症感染症や、患者の状態によつては経口投与が不可能であったり、経口剤では十分な効果が期待できない症例も多数あり、このような症例にはこれまでβラクタム系やカルバペネム系の注射用抗菌剤が用いられているが、これらの薬剤が無効であったり、副作用のため使用し難い症例も少なくなく、新しい化学構造と作用機序をもつ注射用抗菌剤が臨床現場で求められている。

シプロフロキサシン注射剤は、シプロフロキサシンを主成分とする静注用注射液であり、すでに昭和 62 年からドイツを始めとする欧州各国で上市され、その後、平成 2 年 12 月には米国において承認、翌年 3 月より市販されており、現在では世界 96 カ国で広く臨床使用されている。

我が国においては、重症あるいは難治性感染症患者を対象とした臨床試験成績から、本剤は敗血症、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、肺炎、胆のう炎、胆管炎、及び腹膜炎のうち、他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系や第 3 世代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌剤が無効の患者で、かつ経口抗菌剤が投与不能な患者の治療に有用であると判断し得たことから、今回の承認申請を行うに至った。



図イー 1 シプロフロキサシンの化学構造式

シプロキサシン錠の承認内容を、表イー 1 に示した。

1) 上田 泰・編著：新キノロン剤の臨床，p40，ライフ・サイエンス，東京(1988)

表イ-1 シプロキサン錠の承認内容

：初回承認後、効能追加されたもの

承認番号及び承認年月日	シプロキサン錠100 mg：(63AM輸)第66号，昭和63年3月29日 シプロキサン錠200 mg：(63AM輸)第66号，昭和63年3月29日
効能・効果	ブドウ球菌属，化膿レンサ球菌，腸球菌，肺炎球菌， <u>ペプトストレプトコッカス属</u> ，淋菌，大腸菌，シトロバクター属，シゲラ属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，緑膿菌，インフルエンザ菌，アシネトバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症 ●咽喉頭炎，急性気管支炎，扁桃炎，慢性気管支炎，気管支拡張症(感染時)，びまん性汎細気管支炎，慢性呼吸器疾患の二次感染，肺炎 ●腎盂腎炎，膀胱炎，前立腺炎，副睾丸炎，淋菌性尿道炎 ●胆嚢炎，胆管炎 ●細菌性赤痢，腸炎 ●中耳炎，副鼻腔炎 ●毛のう炎(膿疱性座瘡を含む)，せつ，せつ腫症，よう，蜂巣炎，リンパ管(節)炎，ひょう疽，皮下膿瘍，感染性粉瘤 ● <u>乳腺炎，肛門周囲膿瘍，外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染</u> ●眼瞼炎，麦粒腫，涙のう炎，瞼板腺炎 ● <u>子宮付属器炎，子宮内感染，バルトリン腺炎</u>
用法・用量	シプロフロキサシンとして，通常成人1回100～200 mgを1日2～3回経口投与する。なお，感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。

なお，シプロキサン錠と同一の効能・効果及び用法・用量で，塩酸シプロフロキサシンの細粒剤100 mg及び200 mg(販売名：シプロキサン細粒)が平成10年3月5日に承認されている(承認番号：27000AMY00044000)。

(2) 開発の経緯

本剤の開発の経緯を表イ-2に，国内臨床開発の詳細な経緯を表イ-3に示した。

シプロフロキサシンの薬理試験(効力薬理試験，一般薬理試験)を 年より実施し，本薬の強い抗菌活性を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で確認し，毒性試験(単回投与，反復投与，生殖，抗原性等)は 年より，吸収，分布，代謝，排泄に関する試験は 年より，それぞれ開始し本薬の安全性及び薬物動態の検討を行った。その後，これらの試験成績に基づいて 年に本剤の臨床開発に着手した。

表イ-2 シプロフロキサシン注射剤の開発の経緯

表イ-3 国内臨床開発の経緯

年	月	～	年	月	第Ⅰ相試験
年	月	～	年	月	前期第Ⅱ相試験
年	月	～	月		後期第Ⅱ相試験
	月				ショック2例（うち1例死亡）発現
	月				副作用発現例検討会
	月				厚生省および治験参加施設への報告
	月				世話人会（臨床試験の中断の決定）
	月				後期第Ⅱ相試験を一旦中止
（4年間中断／世界的な評価の動向の調査）					
年	月				意見交換会（世話人，専門家）
年	月				世話人会（小委員会）
年	月				研究会
					（重症・難治性感染症に限定した臨床試験の再開の決定）
年	月	～	月		皮膚反応試験法の検討
年	月	～	年	月	後期第Ⅱ相試験
					（重症・難治性感染症を対象として）
年	月	～	年	月	第Ⅲ相試験
					・重症あるいは難治性感染症を対象とした一般臨床試験（内科系，外科系）
					・細菌性肺炎を対象としたCAZとの比較試験

1) 臨床試験

第Ⅰ相試験

健康成人男子 51 例を対象として、単回(50~200 mg の静注及び点滴静注)及び反復(1回 100 mg 1日 2回点滴静注, 100~200 mg 1日 2回, 及び 300 mg 1日 2回 7日間点滴静注)投与時の安全性及び薬物動態の検索を目的とした臨床試験を実施した(年 月~ 年 月及び 年 月)。

その結果、軽度~中等度で、一過性の自・他覚症状の発現及び臨床検査値の変動がみられたが、忍容性は良好であることが確認された。また、血中濃度には静注及び点滴静注ともに用量依存性が認められ、血中半減期 α 相で約 10 分、 β 相で約 3~3.5 時間であり、反復投与時にも体内蓄積性はみられなかった。

前期第Ⅱ相試験

中等症以上の呼吸器感染症及び尿路感染症患者 148 例を対象に本剤 100 mg 又は 200 mg を 1日 2回点滴静注し、有効性及び安全性を検討した(年 月~ 年 月)。呼吸器感染症での有効率は 59.0% (36/61 例)、複雑性尿路感染症での総合有効率(U T I 薬効評価基準判定)は 55.3% (26/47 例)であった。また起炎菌の消失率は、呼吸器感染症では 62.3% (33/53 株)、複雑性尿路感染症(U T I 薬効評価基準判定)では 80.0% (48/60 株)であった。副作用は 11.7% (17/145 例)に、下痢、頭痛、ふらつき、発疹、水疱性皮疹、血管痛などが認められたが、いずれの症状も軽度~中等度であった。臨床検査値の異常変動は 11.3% (16/142 例)に、好酸球増多、肝酵素値上昇などが認められた。

後期第Ⅱ相試験

引き続き中等症以上の感染症(内科領域、泌尿器科及び外科領域感染症)患者を対象に本剤 100 mg 又は 200 mg 1日 2回点滴静注し、有効性、安全性に加え用法・用量の検討を目的に試験を開始した(年 月~)が、重篤な有害事象としてショックが 2 例(うち 1 例は死亡)認められたため、当該試験を 77 例の集積で終了し、本邦における臨床試験を一旦中止し、本剤に関する世界的な評価の動向をみきわめることにした(年 月)。

試験を新たに開始するまでの経緯

本邦での臨床試験中断後、本剤の臨床的有用性が多くの国際学会において報告され、ドイツ、イギリスをはじめとする欧州諸国(年以降)及び米国(年)において発売された。ちなみに、米国の臨床試験(年~ 年)における中等症ないし重症感染症に対する 200 mg 又は 300 mg 1日 2回投与の有効率は 85~95%、副作用及び臨床検査値異常の発現率は 15.8% (295/1869 例)であり、有害事象としてショックが 0.5% (14/2612 例、うち 13 例は死亡)に認められたが、いずれも原疾患又は基礎疾患によるものと報告された。これらを契機として、本邦での臨床試験の再開の是非について日本化学療法学会の専門家と議論を重ねた。その結果、①ニューキノロン注射剤は本邦でも life-threatening な感染症、例えば敗血症、院内感染による肺炎、外科術後の感染症、緊急救命室での使用などに臨床治療上必要である、②ニューキノロン注射剤の中で本剤は世界的に臨床使用され、最も豊富な安全性、有効性データを有している、

③本剤はニューキノロン注射剤による治療が必要とされる患者に限定すべきである (second choice) , ④臨床試験の再開については、対象を重症あるいは難治性感染症に限定し、本剤の臨床的有用性を慎重に検討していくべきである、などの意見が挙げられた。そこでこれらの見解を踏まえた上で、世話人会 (年 月) 及び研究会 (年 月) を開催して討議を重ね、患者におけるリスク・ベネフィット・バランスを考慮し、重症あるいは難治性感染症に限定した臨床試験再開の同意が得られた。その際、過敏症発現の可能性のある患者を試験対象から除外するための皮膚反応試験 (皮内反応試験、プリックテスト) の方法について検討を行い (年 月~ 月) ,本剤投与前に予め当試験を実施し、被験者の安全性を確保することとした。本剤の用法・用量については、200 mg 1日2~3回、又は300 mg 1日2回に設定して本剤の有効性及び安全性を検討することとした。また、これまでに本邦で実施した臨床試験における有効率は決して高いものではなかったが、100 mg 1日2回投与での57.4% (54/94例) と比較して200 mg 1日2回投与で64.3% (63/98例) と有効率が高い傾向を示したこと、米国で実施された臨床試験において重症感染症に対しても200 mg~300 mg 1日2回投与で満足すべき有効率が示され、600 mg/日投与時の安全性が確認できたこと、並びに安全性の観点からは既承認の経口剤の最高1日投与量 (600 mg) の範囲内で検討すべきであるとの考えから、本剤の用法・用量については、200 mg 1日2~3回、又は300 mg 1日2回に設定して本剤の有効性及び安全性を検討することとした。

試験再開に際しての開発コンセプトについて

再開当初の開発コンセプトとしては、敗血症や全身状態が不良の life-threatening な重症感染症あるいは他の抗菌剤無効の例や基礎疾患・合併症により感染防御能が低下している難治性感染症に対する本注射剤の有用性を検討し、かかる感染症治療における新しい治療選択肢 (ニューキノロン注射剤) を臨床の場に供することであった。

このような開発コンセプトに基づき、本注射剤の臨床試験計画を立案・検討したが、対象を重症あるいは難治性感染症に限定した場合、各症例の背景因子が非常に複雑であり、その均質性を確保することが困難であること、本邦において臨床評価の確立されている対照薬もなく、期待すべき有効率も一概に規定できないこと、更に、重症感染症に対しては通常、複数の抗菌剤による併用療法が行われるため、治験薬による単独療法が可能な被験者はごく少数で、かつ脱落例も多くなることが予測されるなど、仮説検証を目的とした比較対照試験を実施するには種々の問題があった。したがって、比較試験で本注射剤の適正用量及び臨床的有用性を検証することは実質上不可能であり、オープン試験で1例1例臨床効果と安全性を慎重に検討し、集積された成績からそれらを評価していく以外に方法はないものと考えた。

ただし、オープン試験のみでは抗菌薬の臨床評価上客観性に乏しく、既承認薬を対照とした何らかの比較試験も必要と考え、呼吸器感染症の代表的疾患である細菌性肺炎における比較試験を実施することとした。その際、対象患者には症例背景にバラツキが少ないと考えられる中等症を含めるものとし、対照薬としては重症あるいは難治性感染症にも臨床で広く用いられているセフトラジジムを選定し、その承認最高用量である1回2 g 1日2回投与と比較し、臨床効果で同等性 (非劣性) が立証できれば、注射用抗菌剤として有用であると結論してよいと判断した。

再開後の後期第II相試験

重症あるいは難治性感染症患者（内科系、泌尿器科及び外科系感染症 計 186 例）を対象に本剤 200 mg 1 日 2～3 回又は 300 mg 1 日 2 回点滴静注し、有効性、安全性及び用法・用量を検討した（ 年 月～ 年 月）。その結果、臨床効果での有効率は、呼吸器感染症 72.1%（49/68 例）、外科的感染症 86.0%（43/50 例）、尿路感染症 45.7%（16/35 例）であった。1 日投与量別の有効率は、呼吸器感染症では 400 mg 群（400 mg 未満の 3 例を含む）66.7%（18/27 例）、600 mg 群 75.6%（31/41 例）、外科的感染症では 400 mg 群 86.4%（19/22 例）、600 mg 群 85.7%（24/28 例）、尿路感染症では 400 mg 群 2.4%（11/21 例）、600 mg 群 35.7%（5/14 例）であった。最も症例の多かった肺炎での有効率は、400 mg（分 2）投与で 58.3%（7/12 例）、600 mg（分 2）投与では 87.0%（20/23 例）と 600 mg（分 2）投与で高い傾向を示した（重症度を層とした Mantel-Haenszel 検定、 $p=0.064$ ）。また、前治療抗菌剤無効例に対する有効率は 72.6%（61/84 例）と満足すべき成績を示した。副作用及び臨床検査値異常の発現率はそれぞれ 6.6%（11/166 例）、10.4%（17/163 例）であり、これらの発現頻度に用量相関は認められなかった。

以上のことより、本剤 600 mg（分 2）（主として 300 mg 1 日 2 回）の点滴静注は、特に ICU 入室時の感染症、外科術後感染症あるいは内科的重症感染症の治療に対して臨床的有用性が期待された。

一方、複雑性尿路感染症については主治医判定による臨床効果が 40.6%（13/32 例）、UTI 薬効評価基準では 28.0%（7/25 例）の有効率であり、1 日投与量別臨床効果でも用量間の差異は認められなかった。これらの有効率は、従来の注射用抗菌剤で得られた成績と比較して極めて低値であった。[その理由としては、32 例中、担癌症例が 16 例（50.0%）、術後症例が 11 例（34.4%）、前治療抗菌剤無効例が 9 例（28.1%）、UTI 薬効評価基準合致例 25 例中 13 例（52.0%）がカテーテル留置例であったなど、本試験においてはより難治度の高い症例が多く含まれていたことがあげられる。また、このような難治性の症例を対象としたことから、本剤に対する感受性が低い腸球菌や緑膿菌が多く分離される結果となった。] そのため、世話人及び治験責任医師の合意の基に、重症あるいは難治性の尿路感染症治療における本剤の存在意義は極めて低いと判断し、第III相試験において尿路感染症に対する検討は実施しないこと、本剤の適応症として複雑性尿路感染症を申請しないことを決定した。

第III相試験

重症あるいは難治性感染症患者を対象に本剤 300 mg 1 日 2 回点滴静注し、有効性、安全性及び有用性の検討を目的として内科系（68 例）、外科系（99 例）でそれぞれ第III相一般臨床試験を実施した（ 年 月～ 年 月）。その結果、臨床効果での有効率は内科系 69.1%（38/55 例）、外科系 85.1%（63/74 例）で、前治療抗菌剤無効例に対する有効率は内科系 61.5%（8/13 例）、外科系 84.5%（49/58 例）と満足すべきものであった。副作用及び臨床検査値異常の発現率は、内科系でそれぞれ 11.3%（7/62 例）及び 13.1%（8/61 例）、外科系ではそれぞれ 1.2%（1/86 例）及び 21.2%（18/85 例）であった。

以上のことより、本剤は内科、外科系の重症あるいは難治性感染症に対して、良好な有効性及び安全性を示すことが確認され、前治療抗菌剤無効例の治療においてもその有用性が期待できる

と考えられた。

また、中等症もしくは重症の細菌性肺炎患者 230 例を対象に、本剤 300 mg を 1 日 2 回あるいはセフトアジジム 2 g を 1 日 2 回点滴静注し、両薬剤の有効性、安全性及び有用性の比較検討を目的として第Ⅲ相比較試験を実施した（ 年 月～ 年 月）。その結果、臨床効果での有効率はシプロフロキサシン群 85.7%（78/91 例）、セフトアジジム群 84.0%（63/75 例）であり、本剤 300 mg 1 日 2 回投与は、中等症もしくは重症の細菌性肺炎の治療においてセフトアジジム 2 g 1 日 2 回投与と臨床効果における同等性（非劣性）が検証された。副作用及び臨床検査値異常の発現率は、シプロフロキサシン群ではそれぞれ 11.1%（11/99 例）、22.3%（21/94 例）、セフトアジジム群ではそれぞれ 13.8%（12/87 例）、30.6%（26/85 例）であり、両群間に有意差はみられなかった。

以上の後期第Ⅱ相（再開後）及び第Ⅲ相臨床試験成績から本剤の承認申請に際して、当初、効能・効果を次のように設定した。

「ブドウ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属のうち本剤感性菌による重症あるいは難治性の下記感染症

- ・敗血症
- ・外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染
- ・慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
- ・胆のう炎、胆管炎
- ・腹膜炎
- ・骨盤腹膜炎
- ・子宮旁結合織炎」

しかしながら、我が国においても“重症感染症”、“難治性感染症”の定義が未だ明確にされていないこと、集積症例、特に慢性気道感染症の中には、シプロフロキサシン経口剤や既承認の注射用抗菌剤で十分治療可能であったと考えられる症例も少なからず含まれていたことを勘案して、本剤の適応対象となる症例、ひいては効能・効果を再検討した。すなわち、臨床現場で本剤が必要とされる理由、注射用抗菌剤としての存在意義という観点から、レトロスペクティブではあるが、集積症例のうち、「他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系や第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤が無効の患者で、かつ経口抗菌剤が投与不能の患者」に該当する症例について、その背景因子、本剤の有効性及び安全性を詳細に検討した。

その結果、本剤は敗血症、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、肺炎、胆のう炎、胆管炎、腹膜炎に対して、「他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系や第 3 世代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、かつ経口抗菌剤が投与不能の場合に適用を限定」すれば、新規（ニューキノロン系）の注射用抗菌剤として、その臨床的有用性が高いと判断し得た（ 541～544 頁）ことから、本剤の効能・効果を表イ-4 のように設定し直した。

表イ-4に本剤の申請効能・効果、用法・用量を示す。

表イ-4 シプロフロキサシン注射剤の申請効能・効果、用法・用量

販 売 名	シプロキサシ注 200 mg, シプロキサシ注 300 mg
効 能 ・ 効 果	ブドウ球菌属, 腸球菌, 大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属, 緑膿菌のうち本剤感性菌による下記感染症。 ●敗血症 ●外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染 ●肺炎 ●胆のう炎, 胆管炎 ●腹膜炎
用 法 ・ 用 量	シプロフロキサシンとして, 通常, 成人には 1 回 300 mg を 1 日 2 回 点滴静注する。 点滴静注に際しては, 生理食塩液, ブドウ糖注射液又は補液で希釈して, 1 時間かけて投与する (30分以内の点滴静注は避ける)。

2. 特長及び有用性

本剤はドイツ, アメリカを初め世界 96 カ国で広く臨床使用されているシプロフロキサシン静注用製剤であり, 本邦においては初めてのニューキノロン注射剤である。

(1) 非臨床

- 1) *In vitro* 抗菌力試験において, 幅広い抗菌スペクトルを示し, 特にグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示した (235~247 頁)。
- 2) 全身感染症モデルにおいて, 経口投与と比較して静脈内投与でより高い治療効果 (ED_{50} 値で 1/6 から 1/14) が認められた (260~261 頁)。
- 3) マウス及びラットにおいて, 良好な組織移行を示し, 肺, 肝臓, 腎臓で血漿中より高い薬物濃度が認められた (301~305 頁)。

(2) 臨床

- 1) 本剤の静脈内投与により, 経口剤よりも高い血中薬物濃度が得られた (本概要 326, 327 頁)。また, 静脈内投与でも良好な組織移行性を示した (336~341 頁)。
- 2) 治験担当医師により, 重症感染症あるいは難治性感染症 (感染症重症度は中等症であっても, 基礎疾患・合併症が中等症や重症であったり, 前治療抗菌剤が無効なもの) と判断された症例の治療において, 良好な有効性及び安全性が確認された (405~427, 458~488 頁)。
- 3) 他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系や第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤が無効で, かつ経口抗菌剤が投与不能の感染症患者に対して 80.0% (44/55 例) の

有効率を示し、忍容性も良好であった（ 541～544 頁）。

3. 特許状況

4. 外国における使用状況

平成 12 年 1 月現在、シプロフロキサシン注射剤は 96 カ国で承認されている。

(1) ドイツ及び米国における開発・承認状況

本注射剤の欧米における開発コンセプトは、経口剤による治療が困難な各種感染症患者などに対して、より確実に高い血中濃度が得られる静脈内投与でまず初期治療を行い、その後速やかに経口投与に切り換える、いわゆる sequential therapy を可能にすることであった。そこで、ドイツにおいては注射剤と経口剤との sequential therapy による試験成績に基づき、昭和 62 年 1 月に両剤が同時に、共通の適応症で承認されている。その際の注射剤の承認用法・用量は、1 回 100 mg～200 mg 1 日 2 回投与であった。なお、平成 5 年 2 月には、1 回 400 mg 1 日 2 回投与が通常用法・用量に、重症感染症には 1 回 400 mg 1 日 3 回投与が推奨用量として追加承認されている（表イ-5）。

一方、米国では、経口剤と注射剤の臨床評価は別々に行うべきという FDA の方針に基づき、昭和 62 年 10 月に経口剤のみが各種感染症を対象に承認された。次いで、中等症から重症の各種感染症に対する本注射剤 1 回 200 mg～300 mg 1 日 2 回投与時の臨床試験成績、経口剤 1 回 500 mg 1 日 2 回投与と本注射剤 1 回 400 mg 1 日 2 回投与との生物学的同等性、並びに経口剤 1 回 750 mg 1 日 2 回投与と同程度の C_{max} を示す本注射剤 1 回 400 mg 1 日 2 回投与での安全性の検討結果に基づき、経口剤と同じ適応症、すなわち尿路感染症（軽症から重症、複雑性）、下気道感染症（軽症から中等症）、皮膚及び皮膚組織感染症（軽症から中等症）、骨及び関節感染症（軽症から中等症）を適応症として、平成 2 年 12 月に 1 回 400 mg 1 日 2 回投与が承認された。その際、注射剤については、「静脈内注射が患者に有益な投与方法と考えられる場合に適用となる」と効能・効果に付記された。また、その後平成 8 年 10 月に各種重症/複雑性感染症（下気道感染症、皮膚及び皮膚組織感染症、骨及び関節感染症）及び重症院内肺炎に対する 1 回 400 mg 1 日 3 回投与並びに複雑性腹腔内感染症に対する 1 回 400 mg 1 日 2 回投与が、平成 9 年 8 月には発熱性好中球減少患者における経験的治療として 1 回 400 mg 1 日 3 回投与がそれぞれ追加承認されている（表

イ-5)。

(2) ドイツ及び米国における添付文書の概要

シプロフロキサシン注射剤の輸入先国であるドイツと、主要販売国である米国の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の概要を表イ-5に示した。

5. 一般的名称

(1) JAN

平成8年4月9日開催の医薬品名称調査会において表イ-6のとおりに決定され、平成8年6月25日付薬研第24号により通知された。

表イ-6 一般的名称及び化学名 (JAN)

一般的名称	日本名：シプロフロキサシン 英名：ciprofloxacin
化学名	日本名：1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸 英名：1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid

(2) INN

INNを表イ-7に示した。

(Rec. INN List 24, WHO Chronicle, Vol. 38., No. 6 (1984))

表イ-7 国際一般的名称及び化学名 (INN)

一般的名称	英名：ciprofloxacin
化学名	1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

6. 同種同効品

シプロフロキサシン注射剤の第Ⅲ相比較試験の対照薬であるセフトジジムと、抗生物質の注射剤のうち塩酸セフトリアム (セフェム系)、メロペネム三水和物 (カルバネム系)、硫酸ジベカシン (アミノグリコシド系) を選んで、塩酸シプロフロキサシン (錠剤、細粒剤) とともに同種同効品の一覧表として表イ-8に示した。

国名	ドイツ	アメリカ
<p>禁忌 ジワロキサムもしくは他のβ内酰胺系抗菌剤に対し過敏症がある場合には本剤を使用してはならない。</p> <p>ジワロキサムを小児、青年、妊婦もしくは授乳期に処方してはならない。その理由は、これらの患者がグループでの安全性が確立しておらず、動物実験において本剤が関節の軟骨に損傷を引き起こさないと完全に否定できないためである。動物実験では椎間形成（奇形）は認められていない。</p> <p>警告 てんかん患者と過去に中枢神経系障害（例えば痙攣、意識障害、脳脊髄液の減少、脳の構造の変化）もしくは（発熱中）を罹患したことのある患者には、治療の有益性が危険性を超える場合にのみ使用すること。その理由は、これらの患者は、中枢神経系副作用の可能性があり危険にさらされているためである。</p> <p>静脈内への注入は60分以上かけて、緩徐な注入により投与すること。静脈部位の局所反応が、ジワロキサムの静脈内投与で報告されている。これらの反応は、注入時間が30分以内の場合もしくは手の小静脈から投与した場合に頻度が高くなる。</p> <p>副作用 以下の副作用が報告されている。</p> <p>—消化器系— 嘔気、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、鼓腸、食欲不振</p> <p>治療中あるいは治療後に、重症または持続する下痢が起こった場合には、この下痢により救急治療を必要とする重症な腸炎（偽膜性大腸炎）を見過すことがあるため、医師に相談すること。このような場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（例：バンコマイシン250mgを1日4回、経口投与）。嘔吐を阻害する薬剤は禁忌である。</p> <p>—神経系— めまい、頭痛、疲労、激越、振戦 極めて稀に：不眠、本質性高眼圧、発汗、不安定歩行、痙攣、頭蓋内圧上昇、不安状態、悪夢、錯乱、うつ病、幻覚、精神病性反応（自己を危険にさらす挙動に進行することがある）</p> <p>これらの反応が本剤初回投与後に起こることがある。これらの事象が起こった場合には、投与を中止し、医師にすぐ報告すること。</p> <p>—感覚器系— 極めて稀に：味覚・嗅覚異常、視力障害（例：複視、色覚症）、耳鳴、特に高周波での一過性の聴力障害</p> <p>—過敏症— 本剤初回投与後に以下の反応が起こることがある。これらの事象が起こった場合には、本剤の投与を中止し、医師にすぐ報告すること。皮膚反応、例えば発疹、そう瘡、薬物性発熱</p> <p>極めて稀に：点状皮膚出血、出血を伴う水疱形成（出血性水疱）、血管に関連する顆粒形成（血管炎）を伴う小結節（丘疹）</p> <p>結節性紅斑、多形性渗出性紅斑（軽度）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、間質性腎炎、肝炎、極めて稀ではあるが、生命にかかわる肝臓死 アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応（例：顔面、血管、喉頭の浮腫：生命にかかわるショックに至る呼吸困難）が初回投与後に起こることがある。これらの事象が起こった場合には、本剤の投与を中止し、治療を行うこと（例：ショックに対する治療）</p> <p>—循環器系— 極めて稀に：ほてり、偏頭痛、失神</p>	<p>ジワロキサムもしくは他のβ内酰胺系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者には本注注射剤を投与しないこと。</p> <p>警告 小児、青年（18歳未満）、妊婦および授乳期におけるジワロキサムの安全性および有効性は確立されていない。（警戒：「小児への投与」、「妊婦・授乳期の投与」の項参照。）ジワロキサムは未成熟犬で厳格な試験が行われ、これらの犬の負荷関節の組織病理学的検査により、軟骨に永久的障害が認められている。β内酰胺系抗菌剤はまた、様々な種の未成熟動物に対し負荷関節の軟骨の侵食やその他の関節の障害を引き起こす。（「非臨床」の項参照。）</p> <p>痙攣、頭蓋内圧上昇、および中毒性精神病が、ジワロキサムを含むβ内酰胺系抗菌剤で報告されている。ジワロキサムはまた、めまい、錯乱、振戦、幻覚、うつ病、およびまれに自殺願望もしくは自殺を含む中枢神経系（CNS）事象を引き起こすことがある。これらの事象は初回投与後に起こることがある。これらの反応が起きた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を講ずること。他のすべてのβ内酰胺系抗菌剤と同様に、発作を引き起こす。もしくは発作閾値を下げる（例えば；重症の大脳動脈硬化症、てんかん）可能性のある中枢神経系障害があるもしくは疑われる患者、もしくは発作を引き起こす、もしくは発作閾値を下げる（例えば；ある薬物治療、胃機能障害）可能性のある他の危険性がある患者には慎重に投与すること。（警戒：「一般的な注意」、「薬物相互作用」および「副作用」の項参照）</p> <p>重篤ならびに致命的な反応が、ジワロキサムの併用投与を受けている患者で報告されている。同様の重篤な副作用はジワロキサムの投与を受けている患者で報告されているが、ジワロキサムによってこれらの反応が増強される可能性は否定できない。ジワロキサムの併用を受けない場合は、ジワロキサムの血清中濃度を測定し、適切に用量を調節すること。</p> <p>重篤で、ときに致命的な過敏症（アナフィラキシー）反応が、β内酰胺系抗菌剤の投与を受けた患者で、初回投与後に何例か報告されている。この中には、心血管虚脱、意識喪失、刺痛；頭暈浮腫あるいは顔面浮腫、呼吸困難、腫脹、腫脹およびかゆみを伴うものがある。他の副作用としては、通熱性眼炎を伴ったもの、かいた、重篤な肝臓炎反応に起因するもの、β内酰胺系抗菌剤による免疫介在性皮膚炎、静注用抗がん剤、カンタリジン、昇圧剤、および呼吸器管理のような他の薬物療法が必要である。</p> <p>発疹、発熱、好酸球増多（症）、黄疸および肝臓死を特徴とした致命的な過敏症と関連する重篤な過敏反応が、ジワロキサムと他の薬剤と一緒に受けた患者でよく見られる。これらの反応はジワロキサムとの関連性は否定できない。最初に皮膚疹の発現もしくは何らかの過敏反応の徴候が現れたら、ジワロキサムの投与を中止すること。</p> <p>偽膜性大腸炎は、ジワロキサムを含むほとんどすべてのβ内酰胺系抗菌剤で報告されており、重症度は軽症から生命に危険を及ぼす程度まで幅がある。それ故、抗菌剤投与後に下痢を伴う患者では、偽膜性大腸炎を考慮することが重要である。</p> <p>抗菌剤の投与により大腸の正常細菌叢を変えてしまい、知覚的、肉眼的、または顕微鏡的により腸炎が生じることがある。β内酰胺系抗菌剤に関連した大腸炎の一つの主たる原因であることが証明されている。</p> <p>偽膜性大腸炎の診断が確定すると、治療処置を開始すること。偽膜性大腸炎が軽度の場合には、通常投与を中止するだけで効果がある。中等度から重症の場合には、輸液や電解質での管理、カンタリジンの追加、およびジワロキサムによる免疫介在性大腸炎に有効な抗菌剤の投与を考慮に入れること。</p> <p>外科的治療を必要とする、もしくは長期不能状態に陥るような内臓や他の臓器の断裂が、ジワロキサムと他のβ内酰胺系抗菌剤で報告されている。患者が腫の痛み、炎症もしくはは裂傷を経験している場合は、ジワロキサムの投与を中止すること。</p> <p>警戒 一般的注意：ジワロキサム注射剤は、60分以上かけて緩徐に点滴注入すること。 点滴部位の局所反応はジワロキサムの静脈内投与で報告されている。これらの反応は30分以内の点滴もしくは手の小静脈から投与した場合に、頻繁に起こる。（「副作用」の項参照。）</p> <p>ジワロキサムを含むβ内酰胺系抗菌剤で、神経過敏、発熱、不眠、不安、悪夢もしくは偽膜性大腸炎を含む中枢神経系（CNS）事象を引き起こすことがある。（「警告」、「患者への一般的な注意」および「薬物相互作用」の項参照。）</p> <p>ヒト視覚者の尿においては稀に、実験用動物の尿では頻りにジワロキサムの結晶が認められており、通常増加性である。（「非臨床」の項参照。）ヒト尿は通常無菌性であるため、ヒトで結晶尿は極めてまれにしか報告されていない。ジワロキサムの投与を受けている患者は尿を塩基性にしないようにすること。高濃度尿を予防するため患者に十分な水分補給をすること。</p>	

表イ-5 主要国における添付文書の概要 つづき3

国名	ドイツ	アメリカ
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>一その他の副作用一 関節痛、関節腫脹 極めて稀に：全身脱力感、筋肉痛、腰痛、眩暈、光線過敏症、一過性の腎不全を含む一過性の腎機能低下。 一本剤投与中にアキレス腱炎が報告されている。腫瘍型や腫の一部断型がグルココルチコイドを本剤投与以前から投与されている特に高齢者で報告されている。そのため、アキレス腱炎（例：有痛性腫脹）の症状がある場合には、本剤の投与を中止し医師の診察を受けること 一本剤の長期投与あるいは反復投与は、耐性菌や酵母様真菌などの重症感染を引き起こすことがある一 一血液および血液成分への影響一 好酸球増多、白血球減少、顆粒球減少、貧血、血小板減少 極めて稀に：白血球増多、血小板増多、溶血性貧血、プロトロンビン値の変動。 一臨床検査パラメーター/尿沈渣への影響一 特に肝障害の既往歴のある患者では、トランリアミノアミナーゼ、アルカリフォスファターゼの一過性の増加、胆汗うっ滞性黄疸が起ることがある。また、尿蛋白、血清中クレアチニンあるいはビリルビンの一過性の増加や、個別の症例で高血糖、結晶尿や血尿が起ることがある。 一局所反応一 精液炎 注射部位の局所反応が、本剤の精液内投与で報告されている。これらの反応は注入時間が90分以内でより起こりやすいため、これは局所皮膚反応として現れるが、投与を中止すると速やかに消失する。局所反応の再発あるいは増悪は避けられ、引き継ぎ投与することができる。 一その他一 本剤を処方通り正確に服用しても、自動車の運転や機械を操作する能力を著しく低下させることがある。これは特にアルコールと併用した場合に適用される。 相互作用 ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与は、血清中のナロキシド濃度の望ましくない増加を引き起こす。これによりナロキシド誘発性の副作用を引き起こすことがある。そのため、この製剤の併用投与が避けられない場合は、血清中のナロキシド濃度を測定し、ナロキシドの用量を適切に減量すること。 動物実験では、極めて高用量のナロキシド製剤（ジブプロフェン10mg/kg）とある種の非ステロイド性抗炎症剤（但し、アセチルサリチル酸ではない）の併用により痙攣を引き起こすことがある。 血清中のナロキシド濃度の一時的な上昇が、ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与した場合に観察されている。そのため、これらの患者では血清中のナロキシド濃度を適宜（週2回）モニタリングすることが必要である。 ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与により、ナロキシドの作用を増強することがある。 ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与によりナロキシドの作用を増強することがある（低血糖）。 アムロジドはジブプロフェンの腎の分泌を阻害する。アムロジドとジブプロフェンとの併用投与により、ジブプロフェンの血清中濃度を上昇させる。 過量投与 急性で過度の経口過量投与を行った場合、可逆的腎毒性が何例かで報告されている。そのため、個別の緊急処置に加えて、腎機能の測定とジブプロフェンの摂取を阻害するMgもしくはCa含有制酸剤を投与することが推奨される。血液透析もしくは腹膜透析では、ごく少量のジブプロフェン (<10%) しか除去できない。</p>	<p>腎機能障害のある患者には投与量の変更が必要である。（「用法・用量」の項参照） 悪化した日焼けのように現れる中等度から重度の光毒性が、本剤の光毒性が、直射日光に曝露した患者において観察されている。過度の日光は避けること。 すべての作用の強い薬剤と同様に、長期治療の場合には、腎、肝、造血機能の定期的検査を行うことが望ましい。 患者への一般的な注意：患者は、ジブプロフェンの一回の投与でさえ過敏反応を引き起こすかも知れないこと。皮膚もしくは他のアレルギー反応が現れた場合、投与を中止することを報告されること。 ジブプロフェンは、めまいやふらつきを起すかも知れない；それ故、患者は、自動車もしくは機械を運転する前、もしくは精神的注意や協調を必要とする活動に従事する前に、この薬剤にどのように反応するのを知ること。 患者は、ジブプロフェンがナロキシドやナロキシドの効果を増大させるかも知れないことを報告されること。ジブプロフェンを投与中にナロキシドを含む製品を服用した場合、ナロキシドが蓄積する可能性がある。 患者は、腫の痛み、炎症もしくは新裂を経験した場合、投与を中止し、安静にし、医師に連絡するよう忠告を受けること。 患者は、ジブプロフェンを含む非ステロイド性抗炎症剤の投与による痙攣が報告されていることについて、忠告を受けること。そして、痙攣の既往がある場合、医師に対して投与前に知らせること。 薬物相互作用：他の非ステロイド性抗炎症剤と同様に、ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与によりナロキシドの血清中濃度を上昇させ、排せ半減期を延長することがある。このことはナロキシドに関連した副作用の危険性を増大させることがある。（「警告」を参照）やむをえずナロキシドと併用投与する場合は、ナロキシドの血清中濃度を測定し、適切な用量に調節すること。 ジブプロフェンを含む非ステロイド性抗炎症剤には、ナロキシドの代謝を阻害することがわかっているものがある。これによりナロキシドの作用を減少させ、血中半減期を延長させることがある。 ジブプロフェンを含む非ステロイド性抗炎症剤には、ナロキシドとの併用投与を受けている患者において、一時的な血清ナロキシドの上昇を伴うものがある。 ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与を受けている患者において、ナロキシドの血清中濃度が低下（増加および減少）することが報告されている。 ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与を受けている患者において、ナロキシドの血清中濃度が低下（増加および減少）することが報告されている。 ジブプロフェンとナロキシドとの併用投与を受けている患者の中には、重度の低血糖を起したものがある。致命的なものも報告されている。 ナロキシド製剤は経口抗凝固剤ワファリンやその誘導体の作用を増強することが報告されている。これらの製品を併用投与する場合には、アムロジドとナロキシドの間隔を少なくとも2時間以上空けること。 アムロジドはジブプロフェンの尿細管分泌を阻害し、血清中のジブプロフェン濃度を増加させる。もし患者が両方の薬剤の併用投与を受けておれば、このことを考慮すること。 他の広域β受容体拮抗剤と同様に、ジブプロフェンの長期投与により、非受容体拮抗剤の異常増強を引き起こすことがある。患者の状態および細心の感受性試験を繰り返し評価することが必要である。治療中に重症化が起った場合は、適切な処置を施すこと。 妊婦への投与：妊婦において適切で十分管理された試験は実施されていない。妊娠中にジブプロフェン投与を受ける場合は、有益性が胎児への危険性を上回る場合のみ認められる。（「警告」を参照） 授乳中の投与：ジブプロフェンは母乳中へ移行する。ジブプロフェンの投与を受けた母乳から授乳した幼児での重篤な副作用の可能性はあることから、母乳への薬剤の重要性を考慮に入れて、授乳を中止するか薬剤投与を中止するか決断すること。 小児への投与：小児および青年（18歳未満）に対する安全性と有効性は確立していない。ジブプロフェンは幼若動物に関節症を引き起こす。（「警告」を参照）</p>

表イ-5 主要国における添付文書の概要 つづき 4

国名	ドイツ	アメリカ
<p>国名</p>	<p>注射部位の局所反応は、アロプリムの静脈内投与で報告されている。これらの反応は注入時間が30分以内でより起こりやすい。これらは局所皮膚反応として現れるが、投与を中止すると速やかに消失する。局所反応の再発あるいは増強がなければ、引き續き投与することができる。</p> <p>薬剤との関連性・投与経路にかかわらず、本剤投与により以下の事象が1%以下の頻度で報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> — 心血管系— — 心臓虚脱、心臓停止、心筋梗塞、不整脈、頻脈、心悸亢進、脳血栓症、失神、心雑音、高血圧、低血圧、狭心症 — 中枢神経系— — 痙攣発作、痙攣症、中毒性精神病、うつ病、嚔下障害、恐怖症、癡人症、器質反応、放心、運動失調、錯乱、幻覚、めまい、ふらつき、異常感覚、不安、振戦、不眠、悪夢、脱力感、嗜眠状態、刺激性、倦怠感、嗜眠 — 消化管系— — イレウス、黄疽、消化管出血、カウリツカ・デラツカによる下痢、偽腸性大腸炎、腸炎、肝臓形、腸管穿孔、消化不良、心窩部痛 — あるいは腹痛、嘔吐、便秘、口腔内潰瘍形成、口腔カンジダ症、口腔乾燥、食欲不振、嚔下障害、膵臓放屁 — 注射局所反応— — 血栓性静脈炎、灼熱感、疼痛、そう痒、異常感覚、紅斑、腫脹 — 筋骨格系— — 関節痛、頸痛、上肢痛、背部痛、肩甲骨痛、頸部硬直、頸部痛および胸痛、疼痛、痛風の増悪 — 腎/泌尿器系— — 腎不全、間質性腎炎、出血性膀胱炎、腎結石、頻尿、アシドーシス、尿道出血、多尿、尿閉、女性型乳房、カンジダ尿症、膀胱炎、結晶尿、円柱尿、血尿および蛋白尿も報告されている。 — 呼吸器系— — 呼吸停止、肺塞栓症、呼吸困難、肺水腫、息苦しい、胸水、咳血、鼻出血、しゃっくり — 皮膚/過敏症— — アナフィラキシー反応、多形紅斑/皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、剥離性皮膚炎、中毒性表皮剥脱、血管炎、血管浮腫、唇、顔面、頸部、結膜、手、下肢の浮腫、紫斑、発熱、ざむけ、潮紅 (フラッシュング)、そう痒、蕁麻疹、皮膚カンジダ症、小水疱、発汗増加、色素沈着過度、結節性紅斑、光線過敏症 (「警告」を参照) — 感覚器系— — 視力低下、霧視感、視力障害 (眼のちらつき (光ってまぶしく見える)、色覚の変化、羞明、視程)、眼痛、無嗅覚、難聴、耳鳴、眼球振盪、味覚異常 <p>無顆粒球症、プロトロンビン時間の延長、重症筋無力症増悪の可能性が報告されている。</p> <p>これら事象の多くは、重症度が軽症〜中等症のものであり、薬剤投与中断後すぐに症状は落ち着き、治療の必要もない。多くの例で、嘔気、嘔吐、振戦、刺激性、心悸亢進が、本剤との相互作用としてデオフィリン血清中濃度が増加したことによると、研究者に判定されている。</p> <p>本剤 (静注および静注後の経口治療) と注射用 β-ラクタム剤との無作為二重盲検臨床試験において、CNS系の副作用プロファイルは同じであった。</p> <p>市販後調査</p> <p>薬剤との関連性にかかわらず、本剤を含んだキノロン系薬剤で世界的に報告されている副作用は、以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> — 全身— — 血清アミドグロブリン値の変化 — 心血管系— — 起立性低血圧、血管炎 — 中枢神経系— — 激越、痙攣、ミオクロヌス、中毒性精神病 — 血液/リンパ系— — 溶血性貧血、メトヘモグロビン血症 — 代謝/栄養系— — 血清トリグリセライド、コレステロール、血糖、血清カリウムの上昇 — 筋骨格系— — 筋痛、腱炎/腱断裂、 — 腎/泌尿器系— — 膀胱カンジダ症 <p>(「警告」を参照)</p>	<p>注射部位の局所反応は、アロプリムの静脈内投与で報告されている。これらの反応は注入時間が30分以内でより起こりやすい。これらは局所皮膚反応として現れるが、投与を中止すると速やかに消失する。局所反応の再発あるいは増強がなければ、引き續き投与することができる。</p> <p>薬剤との関連性・投与経路にかかわらず、本剤投与により以下の事象が1%以下の頻度で報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> — 心血管系— — 心臓虚脱、心臓停止、心筋梗塞、不整脈、頻脈、心悸亢進、脳血栓症、失神、心雑音、高血圧、低血圧、狭心症 — 中枢神経系— — 痙攣発作、痙攣症、中毒性精神病、うつ病、嚔下障害、恐怖症、癡人症、器質反応、放心、運動失調、錯乱、幻覚、めまい、ふらつき、異常感覚、不安、振戦、不眠、悪夢、脱力感、嗜眠状態、刺激性、倦怠感、嗜眠 — 消化管系— — イレウス、黄疽、消化管出血、カウリツカ・デラツカによる下痢、偽腸性大腸炎、腸炎、肝臓形、腸管穿孔、消化不良、心窩部痛 — あるいは腹痛、嘔吐、便秘、口腔内潰瘍形成、口腔カンジダ症、口腔乾燥、食欲不振、嚔下障害、膵臓放屁 — 注射局所反応— — 血栓性静脈炎、灼熱感、疼痛、そう痒、異常感覚、紅斑、腫脹 — 筋骨格系— — 関節痛、頸痛、上肢痛、背部痛、肩甲骨痛、頸部硬直、頸部痛および胸痛、疼痛、痛風の増悪 — 腎/泌尿器系— — 腎不全、間質性腎炎、出血性膀胱炎、腎結石、頻尿、アシドーシス、尿道出血、多尿、尿閉、女性型乳房、カンジダ尿症、膀胱炎、結晶尿、円柱尿、血尿および蛋白尿も報告されている。 — 呼吸器系— — 呼吸停止、肺塞栓症、呼吸困難、肺水腫、息苦しい、胸水、咳血、鼻出血、しゃっくり — 皮膚/過敏症— — アナフィラキシー反応、多形紅斑/皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、剥離性皮膚炎、中毒性表皮剥脱、血管炎、血管浮腫、唇、顔面、頸部、結膜、手、下肢の浮腫、紫斑、発熱、ざむけ、潮紅 (フラッシュング)、そう痒、蕁麻疹、皮膚カンジダ症、小水疱、発汗増加、色素沈着過度、結節性紅斑、光線過敏症 (「警告」を参照) — 感覚器系— — 視力低下、霧視感、視力障害 (眼のちらつき (光ってまぶしく見える)、色覚の変化、羞明、視程)、眼痛、無嗅覚、難聴、耳鳴、眼球振盪、味覚異常 <p>無顆粒球症、プロトロンビン時間の延長、重症筋無力症増悪の可能性が報告されている。</p> <p>これら事象の多くは、重症度が軽症〜中等症のものであり、薬剤投与中断後すぐに症状は落ち着き、治療の必要もない。多くの例で、嘔気、嘔吐、振戦、刺激性、心悸亢進が、本剤との相互作用としてデオフィリン血清中濃度が増加したことによると、研究者に判定されている。</p> <p>本剤 (静注および静注後の経口治療) と注射用 β-ラクタム剤との無作為二重盲検臨床試験において、CNS系の副作用プロファイルは同じであった。</p> <p>市販後調査</p> <p>薬剤との関連性にかかわらず、本剤を含んだキノロン系薬剤で世界的に報告されている副作用は、以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> — 全身— — 血清アミドグロブリン値の変化 — 心血管系— — 起立性低血圧、血管炎 — 中枢神経系— — 激越、痙攣、ミオクロヌス、中毒性精神病 — 血液/リンパ系— — 溶血性貧血、メトヘモグロビン血症 — 代謝/栄養系— — 血清トリグリセライド、コレステロール、血糖、血清カリウムの上昇 — 筋骨格系— — 筋痛、腱炎/腱断裂、 — 腎/泌尿器系— — 膀胱カンジダ症 <p>(「警告」を参照)</p>

表イ-5 主要国における添付文書の概要 つづき5

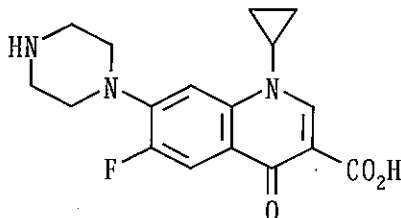
国名	ドイツ	アメリカ
<p>使用上の注意 (つづき)</p>		<p>臨床検査異常変動 静注用シプロフロキサシン治療によりしばしば報告されている臨床検査パラメータの変動は、薬剤との関連性にかかわらず、以下のようになる。 肝臓—AST (SGOT), ALT (SGPT), ALP, LDHおよび血清中ビリルビンの上昇。 血液—好酸球および血小板数の上昇と血小板数の減少、ヘモグロビンおよび/またはヘマトクリットの減少。 腎臓—血清クレアチニン, BUN, 尿酸の上昇。 その他—血清クレアチニンホスホキナーゼ, 血清中チオフィリン (チオフィリンの併用投与を受けている患者), 血腫及びトリグリセライドの上昇。 その他まれに起こるものとして白血球数減少, 異型リンパ球数上昇, 未成熟白血球上昇, 血清中Ca上昇, γ-GTP上昇, RIN減少, 尿酸減少, 血清中総蛋白減少, 血清中アルブミン減少, 血清中K減少, 血清中K上昇, 血清中コレステロール上昇。 その他アブミキサシの治療中にめったに起こらないものとして血清中アミラーゼ上昇, 血腫低下, 再生不能性貧血, 白血球増加, 沈降係数上昇, 血清中フェニトインの変動, プロトロンビン時間減少, 溶血性貧血および出血体質。 過量投与 急性の過量投与の場合には、患者を注意深く観察し、支持療法を行うこと、十分を水分補給を維持しなければならぬ、血液透析もしくは腹膜透析では、ごく少量のアブミキサシ (<10%) しか除去できない。 マウス、ラット、ウサギ、およびイヌでは、強直性/間代性の痙攣を含む重大な毒性が 125~300mg/kg のアブミキサシの静脈内注射によって観察されている。</p>

表イ-8 同種同効品の一覧表

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

1. 有効成分の物理的・化学的性質

化学構造式



- 化学名 : 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid (JAN)
- 分子式 : C₁₇H₁₈F N₃O₃
- 分子量 : 331.35
- 一般名 : シプロフロキサシン (JAN), ciprofloxacin (JAN, INN)
- 性状 : 微黄白色～淡黄白色の結晶性の粉末

2. 製剤の組成及び性状

1 バイアル中にシプロフロキサシンを 200 mg 又は 300 mg 含む製剤であり、これらは同処方容量の違いの製剤(容量 100 mL 及び 150 mL)である。本剤は、無色～微黄色の澄明な液であり、光によって徐々に着色する。

最終包装形態は、「無色透明ガラスバイアル+組箱」である。

ハ. 安定性

200 mg 製剤について試験した結果、温度に対して安定であり、光に対してはやや不安定であった。また、最終包装形態中、長期保存試験条件下(室温)において 36 カ月間安定であることが確認された。更に、加速試験条件下(40℃ 75%RH)で 6 カ月間安定であった。

300 mg 製剤については、最終包装形態中、加速試験条件下において 6 カ月間安定であり、200 mg 製剤と同等の安定性を有すると考えられる。

以上より、両製剤はいずれも 3 年間の有効期間が設定されている。

二. 急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性, 催奇形性, その他の毒性に関する資料

総括

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目	動物種等	投与(処置)投与期間	投与量又は処置濃度 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	実施施設	
急性毒性	マウス	静脈内	200~315	LD ₅₀ 252~255		
			250~630			293 (267.3) 注1
	125~250		167~173			
	80~200		147 (132.3) 注1			
	イヌ		125~500	概略 の致 死量		約250 (225) 注1
	サル		50~450			200~450 (180~405) 注1
亜急性・慢性毒性	ラット	腹腔内 4週間	5, 20, 80	無 毒 性 量	20 (18) 注1	
	サル	静脈内 4週間	3, 10, 30		10 (9) 注1	
		静脈内(点滴) 4週間	20mg/kg/60min. 1日1回及び2回		評価せず TK試験	
		静脈内 13週間	2, 6, 18		6	
	ラット	腹腔内 26週間	5, 10, 20, 40		10	
		腹腔内 14日間	5, 10, 20, 40		TK試験	
	サル	静脈内 26週間	5, 10, 20		10 TK試験	
	生殖に及ぼす影響	Seg. I	ラット		皮下	無 毒 性 量
3, 10						
3, 10, 30				TK試験		
Seg. II		ラット	静脈内	3, 10, 30	30以上 (27以上) 注1	
		ウサギ		2, 5, 7, 20	20以上	
		サル	静脈内	5, 25	5	
経口	10, 50, 100		100以上 (90以上) 注1			
Seg. III	ラット	皮下	3, 10, 30	30以上 (27以上) 注1		
依存性	実施せず					

表二-1 毒性試験一覧表 (つづき)

試験項目	動物種等	投与 (処置) 投与, 期間	投与量又は処置 濃度 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	実施施設
抗原性	モルモット	腹腔内・皮下 (+FCA) 4週間	10, 50 週2回, 計8回	ASA, PHA, PCA: 陰性	
		腹腔内 (+Alum) 4週間	50 週1回, 計4回		
		腹腔内 3週間	10, 30	ASA, PHA, PCA: 陰性	
		皮下 (+FCA) 6週間	4mg/匹		
	マウス	腹腔内 3週間	10, 30	PCA: 陰性	
		腹腔内 (+Alum) 6週間	0.25mg/匹		
	ヒトO型血液	<i>in vitro</i>	40~0.625mg/ml	直接クームス 試験: 陰性	
遺伝毒性	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	~0.4 µg/plate	陰性 陰性
		ネズミチフス菌	直接法 代謝活性化法	~4 µg/plate	陰性 陰性
	遺伝子突然変異試験 (tk)	マウスリンパ種 L5178Y 細胞	直接法 代謝活性化法	~350 µg/ml ~200 µg/ml	陽性 陽性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT)	チャイニーズハムスター V79 細胞	直接法 代謝活性化法	~700 µg/ml	陰性 陰性
	小核試験	マウス	経口, 単回	~4000	陰性
				3784	TK 試験
	染色体異常試験 (<i>in vivo</i>)	チャイニーズハムスター	皮下, 単回	400	陰性
	優性致死試験	マウス	経口, 単回	4000	陰性
	DNA 修復試験 (Pol A)	大腸菌	直接法 代謝活性化法	~1000 µg/ml	陰性 陰性
	不定期 DNA 合成試験 (<i>in vitro</i>)	ラット 肝初代培養細胞	直接法	~500 µg/ml	陽性
不定期 DNA 合成試験 (<i>in vivo</i>)	ラット	皮下, 単回	30, 190	陰性	
形質転換試験	シリアンハムスター 胚細胞	直接法 代謝活性化法	~50 µg/ml	陰性	
			~200 µg/ml	陰性	
がん原性	マウス	経口 (混餌) 21ヶ月	660, 2000, 5000 ppm	陰性	
	ラット	経口 (混餌) 24ヶ月	100, 500, 5000 ppm	陰性	
局所刺激性	ウサギ	筋肉内, 単回	0.5, 2.0mg/ml/匹	0.5mg/ml < Saline	
	サル	静脈内 (点滴) 4週間	20mg/kg/60min. 1日2回	40	
関節毒性	ラット (幼若)	経口 10日間	100, 250, 500	250 (225) 注1	
	イヌ (幼若)	経口 4週間	30, 70, 100	30以下 (27以下) 注1	

表二-1 毒性試験一覧表 (つづき)

試験項目		動物種等	投与(処置) 投与, 期間	投与量又は処置 濃度 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	実施施設		
眼毒性		サル	静脈内 26週間	5, 10, 20	水晶体：異常なし			
		ネコ	静脈内 2週間	40	ERG, VEP： 異常なし			
腎毒性		ウサギ	静脈内 10日間	10, 30	無毒性量 10 (9) 注1			
		ラット	腹腔内 4週間	5, 20, 80	20 (18) 注1			
		サル	静脈内 4週間	3, 10, 30	10 (9) 注1			
			静脈内(点滴) 4週間	20mg/kg/60min. 1日1~2回	40以上			
			静脈内 13週間	2, 6, 18	6			
		ラット	腹腔内 26週間	5, 10, 20, 40	無毒性量 10			
		サル	静脈内 26週間	5, 10, 20	10			
光毒性		マウス	静脈内 単回	30, 100	無毒性量 100以上 (90以上) 注1			
光 遺 伝 毒 性	DNA酸化損傷試験	ウシ胸腺 DNA	直接法	~400 μM	陽性			
	DNA一本鎖切断試験	プラスミドpRR32	直接法	5 μM	陽性			
急性 毒 性 試 験	副 生 成 物	BAY p 1346	マウス	静脈内	LD ₅₀ 値	212~298		
			ラット			40~250		約63~80
		BAY p 3278	マウス			250		250以上
			ラット			80~250		156~約192
	BAY t 8924	マウス	160~250			250以上		
		ラット	100~315			約177~約246		
	代 謝 物	BAY q 3542	マウス			200		200以上
			ラット			160, 200		200以上
		BAY s 9435	マウス			250, 400		400以上
			ラット			125~400		336~400以上
	分 代 解 物	BAY r 3964	マウス			125~250		約164~166
			ラット			16~250		35~78

注1：シプロフロキサシン換算量

シプロフロキサシンは経口剤と注射剤の両製剤の開発を意図して非臨床試験が開始された。経口剤は塩酸シプロフロキサシンを注射剤はシプロフロキサシンを主成分としているが、本薬の毒性試験が開始された昭和56年当時は塩酸シプロフロキサシンを用いて経口投与試験と静脈内投与試験が並行して行われた。その後に実施された毒性試験の一部にも塩酸シプロフロキサシンが用いられており、本注射剤の毒性に関する資料にはシプロフロキサシンと塩酸シプロフロキサシンのそれぞれを使用した成績が含まれている。一方、シプロフロキサシン及び塩酸シプロフロキサシンをラットあるいはマウスに静脈内投与、またはラットに皮下投与あるいは腹腔内投与した際、ほぼ同一の体内動態であることが示され、塩の影響はみられていない（293～297頁、表へ-7, 8, 10, 11）。したがって、今回、シプロフロキサシンの静注用製剤の承認申請にあたって、経口剤の主成分である塩酸シプロフロキサシンを使用した毒性試験も添付資料に用いているが、シプロフロキサシンの毒性学的評価上、特に問題ないと判断した（詳細は225～228頁参照）。

急性毒性

静脈内投与後のマウスにおけるLD₅₀値は雄で252mg/kg、雌で255mg/kg、ラットにおけるLD₅₀値は雄で167mg/kg、雌で173mg/kgであった。サル及びビヌにおける概略の致死量はそれぞれ200～450及び約250mg/kgであった。

亜急性・慢性毒性

ラット4週間腹腔内投与試験では、80mg/kg/日群で網状赤血球数の増加、尿細管腎症が観察され、無毒性量は20mg/kg/日であった。

サル4週間静脈内投与試験では、30mg/kg/日群で血中尿素及びクレアチニンの上昇を伴う尿細管変化が認められ、無毒性量は10mg/kg/日であった。

サル4週間点滴静脈内投与試験では、20mg/kg/日群及び40mg/kg/日群（20mg/kg 1日1あるいは2回）でヘモグロビンの減少傾向及びシプロフロキサシン由来の結晶による尿細管の極めて軽度な炎症性変化が観察されたが、それ以外に何ら投薬に起因する変化はみられなかった。

サル13週間静脈内投与試験では、18mg/kg/日群で軽度な遠位尿細管変化、投与部位における静脈周囲炎の亢進が観察され、無毒性量は6mg/kg/日であった。

ラット26週間腹腔内投与試験では、5mg/kg/日以上投与群で抗菌薬共通の変化である盲腸重量の増加がみられ、20mg/kg/日以上投与群で腎尿細管上皮の再生が観察された。40mg/kg/日群では貧血傾向、脾臓、肝臓及び副腎重量の増加、前立腺重量の減少、腎尿細管上皮の変性が認められ、無毒性量は10mg/kg/日であった（局所刺激に起因する反応を除いた）。

サル26週間静脈内投与試験では、20mg/kg/日群で間質性腎炎を伴う尿細管腎症がみられ、無毒性量は10mg/kg/日であった。

生殖に及ぼす影響

ラット妊娠前及び妊娠初期皮下投与試験では、10mg/kg/日で親動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた。親動物並びに胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも3mg/kg/日であると判断した。

ラット器官形成期静脈内投与試験では、最高用量の30mg/kg/日投与でも母動物の一般状態及び生

殖機能（妊娠の維持，分娩，哺育）に影響は認められず，胚・胎児に対する発生毒性並びに出生児の成長・発達及び生殖機能に対して影響は認められなかった。母動物，胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 30mg/kg/日以上と判断した。

ウサギ器官形成期静脈内投与試験では，最高用量の 20mg/kg/日投与でも母動物の一般状態及び妊娠維持並びに胚・胎児の発生に対する影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 20mg/kg/日以上と判断した。

サル器官形成期静脈内投与試験では，母動物において 25mg/kg/日で一般状態の悪化及び軽度の体重増加抑制が認められた。また，胎児において 25mg/kg/日で体重及び脳重量の軽度低値が 2 例に，頭頂部から尾根部までの長さ及び大腿長あるいはいずれか一方の軽度の減少が 3 例に認められた。母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも 5mg/kg/日と判断した。サル器官形成期経口投与試験では，最高用量の 100mg/kg/日でも母動物及び胎児に対する影響は認められなかった。母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも 100mg/kg/日以上と判断した。

ラット周産期及び授乳期皮下投与試験では，最高用量の 30mg/kg/日投与でも母動物の一般状態及び生殖機能（妊娠の維持，分娩，哺育）に影響は認められず，出生児の成長・発達及び生殖機能にも影響は認められなかった。母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 30mg/kg/日以上と判断した。

依存性

ラット及びサルを用いた静脈内投与亜急性及び慢性毒性試験において，依存性を示す所見は認められず，また外国における永年の臨床使用においても依存性を示唆する報告は認められていないことから，依存性試験は実施しなかった。

抗原性

モルモット抗原性試験において抗原性は認められなかった。マウス-ラットを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー反応においてシプロフロキサシン-OVA 感作，シプロフロキサシン誘発群の 3 例中 1 例でのみ弱い陽性反応が認められた。直接クームス試験において，陽性反応は認められなかった。

遺伝毒性

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として，細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（HGPRT 試験及び tk 試験）を実施した。染色体異常誘発性を指標とする試験として，マウスを用いる小核試験，染色体異常試験（*in vitro* 及び *in vivo* 試験），マウスを用いる優性致死試験を実施した。DNA 損傷性を指標とする試験として，不定期 DNA 合成試験（*in vitro* 及び *in vivo* 試験），細菌を用いた DNA 修復試験を実施した。その他の遺伝毒性試験として，*in vitro* 形質転換試験を実施した。

これらの試験の内，tk 試験及び *in vitro* での染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験でのみ陽性であったが，全ての *in vivo* 試験を含め他の試験では陰性結果が得られた。したがって，生体内において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性

マウス及びラットがん原性（混餌投与）試験において，がん原性は認められなかった。

局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉内投与）において、軽度な組織障害性が観察されたが、サルを用いた4週間反復点滴静脈内投与試験では、投与部位における局所刺激性は認められなかった。

関節毒性

幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた反復経口投与試験において、関節への影響が認められた。成熟動物を用いた反復静脈内投与試験においては、いずれの試験でも関節毒性は認められなかった。

眼毒性

反復静脈内投与試験においては、いずれの試験でも眼毒性を示唆する所見は認められなかった。また、ネコを用いた2週間静脈内投与試験において、ERG（網膜電位図）及びVEP（視覚誘発脳波）に関して異常は認められなかった。

腎毒性

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与試験において、それぞれ最高用量群〔ラット（4週間：80mg/kg/日，26週間：40mg/kg/日），サル（4週間：30mg/kg/日，13週間：18mg/kg/日，26週間：20mg/kg/日，4週間/点滴静脈内投与：18mg/kg）〕で、尿細管腔中でシプロフロキサシンが再結晶化したことに起因すると考えられる尿細管変化が認められた。

また、ウサギを用いた反復静脈内投与試験において、30mg/kg/日群で正常ウサギに尿細管拡張が、腎障害ウサギに病理組織学的所見の悪化がみられ、無毒性量は10mg/kg/日であった。

光毒性

マウス静脈内投与後UVAを照射したが、光毒性は100mg/kg/日においても認められなかった。

光遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験，チャイニーズハムスターV79細胞を用いる染色体異常試験，コムットアッセイ（マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスターV79細胞），DNA酸化損傷試験及びDNA一本鎖切断試験において，類薬（ノルフロキサシン，ロメフロキサシン，フレロキサシン）と比較して弱いか同程度の光遺伝毒性を示すことが報告されている。

光がん原性

ヘアレスマウスを用いた光がん原性試験において，類薬（ロメフロキサシン，フレロキサシン）と比較して腫瘍発現時期は遅いものの，光がん原性を示すことが報告されている。しかし，臨床投与期間が短期であることを考慮すると臨床使用での危険性は非常に低いと考えられる。

光感作性

モルモットを用いた光感作性試験において，類薬（オフロキサシン，エノキサシン，ロメフロキサシン，フレロキサシン，スパフロキサシン）と同様に軽度の光感作性を示すことが報告されている。

類縁物質及び分解物の急性毒性

マウス及びラットを用いたシプロフロキサシンの副生成物（ ）

及び代謝物（ M3, M2, M1 ）の静脈内投与試験において、副生成物 及び M1 でシプロフロキサシンと比べ、ラットにおける LD₅₀ 値が若干低下したが、認められた症状はシプロフロキサシン投与時と同様なものであった。

以上のことから、いずれの毒性所見も臨床用量（300mg/1h, 点滴静脈内投与, 1日2回）では危惧すべきものではないと判断した。毒性試験の一覧を表二-1 に示す。

1. 急性毒性

(1) マウス急性毒性試験

シプロフロキサシンをマウスに静脈内投与した時のLD₅₀値は雄で252, 雌で255mg/kgであり, 投与後の一般状態では自発運動低下, 眼瞼下垂, 呼吸粗大, 腹臥位及び強直性間代性痙攣が認められた。剖検では死亡例に肺の橙色化がみられたが, 生存例には何ら変化は認められなかった(表ニ-2)。

なお, 塩酸シプロフロキサシンを用いた試験()についても, 同様の成績が得られた。

表ニ-2 マウス急性毒性試験成績

動物種 (系統, 体重)	被験薬	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
						LD ₅₀ 値	特記所見
マウス (CFW1, 16~24g)	シプロフロ キサシン	静脈内 ¹⁾ 投与	200~315	♂	5	252mg/kg	[一般状態] 眼瞼下垂, 呼吸粗大, 自 発運動低下, 腹臥位, 強 直性間代性痙攣
			224~315	♀	5	255mg/kg	死亡: 主に1分以内 [剖 検] 死亡例: 肺の橙色化 生存例: 特記所見なし
マウス (CF1/W68, 16~28g)	塩酸 シプロフロ キサシン	静脈内 ²⁾ 投与	250~630 (225~567) ³⁾	♂	10	297mg/kg (267.3mg/kg) ³⁾	[一般状態] 眼瞼下垂, 呼吸粗大, 自 発運動低下, 腹臥位, 横 臥位, 強直性間代性痙攣, 間代性痙攣, 呼吸困難(死 亡時)
			250~400 (225~360) ³⁾	♀	10	291mg/kg (261.9mg/kg) ³⁾	死亡: 主に1分以内

- 1) 5%溶液(静脈内投与用製剤)を注射用蒸留水で希釈し, 10ml/kgの容量で投与
- 2) 経口剤を注射用蒸留水で希釈し, 10ml/kgの容量で投与
- 3) シプロフロキサシン換算量

(2) ラット急性毒性試験

シプロフロキサシンをラットに静脈内投与した時のLD₅₀値は雄で167、雌で173mg/kgであり、投与後の一般状態では自発運動低下、眼瞼下垂、呼吸粗大、腹臥位、横臥位及び強直性間代性痙攣が認められた。剖検では死亡例に肺の橙色化、肺表面の赤色斑点、腹腔内血管の充血がみられたが、生存例には何ら変化は認められなかった(表ニ-3)。

なお、塩酸シプロフロキサシンを用いた試験()についても、同様の成績が得られた。

表ニ-3 ラット急性毒性試験成績

動物種 (系統, 体重)	被験薬	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
						LD ₅₀ 値	特記所見
ラット (Wistar, 160~240g)	シプロフロ キサシン	静脈内 ¹⁾ 投与	125~250	♂	5	167mg/kg	[一般状態] 眼瞼下垂, 呼吸粗大, 自発 運動低下, 腹臥位, 横臥位, 強直性間代性痙攣, 耳の発 赤, 顔面浮腫 死亡: 1分以内
			125~250	♀	5	173mg/kg	[剖 検] 死亡例: 腹腔内血管の充血, 肺の淡赤色~橙色 化, 肺表面に赤色 斑点 生存例: 特記所見なし
ラット (Wistar, 160~250g)	塩酸 シプロフロ キサシン	静脈内 ²⁾ 投与	80~200 (72~180) ³⁾	♂	10	147mg/kg (132.3mg/kg) ³⁾	[一般状態] 眼瞼下垂, 自発運動低下, 腹臥位, 横臥位, 痙攣, 強 直性間代性痙攣, 呼吸困難 (死亡時)
			100~200 (90~180) ³⁾	♀	10	144mg/kg (129.6mg/kg) ³⁾	死亡: 1分以内 [剖 検] 特記所見なし

1) 5%溶液(静脈内投与用製剤)を注射用蒸留水で希釈し, 10ml/kgの容量で投与

2) 経口剤を注射用蒸留水で希釈し, 10ml/kgの容量で投与

3) シプロフロキサシン換算量

(3) サル急性毒性試験

塩酸シプロフロキサシンをサルに静脈内投与した時のLD₅₀値は200~450mg/kgであり、投与後の一般状態では暴れ、呼吸促迫、眼瞼下垂及び散瞳が認められた。剖検では死亡例において肺に出血巣が、肺、肝及び腎の血管と心臓に薬物が再結晶化したと考えられる白色の微細顆粒状物質がみられたが、生存例では何ら変化は認められなかった(表二-4)。

表二-4 サル急性毒性試験成績

動物種, 年齢, 体重	カニクイザル, 3.6~5.6歳, 2.5~4.9kg			
被験薬	塩酸シプロフロキサシン			
投与経路	静脈内投与 ¹⁾			
投与量 (mg/kg)	50	100	200	450
動物数	♂2	♂2	♂2	♂2
死亡数	0	0	0	2
一般状態	眼瞼下垂	眼瞼下垂, 暴れ, 発声, 呼吸促迫, 顔面紅潮, 嘔吐, 運動失調, 横臥位, 散瞳	眼瞼下垂, 暴れ, 発声, 呼吸促迫, 顔面紅潮, 嘔吐, 運動失調, 横臥位, 散瞳, 閉眼, 無関心, 自発運動低下, 筋弛緩, 呼吸困難, 食欲不振	眼瞼下垂, 暴れ, 発声, 呼吸促迫, 散瞳, 筋弛緩, 呼吸困難, 顔面蒼白, 脱力姿勢 死亡: 投与後1分
体重	-	-	-	-
剖検	-	-	-	肺: 出血巣 肺, 肝, 腎の血管, 心臓: 白色微細顆粒状物質
LD ₅₀ 値	200~450mg/kg (180~405mg/kg) ²⁾			

-: 特記すべき所見なし

1) 注射用蒸留水を用いて3%溶液を調製し, 約6ml/kg/minで投与

2) シプロフロキサシン換算量

(4) イヌ急性毒性試験

塩酸シプロフロキサシンをイヌに静脈内投与した時のLD₅₀値は約250mg/kgであり、投与後の一般状態では自発運動低下及び強直性間代性痙攣が認められた(表二-5)。

表二-5 イヌ急性毒性試験成績

動物種, 品種, 体重	イヌ, ビーグル, 8.9~12.3kg		
被験薬	塩酸シプロフロキサシン		
投与経路	静脈内投与 ¹⁾		
投与量 (mg/kg)	125	250	500
動物数	♂1, ♀1	♂1, ♀1	♂1, ♀1
死亡数	0	1	2
一般状態	自発運動低下, 強直性間代性痙攣		
LD ₅₀ 値	約250mg/kg (約225mg/kg) ²⁾		

-: 特記すべき所見なし

1) 注射用蒸留水を用いて溶液を調製し, 5ml/kgの容量で投与

2) シプロフロキサシン換算量

2. 亜急性及び慢性毒性

(1) ラット 4 週間投与試験

塩酸シプロフロキサシンを 5, 20, 80mg/kg/日の用量で Wistar 系ラットに 4 週間反復腹腔内投与し、その毒性を検討した（ ）。成績を表二-6 に示す。

投与量は、塩酸シプロフロキサシンを用いたラット静脈内投与急性毒性試験の成績により設定した。すなわち 125mg/kg で死亡例がみられたが、80mg/kg では死亡例が認められなかったことから、80mg/kg/日を最高用量とし、以下 20 及び 5mg/kg/日に設定した。

いずれの群においても死亡例はみられず、一般状態に異常は認められなかった。80mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び摂水量の軽度増加がみられた。また、血液学的検査において 80mg/kg/日群の雌で網状赤血球数の増加及び雌雄それぞれ 3 及び 1 例に多染性赤血球出現頻度の上昇が認められた。また、80mg/kg 投与群では腎への影響を示唆する所見として雄で血中尿素の上昇、雌雄で尿中に針状結晶がみられた。さらに雄では病理組織学的所見として尿細管腎症が認められた。本試験における尿中針状結晶の同定は実施していないが、別途検討した試験（シプロフロキサシンをラットに 80 あるいは 100mg/kg を腹腔内投与、 ）において、尿中結晶はシプロフロキサシンが尿中成分（主にマグネシウム）を伴って再結晶化したものであることが確認されている。その他認められた所見としては投与部位の局所刺激性に起因する変化として対照群を含む全群で腹腔内に巣状の炎症性変化が、80mg/kg/日群では腹腔内漿膜及び漿膜下組織の線維化がみられた（ 208 及び 210 頁）。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 20mg/kg/日（シプロフロキサシンとして 18mg/kg/日）と判断した。

表二-6 ラット 4 週間投与試験成績

動物種, 系統, 週齢, 性, 平均体重	ラット, Wistar 系, 6~7 週齢, ♂103g, ♀98g			
被験薬	塩酸シプロフロキサシン			
投与経路 (投与方法)	腹腔内投与 (1日1回, 4週間投与) ¹⁾			
投与量 (mg/kg/日)	対 照	5	20	80
動物数	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10
死亡数	0 0	0 0	0 0	0 0
一般状態	-	-	-	-
体 重	-	-	-	増加抑制 (♂)
摂 餌 量	-	-	-	-
摂 水 量	-	-	-	軽度増加 (♂)
血液学的検査 ²⁾	-	-	-	網状赤血球↑ (♀), 多染性赤血球↑ (♂1♀3)
血液化学的検査 ²⁾	-	-	-	尿素↑ (♂)
尿 検 査	-	-	-	結晶尿 (♂3♀1) ³⁾
剖 検	腹腔内に炎症性変化			
臓器重量	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	尿細管腎症 (♂9), 腹腔内漿膜・漿膜下 組織の線維化
無毒性量	20mg/kg/日 (18mg/kg/日) ⁴⁾			

- : 特記すべき所見なし ↑ : 増加 ↓ : 減少

1) 生理食塩液を用いて溶液を調製し 5mg/kg 群は 0.1%, 20mg/kg 群は 0.4%, 80mg/kg 群は 1.6% 溶液を 5ml/kg の容量で投与 (対照群は生理食塩液を 5mg/kg の容量で投与)

2) Mann-Whitney-Wilcoxon の U 検定

3) シプロフロキサシン由来の結晶 ()

4) シプロフロキサシン換算量

(2) サル 4 週間投与試験

塩酸シプロフロキサシンを 3, 10, 30mg/kg/日の用量でアカゲザルに 4 週間反復静脈内投与し、その毒性を検討した ()。成績を表二-7 に示す。

投与量は、塩酸シプロフロキサシンを用いた予備試験 (3 週間反復静脈内投与及び 4 週間回復試験) の結果より設定した。すなわち、40mg/kg/日及び 80mg/kg/日群に血液学的影響 (赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下) 並びに腎への影響 (血中尿素及びクレアチニンの上昇、病理組織学的変化) がみられ、4 週間の回復期間後には、血液学的及び血液化学的検査においてなら異常値はみられず、病理組織学的変化は回復性を示したことから、最高用量を 30mg/kg/日とし、以下 10 及び 3mg/kg/日とした。

いずれの群においても死亡例はなかった。30mg/kg/日群において、投与直後に数例で嘔気、流涎が、また全例に顔の赤味の増加がみられ、投与終了時には投与開始時と比較して体重が軽度減少していた。更に、軽度な血液学的変化 (赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下) 及び本薬が尿細管腔中で再結晶化したことに起因すると考えられる腎の機能的 (血中尿素及びクレアチニンの上昇、フェノールスルホンフタレイン排泄能の低下、カリウム濃度の上昇) 及び病理組織学的影響 (尿細管における炎症) がみられた。その他認められた所見としては静脈内投与に起因する変化として対照群を含む全群で局所刺激反応がみられた (206 及び 207 頁)。

以上の結果より本試験における無毒性量は 10mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして 9mg/kg/日) であると判断した。

表二-7 サル 4 週間投与試験成績

動物種、性、体重	アカゲザル ♂3.35~8.83kg, ♀3.68~5.74kg			
被 験 薬	塩酸シプロフロキサシン			
投与経路 (投与方法)	静脈内投与 (1日1回, 4週間投与) ①			
投 与 量 (mg/kg/日)	対 照	3	10 ^②	30 ^③
動 物 数	♂2 ♀2	♂2 ♀2	♂2 ♀2	♂2 ♀2
死 亡 数	0 0	0 0	0 0	0 0
一般状態	-	-	-	嘔気、流涎、 顔の赤味の増加
体 重	-	-	-	軽度減少
摂 餌 量	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	赤血球↓, Hb ^④ ↓, Ht ^④ ↓ (投与 2 週目のみ)
血液化学的検査	-	-	-	尿素↑ (♂2), クレアチニン↑ (♂1), PSP 排泄能↓ (♂1), カリウム↑ (♂1)
尿 検 査	-	-	-	尿潜血 (♂2), 結晶尿 ^⑤ (♂1)
眼科的検査	-	-	-	-
剖 検	投与部位：皮下出血と皮下組織のゼリー状化			
臓器重量	-	-	-	-
病理組織学的検査	投与部位：炎症性反応 (中膜、静脈弁の浮腫、血管周囲への炎症性細胞浸潤、出血性浮腫による浸染、静脈壁細胞の限局性壊死)			腎：結晶性異物 ^⑥ による尿細管変化 (拡張、上皮の扁平化、上皮細胞のはくりと再生、多核巨細胞の形成、白血球円柱) (♂2♀2), 周囲間質の炎症 (♂2♀2)
無毒性量	10mg/kg/日 (9mg/kg/日) ⑥			

-: 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少

- 1) 注射用蒸留水及び生理食塩液を用いて 1%及び 2.5%溶液を調製し、3mg/kg 群は 1%溶液を 0.3ml/kg, 10 及び 30mg/kg 群は 2.5%溶液をそれぞれ 0.4 及び 1.2ml/kg の容量で投与 (対照群は生理食塩液を 1.2ml/kg 投与)
- 2) 投与液調製過誤のため投与 4 日目までは 8.6mg/kg で投与
- 3) 投与液調製過誤のため投与 4 日目までは 25.7mg/kg で投与
- 4) Wilcoxon の順位和検定
- 5) シプロフロキサシン由来の結晶 ()
- 6) シプロフロキサシン換算量

(3) サル 4 週間投与試験 (点滴静脈内投与)

シプロフロキサシンを 20mg/kg の用量でアカゲザルに 1 日 1 回又は 2 回, 4 週間反復点滴静脈内投与し, その毒性を検討した ()。成績を表二-8 に示す。

投与量はシプロフロキサシンを用いた予備試験 (10 日間投与試験) の成績より設定した。すなわち, 30mg/kg の用量で急速静脈内投与あるいは点滴静脈内投与した結果, 急速静脈内投与群では尿細管内腔内の結晶性構造に起因して腎機能低下を伴う腎の異物性反応がみられ, 点滴投与群でも, 軽度ではあるが血漿中尿素の増加傾向と腎の異物性反応が認められた ()。20mg/kg の用量で同様に比較した結果, 急速静脈内投与では腎臓への影響として血漿中尿素及びクレアチニンの上昇並びに腎に結晶性異物による尿細管変化がみられたが, 60 分かけて点滴静脈内投与した場合, 良く忍容された () ため, この用量における忍容性をさらに検討するために, 本試験の投与量を 1 回 20mg/kg/60min. とし, 1 日 1 回 (20mg/kg/日) 及び 2 回 (40mg/kg/日) 投与した。

いずれの群においても死亡例はみられず, 一般状態, 体重にも異常は認められなかった。40mg/kg/日群においてヘモグロビンの減少傾向がみられたものの正常範囲内の変化であった。また, 持続静脈内投与に起因する投与部位の局所刺激反応が対照群を含む全群にみられ, さらに本薬の尿細管腔中析出に伴う結晶尿及び腎における結晶性異物による尿細管変化が認められたが, これは機能的変化を伴わない極めて軽度な変化であった。

これらの所見以外投薬に起因する変化は何ら認められなかった。

40mg/kg/日群の投与 21 日目における平均血清中濃度は 1 回目投与 3 分後で 14.13 $\mu\text{g/ml}$, 2 回目投与 3 分後で 9.13 $\mu\text{g/ml}$ であった ()。

表二-8 サル 4 週間点滴静脈内投与試験成績

動物種, 年齢, 性, 体重	アカゲザル, 4~10 歳 ♂9.0~11.4kg, ♀4.7~5.8kg					
被験薬	シプロフロキサシン					
投与経路 (投与方法)	静脈内投与/60 分間持続注入 ¹⁾ (1 日 1 回又は 2 回, 4 週間投与)					
投与回数	1 日 1 回			1 日 2 回 ²⁾		
投与量 (mg/kg/日)	対 照		20		対 照 40	
動物数 (回復試験)	♂1 ♀1	♂2 ♀2	♂1 ♀1	♂2 ♀2	♂2 ♀2	♂2 ♀2
死亡数	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
一般状態	-	-	-	-	-	-
体 重	-	-	-	-	-	-
摂 餌 量	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	Hb: 減少傾向 (正常範囲内)	
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-
尿 検 査	-	結晶尿 (♂2♀2) ³⁾		-	結晶尿 (♂2♀2) ³⁾	
眼科的検査	-	-	-	-	-	-
剖 検	投与部位: 出血巣					
臓器重量	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	腎: 結晶性異物 ³⁾ による極く軽度の尿細管変化 (♂2)		腎: 結晶性異物 ³⁾ による極く軽度の尿細管変化 (♂1♀1)		腎: 結晶性異物 ³⁾ による極く軽度の尿細管変化 (♂1♀1)	
	投与部位: 軽度の局所的炎症反応 ⁵⁾					
血清中濃度 ⁴⁾ [μg/ml]	初 回 投与日	1 回目投与後 3 分	<0.01	5.47	<0.01	6.68
		2 回目投与後 0 分	n.d.	n.d.	<0.01	0.75
	投 与 21 日目	2 回目投与後 3 分	n.d.	n.d.	<0.01	5.91
		1 回目投与後 24 時間	<0.01	0.11	<0.01	0.27
		1 回目投与後 0 分	<0.01	0.06	<0.01	0.43
		1 回目投与後 3 分	<0.01	8.83	<0.01	14.13
		2 回目投与後 0 分	n.d.	n.d.	<0.01	4.02
		2 回目投与後 3 分	n.d.	n.d.	<0.01	9.13
		1 回目投与後 24 時間	<0.01	0.06	<0.01	0.36

- n.d.: 測定せず - : 特記すべき所見なし
- 0.2 溶液 (静脈内投与用製剤) を 10ml/kg の容量で投与 (対照群は生理食塩水を 10ml/kg の容量で投与)
 - 約 8 時間間隔で 1 日 2 回 (午前及び午後) 投与
 - : シプロフロキサシン由来の結晶 ()
 - : 雄雌の算術平均値
 - : 詳細は局所刺激性の項 (205 頁) に記載

(4) サル 13 週間投与試験

シプロフロキサシンを 2, 6, 18mg/kg/日の用量でアカゲザルに 13 週間反復静脈内投与し, その毒性を検討した ()。成績を表二-9 に示す。

投与量は塩酸シプロフロキサシンを用いて実施した 4 週間投与試験 (167 頁) において最高用量である 30mg/kg/日で毒性が発現したことから本試験における投与量は最高用量を 18mg/kg とし, 以下 6, 2mg/kg/日に設定した。

いずれの群においても死亡例はみられず, 一般状態, 体重推移に異常は認められなかった。18mg/kg/日群で血液学的検査において赤血球数, ヘモグロビン濃度値及びヘマトクリット値の減少傾向, 血液化学的検査において正常変動範囲内ではあるが血中尿素の増加傾向がみられた。また腎で結晶性異物に対する炎症反応さらに遠位尿細管拡張が認められた。その他認められた所見としては静脈内投与に起因する変化として対照群を含む全群で投与部位の出血及び静脈周囲炎が観察されたが, 18mg/kg/日群では他の群と比べ, より重度であった (206 及び 207 頁)。

以上の結果より, 本薬の無毒性量は 6mg/kg/日と判断した。

18mg/kg/日群で観察された病理組織学的所見は, 回復試験 (4 週間休薬) において可逆的な変化であることが確認された。

表二-9 サル 13 週間投与試験成績

動物種, 年齢, 性, 体重	アカゲザル, 約 3~6 歳, ♂4.1~6.5kg, ♀3.8~6.2kg			
被験薬	シプロフロキサシン			
投与経路 (投与方法)	静脈内投与 (1 日 1 回, 13 週間投与) ¹⁾			
投与量 (mg/kg/日)	対 照	2	6	18
動物数 (回復試験)	♂2 ♀2	♂2 ♀2	♂2 ♀2	♂2 (1) ♀2 (1)
死亡数	0 0	0 0	0 0	0 0
一般状態	-	-	-	-
体 重	-	-	-	-
摂 餌 量	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	赤血球, Hb, Ht : 減少傾向
血液化学的検査	-	-	-	尿素 : 増加傾向 (正常変動範囲内)
尿 検 査	-	-	-	-
眼科的検査	-	-	-	-
剖 検	投与部位 : 限局性又はびまん性出血と皮下組織のゼリー状化			
臓器重量	-	-	-	-
病理組織学的検査	投与部位 : 軽度~中等度の静脈周囲炎, 中膜の変化・壊死, 出血, 炎症性細胞の浸潤			腎 : 結晶性異物 ²⁾ による軽度な遠位尿細管変化 (異物巨細胞の散在, 拡張) (♂2), 周囲間質における円形細胞の浸潤 (♂2) 投与部位 : 強い静脈周囲炎 (♂1♀1)
回復性試験/4 週間 (病理組織学的検査のみ)	n.d.	n.d.	n.d.	-
無毒性量	6mg/kg/日			

- : 特記すべき所見なし n.d. : 実施せず

1) 1% 溶液 (静脈内投与用製剤) を用い 2, 6, 18mg/kg 投与群でそれぞれ 0.2, 0.6, 1.8ml/kg の容量で投与 (対照群は 0.37% 乳酸溶液 (placebo 製剤) を 1.8ml/kg の容量で投与)

2) シプロフロキサシン由来の結晶 ()

(5) ラット 26 週間投与試験

シプロフロキサシンを 5, 10, 20, 40mg/kg/日の用量で Wistar 系ラットに 26 週間反復腹腔内投与し、その毒性を検討した ()。成績を表二-10 に示す。

投与量は、塩酸シプロフロキサシンを用いたラット 4 週間投与試験 (166 頁) における無毒性量 20mg/kg/日を中間用量とし、公比 2 で 5, 10 及び 40mg/kg/日群を設けた。

10mg/kg/日以上投与群で、被験薬の局所刺激性に基づく腹腔内臓器の癒着及びそれに起因した腹膜炎が原因と考えられる死亡率の増加がみられた。

一般状態変化として、40mg/kg/日群に自発運動低下、立毛、貧血、腹部膨張がみられた。20mg/kg/日以上投与群の雄及び 40mg/kg/日群の雌では体重増加抑制が、また 20mg/kg/日以上投与群の雌では摂餌量の軽度減少が認められた。血液学的検査では 40mg/kg/日群の雌に赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び MCHC の低下と MCV の上昇が、雌雄に網状赤血球数の増加がみられた。さらに、20mg/kg/日以上投与群では雌雄に血小板数の増加、40mg/kg/日群の雌に部分トロンボプラスチン時間の短縮、白血球数の増加、リンパ球比率の低下と分節核好中球比率の上昇がみられた。腎機能への影響を示唆する所見として、血液学的検査において、20mg/kg/日以上投与群の雄及び 40mg/kg/日群の雌雄で尿素窒素の増加、40mg/kg/日群の雌でカリウムの増加、尿検査では 40mg/kg/日群において雌雄で電解質の減少、雄で尿比重の低下がみられた。剖検では、全投与群に腹腔内臓器の癒着・変性がみられ、病理組織学的検査では線維性肥厚がみられ、腹膜炎が発生していた。これらは、投与部位の局所刺激性に起因する変化であると考えられた (

208 及び 210 頁)。腎には 20mg/kg/日以上投与群に尿細管上皮の再生と基底膜肥厚が、40mg/kg/日群ではさらに尿細管上皮の変性が認められた。臓器重量測定では全群において盲腸重量が増加したがこれは本薬の薬効に起因する変化であった。また 20mg/kg/日以上雄で副腎重量の増加、雌で肝臓重量の増加、40mg/kg/日群の雄で前立腺重量の減少、雌で脾臓重量の増加がみられた。

その他に、投与部位の局所刺激性に起因する反応、あるいは腹腔内へ長時間反復投与したことによる腹腔内臓器の組織障害に由来する二次的変化として、投与直後の腹部伸張反応 (雌雄：10mg/kg/日以上)、軽度な貧血所見 (ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン濃度低下、脾臓重量増加 雌：5~20mg/kg/日、赤血球数減少 雌：10~20mg/kg/日)、血糖値及び CPK 低下といった栄養吸収障害所見 (雌：20mg/kg/日以上)、さらに血漿中の総蛋白減少 (雄：20mg/kg/日以上、雌：5mg/kg/日以上)、アルブミン減少 (雌：10mg/kg/日以上)、無機リンの増加 (雄：20mg/kg/日以上、雌：10mg/kg/日以上) がみられた (208 及び 210 頁)。なお、本薬のラット 14 週間腹腔内投与試験 (, 投与量：10, 20, 50mg/kg/日) では、最高用量である 50mg/kg/日群で貧血所見 (赤血球数減少、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン濃度減少)、血小板数の増加、組織障害による二次的変化として総蛋白減少、CPK 低下等がみられたが、他の用量ではこのような変化はみられていない (208 及び 210 頁)。

以上の結果より、本試験の無毒性量は本薬の腹腔内投与による局所刺激性に起因する変化を除外し、10mg/kg/日と判断した。

なお、ラットに 5, 10, 20 及び 40mg/kg/日のシプロフロキサシンを単回及び 14 日間反復腹腔内投与し、薬物動態を検討した ()。単回及び反復投与とも速やかに吸収され血漿中からの消失も速やかであった。無毒性量である 10mg/kg/日において、投与 14 日目における投与 1 時間後の平均血漿中濃度は雄で 0.49, 雌で 0.59 µg/ml であった。

表二-10 ラット 26 週間投与試験成績

動物種, 系統, 週齢, 性, 体重		ラット, Wistar 系, 5 週齢 ♂123~156g, ♀101~125g											
被験薬		シプロフロキサシン											
投与経路 (投与方法)		腹腔内投与 (1日1回, 26週間投与) ¹⁾											
投与量 (mg/kg/日)		対照 (生理食塩液)		対照 (溶媒)		5		10		20		40	
動物数		♂20 ♀20		♂20 ♀20		♂20 ♀20		♂20 ♀20		♂20 ♀20		♂20 ♀20	
死亡数		0 0		0 1 ²⁾		1 ²⁾ 0		2 ²⁾ 0		4 1		9 13	
一般状態		-		-		-		-		-		腹部伸張反応 (投与 2~5 分後) ³⁾ 自発運動低下, 立毛, 貧血, 腹部膨張	
体重 ⁴⁾		-		-		-		-		増加抑制 (♂)		増加抑制	
摂餌量 ⁴⁾		-		-		-		-		軽度減少 (♀)		軽度減少 (♀)	
摂水量		-		-		-		-		-		-	
血液学的検査 ⁴⁾		-		-		Hb ↓ (♀) ⁵⁾ , Ht ↓ (♀) ⁵⁾		赤血球 ↓ (♀) ⁵⁾ , Hb ↓ (♀) ⁵⁾ , Ht ↓ (♀) ⁵⁾		血小板 ↑ 赤血球 ↓ (♀) ⁵⁾ , Hb ↓ (♀) ⁵⁾ , Ht ↓ (♀) ⁵⁾		血小板 ↑, 網状赤血球 ↑, 赤血球 ↓ (♀), Hb ↓ (♀), Ht ↓ (♀), MCHC ↓ (♀), MCV ↑ (♀), リン球比率 ↓ (♀), 白血球 ↑ (♀), 分節核好中球比率 ↑ (♀), PTT 短縮 (♀)	
血液化学的検査 ⁴⁾		-		-		総蛋白質 ↓ (♀) ⁵⁾		アルブミン ↓ (♀) ⁵⁾ , 無機リン ↑ (♀) ⁵⁾ , 総蛋白質 ↓ (♀) ⁵⁾		尿素窒素 ↑ (♂), CPK ↓ (♀) ⁵⁾ , 血糖 ↓ (♀) ⁵⁾ , アルブミン ↓ (♀) ⁵⁾ , 無機リン ↑ ⁵⁾ , 総蛋白質 ↓ ⁵⁾		カリウム ↑ (♀), 尿素窒素 ↑, CPK ↓ (♀) ⁵⁾ , 血糖 ↓ (♀) ⁵⁾ , アルブミン ↓ (♀) ⁵⁾ , 無機リン ↑ ⁵⁾ , 総蛋白質 ↓ ⁵⁾	
尿検査 ⁶⁾		-		-		-		-		-		比重 ↓ (♂), 電解質 ↓	
眼科的検査		-		-		-		-		-		-	
剖検		-		-		-		-		-		腹腔内臓器の癒着, 変性 ³⁾ 副腎の腫大 (♂1♀2)	
臓器重量 ⁴⁾		-		-		脾臓 ↑ (♀) ⁵⁾ , 盲腸 ↑ (♀) ⁷⁾		脾臓 ↑ (♀) ⁵⁾ , 盲腸 ↑ (♀) ⁷⁾		副腎 ↑ (♂), 脾臓 ↑ (♀) ⁵⁾ , 肝臓 ↑ (♀), 盲腸 ↑ ⁷⁾		前立腺 ↓ (♂), 副腎 ↑ (♂), 脾臓 ↑ (♀), 肝臓 ↑ (♀), 盲腸 ↑ ⁷⁾	
病理組織学的検査		-		-		-		-		-		腸管漿膜, 肝臓・脾臓皮膜等の線維性肥厚, 細胞浸潤 ³⁾ 腎尿細管: 上皮再生 (♂3♀1), 基底膜肥厚 (♂1♀1) 腎尿細管: 上皮変性 (♂7♀2) と再生 (♂10♀1), 基底膜肥厚 (♂2)	
血清中濃度 ⁸⁾ [µg/ml]	初回投与	投与 1 時間後	n.d.	n.d.	♂: 0.42 (0.23) ♀: 0.29 (0.19)	♂: 0.72 (0.65) ♀: 0.72 (0.37)	♂: 1.41 (1.19) ♀: 1.87 (1.04)	♂: 3.30 (2.93) ♀: 2.66 (2.12)					
		投与 6 時間後	n.d.	n.d.	♂: n.c. ♀: n.c.	♂: 0.02 (0.00) ♀: 0.01 (0.01)	♂: 0.01 (0.01) ♀: 0.03 (0.01)	♂: 0.04 (0.05) ♀: 0.06 (0.02)					
	投与 14 日目	投与 1 時間後	n.d.	n.d.	♂: 0.23 (0.20) ♀: 0.32 (0.08)	♂: 0.49 (0.40) ♀: 0.59 (0.10)	♂: 1.54 (0.80) ♀: 1.03 (0.56)	♂: 3.69 (0.59) ♀: 2.29 (1.19)					
		投与 6 時間後	n.d.	n.d.	♂: n.c. ♀: 0.01 (0.00)	♂: n.c. ♀: n.c.	♂: 0.04 (0.01) ♀: 0.02 (0.02)	♂: 0.08 (0.04) ♀: 0.03 (0.00)					

無毒性量 10mg/kg/日 (但し, 局所刺激性に起因する反応を除く)

- : 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少 n.d.: 測定せず n.c.: 定量限界以下の値があったため算出せず
- 1) 溶液 (5%) トル, 0.413% 乳酸, 0.00144% IN 塩酸含有注射用蒸留水) で 0.125~1% シプロフロキサシン溶液となるように溶解
5mg/kg 群は 0.125%, 10mg/kg 群は 0.25%, 20mg/kg 群は 0.5%, 40mg/kg 群は 1% 溶液を 4ml/kg の容量で投与
(対照群は生理食塩液を溶媒対照群は溶媒を 4ml/kg の容量で投与)
 - 2) 対照群の 1 例は脾腫による, 5 及び 10mg/kg/日群の各 1 例は投与過誤による死亡
 - 3) 腹腔内投与における局所刺激性に起因する反応
 - 4) Dunnett 検定
 - 5) 投与局所の組織障害に由来する二次的変化
 - 6) 定量的分析のみ Dunnett 検定
 - 7) 抗菌薬に共通してみられる薬効に起因する症状
 - 8) 算術平均値 (標準偏差), n=5

(6) サル 26 週間投与試験

シプロフロキサシンを 5, 10, 20mg/kg/日の用量でアカゲザルに 26 週間反復静脈内投与し、その毒性を検討した ()。成績を表二-11 に示す。

投与量は塩酸シプロフロキサシンを用いた 4 週間投与試験 (167 頁) における無毒性量 10mg/kg/日を中間用量とし、公比 2 で 5 及び 20mg/kg/日群を設けた。

いずれの群においても死亡例はみられず、20mg/kg/日群で嘔吐がみられた以外、一般状態、体重推移、血液学的検査において異常は認められなかった。血液化学的検査では 20mg/kg/日群で正常変動範囲内ではあるが血中尿素の増加傾向が、さらに尿酸及びクレアチニンの軽度上昇がみられた。20mg/kg/日群ではまた、結晶尿、腎での結晶性異物に対する炎症反応及び間質性腎炎が認められた。その他認められた所見としては静脈内投与に起因する変化として対照群を含む全群で投与部位の出血を含む局所反応がみられ静脈壁結合組織の肥厚、静脈周囲結合組織の硬化 (血管及び血管周囲の線維化) が観察された (206 及び 207 頁)。

以上の結果より、本薬の無毒性量は 10mg/kg/日と判断した。

10mg/kg/日群における投与初日及び投与 176 日目の投与 5 分後の平均血清中濃度はそれぞれ 5.35 及び 5.77 µg/ml であった ()。

表二-11 サル 26 週間投与試験成績

動物種, 年齢, 性, 体重	アカゲザル, 3~6 歳 ¹⁾ , ♂3.80~7.43kg, ♀3.32~5.32kg					
被験薬	シプロフロキサシン					
投与経路 (投与方法)	静脈内投与 (1日1回, 26 週間投与) ²⁾					
投与量 (mg/kg/日)	対 照	5	10	20		
動物数	♂4 ♀4	♂4 ♀4	♂4 ♀4	♂4 ♀4		
死亡数	0 0	0 0	0 0	0 0		
一般状態	-	-	-	嘔 吐		
体 重	-	-	-	-		
摂 餌 量	-	-	-	-		
血液学的検査	-	-	-	-		
血液化学的検査	-	-	-	尿素: 増加傾向, クレアチニン (♀2), 尿酸: 軽度上昇		
尿 検 査	-	-	-	結晶尿 (♂2♀1) ³⁾		
眼科的検査	-	-	-	-		
剖 検	投与部位: 出血及び炎症反応 (皮膚と皮下組織の癒着, 皮膚の硬化・肥厚, 血管壁の肥厚)					
臓器重量	-	-	-	-		
病理組織学的検査	投与部位: 静脈周囲の炎症反応 (静脈壁結合組織の肥厚, 静脈周囲結合組織の硬化)					
	腎: 結晶性異物 ³⁾ による分節核球の細胞円柱 (♂4♀4), 間質性腎炎を伴う尿管腎症 (尿管腔の狭窄又は拡張, 被膜下尿細胞基底膜の肥厚) (♂4♀3)					
血清中濃度 ⁴⁾ [µg/ml]	初 投 与 日	5 分	<0.01	3.65	5.35	12.62
		4 時間	<0.01	0.31	0.66	1.52
	投 与 176 日 目	5 分	<0.01	2.76	5.77	12.56
		4 時間	<0.01	0.36	0.86	2.02
無毒性量	10mg/kg/日					

-: 特記すべき所見なし

1) 1例は 7 歳以上

2) 1%溶液 (静脈内投与用製剤) を用い 5, 10, 20mg/kg 投与群でそれぞれ 0.5, 1.0, 2.0ml/kg の容量で投与 (対照群は 0.385% 乳酸溶液 (placebo 製剤) を 2.0ml/kg の容量で投与)

3) シプロフロキサシン由来の結晶 ()

4) 雄雌の算術平均値

3. 生殖に及ぼす影響

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I.)

シプロフロキサシンを Wistar 系ラットに雄は交配 10 週間前より交配成立まで、雌は交配 3 週間前より妊娠 7 日目まで反復皮下投与し、雌雄の親動物、胎児及び出生児に対する影響を検討した。成績を表二-12 () に示す。また、追加試験の成績を表二-13 () に示す。

ラットの尾静脈内に塩酸シプロフロキサシンの 30mg/kg (3%濃度を 1ml/kg の容量で投与) を反復投与した結果、数日後には全ての動物の投与局所に暗紫色変化が認められた。このことから、約 7 週間以上にわたって投与する本試験では反復静脈内投与は継続不可能と判断し、代替経路として皮下投与を選択した。また、ラット 4 週間反復腹腔内投与試験において、80mg/kg/日群で投与局所の刺激作用及び腎に対する影響が認められ、20mg/kg/日群では認められなかったことから、本試験における最高用量は 30mg/kg/日 (1%シプロフロキサシンを 3ml/kg の容量で皮下投与) とし、以下 10 及び 3mg/kg/日を設定した。なお、対照群には 30mg/kg/日群と同濃度の乳酸 (0.385%) を含有する乳酸緩衝液を投与した。

対照群を含めすべての投与群において、雌雄の親動物に投与部位の局所刺激性が認められた。30mg/kg/日群では、刺激性が著しく、雄で投与 5 週、雌で投与 8 日に投与を中止したため、この群の評価は不十分であった。

10mg/kg/日群では、局所刺激性以外に雌動物の自然分娩群で体重の増加抑制が認められた。雌雄動物ともに生殖能に対する影響は認められなかった。胎児及び出生児については、10mg/kg/日群において出生児の体重増加抑制及び耳介展開時期の遅延が認められた。

出生児での発育遅延及び親動物の一般状態に対する影響について確認を行うために追加試験を実施した。投与量は明らかな局所刺激性を示した 30mg/kg/日を除いて、3 及び 10mg/kg/日とし、対照群には 10mg/kg/日群と同濃度の乳酸 (0.128%) を含有する乳酸緩衝液を投与した。その結果、投与局所の刺激性が雄では 10mg/kg/日群のみに、雌では対照群を含め全ての群に認められたが、溶媒中の乳酸濃度の違いにより対照群における局所刺激性の程度は初回試験に比べ軽度であった。10mg/kg/日群の雄に体重増加抑制が認められたが、親動物の生殖能並びに胎児及び出生児に対する影響は観察されなかった。

初回試験の 10mg/kg/日群では、自然分娩群の雌動物に体重増加抑制がみられ、出生児の発育遅延が観察された。一方、追加試験の 10mg/kg/日群では、雄に体重増加抑制がみられたが、雌動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延は認められなかった。これらのことから、10mg/kg/日は親動物に対する毒性発現の臨界用量であると考えられ、雌動物に影響がある場合には、その二次的な作用として出生児の発育遅延が起るものと推察された。

したがって、10mg/kg/日では親動物の生殖能には影響を及ぼさないが一般状態に対して影響を及ぼす可能性が示唆されたため、無毒性量は親動物の一般状態に対しては 3mg/kg/日、生殖能力に対しては 10mg/kg/日であると判断した。また、10mg/kg/日では雌動物の一般状態への影響に関連する児動物の発育抑制がみられ、胎児及び出生児に対する無毒性量は 3mg/kg/日であると判断した。

ラットに 3、10 及び 30mg/kg/日のシプロフロキサシンを単回及び 14 日間反復皮下投与し、薬物

動態を検討した。成績を表二-14 () に示す。3, 10及び30mg/kg/日群における投与14日目の投与1時間後の血漿中濃度はそれぞれ0.27~0.42, 0.90~1.28, 1.64~2.62 µg/mlであった。

表二-12 妊娠前及び妊娠初期投与試験成績

動物種, 系統, 週齢		ラット, Wistar系, ♂: 5~7週齢, ♀10~11週齢					
投与経路 (投与期間)		皮下投与 ^{註1)} (♂: 交配前10週~交配期間中) ^{註2)} (♀: 交配前3週~交配期間中~妊娠7日) ^{註2)}					
被験物質		シプロフロキサシン					
投与量 (mg/kg/日)		対 照	3	10	30 ^{註2)}		
動物数	♂	24	24	24	24		
	♀	妊娠末期検査群	30	30	30		
		自然分娩検査群	30	30	30		
親動物	死亡数	0	0	0	0		
	一般状態	投与部位の壊死 (15/24) 投与部位の硬化 (2/24) 下痢 (4/24)	投与部位の壊死 (3/24) 投与部位の硬化 (7/24) 下痢 (1/24)	投与部位の壊死 (21/24) 投与部位の硬化 (24/24) 下痢 (10/24)	投与部位の壊死 (24/24) 投与部位の硬化 (24/24) 下痢 (10/24)		
	体重 ^{註3)}	-	-	-	増加抑制		
	交尾率 ^{註4)} (%)	80.0	90.0	91.7	93.3		
	授胎率 ^{註5)} (%)	95.8	90.7	81.8	94.6		
	精巣重量 (g) ^{註6)}	3.02±0.24	3.08±0.21	3.07±0.30	3.09±0.22		
	剖 検	投与部位: 紅斑, 血腫			投与部位: 結合組織の硬化		
	死亡数	0	0	0	0		
	一般状態	投与部位の壊死 (27/60)	投与部位の壊死 (7/60)	投与部位の壊死 (30/60) 投与部位の硬化 (30/60)	投与部位の壊死 (56/60) 投与部位の硬化 (32/60)		
	体 重 ^{註3)}	妊娠末期検査群 自然分娩検査群	- -	- -	- 増加抑制		
親動物	黄体数 ^{註3), 註6)}	妊娠末期検査群	11.3±1.7	11.8±1.8	11.5±1.3	12.2±1.4*	
	着床数 ^{註6)}	妊娠末期検査群	10.8±1.9	10.7±3.3	11.1±2.1	11.6±1.8	
	着床痕 ^{註6)}		10.3±3.4	11.3±1.8	10.5±1.8	10.4±3.0	
	妊娠期間 (日) ^{註6)}	自然分娩検査群	22.2±0.5	22.2±0.6	21.9±0.6	22.0±0.7	
	交尾率 (%)	妊娠末期検査群 自然分娩検査群	83.3 76.7	83.3 96.7	96.7 86.7	90.0 96.7	
	受胎率 (%)	妊娠末期検査群 自然分娩検査群	96.0 95.7	92.0 89.7	75.9 88.5	96.3 93.1	
	妊娠率 (%)	妊娠末期検査群	100	95.7	100	100	
	出産率 (%)	自然分娩検査群	100	100	100	96.3	
	哺育率 (%)	自然分娩検査群	100	100	100	100	
	剖 検		-	-	-	-	
胎児	分娩異常	自然分娩検査群	-	-	-	-	
	授乳異常	自然分娩検査群	-	-	-	-	
	着床前死亡率 (%) ^{註6), 註7)}		4.2±8.6	10.6±20.0	4.0±12.2	5.0±10.3	
	着床後死亡率 (%) ^{註6), 註7)}		3.7±5.2	3.6±5.3	5.4±8.1	6.2±7.3	
	生存胎児数 ^{註6)}		10.4±1.8	10.3±3.2	10.5±2.3	10.9±2.0	
	死亡胎児数 ^{註6)}		0.4±0.6	0.4±0.6	0.6±0.9	0.7±0.8	
	性比 (♂/♀) ^{註7)}		1.16	1.06	0.95	1.11	
	体重 (g) (♂+♀) ^{註6)}		3.56±0.15	3.54±0.25	3.61±0.24	3.54±0.26	
	外形異常	頻度 (%) ^{註7)}		0	0	0.4	0
		型		-	-	多脳, 重複尾, 多肢症及び鎖肛 (1/232)	-
内臓異常	頻度 (%) ^{註7)}		0	0	1.4	0	
	型		-	-	腎, 副腎及び精巣の過剰 (1/71)	-	
骨格異常	頻度 (%) ^{註7)}		0	0	0.6	0.5	
	型		-	-	頭蓋の欠損, 二分脊椎 (1/161)	非対称性胸椎 (1/198)	
軽微な骨格変異	頻度 (%) ^{註8)}		18.3	19.7	31.1**	27.8*	
頭蓋骨の骨化遅延を有する胎児数の増加							

表二-12 妊娠前及び妊娠初期投与試験成績 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	3	10	30	
出生児	出生率 (%) 注6), 注7)	89.1±16.5	94.0±9.3	96.7±5.9	89.3±20.6	
	7日生存率 (%) 注6), 注7)	96.2±7.6	98.8±3.6	96.5±7.7	97.3±4.7	
	離乳率 (%) 注6), 注7)	93.8±8.6	95.3±8.1	94.9±9.2	93.8±10.1	
	性比 (♂/♀) 注7)	出生時 1.07	1.08	1.39	1.03	
	体重 (g) 出生時	5.9±0.6	5.8±0.6	5.7±0.5	5.8±0.6	
	(♂+♀) 注6), 注9)	生後3週時 33.4±5.5	31.3±5.3	29.7±3.3**	32.0±5.0	
	外形異常	-	右眼の拡大と混濁 (1/275)	眼瞼開裂の欠如及び小眼球症 (1/234), 両眼の混濁 (1/234), 左眼瞼の狭窄 (1/234)	右眼の縮小と炎症及び硝子体の混濁 (1/260), 左眼の小眼球症 (1/260), 右眼の無眼球症 (1/260), 停留精巢 (2/260)	
	形態分化 注9)	-	-	耳介展開時期の遅延*	-	
	行動・機能発達検査	-	瞳孔反射の欠如 (1/275)	瞳孔反射の欠如 (3/234)	瞳孔反射の欠如 (6/260), 協調運動機能の低下	
	出生児	交尾率 (%)	第1回交配	95.8	/	95.8
第2回交配			87.5	91.7		91.7
出産率 (%)		第1回交配	87.0	69.6		83.3
		第2回交配	95.2	81.8		100
妊娠期間 (日) 注6), 注9)		第1回交配	21.7±0.5	21.6±0.5		21.7±0.7
		第2回交配	22.0±0.5	21.7±0.5*		21.7±0.5*
出生児数 注6)		第1回交配	10.0±2.6	9.8±2.6		9.5±3.5
		第2回交配	9.6±2.9	9.5±2.5		9.8±2.3
死亡児数 注3), 注6)	第1回交配	0.1±0.5	0.6±1.2*	0.2±0.4		
	第2回交配	0.6±1.6	0.3±0.6	0.6±2.1		
出生児	体重 (g) 注6)	第1回交配	5.8±0.5	5.7±0.5	5.8±0.6	
		第2回交配	5.9±0.7	6.0±0.6	6.1±0.4	
外形異常頻度 (%)	第1回交配	0	0	0		
	第2回交配	0	0	0		
無毒性量		3mg/kg/日 (一般状態: 3mg/kg/日, 生殖能: 10mg/kg/日)				
胎児及び出生児		3mg/kg/日				

-: 特記すべき所見なし

注1): 高用量の薬液は0.385%乳酸緩衝液を用いて1.0%シプロフロキサシンを調製した。さらに、中間用量及び低用量は注射用蒸留水を用いて0.3及び0.1%に希釈調製した。対照群には0.385%乳酸緩衝液を投与した。なお投与容量はいずれの群も3ml/kgとした。

注2): 投与部位刺激性のため雄では投与5週で、雌では投与8日で投与を中止した。

注3): Wilcoxon-Mann-WhitneyのU検定 (*: p<0.025)

注4): (少なくとも1回は交尾成立した雄数/交配に使用した雄数) ×100を個別データより算出すると各群とも100%であった。

注5): (少なくとも1回は妊娠させた雄数/交尾成立した雄数) ×100を個別データより算出すると各群とも100%であった。

注6): 平均±標準偏差

注7): 個別成績から別産計算した値

注8): Yatesの補正を含むχ²検定 (*: p<0.05, **: p<0.01)

注9): F検定及びt検定又はWelchのt検定 (*: p<0.025, **: p<0.005)

指数の計算

交尾率= (交尾成立雌数/同居動物数) ×100

受胎 (授胎) 率= (着床確認雌数/交尾成立雌数) ×100

妊娠率= (生存胎児を有した雌数/着床確認した雌数) ×100

出産率= (生存児を出産した雌数/着床確認した雌数) ×100

哺育率= (分娩後3週時に生児を有した雌数/生存児を出産した雌数) ×100

着床前死亡率= { (黄体数-着床数) / 黄体数 } ×100

着床後死亡率= { (着床数-生存胎児数) / 着床数 } ×100

出生率= (出産生児数/着床数) ×100

7日生存率= (生後7日生児数/出産生児数) ×100

離乳率= (生後3週時の生児数/生後7日の生児数) ×100

表二-13 妊娠前及び妊娠初期投与試験成績 (追加試験)

動物種, 系統, 週齢		ラット, Wistar系, ♂: 5~7 週齢, ♀10~11 週齢			
投与経路 (投与方法)		皮下投与 ^{注1)} (♂: 交配前10週~交配期間中) (♀: 交配前3週~交配期間中~妊娠7日)			
被験物質		シプロフロキサシン			
投与量 (mg/kg/日)		0	3	10	
動物数	♂	24	24	24	
	♀	妊娠末期検査群	30	30	30
		自然分娩検査群	30	30	30
親動物	死亡数	0	0	0	
	一般状態	下痢 (2/24)	-	投与部位の壊死 (19/24) 投与部位の硬化 (19/24) 下痢 (5/24)	
	体重 ^{注2)}	-	-	増加抑制	
雄	交尾率 (%) ^{注3)}	90.0	90.0	86.7	
	授胎率 (%) ^{注4)}	92.6	96.3	90.4	
	精巣重量 (g) ^{注5)}	3.56±0.25	3.54±0.24	3.50±0.23	
	剖検	-	-	-	
	死亡数	0	0	0	
親動物雌	一般状態	投与部位の壊死 (12/60) 投与部位の硬化 (3/60)	投与部位の壊死 (18/60) 投与部位の硬化 (1/60) 下痢 (1/60)	投与部位の壊死 (24/60) 投与部位の硬化 (34/60)	
	体重	-	-	-	
	黄体数 ^{注5)} 妊娠末期検査群	12.5±0.9	12.3±1.0	12.3±1.4	
	着床数 ^{注5)} 妊娠末期検査群	11.6±2.1	11.6±1.8	11.5±1.3	
	着床痕 ^{注5)} 自然分娩検査群	11.1±1.5	11.3±1.9	10.9±2.5	
	交尾率 (%) 妊娠末期検査群	86.7	90.0	86.7	
	交尾率 (%) 自然分娩検査群	93.3	90.0	86.7	
	受胎率 (%) 妊娠末期検査群	96.2	100	92.3	
	受胎率 (%) 自然分娩検査群	89.3	92.6	88.5	
	妊娠期間 (日) ^{注5)} 自然分娩検査群	22.3±0.5	22.2±0.6	22.1±0.7	
	妊娠率 (%) 妊娠末期検査群	100	100	100	
	出産率 自然分娩検査群	100	100	95.7	
	哺育率 自然分娩検査群	100	100	100	
	剖検	-	-	-	
	分娩異常 自然分娩検査群	-	-	-	
授乳異常 自然分娩検査群	-	-	-		
胎児	着床前死亡率 (%) ^{注5), 注6)}	7.3±14.3	5.5±11.8	5.5±9.4	
	着床後死亡率 (%) ^{注5), 注6)}	4.7±5.6	2.4±5.3	6.3±11.8	
	胎盤重量 (g) ^{注5)}	0.58±0.05	0.60±0.06	0.57±0.04	
	生存胎児数 ^{注5)}	11.1±2.1	11.3±1.8	10.8±1.9	
	死亡胎児数 ^{注5)}	0.6±0.7	0.3±0.7	0.7±1.3	
	性比 (♂/♀) ^{注6)}	1.22	1.13	1.07	
	体重 (g) (♂+♀) ^{注5)}	3.54±0.20	3.61±0.17	3.57±0.13	
	外形異常	頻度 (%) ^{注6)}	0	0.3	0.4
		型	-	右後肢の変形 (1/306)	右前肢の変形 (1/259)
	内臓異常	頻度 (%) ^{注6)}	0	0	0
骨格異常	頻度 (%) ^{注6)}	0	0	0	
軽微な骨格変異	頻度 (%)	27.5	28.6	25.6	
	型	主として頭蓋骨の骨化遅延			

表二-13 妊娠前及び妊娠初期投与試験成績 (追加試験-つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	3	10	
出生児	出生率 (%) 注5), 注6)	96.2±6.5	91.4±10.1	93.0±20.9	
	7日生存率 (%) 注5), 注6)	98.7±3.9	96.5±5.7	99.2±2.7	
	離乳率 (%) 注5), 注6)	97.4±5.0	97.2±5.5	95.0±7.2	
	性比 (♂/♀) 出生時注6)	1.15	1.01	0.92	
	体重 (g)	出生時	5.9±0.4	6.2±0.5*	6.0±0.5
		生後3週時	33.6±4.3	35.7±4.8	33.1±3.9
	外形異常	頻度 (%) 注4)	1.5	0	0
		型	左眼の小眼球症 (1/267), 水腎症 (1/267), 停留精巢 (1/267), 精巢低形成 (1/267)	精巢低形成 (1/275)	-
	形態分化	-	-	-	
	行動・機能の発達	-	-	-	
出生児	交尾率 (%)	100	/	100	
	受胎率 (%)	87.5		75.0	
	妊娠期間 (日) 注5)	21.7±0.6		21.6±0.5	
	出産率 (%) 注6)	100		100	
	生児数注5)	11.7±2.1		10.9±2.7	
	死亡児数注5)	0.0±0.2		0.0±0.0	
	出生時体重 (g) (♂+♀) 注5)	5.9±0.5		5.8±0.4	
無毒性量	親動物	3mg/kg/日 (一般状態: 3mg/kg/日, 生殖能: 10mg/kg/日)			
	胎児及び出生児	10mg/kg/日			

-: 特記すべき所見なし

注1): 0.385%乳酸緩衝液を用いて1.0%シプロフロキサシンを調製し, 注射用蒸留水を用いて0.33 (10mg/kg群) 及び0.1% (3mg/kg群) を希釈調製した。対照群には10mg/kg群と同濃度の乳酸緩衝液を投与した。なお投与容量はいずれの群も3ml/kgとした。

注2): Wilcoxon-Mann-WhitneyのU検定

注3): (少なくとも1回は交尾成立した雄数/交配に使用した雄数) ×100を個別データより算出すると各群とも100%であった。

注4): (少なくとも1回は妊娠させた雄数/交尾成立した雄数) ×100を個別データより算出すると各群とも100%であった。

注5): 平均±標準偏差

注6): 個別成績から別途計算した値

注7): F検定及びt検定又はWelchのt検定 (*: p<0.025)

指数の計算

交尾率= (交尾成立雌数/同居動物数) ×100

受胎 (授胎) 率= (着床確認雌数/交尾成立雌数) ×100

妊娠率= (生存胎児を有した雌数/着床確認した雌数) ×100

出産率= (生存児を出産した雌数/着床確認した雌数) ×100

哺育率= (分娩3週時に生児を有した雌数/生存児を出産した雌数) ×100

着床前死亡率= { (黄体数-着床数) /黄体数} ×100

着床後死亡率= { (着床数-生存胎児数) /着床数} ×100

出生率= (出産生児数/着床数) ×100

7日生存率= (生後7日生児数/出産生児数) ×100

離乳率= (生後3週時の生児数/生後7日の生児数) ×100

表ニ-14 シプロフロキサシンのラット皮下投与時における血中動態

	性別	投与量 mg/kg	C_{1h}	AUC_{0-t_n}	$t_{1/2}$
			$\mu\text{g/ml}$	$\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ (0-t _n)	hr
初回投与時	雄	3	0.39	0.65 (0-4h)	0.82
		10	1.46	2.57 (0-6h)	1.07
		30	3.26	7.04 (0-6h)	1.40
	雌	3	0.33	0.53 (0-4h)	0.75
		10	1.10	2.17 (0-6h)	1.03
		30	2.63	5.81 (0-6h)	1.32
14日目投与	雄	3	0.42	0.97 (0-6h)	0.90
		10	1.28	2.64 (0-6h)	1.17
		30	2.62	6.46 (0-6h)	2.11
	雌	3	0.27	0.50 (0-4h)	0.79
		10	0.90	1.73 (0-6h)	1.33
		30	1.64	4.84 (0-6h)	1.66

(2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

1) ラットにおける試験

塩酸シプロフロキサシンを Wistar 系ラットに妊娠 6 日より 15 日まで反復静脈内投与し、母体並びに胎児、出生児に対する影響を検討した。成績を表二-15 に示す。

ラットの尾静脈内に塩酸シプロフロキサシンの 30mg/kg (3%濃度を 1ml/kg の容量で投与) を反復投与した結果、数日後には全ての動物の投与局所に暗紫色変化が認められた。この濃度では投与の継続が不可能と判断し、最高用量群は 1.5%溶液を用いて 2ml/kg の容量で投与する 30mg/kg/日を新たに設定した。さらに以下の用量として 10 及び 3mg/kg/日群を設けた。

母動物に対して 30mg/kg/日で妊娠期間の短縮が見られたが、全ての動物の測定値はいずれも 21 ~23 日であり正常範囲内であると考えられた。その他、いずれの投与群においても、母動物の一般状態、分娩及び哺育状態に特記すべき所見は認められなかった。

妊娠末期に検査した胎児に自然発生する形態的異常が散見されたが、発生頻度は用量に依存せず、特定の異常の発生もなかったことから本薬に起因するものではないと考えられた。その他、胚・胎児への致死作用及び発育抑制は認められなかった。

自然分娩検査による出生児の生存性、形態的発育分化、行動機能、生殖機能並びに F₂ の発生に対して影響を示唆する所見は認められなかった。

以上の結果より、母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 30mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして 27mg/kg/日) 以上と判断した。

表二-15 ラットにおける胎児の器官形成期投与試験成績

動物種, 系統, 週齢		ラット, Wistar 系, ♀: 性成熟				
投与経路 (投与期間)		静脈内投与 ^{注1)} (妊娠 6~15 日)				
被験物質		塩酸シプロフロキサシン				
投与量 (mg/kg/日)		0	3	10	30	
母動物	動物数	妊娠末期検査群	25	25	25	25
		自然分娩検査群	15			15
	死亡数	妊娠末期検査群	0	0	0	0
		自然分娩検査群	0			0
	一般状態	妊娠末期検査群	-	-	-	-
		自然分娩検査群	-			-
	体重	妊娠末期検査群	-	-	-	-
		自然分娩検査群	-			-
	妊娠期間 (日) ^{注2), 注3)}	自然分娩検査群	22.0±0.5			21.6±0.5*
	受胎率 (%)	妊娠末期検査群	88.0	84.0	84.0	88.0
		自然分娩検査群	100			93.3
	妊娠率 (%)	妊娠末期検査群	100	100	100	100
	出産率 (%)	自然分娩検査群	100	100	100	100
	哺育率 (%)	自然分娩検査群	100	100	100	100
	着床数 ^{注2)}	妊娠末期検査群	10.5±2.4	11.0±1.8	11.3±2.3	10.4±2.2
		自然分娩検査群	12.0±1.6			11.4±1.8
	剖検	妊娠末期検査群	-	-	-	-
		自然分娩検査群	-			-
	分娩異常	自然分娩検査群	-			-
	授乳異常	自然分娩検査群	-			-

表ニ-15 ラットにおける胎児の器官形成期投与試験成績 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	3	10	30	
胎児	着床後死亡率 (%) 注2), 注3)	9.0±11.1	9.9±10.7	6.4±10.6	7.2±7.8	
	生存胎児数 注2)	9.5±2.5	10.2±2.2	10.5±2.1	9.6±2.2	
	死亡胎児数 注2)	1.0±1.2	1.0±1.1	0.8±1.4	0.8±0.8	
	性比 (♂/♀) 注3)	1.12	0.92	1.13	1.32	
	体重 (g) (♂+♀, 生存胎児) 注2)	3.55±0.19	3.55±0.19	3.57±0.20	3.71±0.37	
	発育不全胎児数 (体重 3g 未満) 注2)	0.23±0.53	0.19±0.40	0.38±0.74	0.14±0.64	
	胎盤重量 (g) 注2)	0.59±0.05	0.58±0.05	0.57±0.04	0.58±0.06	
	外形異常	頻度 (%) 注3)	0	0.5	1.4	0.5
		型	-	眼球の位置異常 (1/209)	小眼球症 (3/221), 全身浮腫 (1/221), 指節欠損 (1/221)	膈ヘルニア (1/211)
	内臓異常	頻度 (%) 注3)	0	1.6	3.0	3.2
型		-	停留精巣 (1/63)	水腎症 (1/66), 脳室拡張 (1/66)	停留精巣 (1/63), 水腎症 (1/63)	
骨格異常	頻度 (%) 注3)	1.4	0	0.6	0	
	型	肋骨隆起 (2/147)	-	胸骨裂, 肋骨隆起及び長骨の短縮 (1/155)	-	
軽微な骨格変異	頻度 (%) 注3)	47.6	32.2	34.2	33.1	
出生児	出生率 (%) 注2), 注3), 注5)	85.2±22.2			94.5±8.6*	
	7日生存率 (%) 注2), 注3), 注5)	89.6±25.6			97.4±5.3*	
	離乳率 (%) 注2), 注3)	99.4±2.5			97.2±4.8	
	性比 (♂/♀) 出生時 注3)	0.94			1.34	
	体重 (g) 注2)	出生時 (♂+♀)	5.5±0.5			5.6±0.6
		哺育期間終了時	31.4±4.5			29.8±3.2
	外形異常	-			-	
	形態分化	-			-	
	行動・機能発達検査	-			-	
	剖検 離乳時	-			-	
交尾率 (%) 注3)	100			95.2		
受胎率 (%) 注3)	75			95		
妊娠期間 (日)	21.8			22.1		
出生児	出児数	10.3			10.2	
	死亡児数	0.1			0.1	
	出生時体重 (g) (♂+♀)	5.53			5.29	
	外形異常	頻度 (%)	0			0
型		-			-	
無毒性量	母動物	30mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして 27mg/kg/日) 以上				
	胎児及び出生児	30mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして 27mg/kg/日) 以上				

-: 特記所見なし

注1): 注射用蒸留水を用いて0.3, 1.0及び1.5%溶液を調製した。投与容量は30mg/kgでは2ml/kg, 他の投与群は1ml/kgとした。対照群には注射用蒸留水を投与した。

注2) 平均±標準偏差

注3) 個別成績から別途計算した値

注4) F検定及びt検定又はWelchのt検定 (*: p<0.025)

注5) Wilcoxon-Mann-WhitneyのU検定 (*: p<0.05)

指数の計算

交尾率= (交尾成立雌数/同居動物数) ×100

受胎 (授胎) 率= (着床確認雌数/交尾成立雌数) ×100

妊娠率= (生存胎児を有した雌数/着床確認した雌数) ×100

出産率= (生存児を出産した雌数/着床確認した雌数) ×100

哺育率= (分娩後3週時に生児を有した雌数/生存児を出産した雌数) ×100

着床前死亡率= { (黄体数-着床数) /黄体数} ×100

着床後死亡率= { (着床数-生存胎児数) /着床数} ×100

出生率= (出産生児数/着床数) ×100

7日生存率= (生後7日生児数/出産生児数) ×100

離乳率= (生後3週時の生児数/生後7日の生児数) ×100

2) ウサギにおける試験

ヒマラヤ種ウサギの器官形成期（妊娠 6 日～18 日）に、シプロフロキサシンを反復静脈内投与し、母動物ならびに胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した。成績を表二-16 に示す。

動物種としては、非げっ歯類における胎児の器官形成期投与試験の経験が豊富で背景データが多いことからウサギを使用した。ウサギに抗菌物質を静脈内投与した場合、胆汁排泄により小腸内に排泄された本薬及び抗菌活性代謝物によると考えられる腸内細菌叢への影響から消化管障害が強く認められるため、長期反復投与は不可能と判断し、器官形成期を前期（妊娠 6 日～10 日）、中期（妊娠 10～14 日）並びに後期（妊娠 14～18 日）に分割投与することとした。投与量は塩酸シプロフロキサシンの経口投与における器官形成期投与試験（ ）の 30mg/kg 分割投与で消化管に対する障害がみられたこと、ラットに塩酸シプロフロキサシンの 30mg/kg（3%濃度を 1ml/kg の容量で投与）を静脈内反復投与した結果、投与局所の暗紫色変化が認められたことから、最高用量を 20mg/kg/日（1%シプロフロキサシンを 2ml/kg の容量で耳静脈内投与）とし、以下 7 及び 2.5mg/kg/日を設定した。

シプロフロキサシン投与群では抗菌物質投与に共通した反応であると考えられる糞便量の減少、下痢、摂餌量又は摂水量の減少等、消化管に対する影響が認められた。特に 20mg/kg/日群で排便の消失・減少や下痢といった消化管症状が 9 例中 5 例、並びにそれに起因した摂餌量及び摂水量の減少が 9 例中 4 例で認められ、発現頻度が増加した。これらの変化は静脈内投与後の胆汁排泄により小腸内に排泄された本薬及び抗菌活性代謝物による腸内細菌叢への影響が強く発現したものと考えられ、本薬の薬理作用（抗菌作用）の影響であると考え、毒性ではないと判断した。また、本薬投与群に統計学的に有意な体重増加亢進が認められたが、対照群における投与期間中の体重がわずかに減少していたことによるもので、薬物投与に起因するものではないと考えられた。

胎児の外表観察において、関節湾曲等本系統のウサギに自然発生する異常が散見されたが、発生頻度は用量に依存せず、特定の異常の増加もなかったことから、本薬に起因するものではないと考えられた。その他、胚・胎児への致死作用、発育抑制作用並びに催奇形性を示唆する所見は得られなかった。

以上のことから、母動物及び胎児の発生・発育に対する無毒性量はいずれも 20mg/kg/日以上であると判断された。

表二-16 ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験成績

動物種, 系統, 週齢		ウサギ, CHBB:HM (ヒマラヤ種), ♀:性成熟										
投与経路		静脈内投与 ^{注1)}										
被験物質		シプロフロキサシン										
投与期間		妊娠6~18日	妊娠6~10日				妊娠10~14日			妊娠14~18日		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	7	20	2.5	7	20	2.5	7	20	
動物数 (評価動物数 ^{注2)})		12 (10)	12 (10)	12	12	12	12 (11)	12 (11)	12	12 (10)	12 (9)	
母動物	死亡数	1	0				0			0		
	一般状態											
	摂餌・摂水の減少	3/10	-	4/12	4/12	3/12	1/11	5/11	1/12	1/10	5/9	
	排便の減少・下痢	1/10	-	1/12	2/12	1/12	1/11	1/11	-	1/10	4/9	
	体重増加 ^{注6)}	↓	↑*	↑*	↑*	↑*	-	-	↑*	↑*	-	
	着床数 ^{注3)}	7.4±2.5	8.6±1.6	6.9±1.8	8.2±1.9	7.0±1.4	8.3±1.8	7.5±1.9	8.2±1.6	7.3±1.5	7.3±1.4	
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
胎児	着床後死亡率 (%) ^{注3), 注5)}	17.1±19.3	5.6±7.9	16.9±29.6	9.5±11.4	10.0±9.4	14.3±20.7	22.8±27.7	9.4±22.8	6.2±10.2	19.1±32.0	
	生存胎児数 ^{注3)}	6.1±2.5	8.1±1.6	6.0±2.9	7.3±1.9	6.3±1.6	6.9±1.9	5.7±2.6	7.3±2.1	6.9±1.7	5.7±2.4	
	死亡胎児数 ^{注3)}	1.3±1.6	0.5±0.7	0.9±1.6	0.8±1.0	0.7±0.7	1.4±2.1	1.7±2.0	0.9±2.3	0.4±0.7	1.7±3.2	
	性比 (♂/♀) ^{注4)}	1.12	0.93	0.95	1.26	0.9	1.05	1.52	1.02	1.58	1.55	
	体重 (g) ^{注3)} (♂+♀)	39.9±2.5	38.5±3.1	40.9±3.9	37.4±3.6	37.7±3.0	39.0±2.4	39.9±3.0	38.9±3.9	38.8±5.1	40.4±4.7	
	発育不全胎児数 ^{注3)} (体重25g未満)	0.11±0.33	0	0	0.2±0.4	0.2±0.4	0	0	0.1±0.3	0.2±0.4	0.1±0.4	
	胎盤重量 (g) ^{注3)}	4.7±0.7	4.2±0.5	4.6±0.5	4.3±0.5	4.3±0.4	4.4±0.6	4.5±0.4	4.2±0.5	4.2±0.6	4.7±0.8	
	外形異常	頻度 (%) ^{注4)}	1.8	2.5	2.8	1.1	6.6	1.3	3.2	1.1	3.2	
	型	臍ヘルニア (1/55)	関節湾曲 (2/81)	関節湾曲 (1/72), 曲尾 (1/72)	軟口蓋の孔 (1/88)	無眼球症 (1/76), 関節湾曲 (4/76)	関節湾曲 (1/76)	鳩胸, 関節湾曲及び四肢偏位 (1/63), 鳩胸 (1/63)	四肢偏位及び無頭蓋症 (1/87)	口蓋裂, 小口及び四肢偏位 (1/62), 後肢偏位 (1/62)	鳩胸 (1/51)	
	内臓異常	頻度 (%) ^{注4)}	1.8	0	0	0	0	0	3.2	0	1.6	
型	瘤膜瘤 (1/55)	-	-	-	-	-	肺低形成 (2/63) 横隔膜ヘルニア (1/63)	-	肝臓異常及び精巣下降不全 (1/62)	-		
児	骨格異常	頻度 (%) ^{注4)}	0	0	0	0	0	1.6	0	3.2	0	
	型	-	-	-	-	-	-	胸骨及び肋骨の変形 (1/63)	-	骨盤及び鎖骨の変形 (1/62), 骨盤狭小 (1/62)	-	
	軽度の骨格変異	頻度 (%) ^{注4)}	0	1.2	0	0	2.6	0	0	0	2.0	
無毒性量		母動物	20mg/kg/日以上									
		胎児	20mg/kg/日以上									

-: 特記所見なし

↓: 減少

↑: 増加

注1): 2ml/kgの投与容量で静脈内投与した。対照群には0.385%乳酸溶液を投与した。

注2): 投与時の損傷が原因で屠殺処分した動物を除いた動物数

注3): 平均値±標準偏差

注4): 個別成績から別途計算した値

注5): [(着床数-生存児数)/着床数] ×100

注6): Wilcoxon-Mann-WhitneyのU検定 (*: p<0.05)

3) サルにおける試験

カニクイザルの器官形成期（妊娠 20 日～50 日）に、シプロフロキサシンを反復静脈内又は塩酸シプロフロキサシンを経口投与し、母動物並びに胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した。成績を表二-17 に示す。

静脈内投与における投与量は、サル 4 週間静脈内投与試験（投与量：0, 3, 10, 30mg/kg）において 30mg/kg 投与群で腎臓で病理組織学的な変化が認められたことから、高用量を 25mg/kg とし、低用量を 5mg/kg とした。経口投与における投与量は、サル 13 週間経口投与試験（投与量：0, 15, 45, 135mg/kg）及びサル 6 カ月間経口投与試験（投与量：0, 10, 30, 90mg/kg）において、いずれの試験とも最高用量で消化管症状の発現及び腎臓で病理組織学的な変化が認められたことから、最高用量を 100mg/kg とし、以下 50, 10mg/kg とした。

静脈内投与では、25mg/kg 投与群の母動物で食欲低下、便秘、嘔吐、血便/粘稠便、下痢の発現頻度が軽度増加した。また、体重推移に軽度の影響がみられ、特に投与終了時における投与前からの体重変化率が 2 例の動物で対照群の 95% 信頼区間を逸脱していた。25mg/kg 投与群の母動物で流産が 1 例認められた。この動物の胎盤の病理組織学的検査を実施した結果、化膿性胎盤炎が認められたことから、本薬に起因するものではないと判断した。

胎児については、催奇形性はみられなかったが、25mg/kg 投与群で体重及び脳重量の軽度低値が 2 例に、頭頂部から尾根部までの長さ及び大腿長あるいはいずれか一方の軽度の減少が 3 例に認められた。

経口投与では、母動物及び胎児に対して 100mg/kg 投与まで本薬の影響は認められなかった。

以上のことから、静脈内投与では母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも 5mg/kg/日であると判断された。また、経口投与では母動物及び胎児の発生・発育に対する無毒性量はいずれも 100mg/kg/日（シプロフロキサシンとして 90mg/kg/日）以上であると判断された。

表二-17 サルにおける胎児の器官形成期投与試験成績

動物種, 年齢, 性, 体重, 投与方法		カニクイザル, 3~14歳, 成熟雌, 2.6~5.4kg, 妊娠20~50日, 1日1回						
投与経路		静脈内			経口			
投与量 (mg/kg)		0	5	25	0	10	50	100
投与容量 (ml/kg)		2.5	0.5	2.5	10			
母動物	動物数	6	3	10	6	10	10	10
	死亡数	0	0	0	0	0	0	0
	一般状態 (例数)	食欲低下 (1)	食欲低下 (1)	食欲低下 (6), 便秘 (3), 嘔吐 (2), 血便/粘稠便 (2), 下痢 (1)	食欲低下 (2), 下痢 (1), 便秘 (3)	食欲低下 (4), 嘔吐 (1), 血便/粘稠便 (1), 下痢 (1)	食欲低下 (3), 嘔吐 (2), 血便/粘稠便 (1), 下痢 (1), 便秘 (1)	食欲低下 (6), 嘔吐 (3), 血便/粘稠便 (1), 下痢 (1)
	体重 ^{注1)}	-	-	軽度増加抑制	-	-	-	-
	流産した動物数	0	0	1 ^{注2)}	0	0	0	0
	血清中ホルモン測定 ^{注1, 3)}	-	-	-	-	-	-	-
	尿中ホルモン測定 ^{注1, 4)}	-	-	-	-	-	-	-
	胎児	生存胎児数	6	3	9	6	10	10
胎児	死亡胎児数	0	0	1	0	0	0	0
	身体検査 (例数) ^{注1, 5)}	-	-	頭頂部~尾根部の長さ↓ (3) 大腿長↓ (1)	-	-	-	-
	平均体重 (g) ^{注1, 6)}	121.58±8.69	129.54±17.29	116.36±14.80	118.86±10.46	128.31±16.35	134.13±11.37	122.60±7.04
	臓器重量 (例数) ^{注1, 7)}	-	-	脳: ↓ (2)	-	-	-	-
	胎盤検査 ^{注1, 8)}	-	-	-	-	-	-	-
	異常胎児数 (外表, 内臓)	0	0	0	0	0	0	0
	骨格異常胎児数	0	0	0	0	0	0	0
	無毒性量	母動物	5mg/kg/日			100mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして90mg/kg/日) 以上		
	胎児	5mg/kg/日			100mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして90mg/kg/日) 以上			

-: 特記所見なし ↓: 低下, 減少

注1): 統計解析: 母動物の体重, ホルモン値, 胎児の身体検査, 体重, 臓器重量, 胎盤検査は対照群の値の95%信頼区間を外れたものを異常とした

注2): 妊娠44日に胎児の死亡が確認されたため, 帝王切開にて摘出した

注3): 血清中ホルモン測定: プロゲステロン, 17-βエストラジオール, 絨毛性ゴナドトロピン

注4): 尿中ホルモン測定: エストロン抱合体, 20-αOHプロゲステロン

注5): 身体検査: 体重, 頭殿長, 頭頂部~尾根部の長さ, 大腿長, 股長, 頭幅, 頭囲, 胸囲, 肛門生殖結節間距離

注6): 平均値±標準偏差

注7): 臓器重量: 脳, 胸腺, 脾臓, 右副腎, 左副腎, 右腎臓, 左腎臓, 肝臓

注8): 胎盤検査: 胎盤重量, 主胎盤長及び幅, 副胎盤長及び幅, 臍帯長, 羊水量

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

Wistar ラットに塩酸シプロフロキサシンを妊娠 16 日から分娩後 3 週まで反復皮下投与した。半数の母動物は妊娠 20 日に剖検して胎児所見を観察し、残りの母動物は自然分娩させて出生児の発育並びに生殖能を検討した。成績を表二-18 に示す。

ラットの尾静脈内に塩酸シプロフロキサシン 30mg/kg (3%濃度を 1ml/kg の容量で投与) を反復投与した結果、数日後には全ての動物の投与局所に暗紫色変化が認められた。このことから、約 4 週間にわたって投与する本試験では反復静脈内投与は継続不可能と判断し、代替経路として皮下投与を選択した。また、ラット 4 週間反復腹腔投与試験において、80mg/kg/日群で投与局所の刺激作用及び腎に対する影響が認められ、20mg/kg/日群では認められなかったことから、本試験における最高用量は 30mg/kg/日 (1%塩酸シプロフロキサシンを 3ml/kg の容量で皮下投与) とし、以下 10 及び 3mg/kg/日を設定した。

母動物に対して、10 及び 30mg/kg/日群では投与部位での局所刺激作用が認められた。10mg/kg/日を投与した妊娠末期検査群では体重の増加抑制がみられたが、最高用量の 30mg/kg/日及び自然分娩群では影響が認められなかったことから、偶発所見であると考えられた。また、3 及び 10mg/kg/日群で妊娠期間が統計的に有意に延長したが、30mg/kg/日群では差はなく、しかも全群とも 21~23 日の範囲にあることから同等の値であると考えられた。その他、分娩及び哺育状態に異常は認められなかった。

妊娠末期に検査した胎児では、10 及び 30mg/kg/日群の体重が有意な高値を示したが、自然分娩による児動物の出生時及びその後の体重推移に変化が認められないことから偶発所見であると考えられた。その他、胎児への致死作用及び催奇形性を示唆する所見は認められなかった。

自然分娩による出生児に対して、哺育期間中の生存性、形態的発育分化、行動機能、生殖機能並びに出生児 (F₂) の発生に関して影響を示唆する所見は認められなかった。

以上のことから、母動物、胎児及び出生児の発育に対する無毒性量はいずれも 30mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして 27mg/kg/日) 以上であると判断された。

表二-18 周産期及び授乳期投与試験成績

動物種, 系統, 週齢		ラット, Wistar 系, ♀11~13 週齢				
投与経路 (投与方法)		皮下投与 ^{註1)} (妊娠 16 日~妊娠 20 日又は分娩後 21 日)				
被験物質		塩酸シプロフロキサシン				
投与量 (mg/kg/日)		0	3	10	30	
母動物	動物数	妊娠末期検査群	25	25	25	25
		自然分娩検査群	25	25	25	25
	死亡数	妊娠末期検査群	1	0	0	0
		自然分娩検査群	0	0	0	0
	一般状態	-	-	投与部位壊死 (15/50)	投与部位壊死 (28/50) 投与部位硬化 (1/50)	
	体重 ^{註4)}	妊娠末期検査群	-	-	増加抑制	-
		自然分娩検査群	-	-	-	-
	妊娠期間 (日) ^{註2), 註5)}	自然分娩検査群	21.6±0.7	22.0±0.7*	22.0±0.6**	21.9±0.7
	着床数 ^{註2)}	妊娠末期検査群	11.3±1.7	10.8±1.2	10.0±3.6	11.2±1.7
	着床痕 ^{註2)}	自然分娩検査群	10.1±3.0	11.0±1.8	10.9±2.4	10.7±2.5
	受胎率 (%)	妊娠末期検査群	100	92	100	88
		自然分娩検査群	92	96	96	92
	妊娠率 (%)	妊娠末期検査群	100	100	100	100
	出産率 (%) ^{註3)}	自然分娩検査群	95.7	100	100	100
	分娩異常	自然分娩検査群	-	-	-	-
授乳異常	自然分娩検査群	-	-	-	-	
剖検		-	-	-	-	
胎児	着床後死亡率 (%) ^{註2)}		7.2±10.7	6.0±7.1	10.9±16.6	9.0±10.5
	生存胎児数 ^{註2), 註4)}		10.5±1.9	10.2±1.3	8.8±3.4*	10.2±1.9
	死亡胎児数 ^{註2)}		0.8±1.2	0.7±0.8	1.3±2.0	1.0±1.1
	性比 (♂/♀) ^{註3), 註6)}		0.93	1.34*	1.05	1.02
	体重 (g) (♂+♀) ^{註2), 註4)}		3.46±0.16	3.55±0.31	3.70±0.22*	3.58±0.15**
	外形異常	頻度 (%) ^{註3)}	0	0	0	0
	内臓異常	頻度 (%) ^{註3)}	0	0	0	0
	骨格異常	頻度 (%) ^{註3)}	0	0	0.6	1.3
		型	-	-	二分肋骨及び脊椎異形成 (1/155)	肋骨の減少及び雑弓の欠損 (1/157), 胸椎異形成 (1/157)
	軽微な骨格変異	頻度 (%) ^{註3)}	32.2	21.5	27.1	18.5

表二-18 周産期及び授乳期投与試験成績 (つづき)

被験物質		塩酸シプロフロキサシン				
投与量 (mg/kg/日)		0	3	10	30	
出生児	出生率 (%) 注2), 注3)	89.7±24.5	91.4±9.3	90.6±11.2	90.9±14.9	
	7日生存率 (%) 注2)	99.1±2.9	98.1±4.5	98.5±3.5	98.4±4.5	
	離乳率 (%) 注2), 注3)	97.3±7.8	96.3±7.0	96.5±5.8	98.3±3.8	
	性比 (♂/♀) 出生時注3)	1.12	0.9	1.0	1.18	
	体重 (g) 注2)	出生時	5.6±0.5	5.7±0.5	5.8±0.5	5.8±0.6
		生後3週	32.3±5.6	34.7±5.2	34.5±5.2	34.0±5.4
	外形異常	頻度 (%) 注3)	7.6	2.5	2.1	1.3
		型	矮小体躯 (13/170)	矮小体躯 (6/242)	矮小体躯 (4/238) 精巣の低形成 (1/238)	矮小体躯 (1/227) 短尾 (1/227) 曲尾 (1/227)
	⑥	病理組織学的検査 (関節異常)	-	-	-	-
		形態分化	-	-	-	-
	行動・機能の発達	瞳孔反射の欠如 (2/210)	-	瞳孔反射の欠如 (1/225)	瞳孔反射の欠如 (1/219)	
	交尾率 (%)	87.5	/	/	91.3	
	受胎率 (%)	90.5			95.2	
	妊娠期間 (日)	21.7			21.7	
	出生率 (%) 注3)	100			100	
	生児数	10.6			11.7	
	死亡児数	0	0			
	体重 (g) (♂+♀)	5.52	5.39			
	性比 (♂/♀) 注3)	1.08	0.97			
	外形異常 頻度 (%) 注3)	0	0			
無毒性量		母動物	30mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして 27mg/kg/日) 以上			
		胎児及び出生児	30mg/kg/日 (シプロフロキサシンとして 27mg/kg/日) 以上			

-: 特記すべき所見なし

注1): 2ml/kg の投与容量で皮下投与した。対照群には注射用蒸留水を投与した。

注2): 平均値±標準偏差

注3): 個別成績から別計算した値

注4): Wilcoxon-Mann-Whitney のU検定 (*: p<0.025, **: p<0.01)

注5): F検定及びt検定又はWelchのt検定 (*: p<0.05, **: p<0.025)

注6): Yatesの補正を含むχ²検定 (*: p<0.025)

指数の計算

交尾率= (交尾成立雌数/同居動物数) ×100

受胎率= (着床確認雌数/交尾成立雌数) ×100

妊娠率= (生存胎児を有した雌数/着床確認した雌数) ×100

出産率= (生存児を出産した雌数/着床確認した雌数) ×100

着床後死亡率= { (着床数-生存胎児数) /着床数} ×100

出生率= (出産生児数/着床痕数) ×100

7日生存率= (生後7日生児数/出産生児数) ×100

離乳率= (生後3週時の生児数/生後7日の生児数) ×100

4. 依存性

本薬の依存性試験は以下の理由により実施しなかった。

- ① 依存性形成が証明されている化合物と化学構造を異にしており、かつ本薬の同系薬剤においても依存性を示す報告はない (Medine1980~1996)。
- ② 亜急性、慢性毒性試験において、本薬の依存性を示唆する一般所見はみられなかった。
- ③ 本邦における経口投与剤 (1988 年以降)、国外における経口投与剤及び静脈内投与剤 (1987 年以降) の臨床使用実績から、依存性を示唆する報告はない。

5. 抗原性

(1) モルモット抗原性試験

Hartley 系雄性モルモットを用いて、能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応及び受身赤血球凝集 (PHA) 反応発現の有無を検討した ()。その成績を表二-19 に示す。

シプロフロキサシン腹腔内投与あるいはシプロフロキサシンを完全フロイントアジュバント (FCA) と混合皮下投与した感作群では、いずれの検査においても反応は陰性であり、本薬に免疫原性は認められなかった。

シプロフロキサシンを卵白アルブミン (OVA) と結合させた蛋白結合抗原を FCA とともに皮下投与した感作群では、シプロフロキサシン-牛血清アルブミン (BSA) 誘発により全例に PCA 及び PHA 陽性反応がみられたが、シプロフロキサシン単独誘発 ASA, PCA 及び PHA 反応はいずれも陰性であり、本薬に誘発原性は認められなかった。

なお、塩酸シプロフロキサシンを用いてモルモットにおける ASA, PCA, PHA 反応の有無を検討した試験 () においても、本薬に免疫原性はみられなかった。

表二-19 モルモット抗原性試験成績

感作方法 ^{注1)}			検出抗原 ^{注2)}	ASA 反応	PCA 反応	PHA 反応
抗原	量	経路		成績 (陽性動物数/検査動物数)		
局方注射用水+FCA	-	s.c.	シプロフロキサシン	0/6	0/3	n.d.
			シプロフロキサシン-BSA	0/6	0/3	0/6
シプロフロキサシン	10mg/kg	i.p.	シプロフロキサシン	0/6	0/3	n.d.
			シプロフロキサシン-BSA	0/6	0/3	0/6
シプロフロキサシン	30mg/kg	i.p.	シプロフロキサシン	0/6	0/3	n.d.
			シプロフロキサシン-BSA	0/6	0/3	0/6
シプロフロキサシン+FCA	4mg/匹	s.c.	シプロフロキサシン	0/6	0/3	n.d.
			シプロフロキサシン-BSA	0/6	0/3	0/6
シプロフロキサシン-OVA +FCA	1mg/匹	s.c.	シプロフロキサシン	0/6	0/3	n.d.
			BSA	0/6	0/3	n.d.
			シプロフロキサシン-BSA	0/6	3/3	6/6
			OVA	6/6	n.d.	n.d.

n.d. : 実施せず

FCA : フロイント完全アジュバント

ASA : 能動的全身性アナフィラキシー反応 (最終感作後 17 日目に誘発)

PCA : 受身皮膚アナフィラキシー反応 (受身感作約 4 時間後に誘発)

PHA : 受身赤血球凝集反応

注1) : 腹腔内投与 (i.p.) /週3回, 計9回, 皮下投与 (s.c.) /2週間に1回, 計3回

注2) : ASA での誘発投与量 (静脈内投与)

シプロフロキサシン : 30mg/kg, シプロフロキサシン-BSA : 2mg/匹, BSA : 2mg/匹, OVA : 2mg/匹

PCA 反応での誘発投与量 (静脈内投与)

シプロフロキサシン : 30mg/kg, シプロフロキサシン-BSA : 1mg/匹, BSA : 1mg/匹

(2) マウス抗原性試験

シプロフロキサシン単独あるいはシプロフロキサシン-OVA 結合物を用いて感作した BALB/c 系雄性マウスの血清を SD 系雄性ラットに皮内投与し、PCA 反応発現の有無を検討した。その成績を表二-20 に示す。

シプロフロキサシンを単独あるいは水酸化アルミニウムゲル (Alum) と共に腹腔内投与した感作群では、いずれの反応も陰性であり、本薬に免疫原性は認められなかった。

シプロフロキサシンを卵白アルブミンと結合させた蛋白結合抗原を Alum とともに腹腔内投与した感作群では、シプロフロキサシン誘発により 3 例中 1 例に陽性反応がみられたが、抗体価 5 倍の軽度な反応であり、本薬の誘発原性は極く弱いものと判断された。

表二-20 マウス抗原性試験成績

群	感作方法 ^{注1)}			検出抗原 ^{注2)}	成績 (陽性動物数/検査動物数) PCA 反応 ^{注3)}
	抗原	量	経路		
1	局方注射用水+FCA	-	i.p.	シプロフロキサシン シプロフロキサシン-BSA	0/3 0/3
2	シプロフロキサシン	10mg/kg	i.p.	シプロフロキサシン シプロフロキサシン-BSA	0/3 0/3
3	シプロフロキサシン	30mg/kg	i.p.	シプロフロキサシン シプロフロキサシン-BSA	0/3 0/3
4	シプロフロキサシン+Alum	0.25mg/匹	i.p.	シプロフロキサシン シプロフロキサシン-BSA	0/3 0/3
5	シプロフロキサシン-OVA +Alum	10 μg/匹	i.p.	シプロフロキサシン BSA シプロフロキサシン-BSA	1/3 (抗体力価: 5 倍) 0/3 3/3 (抗体力価: 64 倍)

Alum : 水酸化アルミニウムゲル

注1) : 2 及び 3 群/週 3 回, 計 9 回, 1, 4 及び 5 群/3 週間に 1 回, 計 2 回

注2) : PCA 反応での誘発投与量 (静脈内投与)

シプロフロキサシン: 30mg/kg, シプロフロキサシン-BSA: 1mg/匹, BSA: 1mg/匹

注3) : ラットを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー反応 (受身感作 18~24 時間後に誘発)

(3) 直接クーモス試験

正常ヒトO型赤血球（2例）を用いて直接クーモス試験を実施した。その成績を表二-21に示す。シプロフロキサシンは0.625～40mg/mlの濃度でクーモス反応陰性であった。一方、陽性対照であるセファロチンナトリウム（CFT）は5mg/ml以上の濃度で陽性反応を示した。

表二-21 直接クーモス試験成績

被験物質	濃度 (mg/ml)	クーモス試薬	成績（陽性検体数/検査検体数） クーモス反応
シプロフロキサシン	0.625～40	クーモス血清 (Ortho Diagnostic Inc.)	0/2
		クーモス試薬 (国際試薬株式会社)	0/2
CET	5～40	クーモス血清 (Ortho Diagnostic Inc.)	2/2
		クーモス試薬 (国際試薬株式会社)	2/2

6. 遺伝毒性

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（HGPRT 試験及び tk 試験）を実施した。染色体異常誘発性を指標とする試験として、マウスを用いる小核試験，チャイニーズハムスターを用いる染色体異常試験，マウスを用いる優性致死試験を実施した。DNA 損傷性を指標とする試験として，不定期 DNA 合成試験（*in vitro* 及び *in vivo* 試験），細菌を用いた DNA 修復試験を実施した。その他の遺伝毒性試験として，*in vitro* 形質転換試験を実施した。

(1) 遺伝子突然変異誘発性を指標する試験

1) 復帰突然変異試験

ネズミチフス菌（TA100, TA1535, TA98, TA1537）及び大腸菌 WP2*uvrA* を用いて，塩酸シプロフロキサシンの遺伝子突然変異誘発性を検討した。成績を表二-22 に示す。代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの菌株においても 0.05~0.2 µg/プレート以上の濃度で生育阻害が認められた。しかし，有意な復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

また，ネズミチフス菌のみを用いて海外で実施した試験でも復帰変異コロニーの増加は認められなかった（ ）。

以上の結果より，本試験条件下では本薬は復帰突然変異誘発性を有しないと判断された。

表二-22 細菌を用いる復帰突然変異試験成績

試験方法		プレインキュベーション法					
代謝 活性化	試験物質	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 ^{注1)} /プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2uvrA	TA 98	TA 1537
なし	溶媒対照	0	131	8	45	41	12
	塩酸シプロ フロキサシン	0.0031	n.d.	6	n.d.	n.d.	n.d.
		0.0063	n.d.	7	n.d.	n.d.	8
		0.0125	158	5	40	31	11
		0.025	173	6	60	38	11
		0.05	142	3 *	43	28	8
		0.1	117	4 *	39	33	8
		0.2	2 *	n.d.	5 *	15 *	0 *
		0.4	*	n.d.	0 *	0 *	n.d.
	ENNG	2	n.d.	n.d.	503	n.d.	n.d.
		3	395	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
5		n.d.	201	n.d.	n.d.	n.d.	
2-NF	1	n.d.	n.d.	n.d.	409	n.d.	
ACR	80	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	625	
あり	溶媒対照	0	156	7	30	58	16
	塩酸シプロ フロキサシン	0.0063	n.d.	6	n.d.	n.d.	22
		0.0125	171	10	42	60	22
		0.025	180	6	40	61	20
		0.05	161	7	48	58	14
		0.1	140	6	44	63	16
		0.2	3 *	0 *	6 *	22 *	0 *
		0.4	*	n.d.	0 *	0 *	n.d.
	2-AA	0.5	n.d.	n.d.	n.d.	326	n.d.
		1	728	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
		2	n.d.	343	n.d.	n.d.	212
20		n.d.	n.d.	838	n.d.	n.d.	

n.d. : 実施せず

注1) : 平均値 (n=2)

* : 菌の生育阻害

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 2-NF : 2-nitrofluorene

ACR : 9-aminoacridine hydrochloride 2-AA : 2-aminoanthracene

2) 哺乳類細胞の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用いて、チミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座での遺伝子突然変異誘発性を検討した。()。成績を表二-23 に示す。代謝活性化の有無にかかわらず、薬物濃度に依存した変異コロニー数の増加が認められた。なお、他のキノロン系合成抗菌薬 (ナリジクス酸, オフロキサシン, ペフロキサシン, ノルフロキサシン) についても検討した結果、すべて陽性結果が得られた ()。

チャイニーズハムスター由来細胞 (V79) を用いて、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子座での遺伝子突然変異誘発性を検討した。()。その成績を表二-24 に示す。代謝活性化の有無にかかわらず、変異コロニー数の増加は認められなかった。なお、他のキノロン系合成抗菌薬 (ナリジクス酸, ノルフロキサシン) についても検討した結果、すべて陰性結果が得られた。()。

表二-23 哺乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (tk 試験) 成績

使用細胞		L5178Y 細胞 (マウスリンパ腫細胞)		
試験方法		tk ⁺ アッセイ		
代謝活性化	試験物質	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	変異コロニー数/ 10^6 生存細胞数 ^{注1)}	
			試験 1	試験 2
代謝活性化 なし	溶媒対照 ^{注2)}	-	110.0 \pm 24.7	38.6 \pm 10.2
	シプロフロキサシン	2	70.0 \pm 9.3	n. d.
		5	164.3 \pm 19.1	35.9 \pm 12.9
		10	185.2 \pm 109.3	38.3 \pm 5.9
		25	292.8 \pm 245.6	38.9 \pm 16.8
		50	243.4 \pm 70.6	46.1 \pm 14.1
		75	168.2 \pm 6.6	84.3 \pm 12.3
		125	522.7 \pm 39.5	216.5 \pm 40.0
		200	487.1	388.2 \pm 110.0
	350	n. d.	181.1	
陽性対照 (EMS)	0.3	1272.5	824.3	
	0.4	1183.0	1961.7	
代謝活性化 あり	溶媒対照 ^{注2)}	-	57.3 \pm 7.4	89.5 \pm 17.0
	シプロフロキサシン	10	45.8 \pm 3.1	95.6 \pm 36.6
		25	64.9 \pm 17.2	107.1 \pm 16.6
		50	83.5 \pm 28.6	140.2 \pm 5.2
		75	80.0 \pm 4.2	271.3 \pm 46.4
		100	133.6 \pm 23.5	273.5 \pm 21.6
		125	327.0 \pm 1.0	n. d.
		200	276.2 \pm 8.3	n. d.
	陽性対照 (MCA)	2	328.8	n. d.
		3	438.1	537.0
4		567.4	n. d.	

EMS : エチルメタンサルホン酸
MCA : メチルコラントレン
n. d. : 実施せず
注1) : 平均 \pm 標準偏差
注2) : DMSO

表二-24 哺乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (HGPRT 試験) 成績

使用細胞	V79 細胞 (チャイニーズハムスター細胞系)							
試験方法	HGPRT アッセイ							
代謝活性化 なし	陽性対照		エチルメタンサルホン酸 (EMS)					
	試験群構成		溶媒対照 ^{注1)}	シプロフロキサシン			陽性対照	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		-	70	100	350	700	1000
	10 ⁶ 生存細胞数中	試験 1	13.0	9.1	35.3	41.0	28.4	525.3
	の変異コロニー数	試験 2	30.2	18.5	25.9	24.5	42.4	576.5
代謝活性化 あり	陽性対照		ジメチルベンズアントラセン (DMBA)					
	試験群構成		溶媒対照 ^{注1)}	シプロフロキサシン			陽性対照	
	用量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		-	70	100	350	700	15.4
	10 ⁶ 生存細胞数中	試験 1	56.3	15.9	12.3	8.9	21.0	121.7
	の変異コロニー数	試験 2	41.8	34.0	16.2	30.2	13.3	101.3

注 1) : pH3 に調製した培養液 (後に NaOH で pH6.8 に修正)

(2) 染色体異常誘発性を指標とする試験

1) マウス小核試験

塩酸シプロフロキサシンをマウスに単回経口投与し、骨髄における染色体異常誘発性を検討した。成績を表二-25に示す。

塩酸シプロフロキサシンの4000mg/kgを投与後、24、48、72時間の標本を観察した結果、全赤血球中の多染性赤血球の割合が減少する傾向が認められたが、いずれの時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度は増加しなかった。さらに、塩酸シプロフロキサシンの1000mg/kg、2000mg/kg及び4000mg/kgを投与後、72時間の標本を観察した結果、いずれの時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度は増加せず、全赤血球中の多染性赤血球の割合も減少しなかった。以上の結果より、本試験条件下では本薬はマウス骨髄細胞に対して小核誘発性を有しないと判断した。

なお、小核試験での薬物暴露を検討するため、¹⁴C 塩酸シプロフロキサシン 3784mg/kgを単回経口投与する薬物動態試験を別途実施した。その結果、未変化体の血漿中のC_{max}は92.4 µg/ml、骨髄中AUCは502mg・h/lであった（ ）。

表二-25 げっ歯類を用いる小核試験成績

動物種、系統、週齢	マウス、NMRI系、8~12週齢						
投与経路/投与方法	0.5%タイロース水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与 (投与容量：20ml/kg)						
投与回数	単回						
動物数	10匹/群(雄5匹+雌5匹)						
標本	骨髄・ギムザ染色法						
陽性対照	シクロホスファミド						
試験1	試験群構成	溶媒対照	陽性対照	塩酸シプロフロキサシン			
	標本作製時期(投与後時間)	24時間後		24時間	48時間	72時間	
	投与量(mg/kg)	0	50	4000			
	試験成績	多染性赤血球1000個に対する小核含有多染性赤血球数	1.7	28.6**	2.2	2.2	1.4
	試験成績	多染性赤血球1000個に対する正染性赤血球数	441	533	522	878	1443*
試験2	試験群構成	溶媒対照	陽性対照	塩酸シプロフロキサシン			
	標本作製時期(投与後時間)	72時間後					
	投与量(mg/kg)	0	50	1000	2000	4000	
	試験成績	多染性赤血球1000個に対する小核含有多染性赤血球数	1.5	5.6*	1.4	2.6	2.7
	試験成績	多染性赤血球1000個に対する正染性赤血球数	554	3382*	629	574	907

タイロース：ヒドロキシエチルメチルセルロース

*：統計学的に有意差有り (P<0.05, Wilcoxon 順位和検定)

**：統計学的に有意差有り (P<0.01, Wilcoxon 順位和検定)

2) チャイニーズハムスターを用いる染色体異常試験

シプロフロキサシンをチャイニーズハムスターに単回皮下投与し、骨髓における染色体異常誘発性を検討した。成績を表二-26 に示す。400mg/kg を投与後、6, 24, 48 時間の標本を観察した結果、いずれの時間においても染色体の構造異常ならびに倍数体の出現頻度は増加しなかった。

表二-26 チャイニーズハムスターを用いる染色体異常試験成績

動物種・系統	チャイニーズハムスター				
週齢・体重	約8~12週齢, ♂♀23~35g				
使用動物数	♂♀各5匹/群				
投与経路(投与方法)	2%乳酸水溶液に溶解し、皮下投与(投与容量:10ml/kg)				
投与回数	単回				
標本	骨髓, 5%ギムザ染色				
陽性対照薬	シクロホスファミド(CP)				
試験群構成	溶媒対照群	CP群	シプロフロキサシン群		
投与量(mg/kg)	0	40	400		
標本作製時期	24時間後	24時間後	6時間後	24時間後	48時間後
染色体異常細胞の出現頻度(%) ^{注1)}	1.08	26.88*	1.19	1.09	1.36
倍数体の出現頻度(%)	0.88	0.98	0.69	0.59	1.46

注1) : ギャップを含まない染色体異常, 動物1個体につき約100個の中期分裂細胞を観察。

* : 統計学的に有意差あり (P<0.01, x²検定)

一方、シプロフロキサシンのチャイニーズハムスターCHL細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験については、表二-27 に示すように300 µg/ml以上の処理濃度で染色体異常細胞が明らかに増加するとの報告があり^{1), 2)}、他のキノロン系抗菌薬でもロメフロキサシン、レボフロキサシン、グレパフロキサシン及びプルリフロキサシンで染色体異常が誘発されることが報告されている^{1), 2), 3), 4)}。

表二-27 シプロフロキサシンのCHL細胞を用いた染色体異常試験(24時間処理)

処理濃度(µg/ml)	染色体異常細胞出現頻度(%)	
	報告1 ¹⁾	報告1 ²⁾
0	1.0	1.5
100	1.0	3.0
200	10.0	2.0
300	66.0	9.0
400	-	15.5
500	73.0	18.0
750	-	36.0

1) 前川健郎ら(1993):キノロン系合成抗菌薬の染色体異常誘発性 変異原性試験, 2(3), 154-161

2) Shimada H. et al (1996): Effect of new quinolone antibacterial agents on mammalian chromosomes. J. Toxicol. Environ. Health, 47, 115-123

3) 高橋伸夫ら(1994): Grepafloxacinの変異原性試験 薬理と治療, 22(11), 77-86

4) 岩倉啓子ら(1996): Prulifloxacin (NM441)及び活性本体(NM394)の変異原性試験 J. Toxicol. Sci. 21 (suppl. 1), 241-257

このように *in vitro* と *in vivo* とで異なる結果が得られたが、これはマウスに 3784mg/kg を単回経口投与したトキシコキネティクス試験において最高血中濃度 (Cmax) は 92.4 µg/ml であったことから、動物に投与可能最大量を投与しても染色体異常を誘発する濃度レベルに達しないためと考えられる。また、ヒトに 300mg 点滴静脈内投与した際の Cmax は 3~4 µg/ml であり、臨床においてシプロフロキサシンが染色体異常を誘発する可能性はないと考えられる。

3) マウスを用いる優性致死試験

塩酸シプロフロキサシンをマウスに単回経口投与し、生殖細胞における染色体異常誘発性を検討した。成績を表二-28 に示す。雄マウスに 4000mg/kg を投与後、無処置雌と交配させ妊娠末期に着床数及び胚の致死を観察した結果、優性致死誘発性を示唆する所見は認められなかった。

表二-28 マウスを用いる優性致死試験成績

動物種, 系統, 週齢	マウス, NMRI 系, 8~12 週齢			
投 与	0.5% タイロース水溶液に懸濁し, 胃ゾンデを用いて雄に強制経口投与 (投与容量: 40ml/kg)			
投与回数	単回			
動物数	50 匹/群 (雄), 1,022 匹 (雌)			
試験方法	被験物質投与日より雄動物を無処理雌動物と 12 回交配 (各 4 日間) 妊娠末期検査により黄体数, 着床数, 生存胎児数, 死胚数を計数			
試験群構成	投与量 (mg/kg)	評 価 指 標		
		受胎率 (%) 注1)	着床前損失数注2)	死胚数注3)
溶媒対照	-	87.5	0.79	0.80
塩酸シプロフロキサシン	4000	82.3	0.91	0.89

タイロース: ヒドロキシエチルメチルセルロース

注1): 妊娠雌数/交配雌数×100

注2): (黄体数-着床数)/妊娠雌数

注3): 死胚数/妊娠雌数

(3) DNA 損傷性を指標とする試験

1) 大腸菌を用いる DNA 修復試験

DNA 修復能の異なる大腸菌を用いて、塩酸シプロフロキサシンの DNA 損傷性を検討した。成績を表二-29 に示す。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、DNA 損傷を示唆する DNA 修復は認められなかった。

表二-29 大腸菌を用いる DNA 修復試験成績

使用菌株	大腸菌 (K12) P3478 (Pol A ₁ ⁻) , 大腸菌 W3110 (Pol A ₁ ⁺)		
試験方法	DNA 修復能の異なる指標菌株を平板培地上で被験物質処理 増殖阻止円の直径を計測して、差を算出 [(Pol A ₁ ⁻) - (Pol A ₁ ⁺)] 各群あたり 4 枚の培地を使用 2mm 以上を陽性と判定		
	試験群構成	濃度 (μ g/plate)	阻止円直径差 (mm)
代謝活性化 なし	溶媒対照 ^{注1)}	-	0
	塩酸シプロフロキサシン	62.5	- 0.8
		125	- 1.9
		250	- 1.2
		500	0.8
		1000	0.4
	Chloramphenicol ^{注2)}	30	-10.7
MMS	10	18.6	
代謝活性化 あり	溶媒対照 ^{注1)}	-	0
	塩酸シプロフロキサシン	62.5	- 0.3
		125	0.5
		250	- 0.5
		500	0.3
		1000	0
	Chloramphenicol ^{注2)}	30	- 9.4
MMS	10	17.8	

注 1) : DMSO

注 2) : 陰性対照として使用

MMS : メチルメタンサルホン酸

2) ラット肝初代培養細胞を用いる不定期 DNA 合成試験

ラット肝初代培養細胞を用いて、*in vitro*におけるシプロフロキサシンの DNA 損傷性を検討した。成績を表二-30 に示す。12.5~500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲において DNA 一次損傷を示唆する不定期 DNA 合成の増加が認められた。なお、他のキノロン系合成抗菌薬（ナリジクス酸，オフロキサシン，ペフロキサシン，ノルフロキサシン）についても検討した結果、ナリジクス酸を除く薬剤に陽性結果が得られた（ ）。

表二-30 ラット初代肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験成績

使用細胞	Fischer F344 系成熟雄性ラット肝初代培養細胞	
試験方法	Williams の方法 (^3H -チミジンの核への取り込み測定) 1 群あたり 3 標本作製 (1 標本につき細胞 5~20 個観察) 5 個/核以上を陽性と判定	
試験物質	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	粒子数/核 ^{注1)}
溶媒対照 ^{注2)}	-	0.4 \pm 0.6
シプロフロキサシン	12.5	6.2 \pm 0.7
	25	63.7 \pm 35.9
	100	80.2 \pm 27.4
	200	108.9 \pm 9.3
	300	159.2 \pm 27.6
	400	169.9 \pm 43.4
500	155.3 \pm 33.1	
陽性対照 (2-AF)	0.00005M	104.1 \pm 6.1

2-AF : 2-Aminofluorene

注 1) : 平均 \pm 標準偏差

注 2) : DMSO

3) ラットを用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成試験

ラットにシプロフロキサシンを単回皮下投与したのち、4 又は 24 時間後に得られた肝細胞を用いて、DNA 損傷性を検討した。成績を表ニ-31 に示す。DNA 一次損傷を示唆する不定期 DNA 合成の増加は認められなかった。

表ニ-31 ラットを用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成試験成績

動物種, 系統	ラット, Fischer F344 系					
投 与	DMSO に溶解し, 単回皮下投与					
試験方法	被験物質投与された動物から得た肝細胞を初代培養し, ³ H-チミジンの核への取り込み測定 各動物あたり 3 標本作製 5 個/核以上を陽性と判定					
	試験物質	投与量 (mg/kg)	標本作製時間 (時間)	粒子数/核 ^{注1)}		
				動物 1	動物 2	動物 3
試 験 1	溶媒対照 ^{注2)}	-	4	0.6±0.7	0.1±0.2	0.2±0.1
			24	0.2±0.3	0.1±0.1	n. d.
	シプロフロキサシン	30	4	0.1±0.1	0.2±0.3	0.4±0.3
			24	0.4±0.3	0.3±0.4	0.4±0.4
	2-AAF	10	4	22.1±4.0	16.0±2.6	24.2±1.6
			24	6.2±5.6	2.3±1.3	n. d.
試 験 2	溶媒対照	-	4	0.1±0.1	0.4±0.1	n. d.
	シプロフロキサシン	190	4	0.7±0.9	0.5±0.5	0.5±0.4
	2-AAF	10	4	1.2±0.4	10.3±6.6	n. d.

2-AAF : 2-Acethylaminofluorene

n. d. : 実施せず

注 1) : 平均±標準偏差

注 2) : DMSO

(4) その他の遺伝毒性試験

その他の遺伝毒性試験として、シリアンハムスター胚細胞 (SHE) を用いて形質転換試験を実施し、*in vitro*での発癌性を検討した。成績を表二-32 に示す。形質転換コロニーの増加は認められなかった。

表二-32 シリアンハムスター胚細胞 (SHE 細胞) を用いる形質転換試験成績

使用細胞	シリアンハムスター胚細胞 (SHE 細胞)			
試験方法	被験物質処理された細胞を新鮮培地で7~9日培養 各群あたり1000個のコロニーを観察し、形質転換コロニー数を計測 形質転換コロニーが発生すれば陽性と判定			
	試験群構成	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	被験物質処理時間 (時間)	形質転換コロニー (%)
代謝活性化 なし	無処置対照	-	6	0
	シプロフロキサシン	1	6	0
	シプロフロキサシン	10	6	0
	シプロフロキサシン	25	6	0
	シプロフロキサシン	50	6	0
	MNNG	0.5	6	1.4
	無処置対照	-	48	0
	シプロフロキサシン	1	48	0
	シプロフロキサシン	10	48	0
	シプロフロキサシン	25	48	0
	シプロフロキサシン	50	48	0
MNNG	0.5	48	1.6	
代謝活性化 あり	無処置対照	-	6	0
	シプロフロキサシン	1	6	0
	シプロフロキサシン	10	6	0
	シプロフロキサシン	100	6	0
	シプロフロキサシン	200	6	0
	B(a)P	5	6	1.7

B(a)P: Benzo (a) pyrene

MNNG: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

7. がん原性

塩酸シプロフロキサシンについて、マウス 21 カ月間がん原性試験（660, 2000 及び 6000ppm, ）及びラット 24 カ月間がん原性試験（100, 500 及び 2500ppm, ）が混餌投与で実施されており、いずれの試験においてもがん原性を示す成績は得られなかった。静脈内投与でもシプロフロキサシンによる発がんの危険性はないと判断し、別投与経路での新たながん原性試験は実施しなかった。

8. 局所刺激性

(1) ウサギにおける試験

0.05 及び 0.2w/v% シプロフロキサシン溶液をニュージーランドホワイト種雄性ウサギの外側広筋に単回筋肉内投与し、シプロフロキサシン製剤の局所刺激性を 0.425 及び 1.7w/v% 酢酸溶液を陽性対照に用いて検討した。その成績を表二-33 に示す。

投与後 2 日目においてシプロフロキサシン投与群で観察された変化は、生理食塩液投与群での症状を若干上回るものであったが、酢酸溶液投与群と比較して明らかに軽度な変化であった。

また、投与後 14 日目では生理食塩液及びシプロフロキサシン投与群の投与部位に肉眼的・病理組織学的変化はなんら認められず、回復性がみられた。

表二-33 ウサギにおけるシプロフロキサシンの局所刺激性試験成績

動物種, 性, 月齢, 体重		ニュージーランドホワイト種ウサギ, ♀, 2.5~3 カ月齢, 2.5~3.5kg						
投与経路 (投与方法)		筋肉内投与 (外側広筋に 1ml/匹の容量で単回投与)						
被験物質		生理食塩液	シプロフロキサシン溶液 ¹⁾		酢酸溶液			
濃度 (w/v%)		-	0.05	0.2	0.425	1.7		
投与後 2 日目の状態	障害範囲の面積 (mm ²)		0~130	3~9	15~126	75~150	240~510	
	剖検	発生頻度	充血	1/6	0/3	0/3	0/3	3/3
			出血	5/6	1/3	1/3	3/3	3/3
			白色化	3/6	3/3	3/3	3/3	2/3
			褐色化	0/6	0/3	0/3	0/3	3/3
	評点 ^{2, 3)}		1.8	3	3	3.7	4.7	
	病理組織	発生頻度	充血	0/6	0/3	0/3	0/3	2/3
			出血	4/6	1/3	1/3	3/3	3/3
			細胞浸潤	5/6	3/3	3/3	3/3	3/3
			筋線維の変性	5/6	3/3	3/3	3/3	3/3
筋線維の壊死			2/6	2/3	3/3	3/3	3/3	
評点 ^{2, 4)}		1.2	1.7	2.7	4	5		
投与後 14 日目の状態	障害範囲の面積 (mm ²)		0	0	0	0~1	60~140	
	剖検	発生頻度	充血	0/6	0/3	0/3	0/3	2/3
			出血	0/6	0/3	0/3	0/3	2/3
			白色化	0/6	0/3	0/3	1/3	0/3
			褐色化	0/6	0/3	0/3	0/3	3/3
	評点 ^{2, 3)}		0	0	0	1	5	
	病理組織	発生頻度	充血	0/6	0/3	0/3	0/3	0/3
			出血	0/6	0/3	0/3	0/3	2/3
			細胞浸潤	0/6	0/3	0/3	1/3	3/3
			筋線維の変性	0/6	0/3	0/3	1/3	3/3
筋線維の壊死			0/6	0/3	0/3	1/3	3/3	
評点 ^{2, 4)}		0	0	0	0.67	5		

1) : 0.2%シプロフロキサシン溶液 (静脈投与用製剤) 及び生理食塩液で希釈し 0.05%シプロフロキサシン溶液としたものを用いた。

2) : 平均値

3) : 肉眼的観察所見評価基準

0 : 不明瞭な注射部位及び病変の確認不能

1 : 軽度の充血又は出血

2 : 中等度の充血又は出血

3 : 強度の充血又は出血, もしくは軽度の白色化

4 : 中等度以上の白色化又は軽度の褐色化

5 : 中等度以上の褐色化

4) : 病理組織学的検査所見評価基準

0 : 目立った変化なし

1 : 極軽度から軽度な細胞浸潤又は極軽度な筋線維の変性

2 : 軽度の筋線維変性, ごく軽度の壊死又は中等度以上の出血ないし細胞浸潤

3 : 出血, 細胞浸潤, 筋線維の変性を伴った軽度の筋線維の壊死

4 : 出血, 細胞浸潤, 筋線維の変性又は肉芽組織形成等の変化を伴った中等度の筋線維の壊死

5 : 出血, 細胞浸潤, 筋線維の変性又は肉芽組織形成等の変化を伴った強度の筋線維の壊死

(2) サル 4 週間点滴静脈内投与試験 (162, 163 頁) における局所刺激性関連所見

臨床製剤であるシプロフロキサシン 0.2% 製剤を、アカゲザルに 4 週間、1 日 1 回あるいは 2 回点滴静脈内投与した際の投与部位の形態学的変化を表二-34 に示した。

20mg/kg を 60 分間かけて 1 日 2 回投与した場合においても、投与部位の形態学的変化は生理食塩液投与群と比較してほぼ同等であり、実際に臨床に使用される 0.2% 製剤を点滴静脈内投与した場合、本剤の血管刺激性は臨床使用上問題にならないものと判断された。

表二-34 サル 4 週間反復点滴静脈内投与試験における投与部位の形態学的変化

投与経路 (投与方法)		静脈内投与/60分間持続注入 ¹⁾ (1日1回又は2回, 4週間投与)			
投与回数 (回/日)		1日1回		1日2回 ²⁾	
投与量 (mg/kg/日)		対 照	20	対 照	40
動物数		♂1♀1	♂2♀2	♂1♀1	♂2♀2
形態学的 変 化 ³⁾	静脈又は皮下における出血又は血腫	2/2	3/4	2/2	4/4
	静脈又は皮膚の癒着	0/2	0/4	1/2	1/4
	筋肉からのゼリー状物質	0/2	0/4	0/2	1/4
	血栓の形成又は器質化	2/2	4/4	2/2	4/4
	炎症性反応 (静脈周囲炎)	2/2	4/4	2/2	4/4
	浮 腫	0/2	0/4	1/2	0/4

1) : 0.2% 溶液 (静脈内投与用製剤) を 10ml/kg の容量で投与 (対照群は生理食塩液を 10ml/kg 投与)

2) : 約 8 時間間隔で 1 日 2 回 (午前中及び午後) 投与

3) : 病変発現動物数/検査動物数

(3) 毒性試験全体における投与経路毎の局所刺激性のまとめ

1) 静脈内投与による局所刺激性

A：サル

サルにシプロフロキサシンあるいは塩酸シプロフロキサシンを静脈投与した際の局所刺激性所見に関する比較を表二-35 にまとめた。

塩酸シプロフロキサシンを1.0%あるいは2.5%の濃度で4週間静脈内投与した場合（ ），投与部位の変化は生理食塩液投与群と差はなく、穿刺操作による障害のみであった。シプロフロキサシンを1.0%の濃度（乳酸含量0.37%）で10日間（ ）又は14日間（ ）投与した場合も投与部位の病理変化は極軽度な血管あるいは血管周囲の変化にとどまった。しかし、乳酸含量を1.55%に増加させた場合（ ），あるいは1.3%乳酸溶液のみを投与した場合（ ），14日間投与で投与部位に中程度から重度の局所反応が観察され、1.3%以上の乳酸が局所刺激性を増大させることが示された。

以上の結果から、塩酸シプロフロキサシン1%溶液とシプロフロキサシン1%溶液（乳酸含量0.37%）について比較した場合、2～4週間静脈内投与では両溶液に局所刺激性はないと考えられた。しかしながら、シプロフロキサシン1%溶液（乳酸含量0.37%）をより長期間静脈内投与した場合、13週間投与（ ）では6mg/kg（0.6ml/kg）まで、26週間投与（ ）では5mg/kg（0.5ml/kg）まで投与部位の変化は溶媒対照（0.37%乳酸）群と同程度であったが、投与用量の増加あるいは投与期間の延長に伴ってシプロフロキサシンによると思われる局所刺激性の増大が病理組織学的にみられた。その場合においても一般状態や臨床検査値において炎症などを示唆する変化はなく、毒性試験の評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。

B：ラット

ラット器官形成期静脈内投与試験（ ）において塩酸シプロフロキサシン3%溶液（30mg/kg, 1ml/kg）を投与した場合、投与開始後数日で全例の投与局所が暗紫色に変化し、投与の継続は不可能となった。このため最高濃度として1.5%溶液（30mg/kg, 2ml/kg）を新たに使用したが、この濃度でも1例で投与部位の暗紫色化がみられた。

以上の結果から、静脈内投与で許容できる投与容量を考慮すると、ラットでは1.5%溶液で10日間が反復静脈内投与する場合の限界であると考えられ、より高用量を投与する場合あるいは投与期間が10日間以上に及ぶ試験の場合には、静脈内投与の代替法として皮下投与あるいは腹腔内投与が必要となると判断された。

2) 皮下投与による局所刺激性

ラットにシプロフロキサシンあるいは塩酸シプロフロキサシンを皮下投与した際の局所刺激性所見に関する比較を表二-36 にまとめた。

周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）（ ）において塩酸シプロフロキサシンを

表二-35 サルに静脈内投与した際の局所刺激性比較

被験物質		シプロフロキサシン					
投与液濃度		1.0%					
乳酸含量		0.37%					
投与期間		13週間					
投与量		10日間	26週間	14日間	14日間	0%	
		20mg/kg (2ml/kg) 30mg/kg (3ml/kg)	2mg/kg (0.2ml/kg) 6mg/kg (0.6ml/kg) 18mg/kg (1.8ml/kg)	25mg/kg (2.2ml/kg) 40mg/kg (4ml/kg)	25mg/kg (2.2ml/kg) 40mg/kg (4ml/kg)	0mg/kg (2.2 or 4ml/kg)	
血管の 病理組織学的 所見	浮腫 (軽度～中程度), 静脈壁壊死 (極軽度)	中膜浮腫 (極軽度～中程度), 細胞浸潤 (極軽度～軽度)	2mg/kg, 6mg/kg群 中膜変化 (極軽度～軽度), 中膜壊死 (極軽度～中程度) 18mg/kg群 中膜変化 (中程度～中程度), 中膜壊死 (極軽度～中程度)	5mg/kg (0.5ml/kg) 10mg/kg (1ml/kg) 20mg/kg (2ml/kg) 5mg/kg群 繊維化 (肥厚) (極軽度～重度), 細胞浸潤 (極軽度～中程度) 10mg/kg, 20mg/kg群 繊維化 (肥厚) (中程度～重度), 細胞浸潤 (軽度)	細胞浸潤 (軽度～中程度), 浮腫と線維化 (軽度), 血栓 (軽度～中程度), 内皮細胞の好塩基化 内皮細胞の好塩基化	細胞浸潤 (軽度), 浮腫 (軽度), 血栓 (極軽度)	
	血管周囲の 病理組織学的 所見	細胞浸潤 (軽度～中程度)	2mg/kg, 6mg/kg群 静脈周囲炎 (軽度～中程度), 出血 (軽度～中程度) 18mg/kg群 静脈周囲炎 (軽度から重度), 細胞浸潤 (軽度～中程度)	5mg/kg 繊維化 (硬化) (軽度～重度), 細胞浸潤 (極軽度～中程度), 出血・浮腫 (軽度～重度) 10mg/kg, 20mg/kg群 繊維化 (硬化) (中程度～重度), 細胞浸潤 (中程度), 出血・浮腫 (中程度～重度)	細胞浸潤 (軽度～重度), 線維化 (中程度～重度), 出血 (重度)	細胞浸潤 (軽度～中程度), 線維化 (中程度)	
局所刺激性 の総合的評価	生理食塩液投与群と同程度 の変化	ごく軽度の血管及び 血管周囲の変化	2mg/kg, 6mg/kg群 溶媒対照群と同程度の 変化 18mg/kg群 強い静脈周囲炎	5mg/kg群 溶媒対照群と同程度の 変化 10mg/kg, 20mg/kg群 対照群と比較してやや 著明な局所変化	中程度～重度の 血管変化	中程度～重度の 血管変化	

3mg/kg の用量で投与した場合、投与部位に刺激性変化はみられず、妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I) () でシプロフロキサシンを 3mg/kg の用量で投与した場合には少数例ではあるが刺激性変化が報告されていることからシプロフロキサシンが若干強い刺激性を持つ可能性がある。しかしながら、シプロフロキサシンを使用した試験は投与期間が長期であること及び乳酸溶液 (0.128~0.385%) を投与した溶媒対照群でも投与部位に壊死がみられていることから、両者の刺激性に明らかな違いがあるとは判定できない。また、溶媒対照として 0.128% 乳酸溶液を使用した Seg. I 追加試験 () と比較して、0.385% 乳酸溶液を使用した Seg. I 試験では溶媒対照群の投与部位に、より強い変化がみられており、皮下投与では乳酸による刺激性の影響が低濃度から現れることが示唆された。

3) 腹腔内投与による局所刺激性

ラットにシプロフロキサシンあるいは塩酸シプロフロキサシンを腹腔内投与した際の局所刺激性所見に関する比較を表二-37 にまとめた。

20mg/kg の用量について比較した場合、塩酸シプロフロキサシンの 4 週間投与試験 () では投与操作の物理的刺激により生理食塩液投与でもみられる程度の軽度の炎症性変化が観察されるのみであった。一方、シプロフロキサシンの 14 週間投与 () では薬物の刺激性に起因すると考えられる腹腔内所見 (中程度の慢性線維性腹膜炎) が観察されており、投与期間の違いがあることから直接的な比較はできないまでも、腹腔内投与では塩酸シプロフロキサシンと比較してシプロフロキサシンの刺激性はやや強いと考えられた。

投与期間を 26 週間まで延長した場合 () , 刺激性により用量依存的に重度化する腹腔内臓器の組織変化が発現し、これに関連して最低用量から血液学的、血液化学的検査値の変動がみられている。このような刺激性に起因した二次的変化は本薬自身の毒性評価を難しくしている。しかしながら、本試験を開始した 1984 年 10 月の時点で準拠していた毒性試験ガイドライン (昭和 59 年 2 月 15 日通知) では、臨床投与期間が 1 週間から 4 週間の医薬品における反復投与試験の投与期間として 6 カ月間が求められており、また前述のようにラットへの長期間静脈内投与が不可能であることから腹腔内投与が適切な投与方法として選択されていた。最新のガイドライン (医薬品のヒト臨床試験の実施のための非臨床安全性試験のガイドライン, ICHM3, Step4) では臨床投与期間が 2 週間までの医薬品の場合、げっ歯類への投与期間は 1 カ月でよいとされている。本薬のラットにおける塩酸シプロフロキサシンを用いた 4 週間腹腔内投与試験では腹腔内臓器への過度の刺激性はみられていないことから、この試験の成績で 2 週間の臨床使用期間を保証するげっ歯類での一般毒性は評価されていると考えられる。

表二-36 ラットに皮下投与した際の局所刺激性比較

塩酸シプロフロキサシン			
投与量	0mg/kg	3mg/kg	10mg/kg
投与溶液	0%	0.15%	0.50%
投与容量	2ml/kg		
一般状態観察において投与部位の變化を示した動物数	Seg. III 壊死：0/50 硬化：0/50	壊死：0/50 硬化：0/50	壊死：15/50 硬化：0/50
			壊死：28/50 硬化：1/50

シプロフロキサシン			
投与量	0mg/kg	3mg/kg	10mg/kg
投与溶液	0.128% 乳酸	0.1% (乳酸 0.039%)	0.33% (乳酸 0.128%)
投与容量	3ml/kg		
一般状態観察において投与部位の變化を示した動物数	Seg. I 壊死：0/24 硬化：0/24	壊死：0/24 硬化：0/24	壊死：0/24 硬化：0/24
	壊死：0/24 硬化：3/60	壊死：0/24 硬化：18/60	壊死：19/24 硬化：19/24
	壊死：15/24 硬化：27/60	壊死：3/24 硬化：7/60	壊死：21/24 硬化：30/60
	壊死：0/60 硬化：2/24	壊死：7/24 硬化：7/24	壊死：24/24 硬化：24/24
	壊死：0/60 硬化：0/60	壊死：0/60 硬化：0/60	壊死：30/60 硬化：30/60
	壊死：0/24 硬化：12/60	壊死：0/24 硬化：18/60	壊死：19/24 硬化：24/60
	壊死：0/24 硬化：3/60	壊死：0/24 硬化：19/24	壊死：19/24 硬化：34/60

表二-37 ラットに腹腔内投与した際の局所刺激性比較

被験物質	シプロプロキサシン											
	塩酸シプロプロキサシン			14週間			26週間					
	4週間			0mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	40mg/kg
投与量	5mg/kg	20mg/kg	80mg/kg	0mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	5mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	40mg/kg
投与溶液 (乳酸含量)	0.10%	0.40%	1.60%	0%	0.2%	0.4%	1%	0%	0.125%	0.25%	0.5%	1%
投与容量	5ml/kg			5ml/kg			4ml/kg					
刺激性に関連した病理組織学的所見	-	-	腹腔内漿膜(特に腸管)において軽度～中程度の線維化	-	軽度の慢性線維性腹膜炎*	中程度の慢性線維性腹膜炎*	重度の慢性線維性腹膜炎*	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
刺激性に関連した臨床検査値の変動	-	-	-	-	-	-	血漿中総蛋白量の低下, 血清中電解質濃度の変動	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	血清中アルブミン低下, 無機リンの上昇	-	血清中CPK, 血糖値低下

- : 生理食塩液投与の対照群と比較して変化なし
* : 線維性腹膜炎-弥漫性の細胞浸潤を伴う線維化

9. 関節毒性

シプロフロキサシンあるいは塩酸シプロフロキサシンを用いたサルにおける反復静脈内投与試験（4～26 週間投与， 161～164 及び 167 頁）及びラットを用いた周産期及び授乳期投与試験（ 186～188 頁）の新生児では，一般状態，剖検あるいは病理組織学的検査において，関節毒性を示唆する所見はなんらみられなかった。

しかし，本薬同系薬剤では幼若動物に対して選択的に関節毒性が発現することが知られており，本薬においても，幼若ラット及び幼若イヌに反復経口投与した場合，関節への影響が認められている。すなわち幼若ラットに塩酸シプロフロキサシン，ナリジクス酸，ノルフロキサシン及びオフロキサシンを 100，250，500mg/kg/日の投与量で 10 日間反復経口投与した場合，塩酸シプロフロキサシンでは 500mg/kg/日，他の比較薬では 100mg/kg/日以上投与群で関節軟骨への影響が観察された（ ）。また，幼若イヌに塩酸シプロフロキサシンを 30，70，100mg/kg/日の投与量で 4 週間反復経口投与した場合，最低用量である 30mg/kg/日投与群においても関節軟骨への影響が観察された（ ）。

以上のことから，シプロフロキサシンは既存の本薬同系薬剤と同様，幼児への投与により関節毒性を発現する可能性があり，乳幼児，小児，あるいは妊娠中，授乳中の母体への投与はさけるべきであると判断される。

10. 眼毒性

(1) 反復投与毒性試験における眼毒性所見

シプロフロキサシンあるいは塩酸シプロフロキサシンを用いたラット及びサルにおける反復投与毒性試験（ラット：26 週間腹腔内投与，サル：4～26 週間静脈内投与，167～173 頁）では，眼科学的検査及び病理組織学的検査において，眼毒性を示唆する所見はなんらみられなかった。

さらに，サル 26 週間静脈内投与試験（ ）に付随して，眼毒性に関するより詳細な検査を実施した。投与 25 週目における前眼部の特殊撮影（Scheimpflug 撮影法）により水晶体透明度を定量的に測定し（ ），剖検時摘出した水晶体については湿重量測定，水溶性蛋白質組成分析を実施した。また，眼房水，水晶体赤道環及び水晶体内側円筒状標本におけるシプロフロキサシン濃度を測定し，血清中薬物濃度と比較した（ ）。その成績を表二-38 示す。

水晶体湿重量は異物の侵入による水晶体での蛋白質合成への影響を，水晶体水溶性蛋白質組成分析は水晶体の老化過程への影響を，Scheimpflug 撮影法による水晶体透明度定量では水晶体混濁が観察される前のわずかな変化を評価することが可能であるが，いずれの検査においても，対照群と投薬群の間に有意な差は認められなかった。また，測定した部位におけるシプロフロキサシン濃度は血清中濃度とほぼ同じレベルであった。

表二-38 サル 26 週間投与試験における水晶体に及ぼす影響

投与経路（投与方法）		静脈内投与（1日1回，26週間投与）			
投与量（mg/kg/日）		0	5	10	20
動物数		♂2, ♀2	♂2, ♀2	♂2, ♀2	♂2, ♀2
水晶体湿重量（mg） ¹⁾		153±13	145±13	147±7	145±7
水晶体水溶性蛋白質組成 ²⁾		特記すべき所見なし			
水晶体透明度 ³⁾		特記すべき所見なし			
眼内薬物濃度 （μg/ml） 176日投与後24 時間	血清	<0.01	<0.01	0.03	0.08
	眼房水	<0.0025	0.0055	0.0115	0.0242
	水晶体赤道	<0.0025	0.0221	0.0436	0.0838
	水晶体円筒状標本	<0.0025	0.0085	0.0156	0.0390

1) 平均値±標準偏差

2) 等電点電気泳動により分析

3) 深度で画像のゆがみの無いように撮影した前眼部細隙灯写真のフィルムの黒化度をマイクロデンシトメトリ一画像解析により測定した水晶体透明度の指標とした。

(2) ERG (網膜電位図) 及び VEP (視覚誘発脳波) に及ぼす影響

シプロフロキサシン及び陽性対照として視覚異常誘発性が知られているナリジクス酸を 40mg/kg/日の投与量でネコに2週間反復静脈内投与し、ERG (網膜電位図) 及び VEP (視覚誘発脳波) に及ぼす影響を検討した。その成績を表二-39 に示す。

ERG は視細胞や双極細胞における病変, VEP は視神経や視覚中枢までの変化に関する情報を得るために有用な視覚機能評価方法である。

ナリジクス酸投与群では ERG において β 波の振幅減少, α 及び β 波の発現潜時延長がみられ, それに対応して VEP での P1 波 (first positive wave) 及び N1 波 (first negative wave) の発現潜時が延長したことから, 網膜障害に起因した視覚機能への影響が示唆された。シプロフロキサシン投与群では ERG, VEP になんら影響はみられず, 視覚機能に対する影響はないと判断された。

表二-39 ネコを用いた2週間静脈内投与眼毒性試験成績

動物種, 月齢, 性, 体重	ネコ, 13~17 カ月齢, ♂3.4~4kg, ♀2.2~2.5kg		
投与経路 (投与方法)	静脈内投与 (1日1回, 2週間投与) ¹⁾		
投与群	対照群	シプロフロキサシン	ナリジクス酸
投与量	0mg/kg/日	40mg/kg/日	40mg/kg/日
動物数	♂1, ♀1	♂1, ♀2	♂1, ♀1
死亡数	0 0	0 1 ²⁾	0 0
一般状態	-	唾液分泌亢進, 異常な泣き声, 自発運動低下, 瞬膜弛緩, 耳介紅潮, 嘔吐	唾液分泌亢進, 歩行失調, 自発運動低下, 顔面四肢の攣縮, 嘔吐
体重	-	減少 (♂)	-
眼科的検査	-	-	-
ERG (網膜電位図)	-	-	a 波: 潜時延長 b 波: 振幅低下, 潜時延長
VEP (視覚誘発脳波)	-	-	P1, N1: 潜時延長
剖検	-	-	-
病理組織学的検査 (網膜)	-	-	-

--: 特記所見なし

1) シプロフロキサシンは 0.645% 乳酸, 1.65% 1N 塩酸, 0.7% 塩化ナトリウムを含む注射用蒸留水で, ナリジクス酸は 0.6% 塩化ナトリウムを含む注射用蒸留水でそれぞれ 2% 溶液となる様に溶解し, 2ml/kg の容量で投与 (対照群は 0.645% 乳酸, 5% 1N 水酸化ナトリウムを含む生理食塩液を 2ml/kg の容量で投与)

2) 1例の死亡は唾液の誤嚥による窒息死

11. 腎毒性

(1) ウサギを用いた腎毒性試験

塩酸シプロフロキサシンを 10, 30mg/kg/日の投与量で正常ウサギあるいはゲンタマイシン誘発腎障害ウサギ（ゲンタマイシン 30mg/kg/日, 1 週間反復筋肉内投与）に 10 日間反復静脈内投与し, 正常時及び腎障害時における腎への影響を検討した。その成績を表二-40, 41 に示す。

正常ウサギの腎臓に対して, 塩酸シプロフロキサシン 10mg/kg/日投与群は機能的・形態学的に何ら影響を及ぼさなかった。30mg/kg/日投与群では摂水量の増加及び 1 例に集合管内円柱と尿管拡張がみられた。一方, 陽性対照として用いたセファロリジン投与群では死亡例を伴う重篤な腎障害が観察された。

腎障害ウサギにおいては, 塩酸シプロフロキサシン 10mg/kg/日の投与は何ら影響を及ぼさなかったが, 30mg/kg/日投与群では腎病理変化の悪化がみられた。

以上の成績から, 塩酸シプロフロキサシンは 10mg/kg/日の用量ではウサギ腎臓になんら影響せず, 30mg/kg/日の用量では病理組織学的に軽度な障害性を示すものの, 腎機能には影響しないと判断された。

表二-40 正常ウサギを用いた腎毒性試験成績

動物種, 性, 月齢, 動物数	日本白色種ウサギ, ♂, 3~4 カ月齢, 5 匹/群			
投与経路 (投与方法)	静脈内投与 (1 日 1 回, 10 日間投与) ¹⁾			
被験薬	塩酸シプロフロキサシン			セファロリジン
投与量 (mg/kg/日)	0	10	30	150
死亡数	0	0	0	3 ²⁾
一般状態	-	-	-	自発運動低下, 食欲不振, 削瘦
体重	-	-	-	増加抑制
摂水量 ³⁾	-	-	増加	減少 (死亡例)
血液化学的検査 ³⁾	-	-	-	BUN 及びクレアチニン↑
尿検査 ³⁾	-	-	-	比重及びγ-GTP↑
剖検 (腎)	-	-	-	-
病理組織学的検査 (腎)	-	-	集合管内円柱, 尿管拡張 (1/5)	死亡例: 近位尿管上皮壊死, 遠位尿管, 集合管内円柱 (3/3) 壊死部石灰化, うっ血 (2/3) 生存例: 近位尿管上皮壊死 (限 局性), 集合管内円柱, 尿管 拡張 (2/2), 壊死部石灰化 (1/2)

-: 特記所見なし

1) 生理食塩液を用い塩酸シプロフロキサシン 10, 30mg/1.5ml 及びセファロリジン 150mg/1.5ml 溶液を調製し, 1.5ml/kg の容量で投与 (対照群は生理食塩液を 1.5ml/kg の容量で投与)

2) 投与 6, 7, 9 日目に各 1 例ずつ死亡

3) t 検定

表二-41 腎障害ウサギを用いた腎毒性試験成績

動物種, 性, 月齢, 動物数	日本白色種ウサギ, ♂, 3~4 ヲ月齡, 5 匹/群				
被 験 薬	塩酸シプロフロキサシン ¹⁾				
投与経路 (mg/kg/日)	静脈内投与 (1日1回, 10日間投与) ²⁾				
病態モデル	正常ウサギ	腎障害ウサギ ³⁾			
投 与 量 (mg/kg/日)	0	0	10	30	
死 亡 数	0	0	0	0	
一般状態, 体重	-	-	-	-	
摂 水 量	-	-	-	-	
血液化学的検査	-	-	-	-	
尿 検 査	-	-	-	-	
腎機能検査 (PSP 排泄試験)	-	-	-	-	
剖 検 (腎)	-	-	-	-	
病理組織学的 検査 (腎)	遠位尿細管: 円柱, 管腔 拡張, 上皮扁平化	0/5	2/5	2/5	5/5
	集合管: 円柱, 管腔拡張, 上皮扁平化	0/5	1/5	1/5	1/5
	近位尿細管: 上皮再生像	0/5	0/5	0/5	4/5
	近位尿細管: 上皮変性像	0/5	0/5	0/5	2/5

-: 特記所見なし

1) ゲンタマイシン投与後終了翌日より投与

2) 生理食塩液を用い塩酸シプロフロキサシン 10 及び 30mg/1.5ml 溶液を調製し, 1.5ml/kg の容量で投与
(対照群は生理食塩液を 1.5ml/kg の容量で投与)

3) ゲンタマイシン 30mg/kg/日 を 1 週間反復筋肉内投与し腎障害モデル動物とした。

(2) ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験における腎毒性関連所見

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（ 166～173 頁）において実施された血液化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査で観察された腎毒性関連所見を表二-42 に示した。

いずれの試験においても最高用量群で、尿中及び尿細管中に検出された結晶性異物による炎症性の変化が尿細管あるいは間質にみとめられ、さらに血液学的検査が腎機能の低下が示唆された。また、サル 13 週間反復投与試験における回復性試験（4 週間休業）ではこれらの腎における病理組織学的変化は回復しており、可逆的な変化であることが推察された。

なお、尿中あるいは尿細管中に検出される結晶性異物は、経腎的に排泄されたシプロフロキサシンが尿成分（主にマグネシウム）を伴って再結晶化したものであることが、ラット及びヒト尿あるいはラット、ウサギ及びサル腎切片を用いて別途実施した試験（ ）において確認されている。

表二-42 ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験における腎毒性に関する所見

使用動物	被験薬	投与経路 投与方法	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	血液化学的検査	尿 検 査		病理組織学的検査（腎）		記載頁
						結晶 尿	その他の所見	尿細管 内結晶 析出	その他の所見	
ラット (Wistar)	塩酸シプロ フロキサシン	腹腔内投与 (1日1回)	4週間	5, 20	-	-	-	-	-	129
				80	尿素↑	有	-	有	尿細管腎症	
	シプロフロ キサシン		26週間	5, 10	-	-	-	-	-	134 135
				20	尿素↑	-	-	-	尿細管上皮再生、基底 膜肥厚	
アカゲザル	塩酸シプロ フロキサシン	静脈内投与 (1日1回)	4週間	3, 10	-	-	-	-	-	130
				30	尿素↑、クレアチニン↑、 K ⁺ ↑、PSP 排泄能↓	有	潜 血	有	尿細管変化 ¹⁾	
	シプロフロ キサシン	静脈内投与 /60分間注 入(1日1 又は2回)	4週間	20, 40	-	有	-	有	極く軽度な尿細管変化 ¹⁾	131 132
				13週間	2, 6	-	-	-	-	
		静脈内投与 (1日1回)	26週間		18	尿素↑	-	-	有	軽度な尿細管変化 ¹⁾
				18(回復群)	回復期間終了時実施せず				-	-
				5, 10	-	-	-	-	136	
				20	尿素↑、クレアチニン↑、 尿酸↑	有	-	有		間質性腎炎を伴う尿細 管腎症

-: 特記すべき所見なし, ↓: 減少, ↑: 上昇

1) 拡張, 上皮の扁平化, 上皮細胞剥離・再生, 多核巨細胞形成, 細胞円柱, 周囲間質の炎症(細胞浸潤)

12. 光毒性

塩酸シプロフロキサシンを BALB/c 系雌性マウスに静脈内投与し、紫外線 (UVA) 照射に伴う光毒性反応の有無を観察した。その成績を表二-43 に示す。

塩酸シプロフロキサシンは 100mg/kg までの投与量において、UVA の照射・非照射に関わらずマウスの耳介に毒性反応 (紅斑, 浮腫) を誘発しなかった。一方、陽性対照として用いたロメフロキサシン投与群では、非照射条件下にはなんら毒性反応は認められなかったが、UVA 照射により 8mg/kg の投与量から光毒性反応が出現し、EID₅₀ (50%紅斑発現用量) は 26.5mg/kg であった。

以上の成績から、本薬は 100mg/kg までの用量でマウスに光毒性を誘発しないと判断された。

表二-43 マウスにおける光毒性試験成績

動物種, 系統, 性, 週齢, 体重	マウス, BALB/c系, ♀, 7週齢, 17.4~19.7g														
投与経路 (投与方法)	静脈内投与 (単回投与)							経口投与 (単回投与)							
被験物質	対 照		溶媒対照		塩酸シプロフロキサシン			ロメフロキサシン							
投 与 量 (mg/kg)	-	-	-	-	30	100	100	8	11	15	21	30	43	43	
UVA 照射の有無	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	
成 績 (症状発現動物数 /検査動物数)	紅斑	0/6	0/3	0/6	0/3	0/6	0/6	0/3	5/6	5/6	5/6	6/6	6/6	5/6	0/3
	浮腫	0/6	0/3	0/6	0/3	0/6	0/6	0/3	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/3

UVA 照射条件: 光源/東芝 FL-40 SBLB ランプ ($\lambda=300\sim400\text{nm}$) 但し 320nm 以下の波長はガラス板により除去
1.5mW で 240 分間照射 (21.6J/cm²)

観察項目: 照射終了後 1, 3, 24, 48 及び 72 時間目に両耳介の紅斑を観察

13. 光遺伝毒性

キノロンの光遺伝毒性試験に関しては、シプロフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシンについて検討結果が公表されている¹⁾。これらのキノロンは酵母 (*S.cerevisiae* D7) では遺伝子変換 (gene conversion) を増加させなかったが、UV 照射に依存してチャイニーズハムスター-V79 細胞で染色体異常、マウスリンパ腫細胞で DNA 鎖切断 (コメットアッセイ) を誘発し、ネズミチフス菌 TA 104 (復帰突然変異試験) で弱い突然変異を誘発した (表二-44)。またコメットアッセイ及び復帰突然変異試験では薬物間では大きな差はなかったが、染色体異常誘発性においては薬物間に顕著な差が認められ、その強さはロメフロキサシン>フレロキサシン>シプロフロキサシンの順であった。また、染色体異常誘発性はラジカルスカベンジャー (スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、ジメチルチオウリア) により弱められた。

また別の公表文献では²⁾、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いたコメットアッセイで、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、ナリジクス酸、ロメフロキサシン、フレロキサシン、BAY y3118 (バイエル社で合成された光毒性陽性、光遺伝毒性陽性のキノロン化合物) の光遺伝毒性を検討している。ナリジクス酸以外のキノロンでは濃度に依存して光遺伝毒性が認められた。光遺伝毒性は BAY y 3118 で最も強く 0.25 µg/ml から明らかとなり、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン及びロメフロキサシンでは 5 µg/ml から、フレロキサシンでは 25 µg/ml から認められた。

キノロンの光遺伝毒性に関して、キノロン存在下で細胞を UV 照射すると活性酸素が生成し、それが原因となり DNA の損傷が起こり、その程度から光遺伝毒性の程度が予測できるとの考えがある³⁾。シプロフロキサシン () については、仔ウシ胸腺 DNA をキノロン存在下で UV 照射した時の DNA 酸化損傷 (8-oxo-dG : 8-oxo-2' deoxyguanosine の生成) がロメフロキサシンより少ないことが示されている (図二-1)。さらに、プラスミド pBR322 とキノロンを混ぜて UV 照射し、プラスミド DNA の一本鎖切断の量を検討したところ、ロメフロキサシン存在下では DNA にニックが入り、抽出した時の状態であるスーパーコイル型 DNA が減少し、開環型 DNA が増加した。これに対し、シプロフロキサシン存在下では、スーパーコイル型 DNA の減少はほとんどみられず (図二-2)、シプロフロキサシン存在下では UV 照射してもロメフロキサシン存在下と比べて DNA 一本鎖切断が起こりにくいことが示された。

このように、シプロフロキサシンで光遺伝毒性が認められその程度は試験によって異なっているものの、概して類薬であるノルフロキサシン、ロメフロキサシンあるいはフレロキサシンと比較して弱い同程度のものであった。また、キノロンについて光毒性及び後述の光がん原性 (221 頁) と最もよい対応関係にあるのは、光遺伝毒性の中では染色体異常であると考えられた^{1), 4)}。

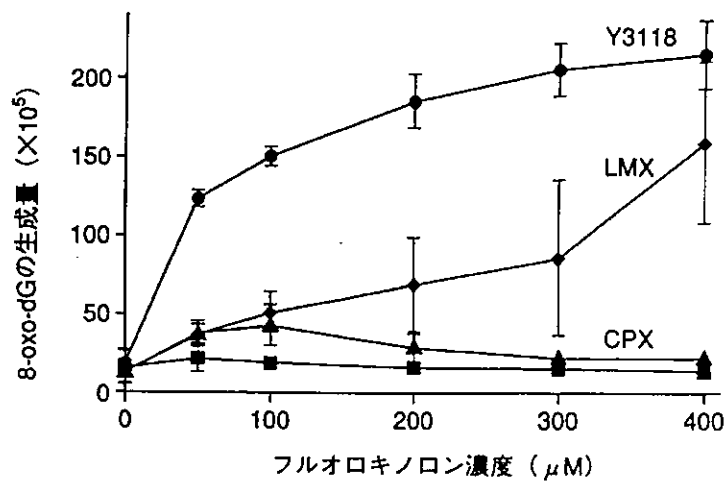
-
- ¹⁾ Chételat A. et al (1996) : The photomutagenicity of fluoroquinolones in tests for gene mutation, chromosomal aberration, gene conversion and DNA. *Mutagenesis*, 11 (5), 497-504
²⁾ Helen J. et al (1997) : Photogenotoxicity of skin phototumorigenic fluoroquinolone antibiotics detected using the comet assay. *Photochem. Photobiol.*, 66 (3), 368-373
³⁾ Rosen J.E. et al (1997) : Quinolone antibiotic photodynamic production of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in cultured liver epithelial cells. *Photochem. Photobiol.*, 65 (6), 990-996
⁴⁾ Kenneth S. Loveday (1996) : Interrelationship of photocarcinogenicity, photomutagenicity and phototoxicity. *Photochem. Photobiol.*, 63 (4), 369-372

表ニ-44 シプロフロキサシン及び他剤についての光遺伝毒性試験の結果^{注1)}

試験項目	処理濃度	照射強度	結 果		
			シプロフロキサシン	フレロキサシン	ロメフロキサシン
(使用細胞) 復帰突然変異 試験 (TA 104)	($\mu\text{g/ml}$) 10, 31.6, 100	(mJ/cm^2) 90, 300, 600	変異コロニー数は、 最大で非照射群の約 2倍まで増加した ($10\mu\text{g/ml}$ ^{注2)} , 300mJ/cm^2)	変異コロニー数は、 最大で非照射群の 1.5倍弱まで増加し た ($100\mu\text{g/ml}$, 600mJ/cm^2)	変異コロニー数は、 最大で非照射群の 1.5倍弱まで増加し た ($100\mu\text{g/ml}$, 600mJ/cm^2)
染色体異常 試験 (チャイニーズ ハムスター V79細胞)	6.5, 13, 25, 50, 100, 200	500	染色体異常細胞の 出現頻度は、 $13\mu\text{g/ml}$ の濃度で非照射群 の約4倍、 $50\mu\text{g/ml}$ の濃度で約5倍ま で増加した。	染色体異常細胞の出 現頻度は、 $13\mu\text{g/ml}$ の濃度で非照射群 の約6倍、 $50\mu\text{g/ml}$ の濃度で約15倍ま で増加した。	染色体異常細胞の出 現頻度は、 $13\mu\text{g/ml}$ の濃度で非照射群 の約35倍、 $50\mu\text{g/ml}$ の濃度で約45倍ま で増加した。
コメット アッセイ (マウスリンパ 腫細胞)	3, 10, 30, 100	500	$10\mu\text{g/ml}$ の濃度よ り、ほぼ全細胞が顕 著な DNA 鎖切断を示 した。	$30\mu\text{g/ml}$ の濃度よ り、ほぼ全細胞が顕 著な DNA 鎖切断を示 した。	$10\mu\text{g/ml}$ の濃度よ り、ほぼ全細胞が顕 著な DNA 鎖切断を示 した。

注1) 引用文献: Chételat A. et al (1996) : The photomutagenicity of fluoroquinolones in tests for gene mutation, chromosomal aberration, gene conversion and DNA. Mutagenesis, 11 (5), 497-504

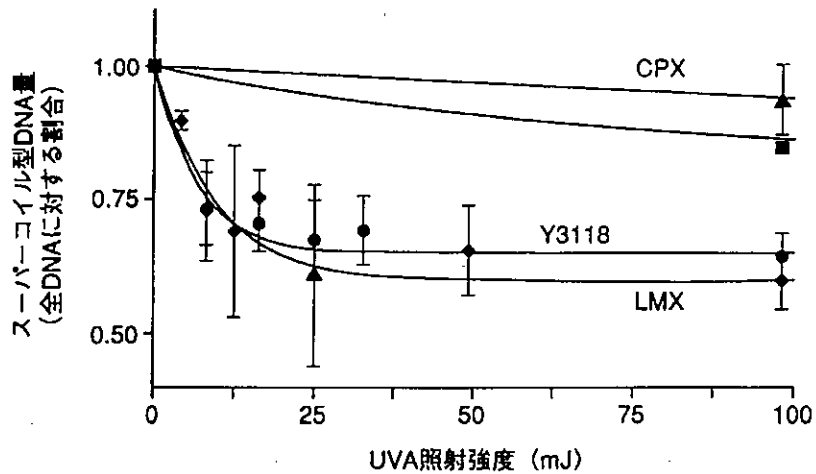
注2) $31.6\mu\text{g/ml}$ からは抗菌作用のため、変異コロニー数は減少した。



図二-1 ウシ胸腺 DNA (0.1mg/ml) にフルオロキノロン存在下で UV 照射 (UVA : 20J) した際の DNA の酸化損傷 (8-oxo-dG の生成)

LMX (◆) : ロメフロキサシン, Y 3118 (●) : BAY y 3118¹⁾,
 CPX (▲) : シプロフロキサシン, (■) :

1) BAY y 3118 : バイエル社で合成された光毒性陽性, 光遺伝毒性陽性のキノロン化合物



図二-2 プラスミド pBR322 (5μg/ml) にフルオロキノロン (5μM) 存在下で UV 照射した際の DNA の一本鎖切断 (スーパーコイル型 DNA の減少)

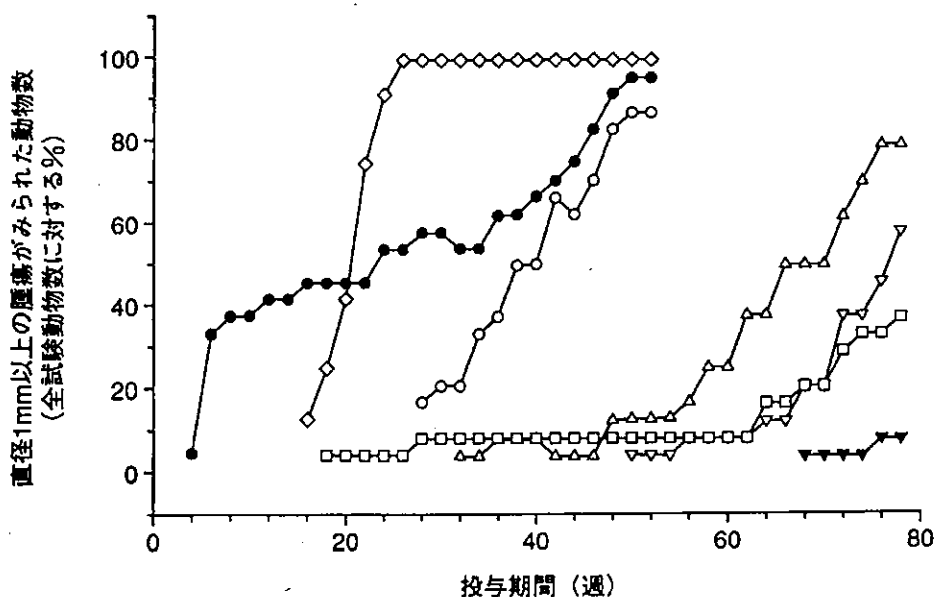
LMX (◆) : ロメフロキサシン, Y 3118 (●) : BAY y 3118¹⁾,
 CPX (▲) : シプロフロキサシン, (■) :

1) BAY y 3118 : バイエル社で合成された光毒性陽性, 光遺伝毒性陽性のキノロン化合物

14. 光がん原性

キノロンの光がん原性に関して、シプロフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン、オフロキサシン、ナリジクス酸をヘアレスマウスに経口投与して検討されており、その結果が公表されている（図二-3）¹⁾。この報告では、ロメフロキサシン投与では最初の皮膚腫瘍発現（onset）が16週目、50%の動物での皮膚腫瘍発現（median）が22週目であった。フレロキサシン投与でも腫瘍発現は早く、onset 及び median がそれぞれ28週目及び38週目であった。一方、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ナリジクス酸では腫瘍の発現は遅く、シプロフロキサシンでonsetが50週目、medianが78週目であった。また、腫瘍の種類についても、ロメフロキサシンにおいては悪性腫瘍である扁平上皮癌が出現したのに対して、シプロフロキサシンを含む他剤では良性腫瘍のみ認められた。

このように、シプロフロキサシンで軽度の光がん原性が認められたが、シプロフロキサシンにおいてはロメフロキサシンと異なり光毒性試験で陰性であること（217頁）、光遺伝毒性（218～220頁）及び光がん原性の程度が弱いこと、臨床投与期間が短期であることを考慮すると、ヒトでは、通常の臨床使用による発がんの危険性は非常に低いと考える。



図二-3 キノロン 5 剤と 8-MOP をヘアレスマウスに経口投与後 UV 照射（UVA：キノロン 5 剤は 25J/cm²，8MOP は 2J/cm²）した際に直径 1mm 以上の腫瘍がみられた動物数

- (▼)：溶媒対照，(◇)：ロメフロキサシン (0.5mg/animal)，
 (○)：フレロキサシン (0.2mg/animal)，(▽)：シプロフロキサシン (5.0mg/animal)，
 (△)：オフロキサシン (0.6mg/animal)，(□)：ナリジクス酸 (0.1mg/animal)，
 (●)：8-MOP (陽性対照) (0.2mg/animal)¹⁾

1) 8-MOP：乾癬に対する光化学療法剤の1種であり、光がん原性陽性を示す物質

¹⁾ Klecak G. et al (1997) : Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. J. Photochem. Photobiol. B: Biology, 37, 174-181

15. 光感作性

シプロフロキサシンの光感作性に関する動物実験結果は幾つかの公表論文がある。ニューキノロン系薬物であるプルリフロキサシンの光感作性について報告した公表論文¹⁾において、対照薬の1種として塩酸シプロフロキサシンを経口投与した場合の光感作性が検討されており、その結果本薬に軽度の光感作性が見られたが、発現頻度及び作用の持続はオフロキサシン、エノキサシン及びロメフロキサシンと比べて弱いものであった(表二-45)。また、複数のニューキノロン系薬物の光感作性について比較検討した別の公表論文²⁾においても、フレロキサシン、スパルフロキサシン及びロメフロキサシンと同様に軽度の光感作性が示されている。

以上の成績から、シプロフロキサシンにも他のニューキノロン系薬物と同様に軽度の光感作性があり、これが臨床における光線過敏症の一因である可能性がある。光感作性は投与経路に依存しない毒性であり、静脈内投与した場合でも同様に軽度の光感作性を示すと考えられる。しかしながら、本製剤の適用疾患は重症感染症であることから、投与を受けた患者が強い日照射を受ける可能性は低く、シプロキサ錠以上に本製剤において光線過敏症が問題となることはない判断される。

表二-45 モルモットにおける光感作性比較試験成績

動物種, 性, 週齢, 動物数		モルモット, Hartley系, ♂, 5週齢, 6匹/群							
試験方法		光感作 1) 刈毛した感作部位(2×4cm)の四隅に Freund's complete Adjuvant 乳液液 0.1ml ずつを皮内投与後, 区画内を Stripping して角質剥離。 2) 薬物投与後(経口の場合は1時間後, 経皮の場合は30分後)に Stripping 部位に約 18J/cm ² の光照射(ガラスフィルター使用)。 以上の Stripping, 投与, 光照射を1日1回5日間連続実施。 光惹起 1) 最終感作の15日後に刈毛し, 2個所の惹起観察部位(1×1cm)を作成。 2) 翌日, 薬物投与後(経口の場合は1時間後, 経皮の場合は30分後)に惹起部位の片方に感作時と同じ条件で光照射。 3) 照射後24, 48, 72時間後に紅斑と浮腫の出現を観察し, Chungらの基準で評点化。							
被験物質		溶媒対照 ³⁾	シプロフロキサシン	プルリフロキサシン	オフロキサシン	エノキサシン	ロメフロキサシン	ナリジクス酸	TBS
投与経路		経口投与							経皮投与
投与量 ¹⁾	感作量	0.5%	170mg/kg	170mg/kg	40mg/kg	80mg/kg	3mg/kg	30mg/kg	0.85mg/site
	惹起量	0.5%	80mg/kg	80mg/kg	20mg/kg	40mg/kg	1mg/kg	15mg/kg	0.34mg/site
成績 (陽性動物数 ²⁾ /検査動物数)	24hr 後	0/5	1/5	0/4	1/5	4/5	1/5	0/5	4/5
	48hr 後	0/5	0/5	0/4	1/5	2/5	1/5	0/5	5/5
	72hr 後	0/5	0/5	0/4	1/5	1/5	1/5	0/5	4/5

TBS: 3, 5, 4'-トリプロモサリチルアニリド(陽性対照物質)

- 1) 感作量は光毒性を発現する最小投与量, 惹起量は光毒性を発現しない最大投与量とした。
- 2) 各動物について光照射部位の評点から非照射部位の評点を引き, 1以上の差がある場合を陽性と判定した。
- 3) Hydroxypropylcellulose-SL(ニューキノロン薬の溶媒)を使用

¹⁾ 鎌田 紘八ら(1996): Prulifloxacin (NM441)の光感作性試験, The Journal of Toxicological Science 21 (Sup. 1), 259-265

²⁾ Horio, T. et al. (1995): Evaluation of Photosensitising Ability of Quinolones in Guinea-Pigs, Drugs 49 (Sup. 2), 283-285

16. 類縁物質及び代謝物の毒性

(1) 急性毒性試験

シプロフロキサシンの副生成物（ ），代謝物（ M2 ， M3 ）及び代謝物・光分解物（ M1 ）について、CFW1系マウス及びWistar系ラットを用いて静脈内投与時の急性毒性を検討した。その成績を表二-46に示す。

両動物種において、 副生成物， M2 及び M3 のLD₅₀値はシプロフロキサシン投与時のLD₅₀値（ 163頁）と比較して同等以上であった。副生成物及び M1 のLD₅₀値はシプロフロキサシンと比較し、若干低値であったものの、観察された一般状態の変化は、シプロフロキサシン投与時と同様であった。

上記計4種の副生成物及び光分解物は、いずれも原薬中の規格値が0.2%と、本年4月1日より施行された「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」にてその安全性確認が必要とされている閾値（最大1日投与量が2g以下の薬剤の場合0.1%）を越えている。しかしながら、上述の急性毒性試験及び主要な一般薬理試験（ 278～281頁）の結果、これらの化合物の毒性・薬理プロファイルは基本的にシプロフロキサシンと同様なものであること、さらにこれらの不純物は国内外で過去10年間にわたり臨床使用されている本薬の経口製剤（塩酸塩）、および国外ですでに長期間臨床使用されている静注用製剤の原薬にも同程度含有されており、ヒトでの十分な暴露経験があることから、これらの不純物の安全性は確認済みと判断した。

表二-46 類縁物質及び代謝物の静脈内投与急性毒性試験成績

化合物	動物種	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
					LD ₅₀ 値 (mg/kg)	特記所見
副生成物 ¹⁾	マウス	100~315	♂	5	212	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 歩行失調, 腹・側臥位 眼裂閉鎖, 促迫呼吸, 強直性間代性痙攣
		160~315	♀	5	298	[剖 検] 特記所見なし
	ラット	40~250	♂	5	約 66	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 歩行失調, 腹臥位 促迫呼吸, 強直性間代性痙攣
		50~250	♀	5	約 63~80	[剖 検] 肺表面の深紅斑, 膀胱内に血尿 (死亡例)
副生成物 ¹⁾	マウス	250	♂	5	>250	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 眼裂閉鎖
		250	♀	5	>250	[剖 検] 特記所見なし
	ラット	80~250	♂	5	156	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 腹臥位, 促迫呼吸 強直性間代性痙攣
		160~250	♀	5	約 192	[剖 検] 特記所見なし
副生成物 ²⁾	マウス	160~250	♂	5	>250	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 眼裂閉鎖 強直性間代性痙攣
		160~250	♀	5	>250	[剖 検] 特記所見なし
	ラット	100~200	♂	5	約 177	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 歩行失調, 腹臥位 変色尿, 眼裂閉鎖, 促迫呼吸, 強直性間代性痙攣
		160~315	♀	5	約 246	[剖 検] 特記所見なし
M3 ³⁾ 代謝物	マウス	200	♂	5	>200	[一般症状] 自発運動低下, 眼裂閉鎖, 歩行失調
		200	♀	5	>200	[剖 検] 特記所見なし
	ラット	160, 200	♂	5	>200	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 眼裂閉鎖 強直性間代性痙攣
		200	♀	5	>200	[剖 検] 特記所見なし
M2 ²⁾ 代謝物	マウス	250, 400	♂	5	>400	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難
		250, 400	♀	5	>400	[剖 検] 特記所見なし
	ラット	125~400	♂	5	336	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 腹・側臥位 促迫呼吸, 強直性間代性痙攣
		200~400	♀	5	>400	[剖 検] 囊腫状の萎縮腎 (生存例)
M1 ²⁾ 代謝物 光分解物	マウス	125~250	♂	5	約 164	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 腹・側臥位 眼裂閉鎖, 促迫呼吸, 強直性間代性痙攣
		125~250	♀	5	166	[剖 検] 肝臓表面に斑, 肺の暗赤色化 (死亡例)
	ラット	16~250	♂	5	35	[一般症状] 自発運動低下, 呼吸困難, 腹臥位 促迫呼吸, 強直性間代性痙攣
		50~250	♀	5	78	[剖 検] 特記所見なし

1) 1N NaOH, 1N HCl 及び注射用蒸留水を用いて溶解し, 20ml/kg の容量で投与

2) 注射用蒸留水を用いて溶解し, 20ml/kg の容量で投与

3) 0.1N NaOH 及び注射用蒸留水を用いて溶解し, 10ml/kg の容量で投与

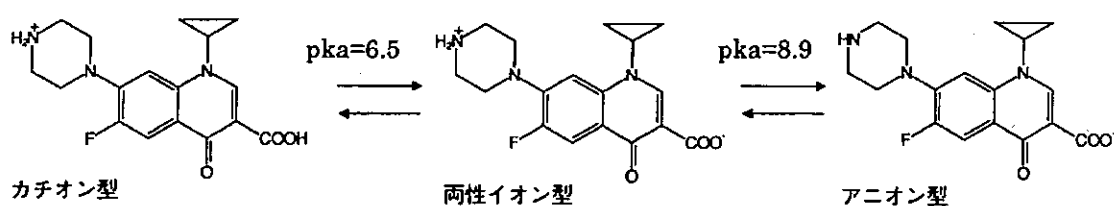
[毒性試験における被験薬及び投与方法について]

シプロフロキサシン製剤には経口剤と注射剤があり、剤形によってその主成分が異なる。すなわち、本邦で既に承認・市販されている経口剤は塩酸シプロフロキサシンを含有する錠剤及び細粒剤であり、今回、承認申請を行った静注用製剤はシプロフロキサシンを主成分とする注射剤である。

シプロフロキサシンについては当初より、経口剤と注射剤の両製剤の開発を意図して各種の非臨床試験が実施された。

本薬の毒性試験は において 1981 年に開始され、その初期には塩酸シプロフロキサシンを用いて経口投与試験と静脈内投与試験が並行して行われた (表ニ-47)。すなわち、シプロフロキサシンを主成分とする静注用製剤が開発される以前の 1983 年までに開始された、細菌を用いる復帰突然変異試験 (), マウス急性毒性試験 (), ラット、ウサギ、イヌ急性毒性試験 (), サル 4 週間静脈内投与試験 (), ラット 4 週間腹腔内投与試験 (), ラットにおける胎児の器官形成期投与試験 (), 周産期及び授乳期皮下投与試験 () においては、静注剤開発のための試験ではあるが、塩酸シプロフロキサシンが使用されている。また、1984 年以降に開始された静脈内投与試験ではシプロフロキサシンが使用されているが、日本で追加実施した一部の試験 [サル急性毒性試験 (), 細菌を用いる復帰突然変異試験 (), 光毒性試験 () 及びウサギ腎毒性試験 ()] では、塩酸シプロフロキサシンを用いている。さらに、経口剤開発のために実施された試験で、今回の静注剤の毒性評価にも用いたマウス小核試験 (), マウス優性致死試験 (), 大腸菌を用いる DNA 修復試験 (), 幼若ラット関節・眼毒性試験 (), 抗原性試験 (), 幼若イヌ関節毒性試験 () 及びマウス及びラットがん原性試験 () でも塩酸シプロフロキサシンが使用されている。

一方、シプロフロキサシンはその分子内にカルボン酸及びピペラジンを有し、水溶液中ではカチオン型、両性イオン型及びアニオン型の平衡状態で存在し、存在比は pH により規定されている (図ニ-4)。血液中 (pH7.2) のシプロフロキサシンの 81.7% は両性イオン型、16.7% はカチオン型、1.6% はアニオン型で存在すると推定され、塩酸シプロフロキサシン、あるいはシプロフロキサシンとして投与したいずれの場合においても、血中での存在形態は同一と考えられる。実際に、シプロフロキサシン及び塩酸シプロフロキサシンをラットあるいはマウスに静脈内投与、またはラットに皮下投与あるいは腹腔内投与した際、シプロフロキサシンの血漿中濃度-時間曲線下面積、全身クリアランス、消失半減期及び定常状態における分布容積はほぼ同一で、シプロフロキサシンの体内動態に塩の影響はほとんどみられないことが示されている (293~297 頁, 表ヘ-7, 8, 10, 11)。



図二-4 シプロフロキサシンの酸-塩基平衡

以上のことから、今回、シプロフロキサシンの静注用製剤の承認申請にあたって、経口剤の主成分である塩酸シプロフロキサシンを使用した毒性試験成績も添付資料に用いているが、シプロフロキサシンの毒性学的評価上、特に問題はないと判断した。

なお、ラットにおける亜急性・慢性毒性試験では静脈内投与ではなく腹腔内投与が、ラットにおける Seg. I 試験、Seg. III 試験では皮下投与が用いられている。4 週間投与毒性試験が開始された 1982 年当時、
 においては通例として、小動物の反復投与毒性試験では静脈内投与の代替経路として腹腔内投与が用いられていた。また、1983 年 1 月に開始されたラット Seg. II 試験（10 日間静脈内投与）において、高用量である 30mg/kg/日（3% 溶液、1ml/kg 投与）で数回の投与で全動物に投与部位である尾の暗紫色化が起り、投与続行ができなくなったことからげっ歯類では長期静脈内反復投与は不可能であると判断された。したがって、投与期間がより長期にわたる Seg. I 試験（1984 年 5 月開始）及び Seg. III 試験（1983 年 3 月開始）は、静脈内投与や子宮への直接作用などの可能性がある腹腔内投与ではなく、皮下投与で実施された。

表二-47 毒性試験の開始時期と被験薬一覧

開始時期	試験	被験薬	実施国
1981年9月	細菌を用いる復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> , non GLP)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1982年3月	マウス急毒 (iv, non GLP)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1982年5月	ラット, ウサギ, イヌ 急毒 (iv, non GLP)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1982年6月	サル4週間 (iv)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1982年7月	マウス小核 (po)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1982年9月	ラット4週間 (ip)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1982年10月	マウス優性致死 (po)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1982年10月	大腸菌 DNA 修復 (<i>in vitro</i>)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1983年1月	ラット seg. II (iv)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1983年3月	ラット seg. III (sc)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1983年9月	幼若ラット関節・眼毒性 (po, non GLP)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1983年10月	抗原性 (ip, sc)	塩酸シプロフロキサシン	日本
1983年10月	ウサギ seg. II (po)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1983年11月	幼若イヌ関節毒性 (po)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1984年1月	サル13週間 (iv)	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年5月	ラット14週間 (ip)	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年5月	ラット seg. I (sc)	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年5月	ウサギ seg. II (iv)	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年6月	マウス, ラット急毒 (iv)	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年10月	ラット26週間 (ip)	シプロフロキサシン	日本
1984年10月	サル26週間 (iv)	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年10月	サル4週間, 26週間 (iv) トキシコキネティクス	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年11月	サル10日間 (iv&DI)	シプロフロキサシン	ドイツ
1984年12月	不定期 DNA 合成 (<i>in vitro</i>)	シプロフロキサシン	アメリカ
1984年12月	腎, 尿中析出物の形態・組成検討 (iv & po, non GLP)	シプロフロキサシン	ドイツ
1985年1月	tk アッセイ (<i>in vitro</i>)	シプロフロキサシン	オランダ
1985年1月	HGPRT アッセイ (<i>in vitro</i>)	シプロフロキサシン	ドイツ

表二-47 毒性試験の開始時期と被験薬一覧 (つづき)

開始時期	試験	被験薬	実施国
1985年2月	サル10日間 (iv & DI)	シプロフロキサシン	ドイツ
1985年5月	ラット seg. I 追加 (sc)	シプロフロキサシン	ドイツ
1985年6月	SHE 形質転換 (<i>in vitro</i>)	シプロフロキサシン	ドイツ
1985年8月	<i>In vivo</i> 不定期 DNA 合成 (sc)	シプロフロキサシン	アメリカ
1985年9月	サル4週間 (DI)	シプロフロキサシン	ドイツ
1985年9月	ウサギ腎毒性 (iv, non GLP)	塩酸シプロフロキサシン	日本
1985年10月	マウスがん原性 (混餌)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1985年11月	ラットがん原性 (混餌)	塩酸シプロフロキサシン	ドイツ
1986年2月	<i>in vivo</i> 染色体異常 (sc)	シプロフロキサシン	ドイツ
1986年9月	ネコ眼毒性 (iv, non GLP)	シプロフロキサシン	日本
1986年10月	ラット単回, 14日間 (ip) トキシコキネティクス	シプロフロキサシン	日本
1987年7月	サル急毒 (iv)	塩酸シプロフロキサシン	日本
1987年7月	ウサギ局所刺激性 (im)	シプロフロキサシン	日本
1988年2月	細菌を用いる復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	塩酸シプロフロキサシン	日本
1993年1月	マウス光毒性 (iv)	塩酸シプロフロキサシン	日本
1993年9月	ラット単回, 14日間 (sc) トキシコキネティクス	シプロフロキサシン	日本
1994年7月	抗原性 (ip, sc)	シプロフロキサシン	日本

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 効力を裏付ける薬理試験

総括

In vitro 抗菌作用

本薬には好気性のグラム陽性菌及び陰性菌、嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルが認められた。臨床分離株に対する本薬のMIC₅₀は、グラム陽性菌に対して0.39~3.13 μg/ml, グラム陰性菌に対して≤0.025~1.56 μg/mlであり、嫌気性菌に対しては0.2~100 μg/mlであった。

本薬は増殖期の *S. aureus*, *E. coli* 及び *P. aeruginosa* に対して1×MIC以上の濃度で殺菌的な作用を示した。

In vivo 抗菌作用

マウス全身感染症モデル (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*) に対して本薬の投与により生存率の改善が認められ、特に他剤耐性菌に対しても有効であった。その効果は静脈内投与と皮下投与ではほぼ同様のED₅₀であったが、経口投与と比較しても静脈内投与では1/6~1/14のED₅₀を示し、投与経路による差がみられた。

マウス肺感染症モデル (*K. pneumoniae*) に対して本薬の投与により生存率の改善並びに肺内生菌数の減少が認められた。

マウス尿路感染症モデル (*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*) に対して本薬の投与により腎、膀胱壁、尿中生菌数の減少が認められた。

作用機序

本薬は *E. coli* 由来DNAジャイレースの supercoil 反応及び relax 反応に対して強い阻害活性を示した。一方、本薬はマウス及びヒト由来培養細胞に対して30 μg/ml又は100 μg/mlまでの濃度で増殖阻害又は細胞毒性作用を示さなかった。

代謝物の抗菌作用

本薬の代謝物、M1, M2, M3はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して抗菌活性を示したが、その活性は本薬に比べて弱かった。

他剤との比較

In vitro 抗菌活性では、*A. calcoaceticus*, *S. maltophilia*を除くグラム陰性菌に対して本薬は他のキノロン系化合物及び注射用抗菌薬と同等又はそれ以上の強い抗菌活性が認められた。

In vivo 抗菌活性では、*E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* のマウス全身感染症モデルに対して本薬は比較薬である注射用抗菌薬と比べ低いED₅₀を示した。また、*K. pneumoniae* 呼吸器感染症モデルに対し、本薬は比較薬より1/20以下のED₅₀を示し、本薬の強い治療効果が認められた。

表水-1 効力を裏付ける成績一覧

試験項目, 投与経路	動物種	試験成績			
1) <i>In vitro</i> 抗菌作用 ① 塩酸シプロフロキサシンとシプロフロキサシンの比較	-	差は認められなかった。			
② 抗菌スペクトル	-	塩酸シプロフロキサシンはグラム陽性菌, グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。			
③ 臨床分離株に対するMIC (i) 同系薬物との比較	-	薬物	グラム陽性菌	グラム陰性菌	嫌気性菌
		塩酸シプロフロキサシン	0.39~3.13	≤0.025~1.56	0.2~100
		オフロキサシン	0.39~3.13	≤0.025~3.13	0.39~>200
		トスフロキサシン	0.05~0.78	≤0.025~0.78	0.1~>200
		スバルフロキサシン	0.1~0.39	≤0.025~1.56	0.1~>200
		レボフロキサシン	0.39~3.13	≤0.025~1.56	-
(ii) 注射用抗菌薬との比較	-	薬物	グラム陽性菌	グラム陰性菌	
		塩酸シプロフロキサシン	0.78	0.39~1.56	
		セフメノキシム	1.56~12.5	-	
		ミノサイクリン	0.1~3.13	0.05~12.5	
		アンピシリン	0.78~25	-	
		セフトジジム	-	3.13~6.25	
		セフスロジン	-	3.13	
		アミカシン	-	1.56~>100	
④ 殺菌作用	-	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> 及び <i>P. aeruginosa</i> に対し1×MIC以上の濃度で殺菌作用を示した。			
2) <i>In vivo</i> 抗菌作用 ① 全身感染症に対する作用 (i) 投与経路比較 (i.v., p.o.: 単回)	マウス	ED ₅₀ (mg/kg) 相当量	投与経路	グラム陽性菌	グラム陰性菌
			i.v.	0.538	0.0625~7.76
			p.o.	6.5	0.4~109
(i.v., s.o.: 単回, ただし <i>P. aeruginosa</i> は3回)	マウス	ED ₅₀ (mg/kg)	i.v.	3.729	0.024~0.843
			s.c.	3.675	0.024~0.819
(ii) 注射用抗菌薬との比較 (s.c.: 単回, ただし <i>P. aeruginosa</i> は3回)	マウス	ED ₅₀ (mg/kg)	薬物	グラム陽性菌	グラム陰性菌
			塩酸シプロフロキサシン	5.18, 14.9	0.039~11.5
			セファゾリン	1.52, 178	-
			アンピシリン	0.393, >800	-
			メチシリン	10.9, 292	-
			ミノサイクリン	0.658, 0.596	-
			セフトジジム	-	0.217~91.1
			セフメノキシム	-	0.210~0.82
			アミカシン	-	5.10~>800
			セフスロジン	-	0.598~1489
② 呼吸器感染症に対する作用 (i) 投与経路比較 (i.v., p.o.: 単回)	マウス	ED ₅₀ (mg/kg) 相当量	投与経路	<i>K. pneumoniae</i>	
			i.v.	20.1	
			p.o.	26.2	
(ii) 注射用抗菌薬との比較 (s.c.: 1日2回7日間)	マウス	ED ₅₀ (mg/kg)	薬物	<i>K. pneumoniae</i>	
			塩酸シプロフロキサシン	0.91	
			セフトジジム	27	
			アミカシン	30.8	
③ 尿路感染症に対する作用 (i) 投与経路比較 (i.v., p.o.: 単回)	マウス	ED ₅₀ (mg/kg) 相当量	投与経路	<i>E. coli</i>	
			i.v.	3.06	
			p.o.	5.56	
(ii) 注射用抗菌薬との比較 (s.c.: <i>P. aeruginosa</i> 1日2回10日間 <i>P. mirabilis</i> 1日2回5日間)	マウス	ED ₅₀ (mg/kg)	薬物	<i>P. mirabilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
			塩酸シプロフロキサシン	0.66~28.1	0.26
			セフトジジム	0.63~10.7	4.58
			セフメノキシム	0.48~4.49	-
			セフスロジン	-	6.19
			アミカシン	-	12.4
3) 作用機序 ① DNAジャイレース 阻害作用	-	ID ₅₀ (μg/ml)	薬物	<i>E. coli</i> <i>supercoil</i>	
			塩酸シプロフロキサシン	1.0	
			オフロキサシン	3.1	
			ノルフロキサシン	2.4	
			ピベミド酸	156	
			ノボビオシン	<1	
② 哺乳類の細胞に及ぼす影響	-	30又は100 μg/mlで増殖抑制又は細胞障害作用は認められなかった。			
4) 代謝物の抗菌活性	-	いずれの代謝物もシプロフロキサシンより抗菌活性は低かった。			

塩酸シプロフロキサシン濃度又は用量: シプロフロキサシン換算値

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) *In vitro* 抗菌作用

① 塩酸シプロフロキサシンとシプロフロキサシンの抗菌活性の比較

(方法)

実験条件は日本化学療法学会標準法¹⁾に準じ、寒天平板希釈法を用いて最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。各薬物の 2 倍希釈濃度系列を含む寒天培地表面に菌液 (10⁶CFU/ml) を塗抹した。MIC は 37℃一夜培養後肉眼的に発育の認められない最小薬物濃度とした。塩酸シプロフロキサシンは蒸留水に溶解させ、シプロフロキサシンは臨床試験用製剤を用い製剤プラセボ溶液で希釈させたものを使用した。

(成績)

いずれの菌株においても、塩酸シプロフロキサシンとシプロフロキサシンは同じMICを示した (表ホ-2)。

表ホ-2 塩酸シプロフロキサシン及びシプロフロキサシンの抗菌活性

菌 株	MIC (μg/ml)	
	塩酸シプロフロキサシン ^{注)}	シプロフロキサシン
<i>S. aureus</i> Smith	0.1	0.1
<i>E. coli</i> KC-14	0.006	0.006
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.012	0.012
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.39	0.39

接種菌量: 10⁶CFU/ml 培養条件: 37℃, 18時間

培地: Mueller-Hinton寒天培地

注) シプロフロキサシン換算値

1) Chemotherapy 29, 76~78 (1981) 「最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について」

② 抗菌スペクトル

(方法)

実験条件は日本化学療法学会標準法¹⁾²⁾に準じ、寒天平板希釈法を用いて MIC を求めた。各薬物の 2 倍希釈濃度系列を含む寒天培地表面に菌液 (10⁶CFU/ml) を塗抹した後、好気性菌において 37°C 一夜培養後、嫌気性菌において 37°C 2~3 日間嫌気性条件下 (N₂: 82%, CO₂: 10%, H₂: 8%) で培養後肉眼的に発育の認められない最小薬物濃度を MIC とした。なお比較薬として、同系のキノロン系薬物 (オフロキサシン, レボフロキサシン, トスフロキサシン及びスパルフロキサシン) を使用した。

(成績)

塩酸シプロフロキサシンの標準株に対する MIC を表ホ-3 に示した。

本薬の好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する MIC は ≤ 0.006~3.13 μg/ml を示した。嫌気性菌に対して *Bacteroides* 属, *Prevotella* 属, *Fusobacterium* 属, *Actinomyces* 属, *Clostridium* 属, *Bifidobacterium* 属, *Lactobacillus* 属の一部の菌種で 6.25 μg/ml 以上の MIC を示した以外、多くの菌株で 3.13 μg/ml 以下の値を示した。

比較薬として用いたキノロン系薬剤においても、好気性菌に対する MIC は ≤ 0.006~3.13 μg/ml の範囲にあり、嫌気性菌に対して一部の菌種を除いて 3.13 μg/ml 以下の MIC がみられた。

以上の通り、本薬には他のキノロン系薬剤と同様に好気性菌及び嫌気性菌に対する幅広い抗菌スペクトルが認められた。

表ホ-3-1 好気性・グラム陽性菌に対する抗菌スペクトル

菌 株	MIC (μg/ml)				
	塩酸シプロフロキサシン ^{注)}	トスフロキサシン	スパルフロキサシン	レボフロキサシン	
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.1	0.012	0.05	0.1
	Smith	0.1	0.012	0.05	0.1
	Terajima	0.1	0.012	0.05	0.1
	Neumann	0.1	0.012	0.025	0.1
	E-46	0.1	0.012	0.05	0.1
	No. 80	0.1	0.025	0.025	0.1
	60774	0.2	0.012	0.025	0.05
	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.2	0.78	0.39
	<i>Micrococcus lysodeikticus</i> 2265	0.1	0.05	0.05	0.2
	<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.78	0.2	0.39	0.78
	Cook	0.39	0.05	0.1	0.78
	C-203	0.39	0.1	0.39	0.78
	<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.39	0.1	0.1	0.39
	<i>Viridans group Streptococcus</i>	0.78	0.39	0.39	0.78
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.78	0.2	0.2	0.78
	IFO 12968	0.39	0.1	0.2	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.025	0.012	0.025	0.025	
PCI 319	0.012	0.012	0.012	0.025	
<i>B. anthracis</i>	0.1	0.012	0.025	0.1	

接種菌量: 10⁶CFU/ml 培養条件: 37°C, 18時間

培地: Mueller-Hinton寒天培地 (ただし *Streptococcus* 属: 10% 馬血清添加)

注) シプロフロキサシン換算値

- 1) Chemotherapy 29, 76~78 (1981) 「最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について」
- 2) Chemotherapy 27, 559~560 (1979) 「嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法」

表ホ-3-2 好気性・グラム陰性菌に対する抗菌スペクトル

菌 株		MIC (μg/ml)					
		塩酸シプロフロキサシン 剤	トスフロキサシン	スバルフロキサシン	レボフロキサシン		
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Escherichia coli</i>	NIH JC-2	0.012	0.025	0.025	0.05	
		NIH	0.012	0.025	0.012	0.012	
		K-12	0.012	0.012	0.025	0.012	
		KC-14	0.012	0.012	0.012	0.012	
		No. 444	≦0.006	≦0.006	≦0.006	0.012	
		No. 24	≦0.006	≦0.006	≦0.006	≦0.006	
		177	≦0.006	≦0.006	0.012	≦0.006	
		603	0.025	0.012	0.012	0.012	
		7437	0.012	0.012	0.012	≦0.006	
		TN 675	0.012	0.025	0.012	0.025	
		ATCC 25922	≦0.006	0.012	0.012	0.012	
		ATCC 27166	≦0.006	≦0.006	≦0.006	≦0.006	
		<i>Citrobacter freundii</i>	NIH 10018-68	0.025	0.1	0.78	0.2
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KC-1	0.012	0.025	0.025	0.05
			NCTC 9632	0.012	0.012	0.025	0.05
			DT-S	≦0.006	0.012	0.025	0.025
			ATCC 10031	0.012	0.012	0.05	0.05
		<i>Enterobacter cloacae</i>	NCTC 9394	0.025	0.05	0.1	0.1
			KC-113	≦0.006	0.025	0.05	0.1
		<i>E. aerogenes</i>		0.1	0.2	0.1	0.1
			NCTC 10006	0.025	0.025	0.1	0.05
		<i>Serratia marcescens</i>	IPO 3736	0.2	0.78	1.56	0.39
			T-55	0.012	0.2	0.39	0.025
		<i>Hafnia alvei</i>	NCTC 9540	≦0.006	0.1	0.1	0.1
		<i>Proteus mirabilis</i>	1287	0.1	0.05	0.1	0.1
			181	0.012	0.1	0.2	0.025
			ATCC 21100	0.025	0.1	0.1	0.05
		<i>P. vulgaris</i>	OX-19	0.025	0.05	0.1	0.05
		<i>P. inconstans</i>	NIH 118	0.025	0.05	0.05	0.1
		<i>Morganella morganii</i>	KONO	0.012	0.05	0.1	0.025
		<i>Providencia rettgeri</i>	NIH 96	0.012	0.025	0.025	0.025
		<i>P. stuartii</i>	57	0.025	0.05	0.025	0.1
		<i>Salmonella typhi</i>	O-901	≦0.006	≦0.006	≦0.006	≦0.006
			T-30 Roma	0.012	0.012	0.012	0.012
		<i>S. paratyphi</i>	A	0.012	0.012	0.025	0.012
			B	≦0.006	0.012	0.025	0.025
		<i>S. enteritidis</i>		≦0.006	0.025	0.025	0.025
		<i>Shigella dysenteriae</i>	EW-7	0.012	≦0.006	0.012	0.025
		<i>S. flexneri</i>	2a EW-10	0.012	≦0.006	0.012	0.025
			Komagome	0.012	0.012	0.012	0.025
	<i>S. boydii</i>	EW-28	≦0.006	≦0.006	≦0.006	≦0.006	
	<i>S. sonnei</i>	EW-33	≦0.006	≦0.006	≦0.006	≦0.006	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No. 12	0.39	0.78	3.13	1.56	
		Nc-5	0.1	0.1	0.1	0.1	
		E-2	0.39	0.78	1.56	0.78	
		PAO-1	0.1	0.2	0.78	0.39	
		ATCC 25619	0.2	0.39	0.78	0.39	
		IAM 1095	0.2	0.2	1.56	0.78	
		NCTC 10701	0.2	0.2	0.78	0.39	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416	3.13	0.1	0.1	0.39	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ATCC 13637	0.1	0.1	0.78	0.39	
		IID 1167	0.78	0.1	0.1	0.2	
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Ac-54	0.2	0.1	0.1	0.2	
		NCTC 7844	0.2	0.2	0.1	0.39	
		ATCC 23055	0.025	0.025	0.025	0.025	

接種菌量: 10⁸CFU/ml 培養条件: 37°C, 18時間
 培地: Mueller-Hinton寒天培地
 注) シプロフロキサシン換算値

表ホ-3-3 嫌気性菌に対する抗菌スペクトル

菌 株		MIC (μg/ml)			
		塩酸シプロフロキサシン (註)	オフロキサシン	トスフロキサシン	スバルフロキサシン
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	ATCC 27337	0.78	0.39	0.2	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i>	WAL 3218	0.78	3.13	0.39	0.1
<i>P. indolicus</i>	GAI 0915	0.39	6.25	0.2	0.1
<i>P. magnus</i>	ATCC 29328	0.05	0.2	0.1	0.1
<i>P. micros</i>	VPI 5464-1	0.78	0.78	0.2	1.56
<i>P. prevotii</i>	ATCC 9321	0.78	6.25	0.39	0.2
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	ATCC 14953	0.05	0.39	0.1	0.2
<i>Streptococcus parvulus</i>	VPI 0546	0.78	0.78	0.39	0.78
<i>Gemella morbillorum</i>	ATCC 27824	0.78	1.56	0.39	0.78
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 11828	0.78	0.78	3.13	0.78
<i>P. granulosum</i>	ATCC 25564	0.39	0.20	0.39	0.1
<i>Eubacterium lentum</i>	ATCC 25559	0.78	0.78	0.39	0.2
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	GAI 91002	6.25	12.5	6.25	3.13
<i>Clostridium clostridioforme</i>	NCTC 11224	50	50	6.25	25
<i>C. difficile</i>	GAI 10029	6.25	25	3.13	25
<i>C. perfringens</i>	ATCC 13124	0.2	0.78	0.39	0.1
<i>C. ramosum</i>	ATCC 25582	12.5	25	1.56	12.5
<i>C. septicum</i>	ATCC 1264	0.2	0.78	0.2	0.1
<i>C. sordellii</i>	ATCC 19401	1.56	1.56	0.78	1.66
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	JCM 1275	1.56	0.78	1.56	0.39
<i>B. bifidum</i>	JCM 1255	12.5	6.25	6.25	1.56
<i>B. breve</i>	JCM 1192	3.13	6.25	3.13	1.56
<i>B. longum</i>	JCM 1217	6.25	6.25	6.25	1.56
<i>B. pseudolongum</i>	JCM 1205	12.5	6.25	6.25	1.56
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	JCM 1132	100	50	12.5	50
<i>L. brevis subsp. brevis</i>	JCM 1059	12.5	50	3.13	3.13
<i>L. casei subsp. casei</i>	JCM 1134	1.56	0.78	0.39	0.2
<i>L. fermentum</i>	JCM 1173	25	25	1.56	3.13
<i>L. plantarum</i>	JCM 1149	25	50	6.25	6.25
<i>L. reuteri</i>	JCM 1112	25	12.5	1.56	1.56
<i>L. salivarius subsp. salivarius</i>	JCM 1231	3.13	1.56	0.39	0.78
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	GAI 5586	0.2	0.1	0.05	0.05
<i>Bacteroides fragilis</i>	GAI 5562	3.13	3.13	0.78	0.78
	ATCC 25285	3.13	1.56	0.39	0.78
	NCTC 10581	6.25	3.13	0.78	1.56
	GAI 10150	3.13	3.13	0.78	1.56
<i>B. vulgatus</i>	ATCC 8482	3.13	3.13	1.56	1.56
<i>B. distasonis</i>	ATCC 8503	3.13	3.13	1.56	1.56
<i>B. ovatus</i>	ATCC 8483	12.5	12.5	1.56	1.56
<i>B. thetaiotaomicron</i>	ATCC 29741	12.5	12.5	1.56	1.56
<i>B. uniformis</i>	ATCC 8492	6.25	6.25	3.13	1.56
<i>B. eggerthii</i>	ATCC 27754	12.5	6.25	3.13	3.13
<i>B. gracilis</i>	GAI 10428	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>B. ureolyticus</i>	NCTC 10941	≦ 0.025	0.1	0.05	0.1
<i>Prevotella melaninogenica</i>	GAI 5490	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>P. bivia</i>	ATCC 29303	25	12.5	6.25	6.25
<i>P. buccae</i>	ATCC 33574	1.56	1.56	0.78	1.56
<i>P. carparis</i>	GAI 91000	0.78	0.39	0.78	1.56
<i>P. heparinolytica</i>	ATCC 35895	1.56	1.56	0.39	0.39
<i>P. intermedia</i>	ATCC 25611	0.78	0.78	0.78	1.56
<i>P. oralis</i>	ATCC 33269	3.13	6.25	3.13	3.13
<i>P. oris</i>	ATCC 33573	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	ATCC 25260	0.78	≡ 0.025	0.78	≡ 0.025
<i>P. gingivalis</i>	ATCC 33277	0.05	0.2	0.1	0.1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	ATCC 25586	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>F. varium</i>	ATCC 8501	6.25	6.25	3.13	3.13
<i>F. necrophorum</i>	ATCC 25286	0.78	1.56	0.39	1.56
<i>Desulfomonas pigra</i>	DSM 749	0.05	≡ 0.025	0.1	≡ 0.025
<i>Bilophila wadsworthia</i>	WAL 7959	1.56	0.39	0.39	0.39
<i>Veillonella parvula</i>	ATCC 10790	0.05	0.78	0.39	0.2
<i>V. atypica</i>	ATCC 17748	0.05	0.78	0.2	0.1

接種菌量: 10⁶CFU/ml 培養条件: 37°C, 2日間 (ただし*Porphyromonas gingivalis*は3日間)
 培地: 5% 羊溶血血液添加Brucella HK寒天培地
 注) シプロフロキサシン換算値

③ 臨床分離株に対する抗菌活性

(1) 同系薬物との比較

(方法)

実験条件は日本化学療法学会標準法¹⁾に準じ、寒天平板希釈法を用いて MIC を求めた。各薬物の 2 倍希釈濃度系列を含む寒天培地表面に菌液 (10⁶CFU/ml) を塗抹した。好気性菌において 37°C 一夜培養後、嫌気性菌において 37°C 2~3 日間嫌気性条件下 (N₂: 82%, CO₂: 10%, H₂: 8%) で培養後肉眼的に発育の認められない最小薬物濃度を MIC とした。なお比較薬として、同系のキノロン系薬物 (オフロキサシン, レボフロキサシン, トスフロキサシン及びスパルフロキサシン) を使用した。

(成績)

臨床分離株に対する塩酸シプロフロキサシンの抗菌活性として、表ホ-4 に MIC 範囲、MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ を示した。なお好気性・グラム陽性菌及びグラム陰性菌は成績をまとめて算出し、 $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ から $> 50 \mu\text{g/ml}$ の範囲で記載した。

グラム陽性菌:

本薬のグラム陽性菌に対する MIC₅₀ は、0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ブドウ球菌属 (*S. aureus*, Coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)) に対し 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$, 化膿レンサ球菌 (*S. pyogenes*) に対し 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 腸球菌 (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*) に対し 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ での MIC₅₀ を示し、良好な抗菌力が認められた。また MIC₅₀ で他剤と比較すると、トスフロキサシンの 2~8 倍、スパルフロキサシンの 1~8 倍の高値を示し同等又はやや劣る抗菌力であり、オフロキサシンの 1/4~4 倍、レボフロキサシンの 1/2~2 倍とほぼ同等の抗菌力を示した。なお MIC₈₀ 及び MIC₉₀ ではブドウ球菌属に対して比較薬も同様に高値を示し耐性化が示唆された。

グラム陰性菌:

本薬のグラム陰性菌に対する MIC₅₀ は、 ≤ 0.025 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示した。大腸菌 (*E. coli*) に対し $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, シトロバクター属 (*C. freundii*) に対し 0.1 $\mu\text{g/ml}$, クレブシエラ属 (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*) に対し 0.05, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, エンテロバクター属 (*E. cloacae*, *E. aerogenes*) に対し ≤ 0.025 , 0.05 $\mu\text{g/ml}$, セラチア属 (*S. marcescens*) に対し 0.78 $\mu\text{g/ml}$, プロテウス属 (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) に対し ≤ 0.025 , 0.05 $\mu\text{g/ml}$, シゲラ属 (*Shigella* spp) に対し $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, 緑膿菌 (*P. aeruginosa*) に対し 0.39 $\mu\text{g/ml}$, アシネトバクター属 (*A. calcoaceticus*) に対し 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 淋菌 (*N. gonorrhoeae*) に対し $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, インフルエンザ菌 (*H. influenzae*) に対し $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ の MIC₅₀ を示し、いずれにおいても良好な抗菌力が認められた。その他 *M. Morganii*, *P. rettgeri*, *S. maltophilia*, *M. catarrhalis* に対して ≤ 0.025 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力がみられた。またシプロフロキサシンの抗菌力を他剤と比較すると、*S. maltophilia*, *A. calcoaceticus* 以

1) Chemotherapy 29, 76~78 (1981) 「最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について」

2) Chemotherapy 27, 559~560 (1979) 「嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法」

外の菌種ではいずれの比較薬と同等又はそれ以上であり、MIC₅₀はオフロキサシンの1/8~1倍、トスフロキサシンの1/4~1倍、スパルフロキサシンの1/8~1倍、レボフロキサシンの1/8~1倍であり、グラム陰性菌に対する本薬の強い抗菌活性が認められた。なお *S. marcescens*, *P. rettgeri*, *P. aeruginosa* に対するシプロフロキサシン及び比較薬のMIC₅₀及びMIC₉₀は6.25 µg/ml以上であった。

嫌気性菌

本薬の嫌気性菌に対するMIC₅₀は、0.2~100 µg/mlを示し、ペプトストレプトコッカス属 (*P. anaerobius*, *P. asaccharolyticus*, *P. magnus*) に対しては0.2~1.56 µg/mlと良好な抗菌力が認められた。その他バクテロイデス属 (*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*) に対するシプロフロキサシンのMIC₅₀は6.25~12.5 µg/ml、クロストリジウム属の *C. difficile* に対しては100 µg/mlと弱い活性であったが、クロストリジウム属の *C. perfringens* 及びプロピオニバクテリウム属 (*P. acnes*) に対し0.39 µg/mlと強い活性であった。またペプトストレプトコッカス属に対する抗菌力を他剤と比較すると、シプロフロキサシンのMIC₅₀は、トスフロキサシンの2~4倍、スパルフロキサシンの1~4倍、オフロキサシンの1/4~1倍であった。

なお今回実施した臨床分離株に対するシプロフロキサシンの抗菌活性試験成績(表ホ-4-1~4)は昭和60年~平成7年までの臨床分離株に対する抗菌活性をまとめたものであることから、平成3年~平成7年までに分離された臨床分離株に対するシプロフロキサシン及び同系薬の抗菌活性をまとめ直して示した(表ホ-4-5~7)。

さらに昭和63年にシプロフロキサシン錠剤申請時に実施した臨床分離株に対する抗菌活性試験成績との比較を表ホ-4-8に示した。

臨床分離株のMIC₅₀は、いずれの菌株においても経口剤申請時と差はほとんど認められなかった。一方、MIC₅₀において8倍以上変化のあった菌種として、*S. aureus*/MSSAが0.78→50 µg/ml(64倍)、CNS(*S. epidermidis*)が0.39→12.5 µg/ml(32倍)、*E. faecium*が1.56→12.5 µg/ml(8倍)、*P. rettgeri*が0.39→6.25 µg/ml(16倍)、*P. aeruginosa*が0.78→25 µg/ml(32倍)及び *C. difficile*が12.5→100 µg/ml(8倍)の値を示し、感受性の低下傾向が認められた。

その他の菌種では感受性分布に差がみられなかった。

前述した抗菌活性試験成績では、ブドウ球菌属及び緑膿菌のMIC₉₀はMSSAが3.13 μg/ml, CNSが6.25 μg/ml及び*P. aeruginosa*が1.56 μg/mlと比較的高値を示しているが、以下に示した理由により本剤がブドウ球菌属及び緑膿菌に有効であると考えられる。

従来本邦の臨床検査室は米国臨床検査協会 (National Committee for Clinical Laboratory, NCCLS) が設定したブレイクポイント値 (感受性, 耐性を判定する基準となるMIC値) に基づき, 抗菌薬の感受性・耐性を判定してきた。しかしながらこの基準は米国の薬剤投与量等に基づいて作成された指標であり, 我が国の実状を正確に反映しないと考えられてきた。そこで日本化学療法学会は国内における抗菌薬の常用投与量および組織移行性などの基礎データ並びに二重盲検比較試験成績に基づき, 感染部位別に抗菌薬の臨床的効果 (80%以上の有効率) を期待するMIC値を臨床的ブレイクポイントとして設定した (日化療誌42, 905~914, 1994)。各種キノロン系抗菌剤について本設定値を基に実際に臨床分離株を用いて検討した結果, キノロン系抗菌剤の場合, 菌のMICが臨床的ブレイクポイントを越えるか否かで臨床的効果を予測することが可能であると報告されている (日化療誌43, 690~695, 1995; 長野赤十字病院医誌9, 22~29, 1995)。

日本化学療法学会の示した呼吸器感染症における臨床的ブレイクポイント理論値の計算方法に基づき, シプロフロキサシン 300mg 静注時の薬物動態パラメータを用い, 臨床的ブレイクポイント理論値を算出すると, 以下の通り肺炎に対しては2 μg/ml, 慢性気道感染症に対しては1 μg/mlとなった。

シプロフロキサシンの臨床的ブレイクポイント理論値算出

用量 mg	薬物動態パラメータ					各定数					Breakpoint MIC (μg/ml)	
	C _{max} μg/ml	C _{sp} μg/ml	T _{1/2} h	R _{lung}	R _{sp}	C _m	t	R _{tr}		A	肺炎	慢性気道 感染症
								PN	CN			
300	3.74	1.0~ 2.25	2.8	3~4 ^{注)}	0.17~ 0.92	2	0.5	2	1	1	2	1

注) 国外試験成績 (200mg 30分間点滴静注時)

C_{max}: 最高血漿中濃度

C_{sp}: 最高喀痰中濃度

T_{1/2}: 血漿中半減期

R_{lung}: 肺組織中濃度/血清中濃度

R_{sp}: C_{sp}/C_{max}

肺炎に対するBreak point MIC=C_m×t×R_{tr} (PN) ×A

慢性気道感染症に対するBreak point MIC=C_m×t×R_{tr} (CN) ×A

C_m: C_{max}より規定される定数 (2; 1 μg/ml < C_{max} < 10 μg/ml)

t: t_{1/2}より規定される定数 (0.5; 1h < t_{1/2} < 3h)

R_{tr}-PN: R_{lung}で規定される定数 (2; 1.2 < R_{lung} < 10)

R_{tr}-CN: R_{sp}より規定される定数 (1; 0.12 < R_{sp} < 1.2)

A: 抗菌薬作用特性 (1, ニューキノロン系)

なお欧米では米国NCCLS以外にも英国化学療法学会 (the British Society for Antimicrobial Chemotherapy) で, シプロフロキサシンのブレイクポイント値が設定されており, いずれもMIC1 μg/ml以下が感受性, 2 μg/mlが中等度感受性を, 4 μg/ml以上が非感受性と判定され, 今回日本化学療法学会の方法に基づいて算出した理論値とほぼ同様の値であった。

今回実施した臨床分離株に対するブドウ球菌属及び緑膿菌のMIC測定結果（表ホ-4-1, 3）より次表に示す通り MIC 累積%を算出し、上述の臨床的ブレイクポイント値より本剤のブドウ球菌属及び緑膿菌の有効性について評価した。肺炎では臨床的ブレイクポイント値より低値を示すMICの累積分布（%）は *S. aureus*/MSSA, CNS, *P. aeruginosa* でそれぞれ77, 72, 83%であり、慢性気道感染症ではそれぞれ71, 70, 79%であった（下表に一括して記載）。

このように臨床的ブレイクポイント値から判断するとブドウ球菌属及び緑膿菌への本剤の有効性は期待できると考えられる。

シプロフロキサシンのMIC累積%

菌種	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$) / 累積%													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50	
<i>S. aureus</i> /MSSA	131	0 0%	0 0%	3 2%	23 20%	49 57%	18 71%	8 77%	9 84%	2 86%	2 87%	3 89%	7 95%	7 100%	
CNS	220	0 0%	8 4%	24 15%	64 44%	37 61%	21 70%	4 72%	16 79%	16 86%	8 90%	1 91%	13 96%	8 100%	
<i>P. aeruginosa</i>	248	0 0%	4 2%	25 12%	71 40%	70 69%	25 79%	10 83%	10 87%	6 89%	8 92%	7 95%	6 98%	6 100%	

シプロフロキサシンの臨床的ブレイクポイント値以下の分布率

菌種	株数	臨床的ブレイクポイント値以下の分布率	
		肺炎 (MIC $\leq 2\mu\text{g/ml}$)	慢性気道感染症 (MIC $\leq 1\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i> /MSSA	131	77%	71%
CNS	220	72%	70%
<i>P. aeruginosa</i>	248	83%	79%

一方, *S. aureus*/MSSA及び *S. aureus*/MRSAに対するシプロフロキサシンのMICから累積百分率を算出し, 肺炎に対する臨床的ブレイクポイントを用いてシプロフロキサシンのMRSAに対する有効性を推定した結果, MSSAとMRSAに対するシプロフロキサシンの臨床的ブレイクポイント以下の分布率は, それぞれ70~77%, 33~46%であった。(下表に一括して記載)。

このように臨床的ブレイクポイント値から判断するとMRSAへの本剤の有効性は期待できないと考えられる。

シプロフロキサシンのMIC累積百分率

分離年度	菌種	株数	MIC($\mu\text{g/ml}$) / 上段:株数, 下段:累積百分率												
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
昭和60~ 平成7年	<i>S. aureus</i> / MSSA	131	0 0%	0 0%	3 2%	23 20%	49 57%	18 71%	8 77%	9 84%	2 86%	2 87%	3 89%	7 95%	7 100%
	<i>S. aureus</i> / MRSA	201	0 0%	0 0%	2 1%	12 7%	44 29%	23 40%	11 46%	13 52%	14 59%	11 65%	13 71%	36 89%	22 100%
平成3~ 7年	<i>S. aureus</i> / MSSA	90	0 0%	0 0%	1 1%	7 9%	31 43%	16 61%	8 70%	9 80%	2 82%	2 84%	2 87%	6 93%	6 100%
	<i>S. aureus</i> / MRSA	141	0 0%	0 0%	0 0%	2 1%	17 14%	18 26%	9 33%	11 40%	12 49%	11 57%	13 66%	34 90%	14 100%

シプロフロキサシンの臨床的ブレイクポイント値以下の分布率

分離年度	菌種	株数	臨床的ブレイクポイント値 以下の分布率
			肺炎 (MIC $\leq 2\mu\text{g/ml}$)
昭和60年 ~平成7年	<i>S. aureus</i> /MSSA	131	77 %
	<i>S. aureus</i> /MRSA	220	46 %
平成3年 ~7年	<i>S. aureus</i> /MSSA	90	70 %
	<i>S. aureus</i> /MRSA	141	33 %

表水-4-1 臨床分離株（昭和60年～平成7年分離）に対する抗菌活性
-同系薬物との比較-

試験菌種	薬物	株数	MIC (μg/ml)				
			範囲	50%	80%	90%	
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> /MSSA	塩酸シプロフロキサシン	131	0.1 ~ >50	0.39	3.13	50
		オフロキサシン	68	0.2 ~ >50	0.39	0.39	0.78
		トスフロキサシン	104	≦0.025 ~ 50	0.05	0.2	25
		スバルフロキサシン	131	≦0.025 ~ >50	0.1	0.39	12.5
		レボフロキサシン	54	0.1 ~ >50	0.39	25	50
	<i>S. aureus</i> /MRSA	塩酸シプロフロキサシン	201	0.1 ~ >50	3.13	50	>50
		オフロキサシン	85	0.2 ~ >50	0.78	25	>50
		トスフロキサシン	176	≦0.025 ~ >50	0.39	12.5	50
		スバルフロキサシン	201	≦0.025 ~ >50	0.39	12.5	25
		レボフロキサシン	116	0.1 ~ >50	3.13	12.5	50
	CNS (注2)	塩酸シプロフロキサシン	220	0.05 ~ >50	0.39	6.25	12.5
		オフロキサシン	107	0.2 ~ >50	0.78	6.25	12.5
		トスフロキサシン	220	≦0.025 ~ >50	0.1	3.13	6.25
		スバルフロキサシン	220	≦0.025 ~ >50	0.2	3.13	6.25
		レボフロキサシン	113	0.05 ~ >50	0.39	3.13	6.25
	<i>S. pyogenes</i>	塩酸シプロフロキサシン	131	0.1 ~ 3.13	0.39	0.78	0.78
オフロキサシン		100	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56	1.56	
トスフロキサシン		131	≦0.025 ~ 0.78	0.1	0.2	0.2	
スバルフロキサシン		131	0.05 ~ 1.56	0.39	0.39	0.78	
レボフロキサシン		31	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	1.56	
<i>S. pneumoniae</i>	塩酸シプロフロキサシン	53	0.39 ~ 50	1.56	3.13	6.25	
	オフロキサシン	25	0.39 ~ 12.5	1.56	1.56	3.13	
	トスフロキサシン	53	≦0.025 ~ 3.13	0.2	0.2	0.2	
	スバルフロキサシン	53	0.05 ~ 6.25	0.2	0.39	0.39	
	レボフロキサシン	28	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56	
<i>E. faecalis</i>	塩酸シプロフロキサシン	160	0.2 ~ 6.25	0.78	0.78	1.56	
	オフロキサシン	130	0.78 ~ >50	1.56	3.13	3.13	
	トスフロキサシン	133	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39	0.39	
	スバルフロキサシン	160	0.1 ~ 6.25	0.39	0.39	0.78	
	レボフロキサシン	30	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56	
<i>E. faecium</i>	塩酸シプロフロキサシン	119	0.1 ~ >50	1.56	3.13	12.5	
	オフロキサシン	100	0.39 ~ >50	3.13	6.25	25	
	トスフロキサシン	119	0.05 ~ 12.5	0.78	3.13	6.25	
	スバルフロキサシン	119	0.1 ~ 25	0.39	1.56	3.13	
	レボフロキサシン	19	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13	3.13	
<i>E. avium</i>	塩酸シプロフロキサシン	10	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78	1.56	
	トスフロキサシン	10	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39	0.39	
	スバルフロキサシン	10	0.1 ~ 0.78	0.39	0.39	0.78	
	レボフロキサシン	10	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56	

接種菌量：10⁶CFU/ml 培養条件：37℃, 18時間

培地：Mueller-Hinton寒天培地（ただし *Streptococcus* 属：5又は10% 馬血清添加）

塩酸シプロフロキサシン濃度：シプロフロキサシン換算値

注2) Coagulase-negative *Staphylococcus* (主に, *S. epidermidis*)

表水-4-1における *S. aureus* (MSSA) に対するレボフロキサシンMICが、そのラセミ体であるオフロキサシンより高値 (MIC₉₀が約70倍) を示した理由を以下に示す。

表水-4-1の成績は国内3施設で得られたMICを集計し作成されたものである。実施施設ごとの *S. aureus* (MSSA) 臨床分離株の採取時期、薬物名、MIC及び高度耐性菌頻度を下表に示す。

実施施設ごとの *S. aureus*/MSSA臨床分離株に対する抗菌活性

実施施設	採取年	薬物	MIC (μg/ml)				高度耐性菌 ^{注)} 頻度
			範囲	50%	80%	90%	
	平成3年～7年 (54株)	塩酸シプロフロキサシン	0.2 ~ >100	0.78	12.5	50	19%
		トスフロキサシン	0.025 ~ 50	0.05	3.13	50	19%
		スバルフロキサシン	0.025 ~ 100	0.2	25	50	22%
		レボフロキサシン	0.1 ~ 100	0.39	25	50	22%
	平成4年～5年 (27株)	塩酸シプロフロキサシン	0.1 ~ 200	0.39	0.78	3.13	7.4%
		オフロキサシン	0.2 ~ 50	0.39	0.39	1.56	7.4%
		スバルフロキサシン	≦0.025 ~ 12.5	0.05	0.1	0.1	0%
		レボフロキサシン	0.1 ~ >100	0.39	0.39	0.78	7.3%
	昭和60年～平成4年 (41株)	オフロキサシン	0.2 ~ >100	0.39	0.39	0.39	4.9%
		トスフロキサシン	0.025 ~ 6.25	0.05	0.05	0.1	0%
		スバルフロキサシン	0.025 ~ 50	0.05	0.05	0.1	2.4%
		レボフロキサシン	0.1 ~ >100	0.39	0.39	0.78	7.3%

注) 高度耐性菌 MIC ≧25 μg/ml

表ホ-4-2 臨床分離株(昭和60年~平成7年分離)に対する塩酸シプロフロキサシンの抗菌力
-同系薬物との比較-

試験菌種	薬物	株数	MIC (μg/ml)				
			範囲	50%	80%	90%	
<i>E. coli</i>	塩酸シプロフロキサシン	194	≤0.025 ~	12.5	≤0.025	≤0.025	0.1
	オフロキサシン	152	≤0.025 ~	25	0.1	0.1	0.39
	トスフロキサシン	142	≤0.025 ~	3.13	≤0.025	0.05	0.05
	スパルフロキサシン	194	≤0.025 ~	12.5	≤0.025	0.05	0.1
	レボフロキサシン	42	0.05 ~	3.13	0.05	0.1	0.1
<i>C. freundii</i>	塩酸シプロフロキサシン	162	≤0.025 ~	>50	0.1	0.39	3.13
	オフロキサシン	126	0.05 ~	>50	0.39	3.13	6.25
	トスフロキサシン	132	≤0.025 ~	>50	0.1	0.39	0.78
	スパルフロキサシン	162	≤0.025 ~	>50	0.78	3.13	6.25
	レボフロキサシン	36	0.05 ~	>50	0.39	0.78	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	塩酸シプロフロキサシン	182	≤0.025 ~	1.56	0.05	0.1	0.1
	オフロキサシン	138	0.05 ~	3.13	0.1	0.2	0.39
	トスフロキサシン	147	≤0.025 ~	1.56	0.05	0.05	0.1
	スパルフロキサシン	182	≤0.025 ~	1.56	0.05	0.05	0.1
	レボフロキサシン	39	≤0.025 ~	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>K. oxytoca</i>	塩酸シプロフロキサシン	99	≤0.025 ~	0.05	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	オフロキサシン	99	≤0.025 ~	0.39	0.1	0.1	0.1
	トスフロキサシン	99	≤0.025 ~	0.05	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	スパルフロキサシン	99	≤0.025 ~	0.05	0.05	0.05	0.1
<i>E. cloacae</i>	塩酸シプロフロキサシン	168	≤0.025 ~	25	≤0.025	0.05	0.2
	オフロキサシン	129	0.05 ~	25	0.1	0.39	0.78
	トスフロキサシン	139	≤0.025 ~	3.13	≤0.025	0.05	0.1
	スパルフロキサシン	168	≤0.025 ~	25	0.05	0.2	0.78
	レボフロキサシン	39	≤0.025 ~	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>E. aerogenes</i>	塩酸シプロフロキサシン	39	≤0.025 ~	0.05	0.05	0.05	0.05
	トスフロキサシン	39	≤0.025 ~	0.1	0.05	0.05	0.05
	スパルフロキサシン	39	0.05 ~	0.2	0.1	0.2	0.2
	レボフロキサシン	39	0.05 ~	0.2	0.1	0.2	0.2

接種菌量: 10⁶CFU/ml 培養条件: 37°C, 18時間
培地: Mueller-Hinton寒天培地
塩酸シプロフロキサシン濃度: シプロフロキサシン換算値

の成績は他の2施設に比しシプロフロキサシン, トスフロキサシン, スパルフロキサシン, レボフロキサシンに対し耐性を示すMSSA分離株が多く(高度耐性菌頻度19~22%), この時オフロキサシンの抗菌力が測定されていないので, レボフロキサシンとオフロキサシンの抗菌力を比較することができない。一方, 及び にはシプロフロキサシン, オフロキサシン, トスフロキサシン, スパルフロキサシンに耐性を示す分離株は少なく(高度耐性菌頻度0~7.4%), この時はレボフロキサシンの抗菌力が測定されていないので同一MSSA分離株での比較ができなかった。表ホ-4-1はキノロン耐性株を多く含む試験成績とキノロン耐性株の少ない他の2施設の試験成績を集計し1つにまとめたものであり, その結果レボフロキサシンのMIC₉₀がそのラセミ体であるオフロキサシンよりかなり高値となった。

にキノロン高度耐性菌が多く集積された理由は不明だが, 分離株の採取時期が他の2施設に比べ比較的新しいことによるためとも推察された。しかし平成8~11年に分離されたオフロキサシン及びレボフロキサシンのMICを検討したが(下表参照), オフロキサシン及びレボフロキサシンの高度耐性菌頻度は0~4.4%であった。このことから平成8年以降, 高度耐性菌の経年的増加はないと考えられる。

臨床分離株 *S. aureus*/MSSA (平成8~11年以降採取) に対するオフロキサシン及びレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	採取年	薬物	MIC (μg/ml)				高度耐性菌 ^{注)} 頻度	文献
			範囲	50%	80%	90%		
<i>S. aureus</i> /MSSA	平成8年(89株)	オフロキサシン	0.39 ~ 25	0.39	0.39	0.78	2.2%	1)
		レボフロキサシン	0.2 ~ 12.5	0.39	0.39	0.39	0%	
	平成9-10年(45株)	オフロキサシン	0.25 ~ 64	0.5	0.5	1	4.4%	2)
		レボフロキサシン	0.1 ~ 0.39	0.2	0.2	0.39	0%	
	平成11年(50株)	オフロキサシン	0.1 ~ 0.39	0.25	0.25	0.25	0%	3)
		レボフロキサシン	0.12 ~ 0.25	0.25	0.25	0.25	0%	

文献 1) 木村美可ら: 日化薬誌; 46, 9, 324-342 (1998)

2) 池本秀雄ら: Jap. J. Antibiot.; 52, 5, 353-397 (1999)

3) 松崎薫ら: Jap. J. Antibiot.; 52, 9, 571-584 (1999)

注) 高度耐性菌: MIC ≥ 25 μg/ml

表ホ-4-3 臨床分離株（昭和60年～平成7年分離）に対する塩酸シプロフロキサシンの抗菌力
 -同系薬物との比較-

試験菌種	薬物	株数	MIC (μg/ml)				
			範囲	50%	80%	90%	
<i>S. marcescens</i>	塩酸シプロフロキサシン	184	≦0.025 ~	50	0.78	6.25	12.5
	オフロキサシン	129	0.05 ~	>50	1.56	6.25	25
	トスフロキサシン	155	≦0.025 ~	>50	0.78	6.25	12.5
	スバルフロキサシン	184	0.05 ~	>50	1.56	6.25	12.5
	レボフロキサシン	55	0.1 ~	50	1.56	6.25	25
<i>P. vulgaris</i>	塩酸シプロフロキサシン	134	≦0.025 ~	0.2	≦0.025	0.05	0.1
	オフロキサシン	95	0.05 ~	1.56	0.1	0.2	0.39
	トスフロキサシン	134	≦0.025 ~	0.78	0.05	0.1	0.2
	スバルフロキサシン	134	0.05 ~	3.13	0.1	0.39	0.78
	レボフロキサシン	39	≦0.025 ~	0.2	0.05	0.05	0.1
<i>P. mirabilis</i>	塩酸シプロフロキサシン	143	≦0.025 ~	25	0.05	0.1	0.1
	オフロキサシン	103	0.1 ~	12.5	0.2	0.2	0.39
	トスフロキサシン	143	0.05 ~	>50	0.2	0.2	0.39
	スバルフロキサシン	143	0.05 ~	50	0.39	0.39	0.78
	レボフロキサシン	40	0.05 ~	25	0.1	0.1	0.2
<i>M. morgani</i>	塩酸シプロフロキサシン	106	≦0.025 ~	25	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	オフロキサシン	69	0.05 ~	25	0.1	0.1	0.1
	トスフロキサシン	106	≦0.025 ~	25	0.1	0.1	0.2
	スバルフロキサシン	106	≦0.025 ~	25	0.2	0.39	0.39
	レボフロキサシン	37	≦0.025 ~	1.56	0.05	0.1	0.2
<i>P. rettgeri</i>	塩酸シプロフロキサシン	33	≦0.025 ~	>50	0.2	6.25	6.25
	トスフロキサシン	33	≦0.025 ~	>50	0.39	6.25	12.5
	スバルフロキサシン	33	0.05 ~	>50	1.56	6.25	12.5
	レボフロキサシン	33	0.1 ~	>50	1.56	12.5	12.5
<i>Shigella spp</i>	塩酸シプロフロキサシン	33	≦0.025 ~	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	オフロキサシン	33	≦0.025 ~	0.05	0.05	0.05	0.05
	スバルフロキサシン	33	≦0.025 ~	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
<i>P. aeruginosa</i>	塩酸シプロフロキサシン	248	0.05 ~	>50	0.39	1.56	25
	オフロキサシン	154	0.39 ~	>50	3.13	12.5	25
	トスフロキサシン	194	0.1 ~	>50	0.39	1.56	3.13
	スバルフロキサシン	248	0.12 ~	>50	1.56	3.13	25
	レボフロキサシン	94	0.2 ~	>50	1.56	3.13	25
<i>S. maltophilia</i>	塩酸シプロフロキサシン	50	0.39 ~	6.25	1.56	3.13	3.13
	オフロキサシン	50	0.78 ~	25	3.13	3.13	6.25
	トスフロキサシン	50	0.05 ~	1.56	0.39	0.78	0.78
	スバルフロキサシン	50	0.05 ~	3.13	0.2	0.39	0.78
<i>A. calcoaceticus</i>	塩酸シプロフロキサシン	31	≦0.025 ~	1.56	0.2	0.2	0.39
	トスフロキサシン	31	≦0.025 ~	0.2	≦0.025	0.05	0.05
	スバルフロキサシン	31	≦0.025 ~	0.78	0.1	0.1	0.2
	レボフロキサシン	31	≦0.025 ~	0.2	≦0.025	0.05	0.1
<i>M. catarrhalis</i>	塩酸シプロフロキサシン	23	≦0.025 ~	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	トスフロキサシン	23	≦0.025 ~	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	スバルフロキサシン	23	≦0.025 ~	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	レボフロキサシン	23	≦0.025 ~	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>N. gonorrhoeae</i>	塩酸シプロフロキサシン	91	≦0.025 ~	0.78	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	オフロキサシン	91	≦0.025 ~	0.78	≦0.025	≦0.025	0.05
	トスフロキサシン	91	≦0.025 ~	0.10	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	スバルフロキサシン	91	≦0.025 ~	0.20	0.05	0.05	0.05
<i>H. influenzae</i>	塩酸シプロフロキサシン	78	≦0.025 ~	0.1	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	オフロキサシン	53	≦0.025 ~	0.39	0.05	0.05	0.05
	トスフロキサシン	78	≦0.025 ~	0.05	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	スバルフロキサシン	78	≦0.025 ~	0.2	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	レボフロキサシン	25	≦0.025 ~	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025

接種菌量：10⁶CFU/ml 培養条件：37℃, 18時間
 培地：Mueller-Hinton寒天培地（ただし、*N. gonorrhoeae*：1%ヘモグロビン及び1%Iso vital添加、
H. influenzae：3又は5%Pildes Enrichment添加）
 塩酸シプロフロキサシン濃度：シプロフロキサシン換算値

表水-4-4 臨床分離株（平成2年～4年分離）に対する抗菌力-同系薬物との比較-

試験菌種	薬物	株数	MIC (μg/ml)					
			範囲	50%	80%	90%		
嫌 気 性 菌	<i>P. anaerobius</i>	塩酸シプロフロキサシン	20	0.2 ~	0.78	0.78	0.78	0.78
		オフロキサシン	20	0.39 ~	0.78	0.78	0.78	0.78
		トスフロキサシン	20	0.1 ~	0.39	0.2	0.39	0.39
		スパルフロキサシン	20	0.1 ~	0.78	0.78	0.78	0.78
	<i>P. asaccharolyticus</i>	塩酸シプロフロキサシン	27	1.56 ~	6.25	1.56	3.13	3.13
		オフロキサシン	27	3.13 ~	25	6.25	6.25	12.5
		トスフロキサシン	27	0.2 ~	1.56	0.39	0.39	0.78
		スパルフロキサシン	27	0.2 ~	6.25	0.39	1.56	3.13
	<i>P. magnus</i>	塩酸シプロフロキサシン	38	0.2 ~	0.78	0.2	0.39	0.39
		オフロキサシン	38	0.39 ~	1.56	0.39	0.78	1.56
		トスフロキサシン	38	0.1 ~	0.39	0.1	0.39	0.39
		スパルフロキサシン	38	0.1 ~	0.39	0.1	0.2	0.2
	<i>P. acnes</i>	塩酸シプロフロキサシン	28	0.39 ~	0.78	0.39	0.39	0.78
		オフロキサシン	28	0.39 ~	0.78	0.78	0.78	0.78
		トスフロキサシン	28	0.39 ~	0.78	0.78	0.78	0.78
		スパルフロキサシン	28	0.2 ~	0.39	0.2	0.2	0.2
<i>C. difficile</i>	塩酸シプロフロキサシン	25	12.5 ~	100	100	100	100	
	オフロキサシン	25	12.5 ~	>200	>200	>200	>200	
	トスフロキサシン	25	1.56 ~	>200	>200	>200	>200	
	スパルフロキサシン	25	3.13 ~	200	200	200	200	
<i>C. parfringens</i>	塩酸シプロフロキサシン	13	0.2 ~	0.39	0.39	0.39	0.39	
	オフロキサシン	13	0.78 ~	1.56	0.78	1.56	1.56	
	トスフロキサシン	13	0.1 ~	0.39	0.2	0.39	0.39	
	スパルフロキサシン	13	0.1 ~	0.39	0.2	0.39	0.39	
<i>B. fragilis</i>	塩酸シプロフロキサシン	104	3.13 ~	50	6.25	12.5	25	
	オフロキサシン	104	1.56 ~	100	3.13	6.25	12.5	
	トスフロキサシン	104	0.39 ~	25	0.78	1.56	3.13	
	スパルフロキサシン	104	0.78 ~	50	1.56	3.13	3.13	
<i>B. fragilis</i> イミペネム耐性	塩酸シプロフロキサシン	17	3.13 ~	50	25	50	50	
	オフロキサシン	17	1.56 ~	100	6.25	12.5	100	
	トスフロキサシン	17	1.56 ~	25	3.13	12.5	12.5	
	スパルフロキサシン	17	1.56 ~	25	3.13	6.25	25	
<i>B. thetaiotaomicron</i>	塩酸シプロフロキサシン	45	3.13 ~	100	12.5	50	50	
	オフロキサシン	45	3.13 ~	100	6.25	12.5	25	
	トスフロキサシン	45	0.39 ~	25	1.56	3.13	3.13	
	スパルフロキサシン	45	0.78 ~	12.5	1.56	1.56	3.13	

接種菌量: 10⁶CFU/ml 培養条件: 37℃, 2日間
 培地: 5%羊溶血血液添加Brucella 胚毒天培地
 塩酸シプロフロキサシン濃度: シプロフロキサシン換算値

表ホ-4-5 臨床分離株（平成3年～7年分離）に対する抗菌活性
 -同系薬物との比較-

試験菌株	薬物	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			範囲	50%	80%	90%	
グ	<i>S. aureus</i> /MSSA	塩酸シプロフロキサシン	90	0.1 ~ >50	0.78	3.13	50
		オフロキサシン	27	0.2 ~ 50	0.39	0.39	1.56
		トスフロキサシン	63	≤ 0.025 ~ 50	0.05	3.13	50
		スパルフロキサシン	90	≤ 0.025 ~ >50	0.1	0.78	50
		レボフロキサシン	54	0.1 ~ >50	0.39	25	50
ラ	<i>S. aureus</i> /MRSA	塩酸シプロフロキサシン	141	0.2 ~ >50	12.5	50	50
		オフロキサシン	25	0.2 ~ >50	25	25	>50
		トスフロキサシン	116	≤ 0.025 ~ >50	1.56	50	50
		スパルフロキサシン	141	≤ 0.025 ~ >50	3.13	12.5	25
		レボフロキサシン	116	0.1 ~ >50	3.13	12.5	50
ア	CNS (<i>S. epidermidis</i>)	塩酸シプロフロキサシン	113	0.05 ~ >50	0.39	6.25	50
		トスフロキサシン	113	≤ 0.025 ~ >50	0.1	1.56	25
		スパルフロキサシン	113	≤ 0.025 ~ >50	0.2	3.13	6.25
		レボフロキサシン	113	0.05 ~ >50	0.39	3.13	6.25
陽	<i>S. pyogenes</i>	塩酸シプロフロキサシン	31	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	0.78
		トスフロキサシン	31	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39	0.39
		スパルフロキサシン	31	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78	0.78
		レボフロキサシン	31	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	1.56
陽	<i>S. pneumoniae</i>	塩酸シプロフロキサシン	28	0.39 ~ 12.5	0.78	3.13	3.13
		トスフロキサシン	28	0.05 ~ 1.56	0.1	0.2	0.2
		スパルフロキサシン	28	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39	0.39
		レボフロキサシン	28	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56
性	<i>E. faecalis</i>	塩酸シプロフロキサシン	57	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13	6.25
		オフロキサシン	27	0.78 ~ >50	1.56	50	>50
		トスフロキサシン	30	0.1 ~ 0.78	0.39	0.39	0.78
		スパルフロキサシン	57	0.2 ~ 6.25	0.39	0.78	6.25
		レボフロキサシン	30	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56
菌	<i>E. faecium</i>	塩酸シプロフロキサシン	19	0.1 ~ 25	1.56	3.13	3.13
		トスフロキサシン	19	0.05 ~ 12.5	0.39	1.56	3.13
		スパルフロキサシン	19	0.1 ~ 25	0.78	1.56	3.13
		レボフロキサシン	19	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13	3.13
菌	<i>E. avium</i>	塩酸シプロフロキサシン	10	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78	1.56
		トスフロキサシン	10	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39	0.39
		スパルフロキサシン	10	0.1 ~ 0.78	0.39	0.39	0.78
		レボフロキサシン	10	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56

接種菌量: 10^6 CFU/ml 培養条件: 37°C, 18時間

培地: Muller-Hinton寒天培地 (ただし *Streptococcus* 属: 10% 馬血清添加)

塩酸シプロフロキサシン: シプロフロキサシン換算値

表ホ-4-6 臨床分離株（平成3年～7年分離）に対する抗菌力

—同系薬物との比較—

試験菌株	薬物	株数	MIC (μg/ml)				
			範囲	50%	80%	90%	
グ	<i>E. coli</i>	塩酸シプロフロキサシン	94	≤0.025 ~ 12.5	≤0.025	0.05	0.2
		オフロキサシン	52	0.05 ~ 25	0.1	0.39	1.56
		トスフロキサシン	42	≤0.025 ~ 3.13	0.05	0.05	0.1
		スバルフロキサシン	94	≤0.025 ~ 12.5	0.05	0.1	0.2
		レボフロキサシン	42	0.05 ~ 3.13	0.05	0.1	0.1
ク	<i>C. freundii</i>	塩酸シプロフロキサシン	66	≤0.025 ~ >50	0.1	3.13	3.13
		オフロキサシン	30	0.1 ~ >50	6.25	6.25	12.5
		トスフロキサシン	36	≤0.025 ~ 50	0.39	0.78	3.13
		スバルフロキサシン	66	≤0.025 ~ >50	1.56	6.25	6.25
		レボフロキサシン	36	0.05 ~ >50	0.39	0.78	3.13
フ	<i>K. pneumoniae</i>	塩酸シプロフロキサシン	74	≤0.025 ~ 1.56	≤0.025	0.05	0.1
		オフロキサシン	30	0.05 ~ 1.56	0.1	0.2	0.39
		トスフロキサシン	44	≤0.025 ~ 1.56	≤0.025	0.05	0.05
		スバルフロキサシン	74	≤0.025 ~ 1.56	0.05	0.05	0.1
		レボフロキサシン	39	≤0.025 ~ 1.56	0.1	0.1	0.1
ハ	<i>E. cloacae</i>	塩酸シプロフロキサシン	68	≤0.025 ~ 25	≤0.025	0.05	0.2
		オフロキサシン	29	0.05 ~ 25	0.1	0.78	6.25
		トスフロキサシン	39	≤0.025 ~ 0.39	0.05	0.05	0.1
		スバルフロキサシン	68	≤0.025 ~ 25	0.05	0.1	0.78
		レボフロキサシン	39	≤0.025 ~ 0.78	0.1	0.1	0.1
ニ	<i>E. aerogenes</i>	塩酸シプロフロキサシン	39	≤0.025 ~ 0.05	0.05	0.05	0.05
		トスフロキサシン	39	≤0.025 ~ 0.1	0.05	0.05	0.1
		スバルフロキサシン	39	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2	0.2
		レボフロキサシン	39	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2	0.2
ホ	<i>S. marcescens</i>	塩酸シプロフロキサシン	84	0.05 ~ 50	0.78	6.25	12.5
		オフロキサシン	29	0.2 ~ 12.6	1.56	3.13	3.13
		トスフロキサシン	55	0.2 ~ >50	6.25	25	25
		スバルフロキサシン	84	0.1 ~ >50	1.56	6.25	12.5
		レボフロキサシン	55	0.1 ~ 50	1.56	6.25	25
ヘ	<i>P. vulgaris</i>	塩酸シプロフロキサシン	39	≤0.025 ~ 0.1	≤0.025	≤0.025	0.05
		トスフロキサシン	39	0.05 ~ 0.2	0.1	0.1	0.2
		スバルフロキサシン	39	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39	0.39
		レボフロキサシン	39	≤0.025 ~ 0.2	0.05	0.05	0.1
コ	<i>P. mirabilis</i>	塩酸シプロフロキサシン	40	≤0.025 ~ 25	≤0.025	0.1	0.2
		トスフロキサシン	40	0.05 ~ >50	0.1	0.1	0.39
		スバルフロキサシン	40	0.1 ~ 50	0.2	0.39	0.39
		レボフロキサシン	40	0.05 ~ 25	0.1	0.1	0.2
セ	<i>M. Morganii</i>	塩酸シプロフロキサシン	37	≤0.025 ~ 3.13	≤0.025	≤0.025	≤0.025
		トスフロキサシン	37	≤0.025 ~ 1.56	0.1	0.2	0.2
		スバルフロキサシン	37	≤0.025 ~ 3.13	0.2	0.39	0.39
		レボフロキサシン	37	≤0.025 ~ 1.56	0.05	0.1	0.2

接種量：10⁶CFU/ml 培養条件：37℃，18時間

培地：Muller-Hinton寒天培地

塩酸シプロフロキサシン：シプロフロキサシン換算値

表ホ-4-7 臨床分離株（平成3年～7年分離）に対する抗菌力
-同系薬物との比較-

試験菌株	薬物	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			範囲	50%	80%	90%	
グ	<i>P. rettgeri</i>	塩酸シプロフロキサシン	33	≤ 0.025 ~ > 50	0.2	6.25	6.25
		トスフロキサシン	33	≤ 0.025 ~ > 50	0.39	6.25	6.25
		スバルフロキサシン	33	0.05 ~ > 50	1.56	6.25	12.5
		レボフロキサシン	33	0.1 ~ > 50	1.56	12.5	12.5
ラ	<i>Shigella</i> spp	塩酸シプロフロキサシン	33	≤ 0.025 ~	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
		オフロキサシン	33	≤ 0.025 ~ 0.05	0.05	0.05	0.05
		スバルフロキサシン	33	≤ 0.025 ~	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
ム	<i>P. naruginosa</i>	塩酸シプロフロキサシン	148	0.1 ~ > 50	0.39	6.25	25
		オフロキサシン	54	0.39 ~ > 50	3.13	50	50
		トスフロキサシン	94	0.1 ~ > 50	0.78	1.56	12.5
		スバルフロキサシン	148	0.2 ~ > 50	1.56	12.5	25
		レボフロキサシン	94	0.2 ~ > 50	1.56	3.13	25
性	<i>A. calcoaceticus</i>	塩酸シプロフロキサシン	31	≤ 0.025 ~ 1.56	0.2	0.39	0.39
		トスフロキサシン	31	≤ 0.025 ~ 0.2	≤ 0.025	0.05	0.05
		スバルフロキサシン	31	≤ 0.025 ~ 0.78	0.1	0.1	0.2
		レボフロキサシン	31	≤ 0.025 ~ 0.2	≤ 0.025	0.05	0.1
菌	<i>M. catarrhalis</i>	塩酸シプロフロキサシン	23	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
		トスフロキサシン	23	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
		スバルフロキサシン	23	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
		レボフロキサシン	23	≤ 0.025 ~ 0.05	0.05	0.05	0.05
	<i>H. influenzae</i>	塩酸シプロフロキサシン	25	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
トスフロキサシン	25	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025		
スバルフロキサシン	25	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025		
レボフロキサシン	25	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025		

接種菌量： 10^6 CFU/ml 培養条件：37℃, 18時間

培地：Muller-Hinton寒天培地（ただし *Streptococcus* 属：10% 馬血清添加）

塩酸シプロフロキサシン：シプロフロキサシン換算値

表ホ-4-8 経口剤申請時と注射剤申請時におけるシプロフロキサシンに対する抗菌活性の変化

試験菌種	注射剤申請時 (平成9年)						経口剤申請時 (昭和63年)				
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	株数	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₉₅	株数	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₉₅	
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> /MSSA	131	0.1 ~>50	0.39	3.13	50	997	≤ 0.06 ~6.25	0.39	0.78	
	CNS	220	0.05 ~>50	0.39	6.25	12.5	195	≤ 0.05 ~3.13	0.2	0.39	
	<i>S. pyogenes</i>	131	0.10 ~3.13	0.39	0.78	0.78	91	0.2 ~3.13	0.39	0.78	
	<i>S. pneumoniae</i>	53	0.39 ~50	1.56	3.13	6.25	70	0.39 ~6.25	0.78	3.13	
	<i>E. faecalis</i>	160	0.20 ~6.25	0.78	0.78	1.56	381	0.1 ~6.25	0.78	1.56	
<i>E. faecium</i>	119	0.10 ~>50	1.56	3.13	12.5	34	0.39 ~3.13	1.56	1.56		
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	194	0.025 ~12.5	≤ 0.025	≤ 0.025	0.1	1165	≤ 0.05 ~>100	≤ 0.05	0.1	
	<i>C. freundii</i>	162	≤ 0.025 ~>50	0.1	0.39	3.13	282	≤ 0.05 ~6.25	≤ 0.05	0.78	
	<i>K. pneumoniae</i>	182	≤ 0.025 ~1.56	0.05	0.1	0.1	837	≤ 0.05 ~12.5	≤ 0.05	0.2	
	<i>K. oxytoca</i>	99	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	69	≤ 0.05 ~0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	
	<i>E. cloacae</i>	168	≤ 0.025 ~25	≤ 0.025	0.05	0.2	432	≤ 0.05 ~50	≤ 0.05	0.39	
	<i>E. aerogenes</i>	39	≤ 0.025 ~0.05	0.05	0.05	0.05	80	≤ 0.05 ~1.56	≤ 0.05	0.1	
	<i>S. marcescens</i>	184	≤ 0.025 ~50	0.78	6.25	12.5	945	≤ 0.05 ~50	0.39	6.25	
	<i>P. vulgaris</i>	134	≤ 0.025 ~0.2	≤ 0.025	0.05	0.1	307	≤ 0.05 ~1.56	≤ 0.05	0.1	
	<i>P. mirabilis</i>	143	≤ 0.025 ~25	0.05	0.1	0.1	727	≤ 0.05 ~12.5	≤ 0.05	0.2	
	<i>M. morgani</i>	106	≤ 0.025 ~25	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	298	≤ 0.05 ~6.25	≤ 0.05	0.2	
	<i>P. rettgeri</i>	33	≤ 0.025 ~>50	0.2	6.25	6.25	144	≤ 0.05 ~6.25	≤ 0.05	0.39	
	<i>Shigella sp</i>	33	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	246	≤ 0.025 ~0.39	≤ 0.025	≤ 0.025	
	<i>P. aeruginosa</i>	248	0.05 ~>50	0.39	1.56	25	1248	≤ 0.05 ~>100	0.2	0.78	
	<i>S. maltophilia</i>	50	0.39 ~6.25	1.56	3.13	3.13	121	≤ 0.05 ~12.5	3.13	6.25	
	<i>A. calcoaceticus</i>	31	≤ 0.025 ~1.56	0.2	0.2	0.39	120	≤ 0.05 ~6.25	0.2	0.78	
<i>M. catarrhalis</i>	23	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	24	≤ 0.05 ~0.2	0.1	0.1		
<i>N. gonorrhoeae</i>	91	≤ 0.025 ~0.78	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	131	≤ 0.0125 ~0.2	≤ 0.0125	0.025		
<i>H. influenzae</i>	78	≤ 0.025 ~0.1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	147	≤ 0.0125 ~0.1	≤ 0.0125	0.05		
嫌気性菌	<i>C. difficile</i>	25	12.5 ~100	100	100	100	48	3.13 ~25	12.5	12.5	
	<i>B. fragilis</i>	104	3.13 ~50	6.25	12.5	25	311	0.2 ~100	6.25	12.5	

(II) 注射用抗菌薬との比較

(方法)

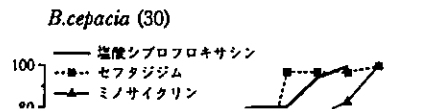
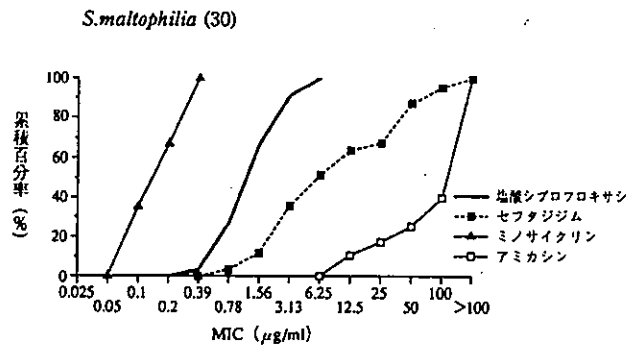
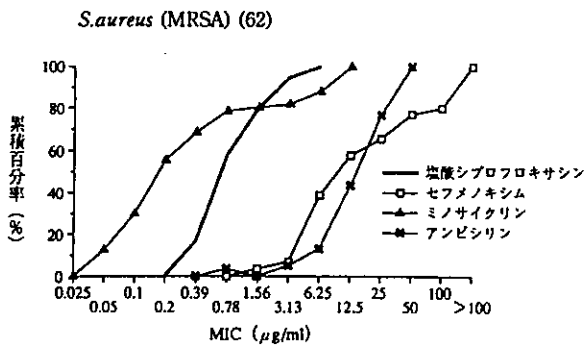
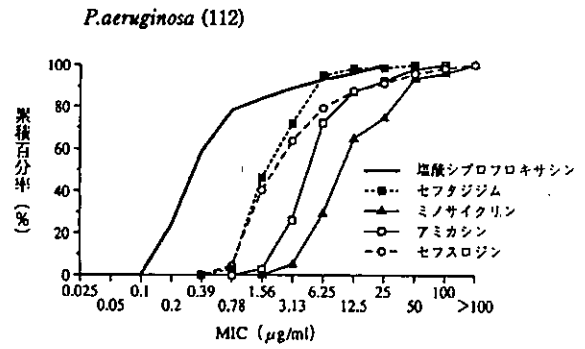
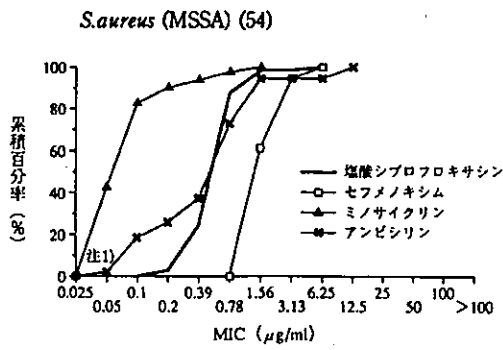
微量液体培地希釈法により MIC を測定した。すなわち各薬物含有の Mueller-Hinton 液体培地 0.1ml に各菌液 (10^6 CFU/ml) 1.5ml を接種し、37°C 一夜培養後の濁度が吸光度 0.050 以下の場合発育阻止と判定し、その最小薬物濃度を MIC とした。なお比較薬としてはセフェム系 (セフトジジム, セフメノキシム, セフスロジン), ペニシリン系 (アンピシリン), テトラサイクリン系 (ミノサイクリン) 及びアミノグリコシド系 (アミカシン) の注射用抗菌薬を用いた。

(成績)

昭和59年以前の臨床分離株についての MIC 累積分布を圖ホ-1 に、MIC 範囲, MIC₅₀, MIC₉₀, MIC₉₉ を表ホ-5 に示した。

グラム陽性菌に対する本薬の抗菌活性は MIC₅₀ が $0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、ミノサイクリンに次ぐ抗菌力を示した。メチシリン感受性 *S. aureus* (MSSA) とメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) に対する本薬の抗菌力はほぼ同等であり、MIC₅₀ は共に $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陰性菌に対する抗菌活性は MIC₅₀ が $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. maltophilia* 及び *A. calcoaceticus* に対してはミノサイクリンより劣るがアミカシン及びセフトジジムより優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* 及び *B. cepacia* に対してはいずれの比較薬 (セフトジジム, ミノサイクリン, アミカシン, セフスロジン) より優れた抗菌力を示した。



注1) $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$

図水-1 臨床分離株（昭和59年以前分離）に対する抗菌活性—注射用抗菌薬との比較—

表ホ-5 臨床分離株（昭和59年以前分離）に対する抗菌力-注射用抗菌薬との比較-

試験菌種	薬物	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			範囲	50%	80%	90%	
グラム陽性菌	<i>S. aureus/MSSA</i>	塩酸シプロフロキサシン	54	0.2 ~ 6.25	0.78	0.78	1.56
		セフメノキシム	54	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13	3.13
		ミノサイクリン	54	0.05 ~ 1.56	0.1	0.1	0.2
		アンピシリン	54	≤ 0.05 ~ 12.5	0.78	1.56	1.56
	<i>S. aureus/MRSA</i>	塩酸シプロフロキサシン	62	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56	3.13
		セフメノキシム	62	1.56 ~ >100	12.5	100	>100
		ミノサイクリン	62	0.025 ~ 12.5	0.2	1.56	12.5
		アンピシリン	62	0.78 ~ 50	25	50	50
	<i>E. faecalis</i>	塩酸シプロフロキサシン	60	0.2 ~ 6.25	0.78	1.56	1.56
		セフメノキシム	60	0.2 ~ >100	3.13	>100	>100
		ミノサイクリン	60	0.025 ~ 25	3.13	12.5	25
		アンピシリン	60	0.1 ~ 100	0.78	1.56	1.56
グラム陰性菌	<i>P. aeruginosa</i>	塩酸シプロフロキサシン	112	0.2 ~ 25	0.39	1.56	6.25
		セフトジジム	112	0.78 ~ 100	3.13	6.25	6.25
		セフトロジン	112	0.78 ~ >100	3.13	12.5	25
		アミカシン	112	0.78 ~ 100	6.25	12.5	25
		ミノサイクリン	112	3.13 ~ >100	12.5	50	50
		<i>B. cepacia</i>	塩酸シプロフロキサシン	30	0.78 ~ 25	1.56	3.13
	セフトジジム		30	1.56 ~ 50	6.25	6.25	6.25
	アミカシン		30	25 ~ >100	>100	>100	>100
	ミノサイクリン		30	1.56 ~ 50	6.25	25	50
	<i>S. maltophilia</i>	塩酸シプロフロキサシン	25	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13	3.13
		セフトジジム	25	0.78 ~ >100	6.25	50	100
		アミカシン	25	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
		ミノサイクリン	25	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39	0.39
	<i>A. calcoaceticus</i>	塩酸シプロフロキサシン	33	0.05 ~ 3.13	0.39	0.78	0.78
		セフトジジム	33	0.2 ~ 12.5	6.25	6.25	12.5
		アミカシン	33	0.39 ~ 100	1.56	3.13	3.13
ミノサイクリン		33	0.013 ~ 0.39	0.05	0.1	0.2	

接種菌量: 1.5×10^4 CFU/ml 培養条件: 37°C, 24時間
 培地: Mueller-Hinton液体培地
 塩酸シプロフロキサシン濃度: シプロフロキサシン換算値

平成11年分離株に対する抗菌活性

全国の臨床施設において平成11年に分離され三菱化学ビーシーエルに送付された各種感染症患者試料の中から、今回適応疾患として申請している「敗血症、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染、肺炎、胆のう炎、胆管炎、腹膜炎」由来の菌株に対するシプロフロキサシン及び注射用抗菌薬の抗菌活性を追加検討した。

(方法)

微量液体培地希釈法によりMIC（最小発育阻止濃度）値を測定した。すなわち各薬剤含有のcation adjusted Muller-Hinton brothに各菌液を 10^4 CFU/ウェルになるよう接種し、 35°C 一夜培養後、発育が認められない最小薬物濃度をMICとした。なお注射用抗菌剤のセフェム系（セフトジジム、セフェピム）、カルバペネム系（イミペネム）、ペニシリン系（オキサシリン）、アミノグリコシド系（ゲンタマイシン）を比較薬とし、キノロン系（レボフロキサシン）を対照薬とした。

(成績)

平成11年の臨床分離株に対するMIC範囲、 MIC_{50} 、 MIC_{90} 、 MIC_{99} を表ホ-6-1~2に、他剤耐性緑膿菌に対する累積分布を図ホ-2に示した。

グラム陽性菌に対する本薬の抗菌活性は MIC_{50} が $0.12\sim 1\mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} が $0.25\sim 1\mu\text{g/ml}$ であった。特にブドウ球菌属の*S. aureus* /MSSA及び*S. epidermidis*に対して、シプロフロキサシンの MIC_{50} は 0.5 及び $0.25\mu\text{g/ml}$ であり、イミペネム、ゲンタマイシンより高値を示しましたが、セフトジジム及びセフェピムより低値を示した。

グラム陰性菌に対する抗菌活性は MIC_{50} が $\leq 0.06\sim 0.25\mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} が $\leq 0.06\sim 0.5\mu\text{g/ml}$ であった。緑膿菌に対して、シプロフロキサシンの MIC_{90} は $0.5\mu\text{g/ml}$ であり、他の比較薬より低値を示した。

各種耐性菌に対する抗菌活性は MIC_{50} が $\leq 0.06\sim 0.5\mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} が $0.25\sim 64\mu\text{g/ml}$ であった。イミペネム耐性緑膿菌（イミペネムのMIC： $16\mu\text{g/ml}$ 以上）に対して、一部シプロフロキサシンに対する耐性化が認められるものの、30株中20株（67%）はMIC： $2\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株であり、シプロフロキサシンの抗菌活性は、セフトジジム、セフェピム及びゲンタマイシンより強いものであった。セフトジジム耐性緑膿菌（セフトジジムのMIC： $32\mu\text{g/ml}$ 以上）に対しても、シプロフロキサシンはいずれの比較薬より低いMIC値を示した。

以上の抗菌活性の点から、シプロフロキサシンはブドウ球菌に対してはイミペネムよりやや劣るものの、第3世代セフェム系のセフトジジム及びセフェピムより有効性が期待され、また緑膿菌、特にイミペネム耐性及びセフトジジム耐性緑膿菌に対しては、他の比較薬より有効性が期待される。

表木-6-1 臨床分離株（平成11年分離）に対する抗菌力
 -注射用抗菌薬との比較-*

試験菌株	薬物	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			範囲	50%	80%	90%	
グラム陰性菌	<i>S. aureus</i> /MSSA	塩酸シプロフロキサシン	50	0.12 ~ 0.5	0.5	0.5	0.5
		レボフロキサシン	50	0.12 ~ 0.25	0.25	0.25	0.25
		セフトジジム	50	8 ~ 16	8	16	16
		セフェピム	50	2 ~ 4	2	4	4
		イミペネム	50	≤ 0.06 ~ ≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		ゲンタマイシン	50	≤ 0.06 ~ 32	0.12	0.25	0.5
		オキシサリン	50	0.12 ~ 0.5	0.25	0.25	0.5
	<i>S. epidermidis</i>	塩酸シプロフロキサシン	50	≤ 0.06 ~ 8	0.12	0.25	0.25
		レボフロキサシン	50	≤ 0.06 ~ 8	0.12	0.25	0.25
		セフトジジム	50	1 ~ 32	4	16	16
		セフェピム	50	≤ 0.06 ~ 4	0.5	4	4
		イミペネム	50	≤ 0.06 ~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12
		ゲンタマイシン	50	≤ 0.06 ~ 16	≤ 0.06	≤ 0.06	4
		オキシサリン	50	≤ 0.06 ~ 4	0.12	2	2
	<i>E. faecalis</i>	塩酸シプロフロキサシン	50	0.5 ~ 1	1	1	1
		レボフロキサシン	50	0.5 ~ 2	1	1	1
		セフトジジム	50	16 ~ >128	>128	>128	>128
		セフェピム	50	8 ~ 64	16	32	32
イミペネム		50	0.5 ~ 1	0.5	1	1	
ゲンタマイシン		50	4 ~ >128	8	>128	>128	
グラム陰性菌		<i>E. coli</i>	塩酸シプロフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06
	レボフロキサシン		30	≤ 0.06 ~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	セフトジジム		30	≤ 0.06 ~ 1	0.12	0.12	0.25
	セフェピム		30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	イミペネム		30	≤ 0.06 ~ 0.5	0.12	0.12	0.25
	ゲンタマイシン		30	0.12 ~ 1	0.5	0.5	0.5
	<i>K. pneumoniae</i>	塩酸シプロフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		レボフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		セフトジジム	30	≤ 0.06 ~ 0.5	0.12	0.25	0.25
		セフェピム	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		イミペネム	30	≤ 0.06 ~ 1	0.25	0.25	0.5
		ゲンタマイシン	30	0.12 ~ 0.5	0.12	0.25	0.25
除菌性	<i>E. cloacae</i>	塩酸シプロフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		レボフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		セフトジジム	30	≤ 0.06 ~ 1	0.25	0.25	0.25
		セフェピム	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		イミペネム	30	0.25 ~ 1	0.25	0.5	0.5
		ゲンタマイシン	30	0.12 ~ 0.25	0.25	0.25	0.25
菌	<i>E. aerogenes</i>	塩酸シプロフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		レボフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12
		セフトジジム	30	0.12 ~ 2	0.25	0.5	0.5
		セフェピム	30	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		イミペネム	30	0.25 ~ 2	1	2	2
		ゲンタマイシン	30	0.12 ~ 0.5	0.25	0.25	0.5
	<i>P. aeruginosa</i>	塩酸シプロフロキサシン	50	≤ 0.06 ~ 8	0.25	0.5	0.5
レボフロキサシン	50	0.25 ~ 32	1	2	2		
セフトジジム	50	0.5 ~ 64	2	4	4		
セフェピム	50	1 ~ 32	4	8	8		
イミペネム	50	0.12 ~ 32	1	2	2		
ゲンタマイシン	50	0.5 ~ >128	2	4	8		

接種菌量： 10^4 CFU/Well培養条件：35°C，16~24時間
 培地：Cation adjusted Muller-Hinton液体培地
 塩酸シプロフロキサシン：シプロフロキサシン換算値

表ホ-6-2 臨床分離株（平成11年分離）に対する抗菌力
—注射用抗菌薬との比較—^{注)}

試験菌株	薬物	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			範囲	50%	80%	90%	
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>P. aeruginosa</i> (イミペネム耐性 : MIC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$)	塩酸シプロフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 128	0.5	32	64
		レボフロキサシン	30	0.25 ~ >128	2	64	128
		セフトジジム	30	2 ~ 128	4	16	64
		セフェピム	30	1 ~ 128	16	32	64
		イミペネム	30	16 ~ 64	16	32	32
		ガンタマイシン	30	0.25 ~ >128	4	16	>128
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>P. aeruginosa</i> (セフトジジム耐性 MIC: $\geq 32 \mu\text{g/ml}$)	塩酸シプロフロキサシン	15	0.12 ~ 64	0.5	0.5	1
		レボフロキサシン	15	0.5 ~ 64	2	4	4
		セフトジジム	15	32 ~ 128	64	128	128
		セフェピム	15	16 ~ >128	32	64	128
		イミペネム	15	1 ~ 32	8	16	16
		ガンタマイシン	15	0.5 ~ >128	2	16	>128
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Enterobacteriae</i> ^{注)} (セフジニル耐性 MIC: $\geq 8 \mu\text{g/ml}$)	塩酸シプロフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25
		レボフロキサシン	30	≤ 0.06 ~ 1	≤ 0.06	0.12	0.5
		セフトジジム	30	0.12 ~ 8	0.5	1	2
		セフェピム	30	≤ 0.06 ~ 1	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12
		イミペネム	30	0.12 ~ 4	0.25	1	2
		ガンタマイシン	30	0.12 ~ 1	0.25	0.5	1

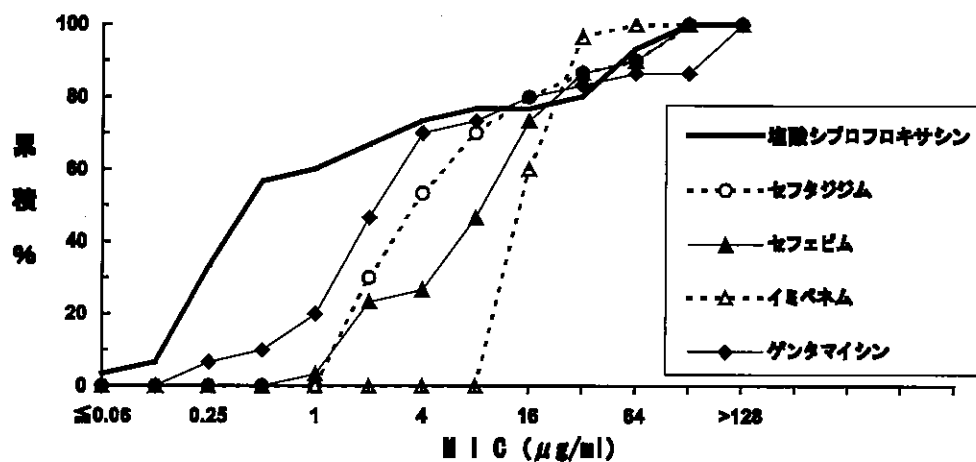
接種菌量: 10^4 CFU/Well 培養条件: 35°C, 16~24時間

培地: Cation adjusted Muller-Hinton液体培地

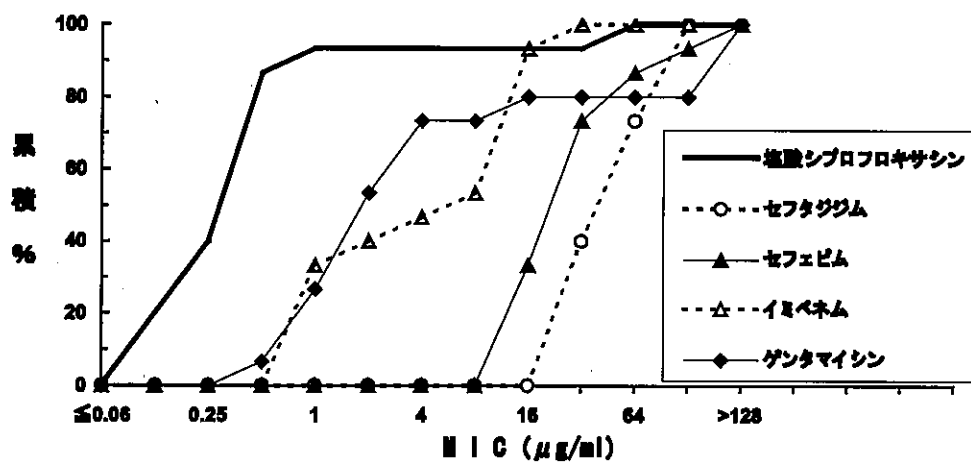
塩酸シプロフロキサシン: シプロフロキサシン換算値

注) *Enterobacteriae*: *E. coli* 6株, *K. pneumoniae* 3株, *E. cloacae* 15株, *E. aerogenes* 6株

イミペネム耐性 (MIC: $\geq 16 \mu\text{g/ml}$) 緑膿菌 (n=30)



セフトラゾラム耐性 (MIC: $\geq 32 \mu\text{g/ml}$) 緑膿菌 (n=15)



図ホ-2 他剤耐性緑膿菌 (平成11年分離) に対する抗菌力
—注射用抗菌薬との比較—^{注)}

iii) シプロフロキサシンの抗菌活性 -文献からの引用成績-

平成7年以降の本邦臨床分離株に対するシプロフロキサシンのMIC成績が報告されている文献より、シプロフロキサシンのMIC成績を引用し、表ホ-7-1~3にまとめて示す。

ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) の本邦臨床分離株に対するシプロフロキサシンのMICは表ホ-6-1に示しており、MIC₉₀は2~3.13 μg/mlであり、ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP) またはペニシリン中等度感受性肺炎球菌 (PISP) とほぼ同等であり、交差耐性は報告されていない。

一方、本邦におけるβラクタマーゼ非産生アンピシリン低感受性インフルエンザ菌 (BLNAR) に対するシプロフロキサシンのMICに関する報告はないが (文献データベース: Jmedicine 1990-1999, Medline 1990-1999), Felminghamら及びZervaらが米国及び欧州におけるBLNAR臨床分離株に対するシプロフロキサシンのMICを下表に示す通り報告している。MIC₉₀は≤0.03及び≤0.008 μg/mlであり、βラクタマーゼ産生アンピシリン低感受性インフルエンザ菌 (BLPAR) 及びβラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌 (BLNAS) と同様の値を示し、交差耐性は認められていない。

BLNARに対するシプロフロキサシンの抗菌活性

分離年 (地域)	菌種 薬剤感受性別	株 数	MIC (μg/ml)				文 献
			範囲	50%	80%	90%	
1992~1993 (欧州)	BLPAR	249	≤0.03~0.06	≤0.03	≤0.03	≤0.03	1)
	BLNAS	1521	≤0.03~0.06	≤0.03	≤0.03	≤0.03	
	BLNAR	62	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	
1992~1993 (米国)	BLPAR	243	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	
	BLNAS	637	≤0.03~0.12	≤0.03	≤0.03	≤0.03	
	BLNAR	6	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	
1994 (米国)	BLPAR	117	≤0.008	≤0.008	-	≤0.008	2)
	BLNAS	161	≤0.008	≤0.008	-	≤0.008	
	BLNAR	22	≤0.008~>2	≤0.008	-	≤0.008	

1) Felmingham D. et al: J. Antimicrob. Chemother.; 38, Sup A, 1-57 (1996)

2) Zerva L. et al.: J. Clin. Microbiol.; 34, 8, 1970-1974 (1996)

以上の抗菌活性成績を臨床的ブレイクポイント (238~239頁, 肺炎: MIC 2 μg/ml, 慢性気道感染症: 1 μg/ml) により評価すると, PRSPは肺炎に対し50~80%の菌株に対する有効性が, BLNARについては肺炎・慢性気道感染症とも90%以上の菌株に対する有効性が期待される。

表ホ-7-1 臨床分離株（平成7年以降分離）に対するシプロフロキサシンの抗菌活性
-文献からの引用-

試験菌株	分離年度	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				文献	
			範囲	50%	80%	90%		
ノ ラ	<i>S. aureus</i> / MSSA	平成7年	157	≤ 0.025 ~ 1.56	0.39	-	0.78	4)
		平成8年	89	0.2 ~ 100	0.78	0.78	1.56	1)
		平成8年	304	0.05 ~ 25	0.39	-	0.78	4)
		平成9年	612	≤ 0.025 ~ ≥ 50	0.39	-	0.78	4)
		平成9年	186	-	0.25	-	8	2)
		平成10年	30	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39	0.39	3)
	平成10年	247	≤ 0.063 ~ 18	0.5	-	2	4)	
	<i>S. aureus</i> / MRSA	平成7年	11	0.39 ~ ≥ 50	25	-	≥ 50	4)
		平成8年	136	0.78 ~ >100	50	>100	>100	1)
		平成8年	20	0.2 ~ ≥ 50	1.56	-	≥ 50	4)
		平成9年	47	≤ 0.025 ~ ≥ 50	1.56	-	25	4)
		平成9年	331	-	32	-	>128	2)
平成10年		30	1.56 ~ >100	12.5	100	>100	3)	
平成10年	43	0.25 ~ ≥ 256	4	-	≥ 256	4)		
ア	<i>S. aureus</i>	平成7-8年	44	0.25 ~ ≥ 256	16	≥ 256	≥ 256	5)
	<i>S. epidermidis</i>	平成7-8年	20	0.25 ~ 64	8	64	64	5)
		平成8年	132	0.2 ~ >100	6.25	50	100	1)
		平成10年	25	0.1 ~ 50	0.2	0.2	6.25	3)
	<i>S. epidermidis</i> / MSSE	平成9年	94	-	0.25	-	8	2)
	<i>S. epidermidis</i> / MRSE	平成9年	118	-	8	-	32	2)
	<i>S. haemolyticus</i>	平成8年	38	0.2 ~ >100	12.5	100	100	1)
	<i>S. saprophyticus</i>	平成8年	5	0.39 ~ 0.78	0.39	-	0.78	1)
	<i>S. lugdunensis</i>	平成8年	11	0.2 ~ 1.56	0.39	-	0.39	1)
	<i>S. hominis</i>	平成8年	7	0.2 ~ 50	0.2	-	50	1)
	<i>S. capitis</i>	平成8年	19	0.39 ~ 100	0.39	-	12.5	1)
	<i>S. caprea</i>	平成8年	6	0.39 ~ 0.39	0.39	-	0.39	1)
陽 性 菌	Other CNS	平成9年	126	-	0.5	-	64	2)
	CNS	平成7年	15	0.1 ~ 6.25	0.39	-	1.56	4)
		平成8年	40	0.1 ~ 6.25	0.39	-	1.56	4)
		平成9年	64	≤ 0.025 ~ 25	0.39	-	1.56	4)
		平成10年	30	0.05 ~ 100	0.2	0.78	50	3)
		平成10年	37	≤ 0.063 ~ 16	0.5	-	8	4)
	<i>S. pyogenes</i>	平成8年	47	0.2 ~ 3.13	0.39	0.39	1.56	1)
		平成9年	51	-	0.5	-	2	2)
		平成10年	25	0.39 ~ 3.13	0.39	0.78	1.56	3)
	<i>S. pneumoniae</i>	平成10年	133	0.125 ~ 4	1	-	4	4)
	<i>S. pneumoniae</i> / PSSP	平成8年	35	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13	1)
		平成9年	166	-	1	-	1	2)
平成10年		30	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13	3)	
<i>S. pneumoniae</i> / PISP	平成9年	112	-	0.5	-	2	2)	
<i>S. pneumoniae</i> / PISP+PRSP	平成10年	20	0.78 ~ 6.25	0.78	1.56	3.13	3)	
<i>S. pneumoniae</i> / PRSP	平成8年	22	0.39 ~ 50	1.56	1.56	3.13	1)	
	平成9年	15	-	0.5	-	2	2)	
<i>S. agalactiae</i>	平成7-8年	25	0.5 ~ 1	0.5	0.5	1	5)	
	平成8年	74	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	0.78	1)	
	平成10年	20	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	0.78	3)	
<i>S. mitis</i> group	平成8年	31	0.39 ~ 25	3.13	6.25	6.25	1)	
<i>S. milleri</i> group	平成8年	15	0.39 ~ 1.56	0.78	-	1.56	1)	
<i>S. sanguis</i> group	平成8年	6	0.78 ~ 25	0.78	-	25	1)	
Other β -hemolytic <i>Streptococcus</i>	平成7年	43	≤ 0.025 ~ 3.13	0.39	-	0.78	4)	
	平成8年	158	≤ 0.025 ~ 6.25	0.39	-	0.78	4)	
	平成9年	180	≤ 0.025 ~ 3.13	0.39	-	1.56	4)	
	平成10年	20	0.1 ~ 1.56	0.78	0.78	0.78	3)	
平成10年	140	≤ 0.063 ~ 4	0.25	-	2	4)		

- 文献 1) 木村美可ら: 日化療誌 ; 46, 9, 324-342 (1998)
 2) Ichiyama S. and Yamaguchi K.: 6th western pacific congress of chemotherapy and infectious Diseases (1998)
 3) 松崎薫ら: Jap. J. Antibiot. ; 52, 9, 571-584 (1999)
 4) Shimada J et al: 6th international symposium on new quinolone and related antibiotics
 5) 熊本悦明ら: Jap. J. Antibiot. ; 50, 3, 219-250 (1997)

表ホ-7-2 臨床分離株 (平成7年以降分離) に対するシプロフロキサシンの抗菌活性
-文献からの引用-

試験菌種	分離年度	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				文献	
			範囲	50%	80%	90%		
グラム陽性菌	<i>E. faecalis</i>	平成7-8年	88	1 ~ 128	2	64	64	5-1)
		平成8年	124	0.78 ~ >100	1.56	50	100	1)
		平成9年	136	-	2	-	64	2)
		平成10年	50	0.78 ~ 50	1.56	1.56	25	3)
	<i>E. faecium</i>	平成8年	65	0.78 ~ >100	6.25	50	100	1)
		平成9年	31	-	8	-	128	2)
	<i>E. avium</i>	平成8年	25	0.78 ~ 50	1.56	-	3.13	1)
		平成9年	13	-	0.5	-	1	2)
	<i>E. raffinosus</i>	平成8年	31	0.78 ~ 3.13	0.78	-	1.56	1)
	<i>Enterococcus spp</i>	平成10年	20	0.39 ~ 50	3.13	6.25	25	3)
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	平成7年	46	≤ 0.025 ~ 0.78	≤ 0.025	-	0.2	3)
		平成7-8年	195	≤ 0.125 ~ 128	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	5-1)
		平成8年	180	≤ 0.006 ~ 50	0.025	0.05	0.05	4)
		平成8年	50	≤ 0.025 ~ 1.56	≤ 0.025	-	0.05	3)
		平成8-9年	228	≤ 0.125 ~ ≥ 256	≤ 0.125	≤ 0.125	0.5	5-2)
		平成9年	58	≤ 0.025 ~ 3.13	≤ 0.025	-	0.2	3)
		平成9年	306	-	≤ 0.063	-	≤ 0.063	1)
		平成9-10年	188	≤ 0.125 ~ 128	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	5-3)
		平成10年	50	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	2)
		平成10年	32	≤ 0.063 ~ 64	≤ 0.063	-	0.125	3)
	<i>K. pneumoniae</i>	平成7-8年	53	≤ 0.125 ~ 2	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	5-1)
		平成8年	85	≤ 0.006 ~ 6.25	0.05	0.1	0.1	4)
		平成8-9年	45	≤ 0.125 ~ 8	≤ 0.125	≤ 0.125	1	5-2)
		平成9年	146	-	≤ 0.063	-	≤ 0.063	1)
		平成9-10年	44	≤ 0.125 ~ 4	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	5-3)
		平成10年	50	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.05	0.05	2)
	<i>K. oxytoca</i>	平成8年	63	≤ 0.006 ~ 25	0.025	0.05	0.1	4)
		平成10年	25	≤ 0.025 ~ 0.2	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	2)
	<i>Klebsiella spp</i>	平成7年	100	≤ 0.025 ~ ≥ 50	0.05	-	0.39	3)
		平成8年	171	≤ 0.025 ~ 1.56	≤ 0.025	-	0.1	3)
		平成9年	270	≤ 0.025 ~ 6.25	≤ 0.025	-	0.2	3)
		平成10年	171	≤ 0.063 ~ 4	≤ 0.063	-	0.125	3)
	<i>P. mirabilis</i>	平成7-8年	18	≤ 0.125 ~ 8	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	5-1)
		平成8年	59	0.025 ~ 6.25	0.05	0.1	0.2	4)
		平成9年	58	-	≤ 0.063	-	≤ 0.063	1)
		平成9-10年	19	≤ 0.125 ~ 0.5	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	5-3)
	<i>P. vulgaris</i>	平成8年	55	0.013 ~ >100	0.05	0.05	0.1	4)
		平成9年	26	-	≤ 0.063	-	≤ 0.063	1)
<i>Proteus spp</i>	平成10年	50	≤ 0.025 ~ 25	≤ 0.025	0.2	1.56	2)	
<i>Providencia spp</i>	平成8年	36	0.025 ~ >100	0.1	12.5	50	4)	
	平成10年	25	≤ 0.025 ~ 6.25	0.05	0.39	6.25	2)	
<i>P. rettgeri</i>	平成9年	11	-	≤ 0.063	-	16	1)	
<i>M. morganii</i>	平成8年	64	≤ 0.006 ~ 12.5	0.025	0.025	0.1	4)	
	平成9年	71	-	≤ 0.063	-	1	1)	
	平成10年	25	≤ 0.025 ~ 6.25	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05	2)	
<i>Citrobacter spp</i>	平成8年	61	≤ 0.006 ~ 12.5	0.1	0.2	0.78	4)	
	平成10年	50	≤ 0.025 ~ 50	≤ 0.025	0.1	0.1	2)	
<i>C. freundii</i>	平成7-8年	19	≤ 0.125 ~ 18	≤ 0.125	4	16	5-1)	
	平成8-9年	16	≤ 0.125 ~ ≥ 256	≤ 0.125	2	16	5-2)	
	平成9年	61	-	≤ 0.063	-	0.25	1)	

文献 1) Ichiyama S. and Yamaguchi K.: 6th western pacific congress of chemotherapy and infectious Diseases (1998)

2) 松崎薫ら: Jap. J. Antibiot. ; 52, 9, 571-584 (1999)

3) Shimada J et al. : 6th international symposium on new quinolones and related antibiotics (1998)

4) 吉田勇ら: 日化薬誌 ; 46, 9, 343-361 (1998)

5-1) 熊本悦明ら: Jap. J. Antibiot. ; 50, 3, 219-250 (1997)

5-2) 熊本悦明ら: Jap. J. Antibiot. ; 51, 2, 69-111 (1998)

5-3) 熊本悦明ら: Jap. J. Antibiot. ; 52, 2, 93-129 (1999)

表ホ-7-3 臨床分離株 (平成7年以降分離) に対するシプロフロキサシンの抗菌活性
-文献からの引用-

試験菌株	分離年度	株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				文献	
			範囲	50%	80%	90%		
ノ	<i>E. cloacae</i>	平成7-8年	24	≤ 0.125 ~ 128	0.5	2	16	5-1)
		平成8年	84	≤ 0.006 ~ 100	0.025	0.2	0.78	4)
		平成8-9年	22	≤ 0.125 ~ 16	≤ 0.125	0.5	1	5-2)
		平成9年	105	-	≤ 0.063	-	0.5	1)
		平成9-10年	17	≤ 0.125 ~ 2	≤ 0.125	1	1	5-3)
	<i>E. aerogenes</i>	平成8年	46	≤ 0.006 ~ 6.25	0.05	0.05	0.05	4)
		<i>Enterobacter</i> spp	平成10年	50	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
	<i>S. marcescens</i>	平成7-8年	26	≤ 0.125 ~ ≥ 256	0.5	8	64	5-1)
		平成8年	91	0.025 ~ 50	0.2	1.56	6.25	4)
		平成8-9年	15	≤ 0.125 ~ 32	0.25	32	32	5-2)
平成10年		50	≤ 0.025 ~ 25	0.1	0.78	1.56	2)	
平成9-10年		15	≤ 0.125 ~ 32	1	8	16	5-3)	
ヲ	<i>P. aeruginosa</i>	平成7年	27	0.05 ~ 3.13	0.2	-	1.56	3)
		平成7-8年	90	≤ 0.125 ~ ≥ 256	16	64	64	5-1)
		平成8年	92	0.05 ~ >100	0.39	3.13	12.5	4)
		平成8年	17	≤ 0.025 ~ 12.5	0.2	-	1.56	3)
		平成7-8年	62	≤ 0.125 ~ 64	1	4	4	5-2)
		平成9年	15	≤ 0.025 ~ 3.13	0.2	-	3.13	3)
		平成9年	446	-	0.25	-	2	1)
		平成9-10年	51	≤ 0.125 ~ 128	1	64	64	5-3)
		平成10年	50	0.05 ~ 12.5	0.2	0.39	0.39	2)
		平成10年	44	≤ 0.063 ~ 32	0.125	-	1	3)
ア	<i>P. aeruginosa</i> / Mucoid type	平成7-8年	18	0.063 ~ 8	1	4	4	6-1)
		平成8-9年	17	0.063 ~ 4	1	2	4	6-2)
		平成9-10年	27	0.063 ~ 16	0.5	2	4	6-3)
<i>P. aeruginosa</i> / Non-mucoid type	平成7-8年	85	0.063 ~ 16	0.25	1	2	6-1)	
	平成8-9年	84	0.063 ~ ≥ 256	0.5	1	2	6-2)	
	平成9-10年	71	0.063 ~ 64	0.5	2	8	6-3)	
カ	<i>P. cepacia</i>	平成8年	28	1.56 ~ 100	12.5	12.5	50	4)
		平成9年	28	-	4	-	16	1)
キ	<i>S. maltophilia</i>	平成8年	49	1.56 ~ 25	3.13	6.25	12.5	4)
		平成9年	127	-	2	-	8	1)
ク	<i>Acinetobacter</i> spp	平成8年	46	0.1 ~ 12.5	0.39	0.39	0.78	4)
		平成10年	30	≤ 0.025 ~ 0.78	0.1	0.2	0.39	2)
ケ	<i>A. baumannii</i>	平成9年	62	-	0.125	-	4	3)
		<i>N. gonorrhoeae</i>	平成8年	24	≤ 0.006 ~ 6.25	0.39	0.78	6.25
平成10年	30		≤ 0.025 ~ 25	0.2	6.25	12.5	2)	
コ	<i>Campylobacter</i> spp	平成10年	20	0.05 ~ 50	0.39	6.25	12.5	2)
		性	<i>V. cholerae</i>	平成10年	40	≤ 0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
<i>M. catarrhalis</i>	平成7年			33	≤ 0.025 ~ 3.13	0.05	-	1.56
	平成8年	54	0.05 ~ 1.56	0.1	0.1	0.2	4)	
	平成8年	4	≤ 0.025 ~ 0.78	0.025	-	0.78	3)	
	平成9年	6	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	-	0.39	3)	
	平成9年	113	-	≤ 0.063	-	≤ 0.063	1)	
	平成10年	50	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.05	0.1	2)	
	平成10年	97	≤ 0.063 ~ 2	≤ 0.063	-	1	3)	
菌	<i>H. influenzae</i>	平成7年	30	≤ 0.025 ~ 1.56	≤ 0.025	-	0.2	3)
		平成8年	64	≤ 0.006 ~ 0.025	0.013	0.013	0.013	4)
		平成8年	20	≤ 0.025 ~ 1.56	≤ 0.025	-	0.39	3)
		平成9年	11	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	-	≤ 0.025	3)
		平成9年	159	-	≤ 0.063	-	≤ 0.063	1)
		平成10年	50	≤ 0.025 ~ 0.1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	2)
		平成10年	170	≤ 0.063 ~ 2	≤ 0.063	-	≤ 0.063	3)

- 文献 1) Ichiyama S. and Yamaguchi K.: 6th western pacific congress of chemotherapy and infectious Diseases (1998)
 2) 松崎薫ら: Jap. J. Antibiot. ; 52, 9, 571-584 (1999)
 3) Shimada J et al. : 6th international symposium on new quinolones and related antibiotics (1998)
 4) 吉田勇ら: 日化薬誌 ; 46, 9, 343-351 (1998)
 5-1) 熊本悦明ら: Jap. J. Antibiot. ; 50, 3, 219-250 (1997)
 5-2) 熊本悦明ら: Jap. J. Antibiot. ; 51, 2, 69-111 (1998)
 5-3) 熊本悦明ら: Jap. J. Antibiot. ; 52, 2, 93-129 (1999)
 6-1) 池本秀雄ら: Jap. J. Antibiot. ; 50, 5, 421-459 (1997)
 6-2) 池本秀雄ら: Jap. J. Antibiot. ; 51, 7, 437-474 (1998)
 6-3) 池本秀雄ら: Jap. J. Antibiot. ; 52, 5, 353-397 (1999)

④ 殺菌作用

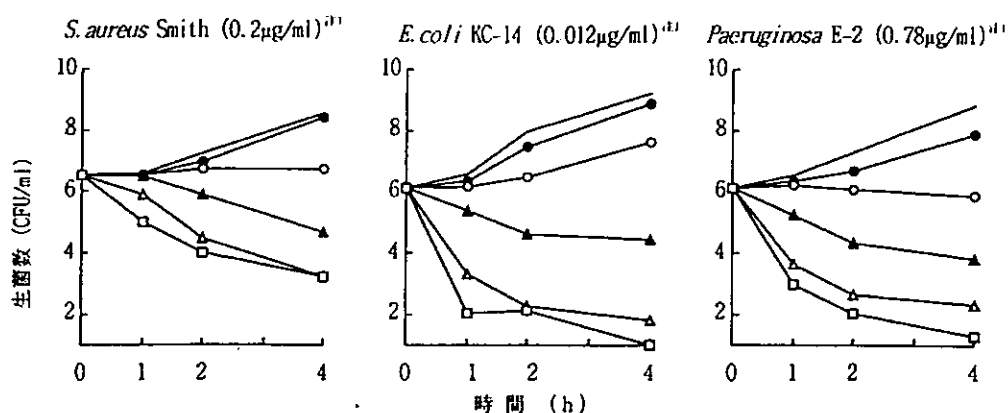
(方法)

S. aureus Smith株, *E. coli* KC-14株及び *P. aeruginosa* E-2株を Trypto-soya液体培地に接種し, 生菌数が約 10^6 CFU/ml になるまで 37°C で振とう培養した。1/4~4×MIC 濃度の塩酸シプロフロキサシンを添加後1, 2及び4時間後の生菌数を測定した。比較薬としてスパルフロキサシンを使用した。

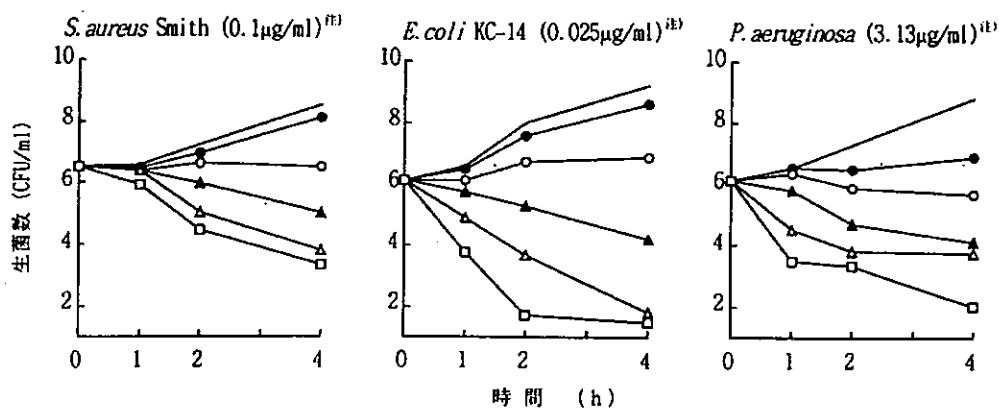
(成績)

増殖曲線に及ぼす影響を圖ホ-3 に示した。塩酸シプロフロキサシン及びスパルフロキサシンは1×MIC以上の濃度で短時間の殺菌作用を示し, 4×MIC濃度で4時間後に共に *S. aureus* Smith株では約 $1/1,000$, *E. coli* KC-14株では約 $1/100,000$ 及び *P. aeruginosa* E-2株では塩酸シプロフロキサシンで約 $1/1,000,000$, スパルフロキサシンでは約 $1/10,000$ まで生菌数が低下した。

塩酸シプロフロキサシン



スパルフロキサシン



圖ホ-2 塩酸シプロフロキサシンの増殖曲線に及ぼす影響 (n=1)

—●— 1/4×MIC —○— 1/2×MIC
 —▲— 1×MIC —△— 2×MIC —□— 4×MIC

注) MIC ただし塩酸シプロフロキサシン濃度はシプロフロキサシン換算値

2) *In vivo* 抗菌作用

① 全身感染症モデルに対する作用

1) 投与経路比較

(方法)

試験 1: 所定の菌量に調製した感染菌液を 6% ムチンと等量混合した後、マウス腹腔内に接種した。接種 2 時間後に塩酸シプロフロキサシンを静脈内あるいは経口投与し、感染 7 日後の生存動物数から Probit 法により 50% 有効用量 (ED_{50} 値) を算出した。

試験 2: 所定の菌量に調製した感染菌液を 5% ムチンに懸濁した後、マウス腹腔内に接種した。塩酸シプロフロキサシンを *P. aeruginosa* では接種直後及び 2, 4 時間後の計 3 回、他の菌種では接種直後に単回、皮下又は静脈内投与した。感染 5 日後の生存動物数から Probit 法により ED_{50} 値を算出した。

(成績)

試験 1: マウス全身感染モデル (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*) に対して本薬の静脈内投与及び経口投与により生存率の改善が認められ、その成績を表ホ-8 に示した。静脈内投与時の本薬の ED_{50} はグラム陽性菌の *S. aureus* に対して 0.538mg/kg 相当量、グラム陰性菌に対して 0.0625~7.76mg/kg 相当量であり、経口投与時の 1/6~1/14 の低値を示し、経口投与時より優れた効果が認められた。

試験 2: マウス全身感染モデル (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) に対して本薬の静脈内投与及び皮下投与により生存率の改善が認められた。その成績を表ホ-9 に示した。皮下投与時の本薬の ED_{50} はグラム陽性菌の *S. aureus* に対し 3.675mg/kg、グラム陰性菌に対して 0.024~0.819mg/kg であり、静脈内投与時とほぼ同様の値を示した。

表木-8 全身感染症モデルに対する静脈内及び経口投与時の比較

菌 株		接種菌量 CFU/マウス	投与 経路 ^{注1)}	投与量 ^{注2)} mg/マウス	例 数	ED ₅₀ ^{注2)} (95%信頼限界) mg/マウス [mg/kg相当量]	MIC ^{注2)} μg/ml
グラム 陽性菌	<i>S. aureus</i> Smith	2.0×10 ⁶	静脈内	0.0015~0.1	10	0.0086 (0.0062~0.0119) [0.538]	0.2
			経口	0.006~0.4	10	0.104 (0.077~0.141) [6.50]	
グラム 陰性菌	<i>E. coli</i> 444	1.6×10 ⁶	静脈内	0.003~0.02	10	0.0010 (0.0076~0.0134) [0.0625]	0.003
			経口	0.0013~0.08	10	0.0064 (0.294~0.544) [0.400]	
	<i>K. pneumoniae</i> KC-1	4.0×10 ³	静脈内	0.0004~0.025	10	0.0016 (0.0011~0.0022) [0.0941]	0.006
			経口	0.003~0.2	10	0.0272 (0.0202~0.0364) [1.60]	
<i>S. marcescens</i> T-55	2.5×10 ⁶	静脈内	0.0008~0.025	10	0.0050 (0.0036~0.0070) [0.294]	0.1	
		経口	0.006~0.2	10	0.0497 (0.0332~0.0769) [2.92]		
<i>P. aeruginosa</i> 15846	4.0×10 ⁴	静脈内	0.013~0.025	10	0.132 (0.102~0.173) [7.76]	1.56	
		経口	0.1~3.2	10	1.854 (1.384~2.503) [109]		

注1) 感染2時間後単回投与

注2) 塩酸シプロフロキサシン用量又は濃度：シプロフロキサシン換算値

表木-9 全身感染症モデルに対する静脈内及び皮下投与時の比較

菌 株		接種菌量 CFU/マウス	投与 経路 ^{注1)}	投与量 ^{注2)} mg/kg	例 ^{注3)} 数	ED ₅₀ ^{注2)} (95%信頼限界) mg/kg	MIC ^{注2)} μg/ml
グラム 陽性菌	<i>S. aureus</i> 308 A-1	10 ⁸	静脈内	0.625~10	25	3.729 (3.108~4.478)	0.39
			皮下	0.625~10	25	3.675 (3.047~4.442)	
グラム 陰性菌	<i>E. coli</i> 0-111	10 ⁶	静脈内	0.00625~0.1	25	0.024 (0.020~0.030)	0.025
			皮下	0.00625~0.1	25	0.024 (0.020~0.030)	
	<i>E. coli</i> T-7	10 ⁴	静脈内	0.025~0.4	20~25	0.152 (0.132~0.176)	0.1
			皮下	0.025~0.4	20~25	0.135 (0.108~0.170)	
<i>S. marcescens</i> TN 66	10 ³	静脈内	0.1~0.4	20~25	0.248 (0.220~0.281)	0.2	
		皮下	0.1~0.4	20~25	0.241 (0.212~0.274)		
<i>P. aeruginosa</i> ^{注4)} P-9	10 ³	静脈内	0.025~0.4	25	0.843 (0.663~1.134)	0.2	
		皮下	0.025~0.4	15~25	0.819 (0.674~0.989)		

注1) 感染直後に単回投与した。ただし、*P. aeruginosa* は感染直後及び2, 4時間計3回投与した。

注2) 塩酸シプロフロキサシン用量又は濃度：シプロフロキサシン換算値

注3) 生データより転記

注4) ED₅₀ は3回投与の合計値で表記した。

ii) 注射用抗菌薬との比較

(方法)

所定の菌量に調製した感染菌液を5%ムチンに懸濁した後、マウス腹腔内に接種した。各薬剤を *P. aeruginosa* では接種直後及び2, 4時間後の計3回、他の菌種では接種直後に単回皮下投与した。感染5日後の生存動物数からProbit法によりED₅₀値を算出した。比較薬としてセフェム系(セファゾリン, セフトジジム, セフメノキシム, セフスロジン), ペニシリン系(アンピシリン, メチシリン), テトラサイクリン系(ミノサイクリン)及びアミノグリコシド系(アミカシン)の注射用抗菌薬を使用した。

(成績)

マウス全身感染症モデル(*S. aureus*, *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*)に対して、本薬の皮下投与により生存率の改善が認められた。その成績を表ホ-10に示した。

グラム陽性菌の *S. aureus* に対して、本薬のED₅₀は5.18及び14.9mg/kgであった。グラム陰性菌の *E. coli* に対して0.152及び0.039mg/kg, *S. marcescens* に対して0.220及び0.199mg/kg, *P. aeruginosa* に対して1.0988, 4.82及び11.5mg/kgであった。

グラム陰性菌の *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する本薬のED₅₀は比較薬と比べ低く、特に他剤耐性菌として分離された菌株に対して *in vitro* 抗菌活性(MIC)を反映した強い *in vivo* 抗菌作用が認められた。

表ホ-10 全身感染症モデルに対する塩酸シプロフロキサシンと注射用抗菌薬の比較（皮下投与）

菌株		菌量 CFU/マウス	薬物 ^{注1)}	投与量 ^{注2)} mg/kg	例数 ^{注3)}	ED ₅₀ ^{注4)} (95% 信頼限界) mg/kg	MIC ^{注5)} μg/ml
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> 308 A-1	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	1.25~20	25	5.18 (4.05~6.63)	0.39
			セファゾリン	0.625~10	25	1.52 (0.776~2.37)	0.2
			アンピシリン	0.125~2	25	0.393 (0.290~0.519)	0.1
			メチシリン	2.5~40	25	10.9 (7.86~15.4)	1.56
			ミノサイクリン	0.25~4	25	0.658 (0.524~0.821)	0.39
	<i>S. aureus</i> 366 (メチシリン耐性)	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	2.5~40	25	14.9 (11.9~19.2)	3.13
			セファゾリン	25~400	25	178 (123~286)	12.5
			アンピシリン	50~800	25	>800	50
			メチシリン	50~800	25	292 (217~416)	12.5
			ミノサイクリン	0.0625~1	25	0.596 (0.494~0.731)	0.1
グラム陰性菌	<i>E. coli</i> T-7 (セフトゾリン耐性)	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	0.0313~0.5	35	0.152 (0.131~0.171)	0.1
			セフトジジム	0.25~4	35	0.910 (0.807~1.046)	0.78
			セフメノキシム	0.125~2	30	1.087 (0.958~1.219)	0.39
			アミカシン	0.5~8	35	5.36 (4.86~6.02)	1.56
	<i>E. coli</i> 80-2-383 (アミカシン耐性)	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	0.0625~0.1	25	0.039 (0.035~0.044)	0.025
			セフトジジム	0.125~2	25	0.267 (0.185~0.346)	0.1
			セフメノキシム	0.25~4	25	0.820 (0.652~1.010)	0.39
			アミカシン	0.625~10	25	6.29 (5.66~6.84)	1.56
	<i>S. marcescens</i> TN 66	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	0.0625~1	30	0.220 (0.181~0.267)	0.2
			セフトジジム	0.625~10	35	0.217 (0.177~0.266)	0.1
			セフメノキシム	0.0625~1	25	0.210 (0.173~0.256)	0.1
			アミカシン	0.625~10	25	5.10 (4.47~6.81)	1.56
	<i>S. marcescens</i> 80-2-398 (アミカシン耐性)	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	0.025~0.4	25	0.199 (0.177~0.224)	0.2
			セフトジジム	0.125~2	25	0.505 (0.392~0.652)	0.78
			セフメノキシム	0.1~1.6	25	0.364 (0.293~0.444)	0.39
			アミカシン	6.25~100	25	>100	50
	<i>P. aeruginosa</i> ^{注4)} P9	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	0.188~3	25	1.098 (0.923~1.292)	0.2
			セフトジジム	0.375~6	25	1.465 (1.191~1.808)	0.78
セフスロジン			0.188~3	25	0.598 (0.462~0.762)	1.56	
アミカシン			3~48	25	31.8 (27.2~37.2)	3.13	
<i>P. aeruginosa</i> ^{注4)} M-7-79 (セフトジジム耐性)	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	1.88~30	25	4.82 (4.02~5.78)	0.39	
		セフトジジム	7.5~120	25	55.5 (44.0~70.2)	25	
		セフスロジン	7.5~120	25	28.2 (22.3~35.5)	12.5	
		アミカシン	30~480	25	141 (123~163)	6.25	
<i>P. aeruginosa</i> ^{注4)} 111-1 (セフトジジム, アミカシン耐性)	10 ⁸	塩酸シプロフロキサシン	4.69~75	25	11.5 (9.73~13.5)	1.56	
		セフトジジム	9.38~300	25	91.1 (72.9~115)	12.5	
		セフスロジン	150~2400	25	1489 (1218~1295)	>100	
		アミカシン	300~600	25	>600	50	

注1) 感染直後に単回投与した。ただし *P. aeruginosa* は感染直後及び2, 4時間後に計3回投与した。

注2) 生データより転記

注3) 塩酸シプロフロキサシン用量又は濃度：シプロフロキサシン換算値

注4) 投与量及びED₅₀ は3回投与の合計値で表記した。

その他 cyclophosphamide 腹腔内投与により好中球減少させた免疫抑制マウスの *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* 感染症に対するシプロフロキサシンの治療効果が報告されており、成績の要約を表ホ-11, 12に記載する。

表ホ-11 好中球減少マウスの *K. pneumoniae* 感染に対する治療効果¹⁾

薬 物	用量 mg/kg	評価期間 (最終投与後)	生存動物数/総動物数				MIC (μ g/ml)	
			type 1株 1×10^5 ^{注1)}		type 2株 1.2×10^6		type 1	type 2
			10^7	10^7	10^7	10^7		
無 処 置		8 時 間	0/10	0/40	0/10	0/40	-	-
		7 日	- ^{注2)}	0/40	- ^{注2)}	0/40		
塩酸シプロフロキサシン	10 ^{注3)}	8 時 間	10/10	30/40	9/10	33/40	0.03	0.015
	10 ^{注3)}	7 日	10/10	25/40	9/10	31/40		
セフトジジム	33.3	8 時 間	10/10	24/40	10/10	28/40	0.25	0.06
	33.3	7 日	10/10	12/40	9/10	18/40		
ゲンタマイシン	2	8 時 間	9/10	10/40	9/10	4/40	0.06	0.25
	2	7 日	10/10	2/40	10/10	2/40		

マウスに cyclophosphamide 100mg/kg を腹腔内投与し、48時間後に *K. pneumoniae* 感染菌液を所定の菌量でマウスに静脈内接種させた。接種菌量が約 10^8 個の場合感染8時間後から、また接種菌量が約 10^7 個の場合感染4時間後から、薬物を8時間おきに13回腹腔内投与し、最終投与後8時間すなわち感染後5日目並びに感染後12日目の生存率を調べた。

注1) 接種菌量 (CFU/マウス)

注2) 未実施

注3) シプロフロキサシン換算値

表ホ-12 好中球減少マウスの *P. aeruginosa* 感染に対する治療効果²⁾

薬 物	用量 mg/kg	生存動物数/総動物数				MIC (μ g/ml)	
		No. 1株 4.6×10^7 ^{注1)}		No. 2株 1.1×10^7		No. 1	No. 2
		9.6×10^7	2.4×10^6	2.4×10^6			
無 処 置		0/20	0/20	0/20	0/20	-	-
塩酸シプロフロキサシン	10 ^{注2)}	14/20	20/20	18/20	20/20	0.125	0.06
イミペネム ^{注3)}	25	14/20	18/20	7/20	19/20	0.5	1
	75	14/20	12/20	18/20	20/20		
アズロシリン	100	0/20	0/20	0/20	0/20	8	8
	300	0/20	0/20	0/20	0/20		
トブラマイシン	2	0/20	0/20	0/20	0/20	0.5	1

マウスに cyclophosphamide 100mg/kg を腹腔内投与し、48時間後に *P. aeruginosa* 感染菌液を所定の菌量でマウスに静脈内接種させた。薬物を感染8時間後から8時間おきに13回皮下投与し、最終投与後8時間すなわち感染後5日目の生存率を調べた。

注1) 接種菌量 (CFU/マウス)

注2) シプロフロキサシン換算値

注3) シラスタチン等量同時投与

1) Trautmann, M. et al. : Infection 16, 49~53 (1988)

2) Ulrich, E. et al. : Infection 17, 311~315 (1989)

② 呼吸器感染症モデルに対する作用

1) 投与経路比較

(方法)

感染菌液 (*K. pneumoniae* DT-S, 2.5×10^8 CFU/ml) をマウスに噴霧感染し, 15 時間後に塩酸シプロフロキサシンを静脈内あるいは経口投与した。感染 7 日後の生存動物数から Probit 法により ED_{50} 値を算出し, また薬物投与後 8, 24, 48 時間目の肺内生菌数を測定した。なお動物数は ED_{50} 値の算出には各群 10 匹を, 肺内生菌数の算出に各群 3 匹を使用した。

(成績)

7 日間生存率から求めた ED_{50} は静脈内投与時で 0.342mg/マウス (20.1mg/kg 相当量) を示しており, 経口投与時の 0.445mg/マウス (26.2mg/kg 相当量) と比較してやや強い作用を示した。

肺内生菌数の推移を図 4 に示した。静脈内投与時でいずれの投与量においても投与後 8 時間には肺内生菌数の低下が認められた。経口投与時では 0.5 及び 2mg/マウス投与群は静脈内投与時と同程度の肺内生菌数の低下が認められた。0.125mg/マウス (7.4mg/kg 相当量) 投与群では感染初期とほぼ同等の静菌的作用しか示さなかった。

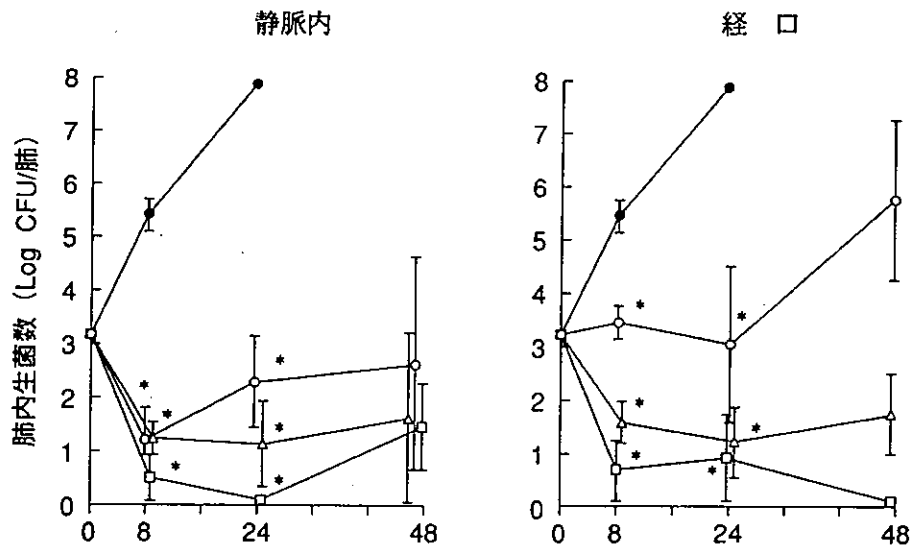


図 4 呼吸器感染症モデルに対する投与経路の比較

投与量 ●: 対照群, ○: 0.125mg/マウス (7.4mg/kg 相当量)
 △: 0.5mg/マウス (29mg/kg 相当量), □: 2mg/マウス (119mg/kg 相当量)
 平均値 ± 標準誤差, 感染 15 時間後単回投与
 塩酸シプロフロキサシン用量: シプロフロキサシン換算値
 *: $p < 0.05$ (生データより対照群との比較を Dunnett 検定を用いて実施した)

ii) 注射用抗菌薬との比較

(方法)

K. pneumoniae DT-S をマウスに噴霧感染し (感染直後の肺内生菌数: $1.1 \pm 0.6 \times 10^4$ CFU/lung), 感染後 30 時間目から各薬物を 1 日 2 回 7 日間皮下投与した。薬物投与終了翌日の生存動物数並びに生存例の肺内菌陰性動物数から ED₅₀ 値を Reed & Muench 法により算出した。比較薬としてセフェム系 (セフトジジム) 及びアミノグリコシド系 (アミカシン) の抗菌薬を使用した。

(成績)

対照薬のセフトジジム及びアミカシンと ED₅₀ により比較した場合, 塩酸シプロフロキサシンは生存率から求めた ED₅₀ で約 1/30, 菌陰性化率から求めた ED₅₀ 値で 1/22~1/39 であり, 本薬の優れた治療効果が認められた (表ホ-13)。

表ホ-13 呼吸器感染症モデルに対する塩酸シプロフロキサシンと注射用抗菌薬の比較 (皮下投与)

薬物	投与量 ^{注1)} mg/kg/回	例数 ^{注1)}	ED ₅₀ ^{注2)} mg/kg/回		MIC ^{注2)} μg/ml
			生存率	菌陰性化率	
塩酸シプロフロキサシン	0.313~5	12	0.91	1.61	0.05
セフトジジム	20~320	12 ^{注3)}	27.0	63.5	0.1
アミカシン	20~160	5	30.8	35.7	0.78

注1) 生データより転記

注2) 塩酸シプロフロキサシン用量又は濃度: シプロフロキサシン換算値

注3) 320mg/kg群のみ6例使用。

その他, 実験的肺炎に対する塩酸シプロフロキサシンの治療効果と注射用抗菌薬を比較した成績は多く報告されており, その一部を以下に示した。

菌種	動物	投与経路 投与回数	薬物	成績	MIC μg/ml	文献	
<i>K. pneumoniae</i>	ラット 白血球減少	筋肉内 1日4回 4日間	塩酸シプロフロキサシン	ED ₅₀ 3.3mg/kg/日	0.2	1)	
			セフトジジム	24.4mg/kg/日			
<i>H. influenzae</i>	マウス	皮下 計2回 (感染後6及 び18時間) 又は計4 回 (感染後6, 10, 14及び18時間)	塩酸シプロフロキサシン	投与量 20mg/kg×2回	生存率 61%	0.004 1 <0.25	2)
			クロラムフェニコール	50mg/kg×4回	43%		
			アンピシリン	100mg/kg×4回	22%		
<i>P. aeruginosa</i>	モルモット	皮下又は 筋肉内 1日4回 3日間	塩酸シプロフロキサシン	投与量 10mg/kg	生存率 57%	0.125 0.5, 0.8 16	3)
			トブラマイシン	1.7mg/kg	69%		
			チカルシリン	120mg/kg	37%		

塩酸シプロフロキサシン: シプロフロキサシン換算値

K. pneumoniae は感染5時間後, *H. influenzae* は感染6時間後, *P. aeruginosa* は感染3時間後より投与を開始した。

1) Roosendaal, R. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 31, p1809~1815, 1987

2) Kemmerich, B. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 20, p77~83, 1987

3) Schiff, J. B. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 26, p1~4, 1984

③ 尿路感染症モデルに対する作用

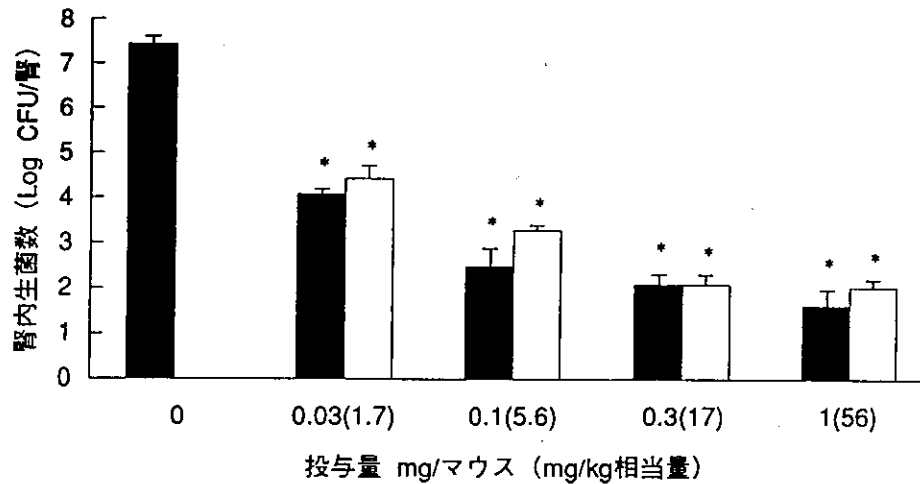
1) 投与経路比較

(方法)

感染菌液 (*E. coli* 444, 7×10^6 CFU/ml) をマウスの膀胱内に経尿道的に接種し、接種 4 時間後に塩酸シプロフロキサシンを静脈内あるいは経口投与し、投与 18 時間後の腎内生菌数を測定した。動物数は各群8匹を使用した。

(成績)

腎内生菌数の測定結果を図木-5 に示した。いずれの投与経路においても用量依存的に腎内生菌数が低下した。0.3mg/マウス (17mg/kg 相当量) 投与群を除き静脈内投与時の生菌数は経口投与時に比べ低値を示した。また腎内生菌数が対照群の 1/10000 以下に低下した場合を有効と判定し、それを基に算出した ED_{50} 値は静脈内投与時で 0.055mg/マウス (3.06mg/kg 相当量)、経口投与時で 0.100mg/マウス (5.56mg/kg 相当量) であり 2 倍強い治療効果が認められた。



図木-5 尿路感染症モデルに対する塩酸シプロフロキサシンの投与経路比較

■: 対照群 ■: 静脈内投与 □: 経口投与
塩酸シプロフロキサシン用量: シプロフロキサシン換算値
*: $p < 0.05$ vs 対照群 (生データより対照群との比較をDunnnett検定を用いて実施した)

II) 注射用抗菌薬との比較

(方法)

所定濃度の感染菌液をマウスの膀胱内に経尿道的に接種し、接種3日後に各薬物を *P. mirabilis* の場合1日2回5日間、*P. aeruginosa* の場合1日2回10日間皮下投与した。投薬終了後翌日の菌陰性動物数から ED₅₀ 値を Reed & Muench法により算出した。比較薬としてセフェム系（セフトジジム、セフメノキシム、セフスロジン）及びアミノグリコシド系（アミカシン）を使用した。

(成績)

成績を表ホ-14 に示した。*P. mirabilis* 感染では塩酸シプロフロキサシンは腎における除菌率でセフトジジム及びセフメノキシムに劣ったものの、尿中及び膀胱壁における除菌率でほぼ同等の効果を示した。

P. aeruginosa 感染では塩酸シプロフロキサシンはセフトジジム、セフスロジン及びアミカシンに比べて優れた治療効果を示した。

表ホ-14 尿路感染症モデルに対する塩酸シプロフロキサシンと注射用抗菌薬の比較（皮下投与）

菌 株	菌 量 CFU/マウス	薬 物	投与量 ^{注1), 2)} mg/kg/回	例 ^{注1)} 数	ED ₅₀ ^{注2)} mg/kg/回			MIC ^{注2)} μg/ml
					尿	膀胱壁	腎	
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	10 ³	塩酸シプロフロキサシン	0.1~100	4~10	0.66	1.16	28.1	0.39
		セフトジジム	0.39~100	5~10	0.63	3.21	10.7	0.1
		セフメノキシム	0.39~100	5~15	0.48	2.23	4.49	0.2
<i>P. aeruginosa</i> P9	10 ⁷	塩酸シプロフロキサシン	0.1~100	7~13	—	—	0.26	0.2
		セフトジジム	0.39~100	10~15	—	—	4.58	0.78
		セフスロジン	0.1~400	8~12	—	—	6.19	1.56
		アミカシン	1.56~100	8~10	—	—	12.4	3.13

—：未実施

注1) 生データより転記

注2) 塩酸シプロフロキサシン用量又は濃度：シプロフロキサシン換算値

(2) 作用機序

本薬を含めたキノロン系化合物の作用機序は、DNA ジャイレースの阻害であることが広く知られている^{1),2)}。DNA ジャイレースは細菌 DNA の超らせん構造型又は弛緩型へ変換することにより細菌の分裂又は増殖に関与している酵素である。キノロン系化合物は DNA ジャイレースを阻害することにより、細菌に対して、DNA 合成の阻害³⁾、RNA 及び蛋白合成の抑制^{4),5)}、グラム陰性菌の菌体伸長化⁶⁾、SOS-DNA 修復酵素系の導入^{7),8)}をもたらす、細菌に対し静菌的かつ殺菌的に作用すると考えられている。

その他、作用機序に関連する作用として、薬物の菌体内蓄積^{9),10)}、プラスミド接合阻害^{11),12)}、細菌外毒素産性の抑制^{13),14)}、好中球¹⁵⁾及びマクロファージ¹⁶⁾への良好な移行性、白血球との協力的殺菌作用¹⁷⁾が知られている。

以下にシプロフロキサシンの 1) DNA ジャイレース阻害作用、2) 哺乳類の細胞に及ぼす影響についての試験成績を示した。

1) DNA ジャイレース阻害作用

(方法)

E. coli より精製した DNA ジャイレースに対する阻害活性を検討した。supercoil 反応では ATP 存在下で仔牛胸腺由来のトポイソメラーゼ I 処置により開環型に変換したプラスミド DNA (pBR 322) を、relax 反応では ATP 非存在下で閉環型のプラスミド DNA をそれぞれ基質として使用し、37°C 1 時間反応させた後に電気泳動法により開環型及び閉環型を分離・定量し、50% 阻害濃度 (ID₅₀ 値) を算出した。比較薬物としてオフロキサシン、ノルフロキサシン、ピペミド酸及びノボピオシンを用いた。

- 1) Hooper, D. C. et al. : Am. J. Med. 82 (sup. A), 12~20 (1987)
- 2) Hooper, D. C. et al. : Quinolone Antimicrobial Agents (2nd-eds.), 53~74 (1993)
- 3) Chow, R. T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 32, 1113~1118 (1988)
- 4) Piddock, L. J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 34, 2331~2336 (1990)
- 5) Lewin C. S. et al. : J. Med. Microbiol. 34, 19~22 (1991)
- 6) Voigt, W. -H. et al. : Arzneim. -Forschung 35, 1600~1603 (1985)
- 7) Philips, I. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 20, 631~638
- 8) Ysern, Y. et al. : Mutagenesis 5, 63~66 (1990)
- 9) Celesko, R. A. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 33, 1921~1926 (1989)
- 10) Chapman, J. S. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 32, 438~442 (1988)
- 11) Oliva, B. et al. : Chemioterapia 4, 199~201 (1985)
- 12) Weissner, J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 32, 438~442 (1988)
- 13) Grimwood, K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 33, 41~47 (1989)
- 14) Karch, H. et al. : The Influence of Antibiotic on the Host-parasite Relationship II Springer Verlag 239~245 (1985)
- 15) Easmon, C. S. F. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 16, 67~73 (1985)
- 16) Easmon, C. S. F. et al. : J. clin. Pathol. 38, 442~444 (1985)
- 17) Schaeffer, F. et al. : Review of Infect. Disease 10 (sup. 1) 32~33 (1988)

(成績)

塩酸シプロフロキサシンのID₅₀値は1.0 μ g/ml (supercoil反応) 及び0.017 μ g/ml (relax反応)を示し、同系薬物のオフロキサシン、ノルフロキサシン及びピペミド酸より強い阻害作用が認められた(表ホ-15)。

表ホ-15 *E. coli*由来DNAジャイレースに対する阻害作用

薬物	MIC μ g/ml	ID ₅₀ μ g/ml	
		supercoil反応	relax反応
塩酸シプロフロキサシン	0.006	1.0	0.017
オフロキサシン	0.05	3.1	0.34
ノルフロキサシン	0.05	2.4	0.52
ピペミド酸	1.56	156	6.1
ノボピオシン	50	<1	100

ID₅₀: 50%阻害濃度

塩酸シプロフロキサシン濃度: シプロフロキサシン換算値

2) 哺乳類の細胞に及ぼす影響

(方法)

マウス線維芽細胞(L929, 3T6)及びマウス脾臓リンパ球, ヒト線維芽細胞(FH3)及びヒトメラノーマ細胞(Bowes)培養液に, 所定濃度の塩酸シプロフロキサシンを添加し24又は48時間培養した。細胞毒性は細胞上清液のLDH量(乳酸デヒドロゲナーゼ), 細胞増殖抑制作用は生存細胞数の測定により評価した。

(成績)

塩酸シプロフロキサシン24~48時間作用させた場合, 100 μ g/mlの濃度まで細胞毒性は認められず, 30 μ g/mlの濃度まで細胞増殖に影響を及ぼさなかった(表ホ-16)。

表ホ-16 各培養細胞の生存率および増殖率に及ぼす塩酸シプロフロキサシンの影響

培養細胞	初期細胞数 (cells/ml)	薬物濃度 (μ g/ml)	培養時間 (h)	評価方法	成績
マウス線維芽細胞L929 マウス線維芽細胞3T6 ヒト皮膚線維芽細胞FH3	4 \times 10 ⁴	10~100 (9~90) ^{注)}	24	LDH量	細胞毒性なし 細胞毒性なし 細胞毒性なし
マウス線維芽細胞3T6	.5 \times 10 ⁵ ~ 2 \times 10 ⁵	10~100 (9~90)	24, 48	LDH量	細胞毒性なし
マウス線維芽細胞L929	6 \times 10 ⁵	0.3~30 (2.7~27)	48	生存細胞数	細胞増殖抑制作用なし
ヒトメラノーマ細胞 Bowes ヒト皮膚線維芽細胞FH3	6 \times 10 ⁵	0.03~30 (0.027~27)	24	生存細胞数	細胞増殖抑制作用なし 細胞増殖抑制作用なし
マウス脾臓リンパ球	6 \times 10 ⁵	3~30 (2.7~27)	24~96	生存細胞数	細胞増殖抑制作用なし

使用培地:

(マウス脾臓リンパ球) 必須及び非必須アミノ酸, 2mM L-グルタミン, 100U/mlペニシリン,
100 μ g/mlストレプトマイシン, ウシ胎児血清10%添加RPMI-1640培地

(その他の細胞) 必須及び非必須アミノ酸, 2mM L-グルタミン, 100U/mlペニシリン,
100 μ g/mlストレプトマイシン, ウシ胎児血清10%添加Dulbecco's MEM培地

注) シプロフロキサシン換算値

(3) 代謝物の *In vitro* 抗菌作用

(方法)

測定培地は Iso-sensitest 寒天培地を用い、接種菌量 (10⁴CFU) で、寒天平板希釈法により標準株に対するシプロフロキサシン及び代謝物 (M1~M3) のMIC値を測定した。

(成績)

M1 及びM2 は全ての菌株において、非常に弱い抗菌活性を示した。M3 はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に抗菌活性を示したが、シプロフロキサシンより弱かった (表ホ-17)。

表ホ-17 シプロフロキサシン代謝物の *In vitro* 抗菌作用

菌 株	MIC $\mu\text{g/ml}$			
	M1	M2	M3	シプロフロキサシン
<i>S. aureus</i> FK 422	>128	>128	1	0.5
	128	>128	0.5	0.25
<i>E. faecalis</i> 27101	128	>128	0.5	0.125
	128	>128	1	0.25
<i>E. coli</i> Neumann	2	16	0.25	≤ 0.015
	1	16	0.125	≤ 0.015
	>128	>128	128	1
	1	4	0.125	≤ 0.015
<i>K. pneumoniae</i> 63	4	32	0.5	0.03
	4	32	0.125	≤ 0.015
	128	64	0.5	0.25
	4	32	0.25	0.03
<i>P. mirabilis</i> 8223	>128	>128	>128	4
	16	32	2	0.06
<i>P. vulgaris</i> 1017	4	32	0.5	≤ 0.015
<i>M. morgani</i> 932	4	32	0.5	≤ 0.015
<i>P. stuartii</i> 12012	8	32	1	0.03
<i>P. aeruginosa</i> Walter	16	>128	16	0.25
	4	>128	4	0.125

培地: Iso-sensitest寒天培地
 接種菌量: 10⁴CFU
 培養条件: 37°C, 18時間

2. 一般薬理試験

総括

一般薬理作用

本薬の静脈内投与によりネコ及びウサギの自発脳波に対する作用ならびにイヌの循環器系に対する作用が認められた。この作用はキノロン系薬剤に共通して報告されている作用である。脳波への影響がみられた投与量及びウサギ血中濃度はヒト臨床試験時に比べいずれも非常に高い投与量及び血中濃度であった。一方、循環器系への影響はイヌ特有の反応であり、サルでは一過性の変化がみられたに過ぎなかった。その他に中枢神経系（探索行動）、水及び電解質代謝（尿量、Na 排泄）に対する作用及び自律神経系・平滑筋（摘出回腸、摘出気管、摘出輸精管）に対する作用が認められたが、いずれもごく軽度な作用であった。

他剤との併用・相互作用

本薬経口投与と非ステロイド性抗炎症剤（フェンブフェン、フェニルブタゾン、ケトプロフェン、アセトアミノフェン）経口投与との併用により痙攣誘発作用（併用作用）が認められた。フェンブフェンとの併用作用は同系薬物であるエノキサシン、ノルフロキサシンより弱く、ペフロキサシンと同等であった。本薬静脈内投与とフェンブフェン経口投与との併用によっても 100mg/kg の高用量で痙攣誘発作用が認められたが、その作用はエノキサシン経口投与時より弱かった。

代謝物、分解物及び副生成物の一般薬理作用

（副生成物）及び M1 （分解物、代謝物）は塩酸シプロフロキサシンに比べやや強い中枢作用を示したが、シプロフロキサシン原体中含有率（0.2%以下）及び尿、胆汁中組成（1%以下）から考えて臨床的に影響を及ぼすとは考えられない。その他の代謝物、分解物及び副生成物にはどの試験項目においても塩酸シプロフロキサシンと比較して強い作用はみられなかった。

以上、本薬の静脈内投与により認められた作用並びに代謝物、分解物及び副生成物の一般薬理作用は臨床使用上問題とならないものと考えられた。

(1) 一般薬理作用

シプロフロキサシンの一般薬理試験成績を表ホ-18に示す。

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

シプロフロキサシンを静脈内投与した際、30mg/kgまでの用量で影響は認められなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

塩酸シプロフロキサシン 10mg/kg以上の静脈内投与によりマウス探索行動の軽度抑制が認められた。

塩酸シプロフロキサシン 30mg/kgの静脈内投与によりネコ自発脳波の海馬の低電位化、新皮質運動野におけるスパイク波の誘発が、また点滴静脈内投与(平均累積投与量 103mg/kg)によりウサギ脳波に対して散発的なスパイク波の誘発が認められた。ネコ自発脳波に対する影響は同系薬剤でも報告されており、ピペミド酸¹⁾、エノキサシン²⁾、オフロキサシン³⁾、トスフロキサシン⁴⁾、フレロキサシン⁵⁾共に10mg/kg以上の静脈内投与時において脳波への影響が認められている。一方、塩酸シプロフロキサシン 10mg/kgでは脳波への影響は認められなかった。ウサギ脳波に対して認められた散発的なスパイク波の出現は一過性のものであり、またスパイク波誘発時の推定ウサギ血漿中濃度 $49.4 \pm 21.4 \mu\text{g/ml}$ は、ヒトに300mg/2hrを1日2回7日間点滴静脈内投与した際の最高血漿中濃度である $2.61 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ に比べ明らかに高濃度であった。

それ以外の試験において、塩酸シプロフロキサシン又はシプロフロキサシンは30mg/kgまでの用量で何ら影響を示さなかった。

3) 体性神経系に及ぼす影響

塩酸シプロフロキサシンを静脈内投与した際、30mg/kgまでの用量で影響は認められなかった。

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

モルモット摘出回腸を用いた試験において、塩酸シプロフロキサシンはヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン及び塩化バリウム収縮を抑制し、その50%収縮抑制濃度はそれぞれ約 6×10^{-5} 、 1×10^{-4} 、 3.5×10^{-5} 及び $7 \times 10^{-5} \text{g/ml}$ であった。ブラジキニン収縮に対しても軽度に抑制した。いずれのアゴニスト収縮抑制作用も高濃度でみられたことから、非特異的作用であると推察される。またラット胃腸管内輸送能に対し30mg/kg静脈内投与まで影響がみられなかったこと(275頁)から、回腸平滑筋に対する本作用が消化器系に及ぼす影響は少ないと考えられた。

モルモット摘出気管を用いた試験において、塩酸シプロフロキサシンは $1 \times 10^{-8} \text{g/ml}$ 以上で平滑筋弛緩作用を示した。本弛緩作用は最高濃度である $1 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ においても軽度であった(約20~30%弛緩)。また麻酔サルの呼吸器系に対し30mg/kg静脈内投与で一過性の呼吸数増加がみられたのみであり、10mg/kgでは認められなかったこと(274頁)から、摘出気管に対する本作用が呼吸器系に及ぼす影響は少ないと考えられた。ヒスタミン及びロイコトリエン D_4 収縮に対する作用は $1 \times 10^{-5} \text{g/ml}$ で影響を及ぼさなかった。

1) 松野幸男ほか: Chemotherapy. 23 (9), 2671-2684 (1975)
2) 松野幸男ほか: Chemotherapy. 32 (S-3), 164-184 (1984)
3) 小島 浩ほか: Chemotherapy. 32 (S-1), 1148-1161 (1984)
4) 平井嗣郎ほか: Jpn. J. Antibiot. 42-4, 831-853 (1989)
5) 百々研次郎ほか: Chemotherapy. 38 (S-2), 203-240 (1990)

ラット摘出輸精管を用いた試験において、シプロフロキサシンは 1×10^{-4} g/ml までの用量で単独作用は認められなかったが、ノルアドレナリン収縮を 1×10^{-4} g/ml で軽度抑制した。本抑制作用は摘出大動脈のノルアドレナリン収縮にはみられていないことから、非特異的作用であると推察される。また本作用は最高濃度でみられたのみでみられ、ごく軽度であった（約 10%抑制）ことから本薬の自律神経系に及ぼす影響は少ないと考えられた。

その他の摘出器官に対しては 1×10^{-4} g/ml までの濃度で影響は認められなかった。

5) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

塩酸シプロフロキサシン 3mg/kg 以上の静脈内投与により、麻酔イヌの血圧低下、心拍出量の減少、心拍数の増加及び左室内圧上昇速度変化（投与直後の上昇及びその後の低下）が認められた。また、30mg/kg 投与群で循環性ショックによる死亡例が認められた。これらの循環器系に及ぼす影響はヒスタミン 0.01mg/kg 静脈内投与時にも同様に見られ、また抗ヒスタミン剤ピリラミン 10 又は 20mg/kg 投与により軽減された。

他のキノロン系抗菌剤のピペミド酸¹⁾、エノキサシン²⁾、オフロキサシン³⁾、トスフロキサシン⁴⁾、フレロキサシン⁵⁾、ノルフロキサシン⁶⁾、スパルフロキサシン⁷⁾、レボフロキサシン⁸⁾においても 1~10mg/kg の静脈内投与でイヌの顕著な血圧降下が認められ、その作用はヒスタミンの遊離に起因することが報告されている^{4, 8-12)}。また、このヒスタミン遊離による血圧降下作用には種差があり、イヌにおいては感受性が高いことも報告されている⁸⁻¹²⁾。

以上から、循環器系に対する作用は本薬の直接的なものでなく、本薬により誘発されたヒスタミンの遊離によるものと考えられた。

麻酔サルにおいてはシプロフロキサシン 30mg/kg の用量で、投与直後に呼吸数、心拍数及び頸動脈血流量の有意な増加が認められたが、いずれも投与後 5 分には回復する一過性的変化であり、10mg/kg までの用量では何ら影響は認められなかった。

なおヒト皮膚由来の肥満細胞（健常成人の包皮から単離）にシプロフロキサシン 200 μ g/ml 以上添加時にヒスタミンの遊離が認められたが、20 μ g/ml 以下の濃度でヒスタミンの遊離が認められないこと¹³⁾、およびシプロフロキサシン 200mg を健康成人に 30 分間点滴静注した際、血漿中のヒスタミンの遊離に影響がなかったこと¹⁴⁾が報告されていることから、臨床試験で認められたアナフィラキシー（様）ショックの原因がヒスタミンの遊離に伴う「循環性ショック」である可能性は低いと判断される。

-
- 1) 松野幸男ほか：Chemotherapy. 23 (9), 2671-2684 (1975)
 - 2) 松野幸男ほか：Chemotherapy. 32 (S-3), 164-184 (1984)
 - 3) 小島 浩ほか：Chemotherapy. 32 (S-1), 1148-1161 (1984)
 - 4) 平井嗣郎ほか：Jpn. J. Antibiot. 42-4, 831-853 (1989)
 - 5) 百々研次郎ほか：Chemotherapy. 38 (S-2), 203-240 (1990)
 - 6) 大久保秀夫ほか：Chemotherapy. 29 (S-4), 985-1001 (1981)
 - 7) 中辻勝義ほか：応用薬理. 41 (2), 157-164 (1991)
 - 8) K.Takasuna, et al. : Arzneim.-Forsch. 42 (I), Nr. 3a, 408-418 (1992)
 - 9) R.W.Brimblecombe, et al. : Animals Agent and Actions. 4 (3), 191-192 (1974)
 - 10) R.Levi, et al. : Pharmacology of Histamine Receptors (ed. by C.R.Ganellin and M.E.Parsons Wright PSG, Bristol. 236-297 (1982)
 - 11) K.Messmer, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 267, 433-445 (1970)
 - 12) K.Mori, et al. : Jpn. J. Pharmacol. 71 (S-1), 146 (1996)
 - 13) 中川武正ら 炎症; 15, 337-338 (1994)
 - 14) Wingender W et al. J. Chemother 1 (sup4), 608-610 (1989)

6) 消化器系に及ぼす影響

ラットにシプロフロキサシンを 30mg/kg までの用量で静脈内投与した際、胃腸管内輸送能に対して影響は認められなかった。

7) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

ラットに塩酸シプロフロキサシン 30mg/kg を静脈内投与した際、投与後 6 時間の尿量及び Na 排泄量が減少したが、いずれも軽度な変化であり、10mg/kg までの用量では影響は認められなかった。

8) その他の作用

血液凝固系、血小板凝集、血液学的パラメーター、血糖値及びトリグリセリドに対して塩酸シプロフロキサシン静脈内投与において 30mg/kg までの用量で影響は認められなかった。また、2mg/ml までの濃度においても溶血作用は認められなかった。

表ホ-18 一般薬理作用一覧表(1)

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwinの多次元観察法)	マウス	i.v.	3, 10, 30	作用なし
2. 中枢神経系に及ぼす影響 (2.1 自発運動に対する作用)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(2.2 探索行動に対する作用)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	軽度抑制 (≥10mg/kg)
(2.3 麻酔増強作用: ヘキシバルピタール麻酔)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(2.4 抗痙攣作用: ペンテトラゾール痙攣)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(2.5 抗痙攣作用: 電撃痙攣)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(2.6 鎮痛作用: Hot plate法)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(2.7 正常体温に対する作用)	マウス	i.v.	3, 10, 30	作用なし
(2.8 協調運動能に対する作用: 平行棒法)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(2.9 カタレプシー作用)	ラット マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(2.10 自発脳波に対する作用)	ネコ	i.v.	10, 30 (9, 27) ^{注)}	海馬脳波の低電位化及び新皮質運動野にスパイク波出現: 1/3 (30mg/kg)
	ウサギ	i.v.	1, 3mg/kg/min. × 90min. (0.9, 2.7) ^{注)}	スパイク波散発的出現 [平均累積投与量 103 (92.7) ^{注)} mg/kg]
(2.11 脊髄反射に対する作用: 舌下顎反射)	麻酔ラット	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
3. 体性神経系に及ぼす影響 (3.1 筋弛緩作用: 懸垂法)	マウス	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
(3.2 神経-筋接合部に対する作用: 頸骨神経-前頸骨筋)	麻酔ラット	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^{注)}	作用なし
4. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 (4.1 摘出回腸に対する作用)	モルモット	in vitro	1×10 ⁻⁶ ~1×10 ⁻⁴ g/ml (0.9×10 ⁻⁶ ~0.9×10 ⁻⁴ g/ml) ^{注)}	ヒスタミン, プラジキニン収縮: 抑制 (≥1×10 ⁻⁶ g/ml, ヒスタミン収縮 IC ₅₀ : 6×10 ⁻⁵ g/ml)
	モルモット		1×10 ⁻⁷ ~1×10 ⁻⁴ g/ml (0.9×10 ⁻⁷ ~0.9×10 ⁻⁴ g/ml) ^{注)}	アセチルコリン (Ach) 収縮: 抑制 (≥1×10 ⁻⁷ g/ml, IC ₅₀ : 1×10 ⁻⁴ g/ml) セロトニン (5-HT), Ba ²⁺ 収縮: 抑制 (≥1×10 ⁻⁶ g/ml, IC ₅₀ : 3.5×10 ⁻⁵ , 7×10 ⁻⁵ g/ml)
(4.2 摘出大動脈に対する作用)	ウサギ	in vitro	1×10 ⁻⁷ ~1×10 ⁻⁴ g/ml (0.9×10 ⁻⁷ ~0.9×10 ⁻⁴ g/ml) ^{注)}	単独作用, K ⁺ , ノルアドレナリン (NA) 収縮: 作用なし
(4.3 摘出気管に対する作用)	モルモット	in vitro	1×10 ⁻¹⁰ ~1×10 ⁻⁴ g/ml (0.9×10 ⁻¹⁰ ~0.9×10 ⁻⁴ g/ml) ^{注)}	単独作用: 軽度抑制 (≥1×10 ⁻⁸ g/ml)
	モルモット		1×10 ⁻⁷ ~1×10 ⁻⁵ g/ml (0.9×10 ⁻⁷ ~0.9×10 ⁻⁵ g/ml) ^{注)}	ヒスタミン, LTD ₄ 収縮: 作用なし
(4.4 摘出輸精管に対する作用)	ラット	in vitro	1×10 ⁻⁵ ~1×10 ⁻⁴ g/ml	単独作用: 作用なし NA 収縮: 軽度抑制 (1×10 ⁻⁴ g/ml)
(4.5 摘出子宮に対する作用)	非妊娠ラット	in vitro	1×10 ⁻⁷ ~1×10 ⁻⁴ g/ml (0.9×10 ⁻⁷ ~0.9×10 ⁻⁴ g/ml) ^{注)}	単独作用, K ⁺ , オキシトシン (OX) 収縮: 作用なし
	妊娠ラット	in vitro	1×10 ⁻⁷ ~1×10 ⁻⁴ g/ml (0.9×10 ⁻⁷ ~0.9×10 ⁻⁴ g/ml) ^{注)}	単独作用, K ⁺ , OX 収縮: 作用なし

注) 塩酸シプロフロキサシン投与量及び濃度: シプロフロキサシン換算値

表ホ-18 一般薬理作用一覧表(2)

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
5. 呼吸・循環系に及ぼす影響 (5.1 血圧, 心拍数, 呼吸数, 心電図, 頸動脈血流量に対する作用)	麻酔サル	i.v.	3, 10, 30	呼吸数, 心拍数, 頸動脈血流量の一過性増加 (30mg/kg)
(5.2 血圧, 心拍数, 心拍出量, 左室内圧上昇速度に対する作用)	麻酔イヌ	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^注	平均血圧下降, 心拍数増加, 心拍出量減少, 左室内圧上昇速度投与直後増加後低下 (≥3mg/kg) 循環性ショックによる死亡 (30mg/kg) ヒスタミン 0.01mg/kg 静脈内投与時と同様の所見。 抗ヒスタミン剤ピリラミン投与により軽減
6. 消化系に及ぼす影響 (6.1 胃腸管内輸送能に対する作用: 炭末法)	ラット	i.v.	3, 10, 30	作用なし
7. 水及び電解質代謝に及ぼす影響	ラット	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^注	尿量, Na 排泄減少 (30mg/kg)
8. 血液凝固系に及ぼす影響 (8.1 トロンビン時間, トロンボプラスチン時間, トロンボエラストグラムに対する作用)	絶食ラット	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^注	作用なし
9. 血小板凝集に及ぼす影響 (9.1 コラーゲン凝集に対する作用)	絶食ラット	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^注	作用なし
10. 血液学的パラメータに及ぼす影響 (10.1 ヘマトクリット値, ヘモグロビン値, 赤血球沈降速度, フィブリノーゲン量, 血小板数に対する作用)	ラット	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^注	作用なし
11. 溶血作用: 全血法	ウサギヒト	<i>In vitro</i>	0.5, 2mg/ml	作用なし
12. 血糖及び血中トリグリセリドに及ぼす影響	絶食ラット	i.v.	3, 10, 30 (2.7, 9, 27) ^注	作用なし

注) 塩酸シプロフロキサシン投与量: シプロフロキサシン換算値

(2) 他剤との併用・相互作用

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) との併用による痙攣誘発作用

塩酸シプロフロキサシンと 11 種の NSAIDs との併用による痙攣誘発作用についてマウスを用いて検討した。塩酸シプロフロキサシン 500mg/kg 経口投与と NSAIDs 経口投与併用時の痙攣誘発作用 (併用作用) はフェンブフェン>フェニルブタゾン>ケトプロフェン>アセトアミノフェンの順に強く、インドメタシン, イブプロフェン, ジクロフェナック, トルメチン, アセチルサリチル酸, スルピリン, ピロキシカムでは認められなかった。

次に, 最も強い併用作用を示したフェンブフェン (200, 500mg/kg, 経口投与) について 6 種のシプロフロキサシン同系薬剤 (200, 500mg/kg, 経口投与) との併用作用を検討したところ, エノキサシン>ノルフロキサシン>ペフロキサシン=塩酸シプロフロキサシン>オフロキサシンの順に強く, ナリジクス酸では認められなかった。

フェンブフェン 200mg/kg 経口投与 1 時間後にシプロフロキサシンを静脈内投与した場合, 100mg/kg では痙攣誘発が認められたが, 30mg/kg までの用量では痙攣誘発は認められなかった。一方, エノキサシン (30mg/kg, 経口投与) では痙攣が認められた。

すなわち, 本薬静脈内投与と NSAIDs 経口投与との併用時の痙攣誘発作用は, エノキサシン経口投与時より弱いと考えられた。

以上の成績を表ホ-19 に示した。

表ホ-19 シプロフロキサシンの併用・相互作用

試験項目	動物種	併用薬/投与量 (mg/kg, p.o.)	被検物質/投与量 (ng/kg)	試験成績
痙攣誘発作用： 非ステロイド性 抗炎症薬 (NSAIDs) との 併用	マウス	フェンブフェン (50, 200) フェニルブタゾン (160) ケトプロフェン (125) アセトアミノフェン (100) インドメタシン (40) イブプロフェン (200) ジクロフェナック (50) トルメチン (250) アセチルサリチル酸 (200) スルピリン (500) ピロキシカム (100)	NSAIDs 投与 1 時間後に投与 [p.o.] 塩酸シプロフロキサシン (500) (450) ^{注)}	痙攣誘発作用 フェンブフェン (200) 5/5 フェニルブタゾン (160) 3/5 ケトプロフェン (125) 2/5 アセトアミノフェン (100) 1/5 他の NSAIDs では作用なし
		フェンブフェン (200, 500)	フェンブフェン投与 1 時間後に投与 [p.o.] エノキサシン (200) (500) ノルフロキサシン (200) (500) ペフロキサシン (200) (500) 塩酸シプロフロキサシン (200) (180) ^{注)} (500) (450) ^{注)} オフロキサシン (200) (500) ナリジクス酸 (200) (500)	痙攣発現動物数/使用動物数 フェンブフェン, p.o. 200mg/kg 500mg/kg 5/5 n.d. n.d. 5/5 2/5 n.d. n.d. 5/5 1/5 n.d. n.d. 7/10 1/10 5/5 5/5 5/5 0/5 n.d. n.d. 5/10 0/5 n.d. n.d. 0/10
	マウス	フェンブフェン (200)	フェンブフェン投与後に投与 シプロフロキサシン (10) [1 時間後 i.v.] (30) (100) エノキサシン [直後 p.o.] (30)	n.d. : 未実施 [エノキサシン>ノルフロキサシン>ペフロキサシン =塩酸シプロフロキサシン>オフロキサシン>ナリジクス酸] 痙攣発現動物数/使用動物数 フェンブフェン 200mg/kg, p.o. 0/10 0/10 10/10 4/10

注) 塩酸シプロフロキサシン投与量：シプロフロキサシン換算値

(3) 代謝物、分解物及び副生成物の一般薬理作用

シプロフロキサシンの代謝物、分解物及び副生成物について中枢神経系、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、循環器系に及ぼす影響を検討した。その成績を表ホ-20 に示す。

1) 中枢神経系・体性神経系に及ぼす影響

(副生成物) に自発運動亢進、自発脳波に対する作用が認められた。 M1

(光分解物、代謝物) には自発脳波に対する作用が認められた。しかしながら、シプロフロキサシン原体の副生成物及び M1 に関する規格は共に 0.2% 以下であり、尿、胆汁中組成については、 M1 の場合マウス、ラットのいずれにおいても投与量の 1% 以下、副生成物の場合には尿、胆汁中に検出されなかったことから、これら類縁物質が臨床使用上問題となることはないと考えられた。その他の作用はいずれも軽度であった。

2) 循環器系に及ぼす影響

麻酔イヌに対し血圧低下、心拍数増加、心拍出量増加等の所見がいずれの代謝物、分解物及び副生成物においても認められたが、塩酸シプロフロキサシンより弱い作用であった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

摘出回腸のアゴニスト収縮に対しいずれの代謝物、分解物及び副生成物においても収縮抑制が認められたが、塩酸シプロフロキサシンと同等以下の作用であった。また摘出子宮で散見された収縮抑制あるいは収縮増強作用はいずれも軽度であった。本薬の代謝物、光分解物、副生成物のモルモット摘出回腸における各アゴニスト (ヒスタミン、ブラジキニン、アセチルコリン、セロ

トニン及び塩化バリウム)収縮に対する抑制作用は、本薬同様に非特異的作用であると推察され、自律神経系に対するこれらの作用は弱いと考えられた。本薬の代謝物(M2 , M3)及び光分解・代謝物(M1)の健常成人における血漿中推移(320 頁)は、本薬の4.8%、7.3%及び1.8%(AUC比)であり、副生成物(, 及び)は本薬原体に関する規格は0.2%以下であることから、臨床での使用において特に問題になるとは考えられない。

表ホ-20 シプロプロロキサシンの代謝物・副生成物の一般薬理作用 (1)

試験項目	動物種	投与経路	投与量 ¹⁾ (mg/kg)	塩酸シプロプロロキサシン ²⁾	代謝物		光分解・代謝物		副生成物	
					M2	M3	M1			
1. 中枢神経系に及ぼす影響 (1. 1 自発運動に対する作用) (1. 2 探索行動に対する作用)	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	マウス	i.v.	30	軽度抑制 (≥ 9 mg/kg)	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	麻酔深達の軽度抑制
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
(1. 3 麻酔増強作用: ヘキソバルビタール(麻酔) (1. 4 抗痙攣作用: ペンテトラノール(痙攣) (1. 5 抗痙攣作用:電撃痙攣) (1. 6 鎮痛作用:hot plate法) (1. 7 自発脳波に対する作用)	ウサギ	点滴 120分	2~10累積 投与量	スパイク波出現 (平均92.7mg/kg)	作用なし (10mg/kg)	作用なし	作用なし (3mg/kg) 皮膚温度の θ 波出現 (平均6.69mg/kg)	作用なし (3mg/kg) 通同期化脳波の出現 (平均4.77mg/kg)	作用なし (10mg/kg)	作用なし (2mg/kg)
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
2. 体性神経系に及ぼす影響 (2. 1 筋弛緩作用:懸垂法) (2. 2 神経-筋接合部に対する作用:頸骨筋)	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
3. 循環器系に及ぼす影響 (3. 1 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧) (3. 2 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧) (3. 3 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧)	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
3. 循環器系に及ぼす影響 (3. 1 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧) (3. 2 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧) (3. 3 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧)	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
3. 循環器系に及ぼす影響 (3. 1 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧) (3. 2 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧) (3. 3 動脈圧、心拍数、心拍出量、末梢血管抵抗、左室内圧上昇速度、拡張終期圧、動脈血O ₂ 分圧)	マウス	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
	ラット	i.v.	30	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし

中枢系 / 体性神経系 / 循環器

注1) 塩酸シプロプロロキサシンを除くシプロプロロキサシンの代謝物、光分解物及び副生成物の投与量を示す。
注2) シプロプロロキサシン換算値

表ホ-20 シプロフロキサシンの代謝物・副生成物の一般薬理作用 (2)

試験項目	動物種	適用経路	適用濃度 (g/ml)	塩酸シプロフロキサシン ^{注1)}	代謝物		光分解・代謝物		副生成物				
					M2	M3	M1						
4. 自律神経系・平滑筋に及ぼす影響 (4. 1 摘出回腸に対する作用) ヒスタミン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} ; 1×10^{-4}	抑制 [5.4×10^{-9} g/ml]	軽度抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]	作用なし	作用なし	軽度抑制 [$> 1 \times 10^{-9}$ g/ml]	作用なし	作用なし			
				抑制 [0.9×10^{-9} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	軽度抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]	軽度抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]	
				抑制 [$> 0.9 \times 10^{-4}$ g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	軽度抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]	軽度抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]
				抑制 [3.2×10^{-5} g/ml]	抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]	抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]	抑制 [$> 1 \times 10^{-4}$ g/ml]	抑制 [1×10^{-6} ~ 1×10^{-5} g/ml]	抑制 [1×10^{-6} ~ 1×10^{-5} g/ml]	抑制 [1×10^{-6} ~ 1×10^{-5} g/ml]	抑制 [1×10^{-6} ~ 1×10^{-5} g/ml]	抑制 [1×10^{-6} ~ 1×10^{-5} g/ml]	抑制 [1×10^{-6} ~ 1×10^{-5} g/ml]
				軽度抑制 [6.3×10^{-5} g/ml]	作用なし	作用なし	作用なし	抑制 [5×10^{-5} g/ml]	抑制 [2×10^{-5} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]	抑制 [1×10^{-5} ~ 1×10^{-4} g/ml]
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
4. 2 摘出大動脈に対する作用) 自発収縮, 強化カリウム ノルアドレナリン収縮 自発収縮	ウサギ	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} ; 1×10^{-4}	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし			
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	
4. 3 摘出子宮に対する影響) 自発収縮	妊娠ラット	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} ; 1×10^{-4}	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし			
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		
自発収縮	妊娠ラット	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} ; 1×10^{-4}	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし			
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		
強化カリウム収縮	妊娠ラット	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} ; 1×10^{-4}	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし			
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		
オキシトシン収縮	妊娠ラット	<i>in vitro</i>	1×10^{-7} ; 1×10^{-4}	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし			
				作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし		

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

注1) シプロフロキサシン換算値
注2) [150%収縮抑制濃度]

へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する資料

総括

表へ-1 動物における吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧表

試験項目		動物種	被験物質	投与経路 ¹⁾	投与量 (mg/kg) ²⁾	
血中濃度	1. 血漿中濃度 (1) 単回投与	ラット	シプロフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン	iv, ip, sc iv, ip, sc	10, 20, 30 12, 23, 35 (10, 20, 30)	
		マウス	シプロフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン	iv iv	10 12 (10)	
		サル	¹⁴ C-シプロフロキサシン	iv	5	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		ラット	シプロフロキサシン	iv	3, 10, 30	
		2. 線形性				
分布	1. 臓器・組織内濃度 (1) 単回投与	ラット	シプロフロキサシン	iv	5	
		マウス	シプロフロキサシン	iv	5	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		(2) 反復投与 (1日1回 7日間)				
	2. 全身オートラジオグラフィ (1) 単回投与	ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	10 (9.0)	
		マウス	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	ip	1.2 (1.1)	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
	3. 眼内動態 (1) 組織内濃度	有色ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	po	5 (4.5)	
		サル	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	po	30 (27)	
		(2) オートラジオグラフィ	有色ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	10 (9.0)
			サル	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	po	30 (27)
	4. 胎盤・胎児への移行 (1) 臓器・組織内濃度	ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	po	5 (4.5)	
		(2) 全身オートラジオグラフィ	有色ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	10 (9.0)
	5. 血漿蛋白との結合 (1) In vitro 1) 血漿蛋白結合率	ラット, サル ヒト	シプロフロキサシン, 代謝物 (M1, M2, M3)	-	-	
ラット, サル ヒト		¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	-	-		
(2) Ex vivo		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		サル	¹⁴ C-シプロフロキサシン	iv	5	
6. メラニンとの結合性 (in vitro)		-	シプロフロキサシン	-	-	
代謝	1. 血漿中代謝物	サル	¹⁴ C-シプロフロキサシン	iv	5	
	2. 胆汁中代謝物	ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	13	
		マウス	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5	
	3. 尿中代謝物	ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	13	
		マウス	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5	
		サル	¹⁴ C-シプロフロキサシン	iv	5	
	4. 肝薬物代謝酵素系に及ぼす影響	サル	塩酸シプロフロキサシン	iv, 4週間	3, 10, 30	
排泄	1. 未変化体排泄率 (1) 尿中	ラット	シプロフロキサシン	iv	5	
		マウス	シプロフロキサシン	iv	5	
	(2) 胆汁中	ラット	シプロフロキサシン	iv	5	
	2. 放射能排泄率 (1) 単回投与 1) 尿, 糞, 呼吸中	ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		サル	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
	(2) 胆汁中	ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
	3. 腸肝循環	ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	id	5 (4.5)	
		ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	iv	5 (4.5)	
4. 乳汁への移行	哺乳中ラット	¹⁴ C-塩酸シプロフロキサシン	po	5 (4.5)		

1) iv: 静脈内, ip: 腹腔内, sc: 皮下, po: 経口, id: 十二指腸内 2) シプロフロキサシン換算投与量を () 内に記した

表へー2 ヒトにおける吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧表

試験区分	対象	薬物動態解析例数	用法・用量 (注入時間)	投与期間	実施施設	治験期間
健康成人における投与	健康成人男子	3	50mg 静注 (5分)	1回		
	健康成人男子	3	50mg 点滴静注 (1時間)	1回		
	健康成人男子	3	100mg 静注 (5分)	1回		
	健康成人男子	3	100mg 点滴静注 (1時間)	1回		
	健康成人男子	3	200mg 点滴静注 (1時間)	1回		
	健康成人男子	3	100mg 点滴静注 (30分) 200mg 点滴静注 (30分)	各1回		
	健康成人男子	6	200mg 点滴静注 (90分) シプロキササン錠 200mg 及び 300mg 経口投与	各1回		
	健康成人男子	6	200mg 点滴静注 (1時間) 200mg 点滴静注 (1時間) キシリトール添加	各1回		
	健康成人男子	3	1回 100mg 1日2回点滴静注 (1時間)	1日間		
	健康成人男子	6	1回 100mg 1日2回点滴静注 (1時間)	7日間		
	健康成人男子	6	1回 200mg 1日2回点滴静注 (1時間)	7日間		
	健康成人男子	6	1回 200mg 1日2回点滴静注 (2時間)	7日間		
	健康成人男子	6	1回 300mg 1日2回点滴静注 (2時間)	7日間		
	健康成人男子	6	1*, 7日目: 300mg 点滴静注 (1時間) 2~6日目: 1回 300mg 1日2回点滴静注 (1時間)	7日間		
各種感染症患者における検討	後期第II相臨床試験	高齢者	4	1回 200mg 1日2回 または3回, もしくは 1回 300mg 1日2回 点滴静注 (1~2時間)	14日間 以内	計56施設 (うち8施設で実施)
	組織移行性例	腎障害者	2			
		呼吸器感染症	6			
		胆管炎	1			
		子宮旁結合織炎	1			
第III相臨床試験	高齢者	2	1回 300mg 1日2回点滴静注 (1時間)	3~14日間	計59施設 (うち2施設で実施)	
	組織移行性例	呼吸器感染症				2
		腹膜炎				1

* 単回投与時の成績として本概要中で使用した。

動物における成績

1. 血漿中濃度

シプロフロキサシン静脈内投与後における血漿中未変化体濃度の消失はマウス、ラット、サルで速く、全身クリアランスも同様な傾向を示した。また、これら動物種での定常状態における分布容積は2.6~6.0 l/kgと大きく、良好な臓器・組織移行性を示唆した。

本薬静脈内投与後の体内動態には、ラットでは3~30mg/kg、サルでは5~25mg/kgの投与量範囲で線形性が成立した。

マウス及びラットにシプロフロキサシン10mg/kgを静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは、いずれの動物種でも塩酸シプロフロキサシン投与後とほぼ一致し、本薬の体内動態に塩形成の影響は認められなかった。また、ラットでのシプロフロキサシン腹腔内投与(20mg/kg)、又は皮下投与(30mg/kg)後の血漿中未変化体濃度-時間曲線下面積は塩酸シプロフロキサシン投与後とほぼ一致した。このときのバイオアベイラビリティは73~88%であった。

2. 分 布

ラット及びマウスにおけるシプロフロキサシン5mg/kg静脈内投与後の未変化体の臓器・組織(肺、肝臓、脾臓、腎臓、脳)への移行性は速やかであった。未変化体濃度は、いずれの動物種でも肝臓、腎臓で高く、次いで脾臓、肺の順で高かった。これらはいずれも血漿中濃度よりも高かったが、脳への移行は認められず、未変化体は血液-脳関門を通過し難いことが示唆された。

ラットにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン5mg/kg静脈内投与後の最高放射能濃度は、血球、脳、精巣、眼球、水晶体/硝子体、脂肪組織及び皮膚を除き、いずれも血漿中よりも高かったが、特に腎臓及び骨髄で高く、それぞれ血漿中の約7倍(15.2µg eq./g)、ならびに約11倍(22.8µg eq./g)を示した。以降、放射能濃度は精巣及び皮膚を除く大部分の臓器・組織で血漿中とほぼ平行して消失した。

¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン静脈内投与後における有色ラット及びサル眼球の色素含有組織(網膜、脈絡膜、毛様体、虹彩)には高い放射能が検出され、未変化体及び代謝物の眼球色素に対する親和性が示唆された。

周産期の有色ラットにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン10mg/kg静脈内投与後の全身オートラジオグラムから、放射能は胎児にも移行することが示された。胎児組織のうち、椎間板、肋骨、骨端軟骨、眼球壁及び消化管内容物に比較的高い放射能レベルが検出されたが、放射能の消失は母体とほぼ同等か、もしくは迅速であった。

シプロフロキサシンのラット、サル又はヒト血漿蛋白結合率は23.4~37.3%と低く、種差及び濃度依存性を示さなかった(in vitro)。一方、¹⁴C-標識体静脈内投与後のラット及びサル血漿中放射能の蛋白結合率は経時的に約90%にまで上昇したが、本薬の代謝物であるM1、M2、M3の血漿蛋白結合率が23.8~68.8%と低かったことから、先の経時的な上昇は構造未知の微量な代謝物による可能性が高いと考えられた。

3. 代謝

シプロフロキサシン静脈内投与後の主要代謝物として、ラット及びマウスでは未変化体のアシル型グルクロン酸抱合体 (M5) が、またサルではオキシ体 (M3) が同定された。その他、脱エチレン体 (M1) 及び N-硫酸抱合体 (M2) が副次代謝物としていずれの動物種でも認められた。

塩酸シプロフロキサシンをサルに 1 日 1 回、4 週間反復静脈内投与した結果、相対肝重量、チトクローム P-450 含量及びアミノピリン N-脱メチル化酵素活性に影響は認められなかった。

4. 排泄

¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したラット尿及び糞中には、投与量のそれぞれ 51% 及び 47% が投与後 48 時間までに排泄された。また、¹⁴C-シプロフロキサシン 5mg/kg 静脈内投与後のサル尿中には投与量の 64% が、また糞中には投与量の 23% がそれぞれ投与後 168 時間までに排泄された。

¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン静脈内投与後のラット胆汁中には投与量の 23% が排泄され、また胆汁中排泄放射能の 7% が腸肝循環により再吸収されることが明らかになった。

5. 反復投与時の体内動態

¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg をラットに 1 日 1 回、7 日間反復静脈内投与したときの血漿中放射能濃度トラフ値は、5 回目投与後以降ほぼ一定して推移し、定常状態への到達が認められた。また、最終回投与後の血漿中放射能の濃度-時間曲線下面積 (AUC) は単回投与後の約 1.5 倍に増加したが、消失半減期にはほとんど差は認められなかった。臓器・組織内放射能濃度も、水晶体/硝子体を除き最終回投与時までにはほぼ定常状態に達していた。また、脳、肝臓、脾臓、副腎及び心臓の AUC は、血漿中よりもやや高い増加を示した。

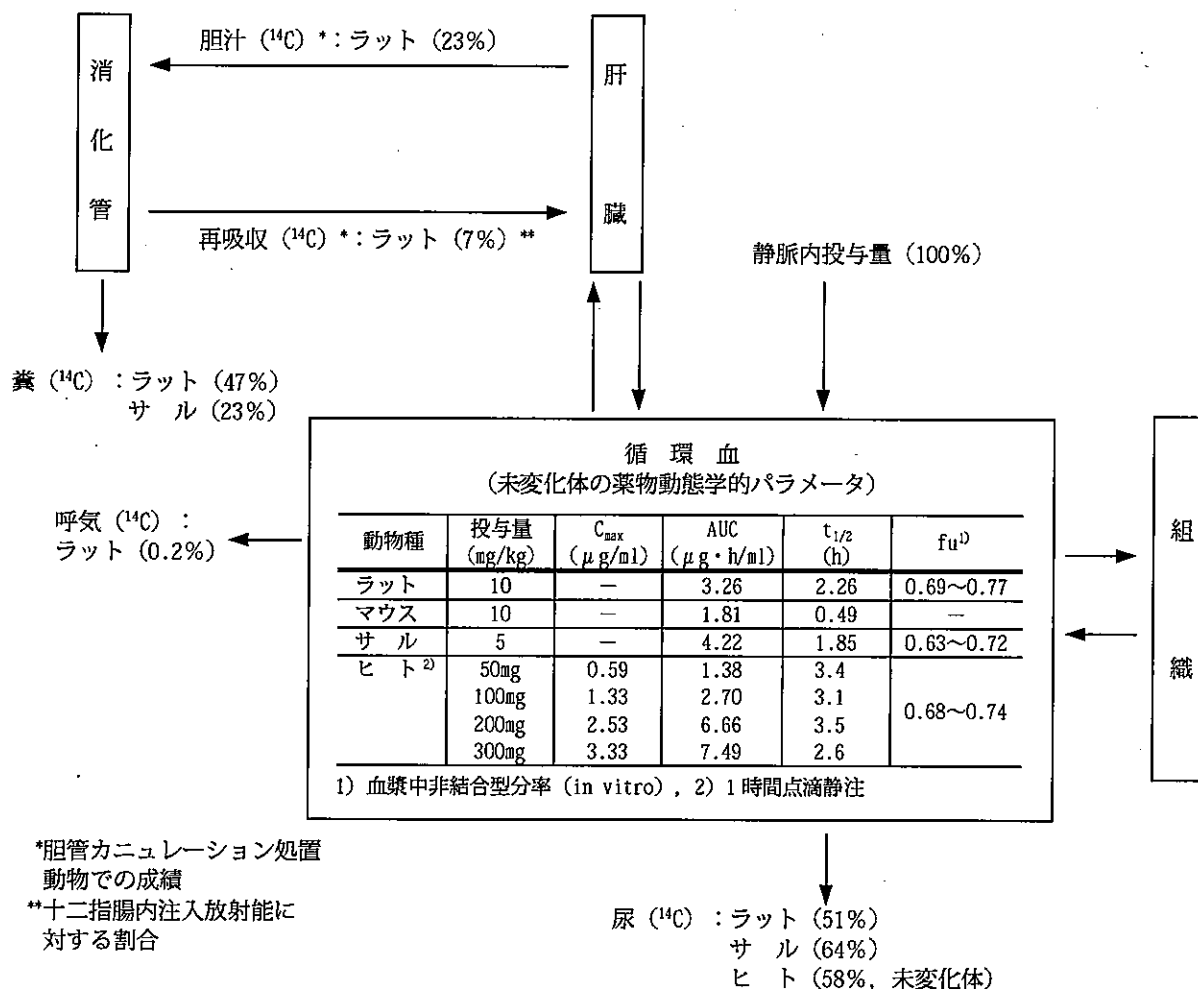
ヒトにおける成績

健康成人男子におけるシプロキシサン注第 I 相臨床試験及び薬物動態試験において、本剤の静脈内投与後、血漿中シプロフロキサシン濃度推移には 1 回投与量 50mg～300mg の範囲で線形性が認められ、反復投与による蓄積性もないことが示された。さらに、本剤点滴静注により唾液中シプロフロキサシン濃度は最高血漿中シプロフロキサシン濃度の約 70% まで達し、良好な体液中あるいは組織移行性が示唆された。また、代謝物として血漿中及び尿中に M1, M2 及び M3 が検出された。これら代謝物の血漿中におけるシプロフロキサシンに対する存在比 (AUC より算出) は低く、それぞれ未変化体の 1.8%, 4.8% 及び 7.3% であった。投与開始後 24 時間における本剤投与後のシプロフロキサシン尿中排泄率は 58.1% であり、代謝物と合わせた総尿中排泄率は 66.3% であり、主たる排泄経路は尿中であると考えられた。

各種感染症患者における検討結果から、高齢者において若干の血漿中シプロフロキサシン濃度の上昇が認められた。また、腎機能低下に比例して血漿中シプロフロキサシン濃度の上昇及び尿中排泄の低下が認められたことから、高齢者及び腎障害者に本剤を使用する際にはクレアチニンクリアランス値に基づいた用法・用量の調整が望まれる。そこで必要に応じて低用量 (200mg) から投与を開始するあるいは投与間隔をあけるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すべきと考えられた。

本剤 200mg または 300mg 点滴静注により速やかに高い血中濃度が得られ、かつ良好な体液中及び組織移行性が認められたことから、本剤感性菌による重症あるいは難治性感染症に奏効することが期待された。

シプロフロキサシンの体内動態の要約を図へー1に示した。



図へー1 ラット、マウス、サル及びヒトにおけるシプロフロキサシン静脈内投与後の体内動態

1. 被験物質及びその定量法

(1) 標識体

1) 被験物質

^{14}C -塩酸シプロフロキサシンは

(方法1) 又は

(方法2) を出発物質として、これを

(方法1) 又は

(方法2) と

縮合させた後、塩酸塩として単離した(図へ-2)。合成はドイツ・バイエル社薬物動態研究所において行った。なお、本薬の薬物動態試験に用いた当該標識体の比放射能及び放射化学的純度は、それぞれ0.43~6.96MBq/mg 並びに96%以上であった。

図へ-2 ^{14}C -塩酸シプロフロキサシンの合成法

2) 定量法

生体試料中放射能の測定は燃焼法又は溶解化法により前処理後、液体シンチレーション計数法により行った。計数効率を外部標準チャンネル比法により補正した。なお、放射能濃度はシプロフロキサシン濃度 ($\mu\text{g eq./ml}$ 又は $\mu\text{g eq./g}$) に換算して記した。

(2) 非標識体の定量法

1) 未変化体濃度定量法

動物及びヒト生体試料中の未変化体濃度を以下に示した方法により定量した。

① 高速液体クロマトグラフ法 (HPLC 法)

② 微生物学的定量法 (バイオアッセイ法)

2) 代謝物濃度定量法

動物及びヒト生体試料中の代謝物 (M1, M2, M3) 濃度を以下に示した HPLC 条件により定量した。

3) HPLC 法とバイオアッセイ法との相関性

シプロフロキサシン 200mg 静脈内投与後のヒト尿中未変化体濃度を *Klebsiella pneumoniae* を試験菌とするバイオアッセイ法と HPLC 法により測定した。その結果、両測定値は良く一致 ($r=0.997$) し、代謝物のバイオアッセイ法に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

4) 血清及び血漿中濃度の比較性

同一血液検体を血清及び血漿検体に分けて、それぞれを測定して比較したデータはない。しかし、血清及び血漿中 CPFX 濃度の測定は、同じ試験受託者と試験担当者が同一の分析機器を使用して、前処理を含め全く同じ方法で実施しており、測定上、検体の種類の違いにより差が生じるとは考えられない。血清及び血漿検体を用いたそれぞれの測定法は、第Ⅱ相試験開始に先立つ平成 4 年 5 月～9 月にかけて、同時に検討されており、検体の種類の違いによる差はないかどうか検証するために、測定法確立時の実験データを比較した。

表へー3 CPFX 血清及び血漿添加検量線の日差変動の比較

血 清				血 清			
CPFX 濃度 (ng/ml)	ピーク面積			CPFX 濃度 (ng/ml)	ピーク面積		
	1 日目	2 日目	3 日目		1 日目	2 日目	3 日目
25	13373	11514	11231	25	12360	10836	10357
50	27924	25061	19744	50	25421	22638	21540
100	48642	43068	42605	100	45788	42342	40871
500	253165	263542	255282	500	246910	260276	248246
1000	523154	538570	524149	1000	523474	538064	519981
2500	1293678	1323671	1343158	2500	1345540	1296413	1303140
5000	2793052	2754529	2717147	5000	2620410	2629386	2621351
検量線式				検量線式			
1 日目	$y=540x-1425$	$r=0.99918$		1 日目	$y=527x-2060$	$r=0.99975$	
2 日目	$y=543x-3659$	$r=0.99967$		2 日目	$y=526x-3696$	$r=0.99980$	
3 日目	$y=539x-5372$	$r=0.99972$		3 日目	$y=523x-4655$	$r=0.99980$	

表へー4 血清及び血漿中 CFX 濃度分析時の同時再現性の比較

血 清				血 漿			
添加濃度 (ng/ml)	ピーク面積	平均±S.D.	CV (%)	添加濃度 (ng/ml)	ピーク面積	平均±S.D.	CV (%)
25.0	13755	12925±665	5.1	25.0	13126	12435±647	5.2
	13444				12695		
	12722				12518		
	12115				12458		
	12587				11377		
500.0	260156	264339±17002	6.4	500.0	241010	246383±5618	2.3
	248083				253911		
	262578				241251		
	257759				245644		
	293117				250100		
5000.0	2752872	2831809±57689	2.0	5000.0	2805804	2677714±74405	2.8
	2834380				2630017		
	2815864				2652853		
	2913738				2624432		
	2842191				2675466		

表へー5 血清及び血漿中 CFX 濃度分析時の正確度の比較

血 清				血 漿			
添加濃度 (ng/ml)	検出濃度 (ng/ml)	平均±S.D.	正確度 (%)	添加濃度 (ng/ml)	検出濃度 (ng/ml)	平均±S.D.	正確度 (%)
25.0	28.1	26.6±1.2	106.4	25.0	28.8	27.5±1.2	110.0
	27.5				28.0		
	26.2				27.7		
	25.1				27.6		
	25.9				25.5		
500.0	484.3	492.1±31.5	98.4	500.0	461.5	471.7±10.7	94.3
	462.0				486.0		
	488.8				462.0		
	479.9				470.3		
	545.3				478.8		
5000.0	5099.6	5245.8±106.8	104.9	5000.0	5331.5	5088.3±141.3	101.8
	5250.5				4997.7		
	5216.3				5041.1		
	5397.5				4987.1		
	5265.0				5084.0		

表へー6 CPFY 添加血清及び血漿の回収率の比較

血 清				血 漿			
添加濃度 (ng/ml)	検出濃度 (ng/ml)	平均±S.D.	CV (%)	添加濃度 (ng/ml)	回収率 (ng/ml)	平均±S.D.	CV (%)
25.0	101.0	94.9±4.9	5.2	25.0	96.4	91.3±4.8	5.3
	98.7				93.2		
	93.4				91.9		
	88.9				91.5		
	92.4				83.5		
500.0	89.1	90.5±5.8	6.4	500.0	82.6	84.4±1.9	2.3
	85.0				87.0		
	89.9				82.6		
	88.3				84.1		
	100.4				85.7		
5000.0	91.6	94.2±1.9	2.0	5000.0	93.3	89.1±2.5	2.8
	94.3				87.5		
	93.7				88.2		
	96.9				87.3		
	94.5				89.0		

これらの実験データから、血清及び血漿中 CPFY 濃度測定法は、ともに良好な回収率を示し、かつ上記の検討項目における CPFY のピーク面積がほぼ完全に一致していることから、同等性があるものと考えられた。また、前述のように測定施設、分析機器、測定方法、測定者及び測定時期が同じであるだけでなく、確立時に得られた他の実験データも一致していることから、血清及び血漿の検体の違いによる測定値の差はないと結論された。

2. 動物における成績

(1) 血漿中濃度

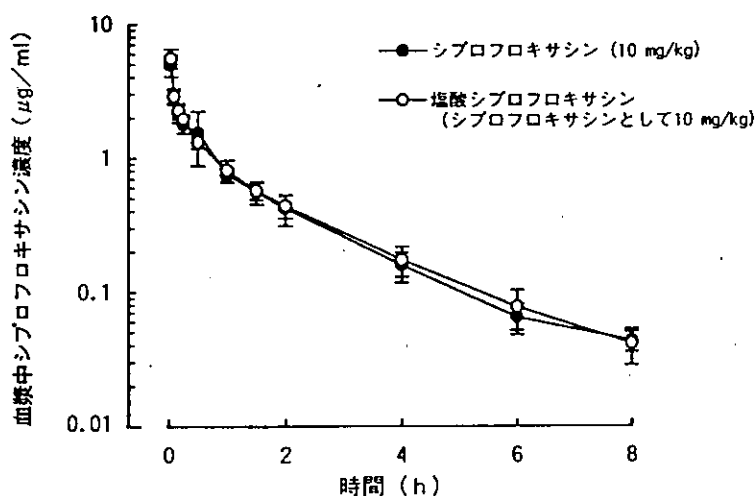
1) 単回投与

① 静脈内投与後の血漿中未変化体濃度

(i) ラット

ラットにシプロフロキサシン 10mg/kg を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後2分から8時間にかけて $4.97 \mu\text{g/ml}$ から $0.04 \mu\text{g/ml}$ に低下した。投与後4時間から8時間までの $t_{1/2}$ は2.26時間、また CL 及び V_{ss} はそれぞれ 3.12 l/h/kg 、並びに 6.00 l/kg であった。

塩酸シプロフロキサシン (シプロフロキサシンとして 10mg/kg) 静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータ (AUC, CL, $t_{1/2}$, V_{ss}) はシプロフロキサシン投与後に良く一致し、これら両剤間の体内動態はほぼ同等であることが示された (図へ-3, 表へ-7)。



図へ-3 ラットにおけるシプロフロキサシン又は塩酸シプロフロキサシン静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差, n=5) ~ HPLC 法

表へ-7 ラットにおけるシプロフロキサシン又は塩酸シプロフロキサシン静脈内投与後の未変化体の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシン
投与量 ¹⁾ (mg/kg)	10	10
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	3.26 ± 0.44	3.38 ± 0.39
CL (l/h/kg)	3.12 ± 0.45	2.99 ± 0.35
$t_{1/2}$ ²⁾ (h)	2.26 ± 0.50	1.95 ± 0.35
V_{ss} (l/kg)	6.00 ± 1.31	5.58 ± 1.00

1) シプロフロキサシンとして

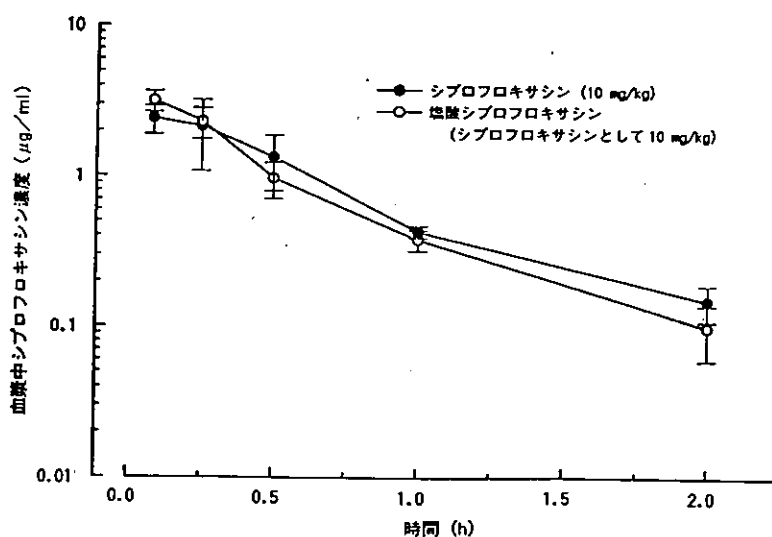
2) 投与後4~8時間

平均値±標準偏差 (n=5)

(ii) マウス

マウスにシプロフロキサシン 10mg/kg を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後5分から2時間にかけて 2.42 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に低下した。投与後0.5時間から2時間までの $t_{1/2}$ は 0.49時間、また CL 及び V_{ss} はそれぞれ 5.54 1/h/kg、並びに 3.52 1/kg であった。

塩酸シプロフロキサシン (シプロフロキサシンとして 10mg/kg) 静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータ (AUC, CL, $t_{1/2}$, V_{ss}) はシプロフロキサシン投与後にほぼ一致し、これら両剤間の体内動態はほぼ同等であることが示された (図へ-4, 表へ-8)。



図へ-4 マウスにおけるシプロフロキサシン又は塩酸シプロフロキサシン静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差, n=5) ~
バイオアッセイ法 (*K. pneumoniae*)

表へ-8 マウスにおけるシプロフロキサシン又は塩酸シプロフロキサシン静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ

パラメータ ¹⁾	シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシン
投与量 ²⁾ (mg/kg)	10	10
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	1.81	1.73
CL (1/h/kg)	5.54	5.77
$t_{1/2}$ ³⁾ (h)	0.49	0.46
V_{ss} (1/kg)	3.52	2.99

1) 各時点5例の平均血漿中濃度から算出

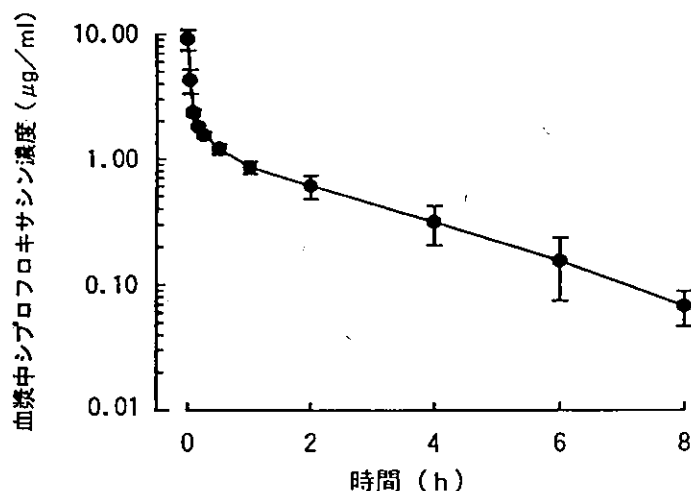
2) シプロフロキサシンとして

3) 投与後0.5~2時間

(iii) サル

サルに ^{14}C -シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度を HPLC 法により測定した。図へー5 に血漿中未変化体濃度推移を、表へー9 に薬物動態学的パラメータを示した。

投与終了時における血漿中濃度は $9.14\ \mu\text{g}/\text{ml}$ で、以降、2相性の推移を示しながら、1.85時間の $t_{1/2}$ で消失した。このときの AUC, CL 及び V_{ss} はそれぞれ $4.22\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $1.16\ \text{l}/\text{h}/\text{kg}$ 及び $2.57\ \text{l}/\text{kg}$ であった。



図へー5 サルにおける ^{14}C -シプロフロキサシン静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差, $n=3$) ~ HPLC 法

表へー9 サルにおける ^{14}C -シプロフロキサシン静脈内投与後の未変化体の薬物動態学的パラメータ

パラメータ		^{14}C -シプロフロキサシン
投与量	(mg/kg)	5
C_t ¹⁾	($\mu\text{g}/\text{ml}$)	9.14 ± 1.74
AUC	($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	4.22 ± 0.95
V_{ss}	(l/kg)	2.57 ± 0.14
CL	(l/h/kg)	1.16 ± 0.24
$t_{1/2}$ ²⁾	(h)	1.85 ± 0.18

1) 投与終了時点 (投与速度 2.5ml/min) における未変化体濃度 平均値±標準偏差 ($n=3$)
 2) 投与後 0.25~8 時間

② 腹腔内投与後の血漿中未変化体濃度

ラットにシプロフロキサシン 20mg/kg を腹腔内投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後 30 分に C_{max} (5.15 $\mu\text{g/ml}$) に達した後、ほぼ 1 相性の推移を示しながら、 $t_{1/2}$ 0.83 時間で消失した。CL/f 及び V_{ss}/f はそれぞれ 3.37 l/h/kg, 並びに 4.01 l/kg であった。また、AUC は 5.93 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、30mg/kg 静脈内投与後の AUC (299 頁) から評価したバイオアベイラビリティ (f) は 88.0% であった。

塩酸シプロフロキサシン (シプロフロキサシンとして 20mg/kg) 腹腔内投与後の C_{max} (3.77 $\mu\text{g/ml}$) はシプロフロキサシンよりも、若干、低下していたが、AUC, CL/f, $t_{1/2}$ 及び V_{ss}/f は両剤間でほぼ同値を示した (表へー10)。

表へー10 ラットにおけるシプロフロキサシン又は塩酸シプロフロキサシン
腹腔内投与後の薬物動態学的パラメータ

パラメータ ¹⁾	シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシン
投与量 (mg/kg)	20	20
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	5.15	3.77
t_{max} (h)	0.50	0.08
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	5.93	5.40
CL/f (l/h/kg)	3.37	3.70
$t_{1/2}$ (h)	0.83 ²⁾	0.86 ²⁾
V_{ss}/f (l/kg)	4.01	4.66
f (%)	88.0	79.2

1) 各測定時点あたり 5 又は 8 例の動物より得た平均血漿中濃度より算出

2) 投与後 1~6 時間

③ 皮下投与後の血漿中未変化体濃度

ラットにシプロフロキサシン 30mg/kg を皮下投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 15 分に C_{max} (3.62 $\mu\text{g/ml}$) に達した後、ほぼ 1 相性の推移を示しながら $t_{1/2}$ 2.42 時間で消失した。AUC 及び CL/f はそれぞれ 7.76 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 並びに 3.86 l/h/kg であった。また、30mg/kg 静脈内投与後の AUC (299 頁) から評価したバイオアベイラビリティ (f) は 76.2% であった。

塩酸シプロフロキサシン (シプロフロキサシンとして 30mg/kg) 皮下投与後の C_{max} (4.87 $\mu\text{g/ml}$) はシプロフロキサシンよりも、若干、高かったが、AUC, CL/f, $t_{1/2}$ 及び V_{ss}/f はこれら両剤間でほぼ同値を示した (表へー11)。

表へー11 ラットにおけるシプロフロキサシン又は塩酸シプロフロキサシン
皮下投与後の薬物動態学的パラメータ

パラメータ ¹⁾		シプロフロキサシン	塩酸シプロフロキサシン
投与量	(mg/kg)	30	30
C _{max}	(μg/ml)	3.62	4.87
t _{max}	(h)	0.25	0.08
AUC	(μg·h/ml)	7.76	7.35
CL/f	(l/h/kg)	3.86	4.08
t _{1/2}	(h)	2.42 ²⁾	2.37 ²⁾
V _{ss} /f	(l/kg)	9.57	11.38
f	(%)	76.2	73.3

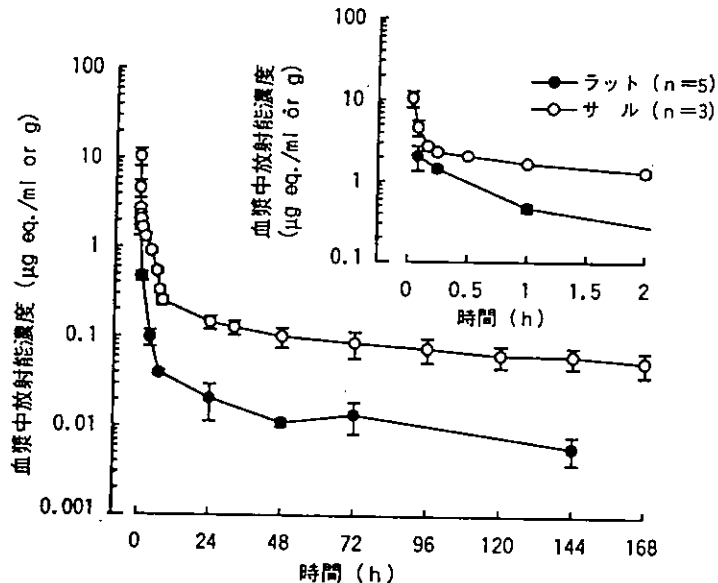
- 1) 各測定時点あたり5例の動物より得た平均血漿中濃度より算出
2) 投与後2~6時間

④ 血漿中放射能濃度

ラットに¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg 又はサルに¹⁴C-シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移を図へー6に、また薬物動態学的パラメータを表へー12に示した。

ラット血漿中放射能濃度は投与後5分に2.04 μg eq./gを示した後、投与後7時間まではt_{1/2} (I) 1.68時間で比較的速やかに低下した。以降の消失推移は緩慢となり、放射能濃度は74.5時間のt_{1/2} (II) で減衰した。AUCは3.98 μg eq.·h/gであった。

サル血漿中放射能濃度もラットと同様に静脈内投与後8時間まではt_{1/2} (I) 2.75時間で比較的速やかに低下したが、以降はt_{1/2} (II) 119時間で緩慢に低下した。C_{max}は注入終了後に観察され、10.4 μg eq./mlを示した。また、AUCは30.3 μg eq.·h/mlであった。



図へー6 ラット又はサルに¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン又は¹⁴C-シプロフロキサシンを静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移 (平均値±標準偏差)

表へー12 ラット又はサルに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン又は ^{14}C -シプロフロキサシンを
 静脈内投与したときの薬物動態学的パラメータ

パラメータ	ラット	サル
投与量 (mg/kg)	5 ²⁾	5
C_{\max} ¹⁾ ($\mu\text{g eq./ml or g}$)	2.04 ³⁾	10.4 \pm 2.3 ⁴⁾
AUC ¹⁾ ($\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/ml or g}$)	3.98	30.3 \pm 7.2
$t_{1/2}$ (I) ¹⁾ (h)	1.68 ⁵⁾	2.75 \pm 0.07 ⁶⁾
$t_{1/2}$ (II) ¹⁾ (h)	74.5 ⁷⁾	119 \pm 10.5 ⁸⁾

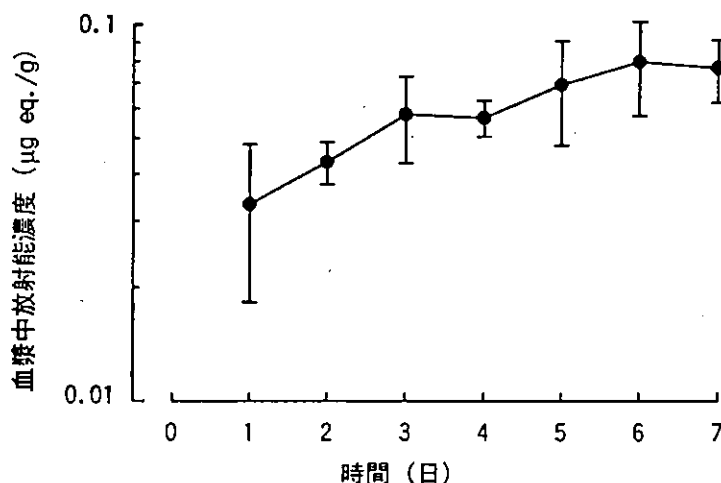
- 1) ラット：平均血漿中放射能濃度より算出 (n=5)
 サル：平均値 \pm 標準偏差 (n=3)
 2) シプロフロキサシンとして 4.5mg/kg
 3) 投与後 5 分, 4) 投与終了時点 (投与速度 2.5ml/min) における放射能濃度
 5) 投与後 5 分~7 時間, 6) 投与後 30 分~8 時間
 7) 投与後 24~144 時間, 8) 投与後 32~168 時間

2) 反復投与

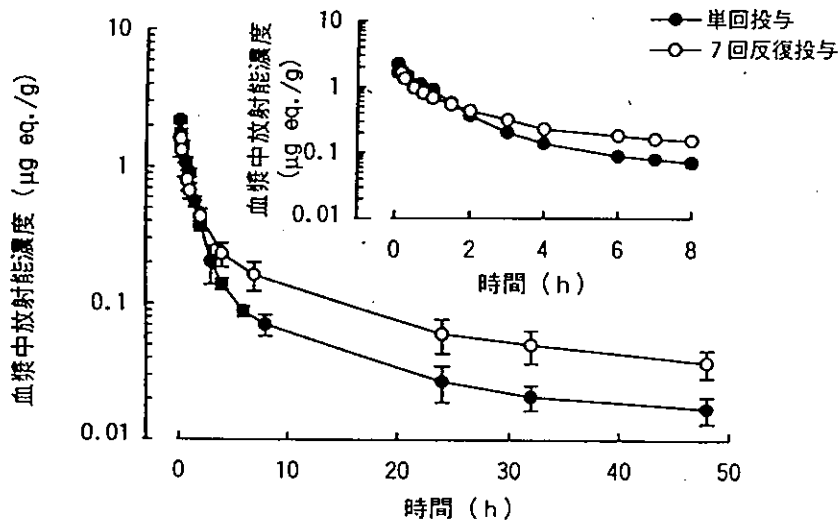
ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を 1 日 1 回, 7 日間反復静脈内投与したときの
 トラフ値 (各回投与後 24 時間の血漿中放射能濃度) の推移を図へー7 に, また, 単回又は 7 回
 反復投与後の血漿中放射能濃度推移を図へー8 に示した。

トラフ値は 5 回目投与後以降ほぼ一定して推移しており, 定常状態への到達が認められた。

最終回投与後 7~48 時間における血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 19.8 時間であり, 単回投与後の
 19.3 時間に比較してほとんど差は認められなかった。また, 7 回反復投与後の AUC は 6.81 μg
 eq. \cdot h/g であり, 単回投与後 (4.49 μg eq. \cdot h/g) の約 1.5 倍に上昇した。



図へー7 ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシンを反復静脈内投与したときの各回
 投与後 24 時間における血漿中放射能濃度推移 (平均値 \pm 標準偏差, n=5)



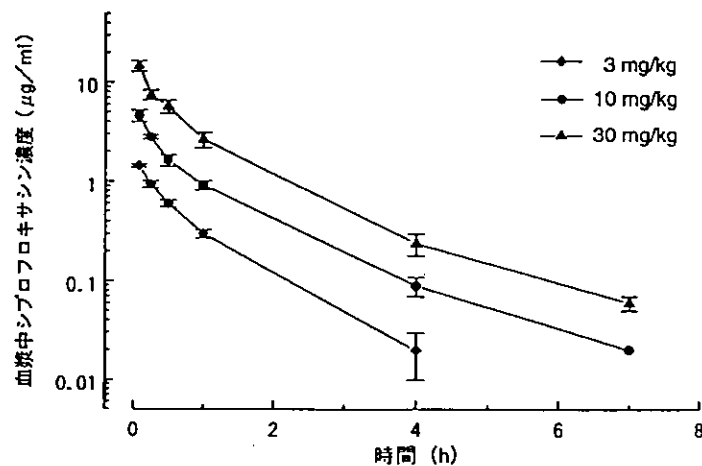
図へー8 ラットに¹⁴C-塩酸シプロフロキサシンを単回又は反復静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移 (平均値±標準偏差, n=5)

3) 直線性

(i) ラット

ラットにシプロフロキサシン 3, 10 又は 30mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移を図へー9 に, またそれらの薬物動態学的パラメータを表へー13 に示した。

静脈内投与後 5 分における血漿中未変化体濃度は 1.44 μg/ml (3mg/kg), 4.67 μg/ml (10mg/kg) 又は 14.67 μg/ml (30mg/kg) であり, 投与量比に応じて増加した。同様な投与量依存性は AUC にも認められた。ke 及び CL は投与量によらず近似しており, それぞれ 1.55~1.75h⁻¹, 並びに 2.72~2.93l/h/kg の範囲にあった。一方, V_{ss} は 3mg/kg 投与後でやや低下したが, 当該投与量群の投与後 7 時間における血漿中濃度が定量限界未満を示したことによる評価上への影響と推察される。以上のことから, 本薬の 3~30mg/kg 静脈内投与時の薬物動態には直線性が成立すると考えられる。



図へー9 ラットにおけるシプロフロキサシン 3, 10 又は 30mg/kg 静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差, n=5) ~HPLC 法

表へー13 ラットにおけるシプロフロキサシン静脈内投与後の未変化体の薬物動態学的パラメータ

パラメータ ¹⁾	投与量		
	3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg
C_5 ²⁾ ($\mu\text{g/ml}$)	1.44	4.62	14.67
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	1.10	3.42	10.24
k_e (h^{-1})	1.70	1.75	1.55
CL ($1/\text{h/kg}$)	2.72	2.92	2.93
V_{ss} ($1/\text{kg}$)	2.48	3.40	3.33

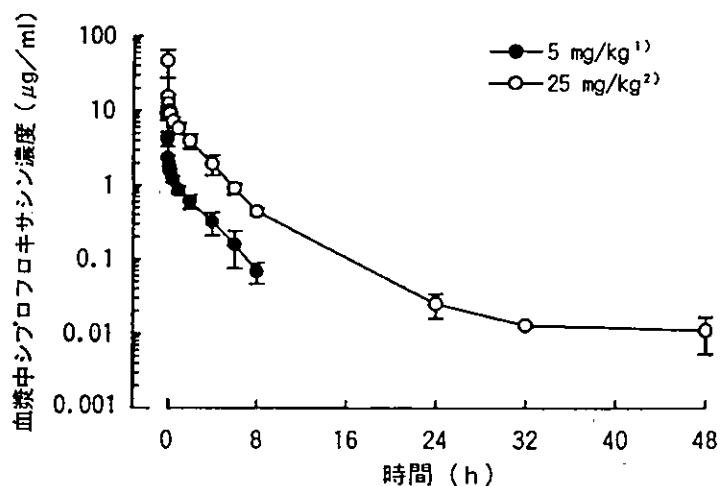
1) C_5 値を除き、平均血漿中濃度より算出

2) 投与後5分値。各群5例の平均値。

(ii) サル

サルにシプロフロキサシン 5mg/kg 又は 25mg/kg を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度を HPLC 法により測定した。血漿中未変化体濃度推移を図へー10 に、薬物動態学的パラメータを表へー14 に示した。

投与終了時における血漿中未変化体濃度は $9.14\ \mu\text{g/ml}$ (5mg/kg) , 又は $46.6\ \mu\text{g/ml}$ (25mg/kg) であり、投与量比に応じて増加した。同様な投与量依存性は AUC_{0-8h} においても認められたが、25mg/kg 投与後の AUC は投与量比を上回る増加を示した。これは 25mg/kg 投与群では投与後8時間以降も定量限界以上の濃度が検出されたためであり、同様に投与後8時間までの濃度値から評価した CL, V_{ss} 及び $t_{1/2}$ は投与量によらず良く一致した。以上のことから、本薬の 5~25mg/kg 静脈内投与時の薬物動態には直線性が成立すると考えられた。



図へー10 サルにおけるシプロフロキサシン静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移 (平均値±標準偏差, n=3) ~HPLC 法

1) ^{14}C -標識体として投与, 2) 非標識体として投与

表へー14 サルにおけるシプロフロキサシン静脈内投与後の未変化体の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	投 与 量	
	5mg/kg ⁴⁾	25mg/kg ⁵⁾
C_t ¹⁾ ($\mu\text{g/ml}$)	9.14	46.6
AUC_{0-8h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	4.15	24.7
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	4.22	27.6
$t_{1/2}$ ²⁾ (h)	1.85	1.87
CL ³⁾ (l/h/kg)	1.16	0.96
V_{ss} ³⁾ (l/kg)	2.57	2.30

- 1) 投与終了時 (投与速度 2.5ml/min) における血漿中濃度 平均値 (n=3)
 2) 投与後 0.25~8 時間
 3) AUC_{0-8h} より算出
 4) ^{14}C -標識体として投与, 5) 非標識体として投与

(2) 分 布

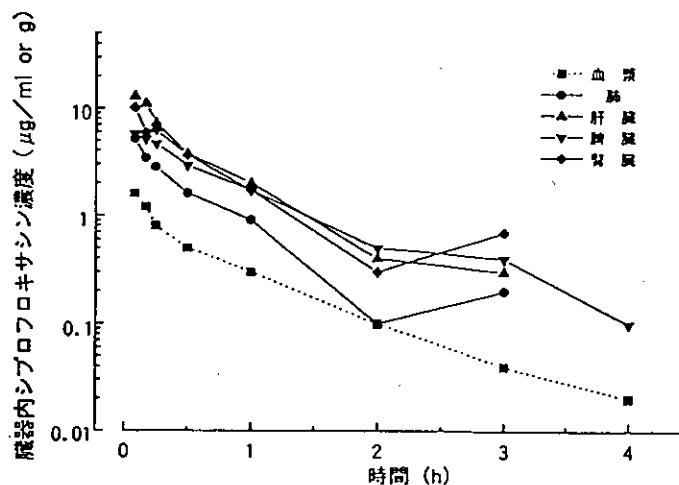
1) 臓器・組織内濃度

①単回投与

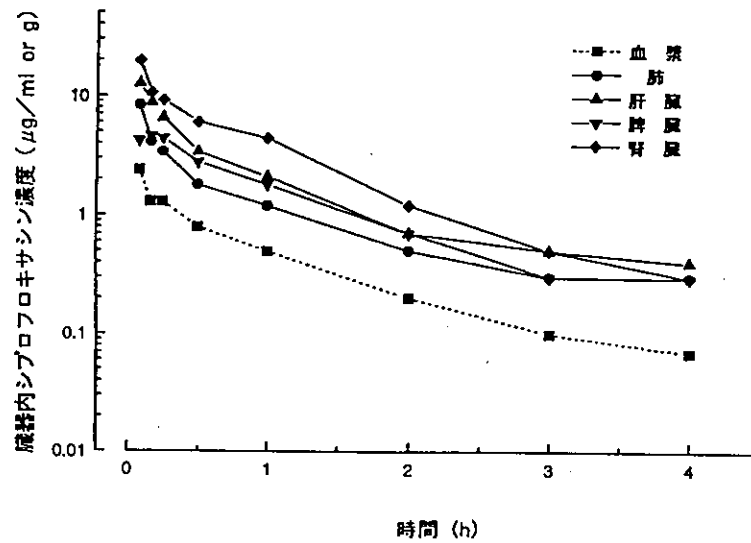
(i) 未変化体濃度

マウス及びラットにシプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与し、臓器・組織 (血漿, 肺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 脳) 内未変化体濃度をバイオアッセイ法により測定した (図へー11, 12)。

静脈内投与後の臓器・組織移行性は速やかであった。未変化体濃度は、マウスでは肝臓, 腎臓で高く、次いで脾臓, 肺の順であり、ラットでも腎臓, 肝臓で高く、次いで脾臓, 肺の順であった。これらはいずれも血漿中濃度よりも高かったが、未変化体の脳への移行は両動物種ともに認められず、血液-脳関門を通過し難いことが示された。



図へー11 マウスにおけるシプロフロキサシン静脈内投与後の臓器・組織内未変化体濃度推移~バイオアッセイ法 (*K. pneumoniae*)



図ヘー12 ラットにおけるシプロフロキサシン静脈内投与後の臓器・組織内未変化体濃度推移～バイオアッセイ法 (*K. pneumoniae*)

(ii) 放射能濃度

① 単回投与

ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度を表ヘー15 に示した。

最高放射能濃度はいずれの臓器・組織においても投与後 5~15 分にみられ、速やかな移行性が認められた。この時点における放射能濃度は、血球、脳、精巣、眼球、水晶体/硝子体、脂肪組織及び正常皮膚を除き、いずれも血漿中放射能濃度よりも高かった。特に、腎臓 (15.2 $\mu\text{g eq./g}$) 及び骨髄 (22.8 $\mu\text{g eq./g}$) で高く、それぞれ血漿中の約 7 倍、もしくは約 11 倍の放射能濃度を示した。以降、大部分の臓器・組織で放射能濃度は投与後 7 時間までにほぼ血漿中濃度と平行して迅速に低下したが、精巣、正常皮膚、剥離皮膚及び擦過皮膚での消失は比較的緩慢で、最高濃度の約 16~35% に相当する放射能濃度が検出された。投与後 7 時間以降の放射能濃度の消失はいずれの臓器・組織でも緩慢で、投与後 144 時間においても水晶体/硝子体を除き、測定上有意な放射能濃度が検出されたが、この時の消化管を除く屍体中放射能残存率は投与量の 0.8% に過ぎなかった。なお、すべての測定時点を通じて脳組織内放射能濃度は血漿中に比べて明らかに低く、未変化体及び放射性代謝物は血液-脳関門をほとんど通過しないと考えられた。

表へー15 ラットにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg 単回静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度 (μg eq./g)								
	5分	15分	1時間後	4時間後	7時間後	24時間後	48時間後	72時間後	144時間後
血漿	2.04 ±0.69	1.42 ±0.11	0.469 ±0.056	0.098 ±0.021	0.0398 ±0.0028	0.0208 ±0.0094	0.0112 ±0.0012	0.0138 ±0.0054	0.00596 ±0.00209
血球	1.77 ±0.32	0.91 ±0.06	0.342 ±0.051	0.0676 ±0.0135	0.0327 ±0.0046	0.0197 ±0.0043	0.0162 ±0.0028	0.0183 ±0.0075	0.0152 ±0.0055
肝臓	6.95 ±1.18	3.78 ±0.72	1.53 ±0.58	0.290 ±0.078	0.141 ±0.016	0.0910 ±0.0419	0.0678 ±0.0142	0.0646 ±0.0213	0.0377 ±0.0173
腎臓	15.2 ±2.28	7.93 ±1.11	2.40 ±0.46	0.258 ±0.018	0.173 ±0.040	0.0726 ±0.0261	0.0525 ±0.0095	0.0508 ±0.0152	0.0309 ±0.0056
肺	4.36 ±1.31	2.20 ±0.35	0.750 ±0.135	0.114 ±0.023	0.0441 ±0.0044	0.0288 ±0.0135	0.0223 ±0.0042	0.0221 ±0.0088	0.0155 ±0.0067
心臓	4.78 ±1.29	1.67 ±0.13	0.496 ±0.104	0.066 ±0.011	0.0286 ±0.0029	0.0161 ±0.0111	0.0174 ±0.0026	0.0160 ±0.0061	0.0115 ±0.0038
脾臓	4.32 ±0.69	2.68 ±0.19	1.05 ±0.13	0.194 ±0.045	0.0746 ±0.0060	0.0410 ±0.0160	0.0320 ±0.0093	0.0278 ±0.0125	0.0165 ±0.0045
膵臓	4.03 ±2.54	4.41 ±0.22	2.07 ±0.60	0.250 ±0.080	0.0639 ±0.0134	0.0306 ±0.0196	0.0190 ±0.0053	0.0185 ±0.0076	0.0131 ±0.0047
副腎	4.54 ±1.59	2.28 ±0.48	0.811 ±0.333	0.159 ±0.065	0.0565 ±0.0119	0.0554 ±0.0233	0.0487 ±0.0054	0.0387 ±0.0124	0.0334 ±0.0117
脳	0.114 ±0.01	0.0866 ±0.0156	0.0400 ±0.0040	0.03806 ±0.00274	0.00521 ±0.00047	0.00466 ±0.00210	0.00405 ±0.00097	—	—
精巣	0.573 ±0.160	0.680 ±0.156	0.560 ±0.045	0.258 ±0.018	0.137 ±0.033	0.0157 ±0.0058	0.0118 ±0.0042	0.0120 ±0.0041	0.00891 ±0.00356
前立腺	—	7.29 ±4.67	—	0.174 ±0.077	0.0687 ±0.0151	0.0289 ±0.0194	0.0287 ±0.0077	0.0236 ±0.0083	—
骨格筋	3.97 ±0.40	3.24 ±0.45	1.40 ±0.53	0.169 ±0.041	0.0366 ±0.0051	0.0167 ±0.0068	0.0119 ±0.0026	—	0.0116 ±0.0038
眼球	1.10 ±0.17	0.741 ±0.170	0.340 ±0.041	0.0470 ±0.0113	0.0172 ±0.0028	0.00828 ±0.00298	0.00901 ±0.00460	0.00901 ±0.00333	0.00451 ±0.00194
眼球壁	2.65 ±0.66	1.61 ±0.27	1.14 ±0.35	0.135 ±0.070	0.0666 ±0.0320	0.0289 ±0.0159	—	0.0214 ±0.0039	0.00937 ±0.00262
水晶体/硝子体	0.663 ±0.199	0.350 ±0.165	0.249 ±0.152	0.0357 ±0.0111	0.0287 ±0.0103	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
軟骨	2.78 ±0.67	3.78 ±1.36	1.50 ±0.42	0.540 ±0.335	0.121 ±0.062	0.0481 ±0.0135	0.0402 ±0.0105	0.0384 ±0.0165	0.0295 ±0.0109
骨	4.27 ±0.51	3.73 ±0.86	1.68 ±0.30	0.355 ±0.071	0.233 ±0.061	0.100 ±0.020	0.0578 ±0.0069	0.0643 ±0.0129	0.0400 ±0.0060
骨髓	22.8 ±2.7	18.6 ±3.0	5.14 ±0.82	1.18 ±0.25	0.487 ±0.063	0.375 ±0.191	0.250 ±0.023	0.266 ±0.074	0.0263 ±0.0079
脂肪組織	1.95 ±1.95	0.855 ±0.291	0.750 ±0.248	0.090 ±0.038	0.0098 ±0.0024	0.00749 ±0.00262	0.00778 ±0.00101	0.00721 ±0.00137	—
正常皮膚 ¹⁾	1.98 ±0.24	1.94 ±0.21	1.30 ±0.10	0.643 ±0.161	0.432 ±0.065	0.291 ±0.061	0.161 ±0.018	0.127 ±0.019	0.0316 ±0.0079
剥離皮膚 ²⁾	2.43 ±0.41	2.93 ±0.76	1.28 ±0.09	0.639 ±0.115	0.471 ±0.047	0.236 ±0.017	0.132 ±0.033	0.0653 ±0.0104	0.0258 ±0.0072
擦過皮膚 ³⁾	2.52 ±0.71	2.29 ±0.14	1.42 ±0.13	0.92 ±0.156	0.879 ±0.193	1.14 ±0.36	0.910 ±0.264	0.417 ±0.050	0.141 ±0.082
大動脈	6.63 ±1.79	4.91 ±1.57	2.59 ±0.52	0.300 ±0.168	0.0708 ±0.0149	0.0705 ±0.0212	0.0570 ±0.0177	0.0519 ±0.0202	0.0498 ±0.0169
大静脈	6.01 ±0.72	3.76 ±0.86	1.15 ±0.35	0.275 ±0.135	0.0854 ±0.0393	0.104 ±0.030	0.0524 ±0.0110	0.0360 ±0.0133	—

n.d. : 検出限界未満, — : 欠測値

平均値±標準偏差 (n=3~5)

1) 剃毛後の皮膚

2) Strippingにより剥離した皮膚標本

3) Stripping後の皮膚残部(毛髄, 真皮, 脂肪など)

② 反復投与

ラットにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン反復静脈内投与試験（1日1回，7日間）期間中及び最終回投与後の臓器・組織内放射能濃度を表へー16に示した。なお，1回投与量は5mg/kgとした。

大部分の臓器・組織内放射能濃度は最終回投与時までにはほぼ定常状態に達していたが，水晶体/硝子体では5～7回目の投与期間中にも放射能濃度の増加がみられた。また，AUC_{0-24h}の単回投与後に対する最終回投与後の比から蓄積性を評価したところ，脳，肝臓，脾臓，副腎及び心臓で血漿中よりもやや高い蓄積係数を示した（表へー17）。なお，最終回投与後240時間における消化管を除く屍体中放射能残存率は投与量の約1.3%に過ぎず，¹⁴C-塩酸シプロフロキサシンを反復投与してもほぼ完全に体外に排泄されることが示された。

表へー16 ラットにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン反復静脈内投与後の臓器・組織内放射能濃度（5mg/kg，1日1回，7日間）

臓器・組織	放射能濃度 (μg eq./g)				
	5回投与後24時間	6回投与後24時間	7回投与後24時間	7回投与後72時間	7回投与後240時間
血漿	0.0535±0.0128	0.0604±0.0217	0.0726±0.0123	0.0289±0.0023	n.d.
血球	0.0272±0.0068	0.0368±0.0136	0.462±0.116	0.0507±0.0066	0.0379±0.0095
肝臓	0.253±0.056	0.319±0.102	0.414±0.058	0.275±0.018	0.0649±0.0227
腎臓	0.151±0.021	0.191±0.044	0.212±0.038	0.142±0.016	0.0610±0.0159
肺	0.0618±0.093	0.181±0.043	0.0919±0.0184	0.0633±0.0190	0.0335±0.0057
心臓	0.0485±0.0092	0.0595±0.0184	0.0751±0.0128	0.0688±0.0053	0.0382±0.0092
脾臓	0.0794±0.0103	0.163±0.111	0.128±0.014	0.104±0.016	0.0404±0.0073
膵臓	0.0844±0.0118	0.101±0.023	0.121±0.040	0.104±0.015	0.0413±0.099
副腎	0.125±0.025	0.169±0.041	0.168±0.045	n.d.	n.d.
脳	0.0108±0.0023	0.0175±0.0110	0.0187±0.0026	0.0166±0.0017	0.0113±0.0028
精巣	0.0431±0.0121	0.0510±0.0097	0.0547±0.0093	0.0460±0.0064	0.0222±0.0064
前立腺	0.0780±0.0094	0.110±0.025	0.109±0.044	n.d.	n.d.
骨格筋	0.0385±0.0085	0.0492±0.0162	0.0546±0.0115	0.0536±0.0086	0.0373±0.0116
眼球	0.0256±0.0079	0.0269±0.0070	0.0369±0.0074	0.0327±0.0056	0.0225±0.0047
眼球壁	0.0541±0.0151	0.153±0.158	0.117±0.033	0.0871±0.0113	n.d.
水晶体/硝子体	0.0196±0.0057	0.0287±0.0080	0.0654±0.0052	n.d.	n.d.
軟骨	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
骨	0.214±0.030	0.250±0.063	0.326±0.062	0.221±0.019	0.160±0.018
脳脊髄液	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
脂肪組織	0.0548±0.0153	0.0862±0.0250	0.0861±0.0250	0.0919±0.0221	0.0604±0.0127
正常皮膚 ¹⁾	0.112±0.035	0.187±0.107	0.199±0.105	0.148±0.058	0.0882±0.0221
大動脈	0.0982±0.0167	0.195±0.074	0.242±0.073	0.258±0.065	n.d.
大静脈	0.104±0.016	0.146±0.031	0.188±0.021	0.248±0.050	n.d.

n.d.：検出限界未満

1) 剃毛後の皮膚

平均値±標準偏差 (n=3~5)

表へー17 ラットにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン単回又は
反復静脈内投与後のAUC_{0-24h}の比較

臓器・組織	AUC _{0-24h} ¹⁾ (μg eq. · h/g)		
	単回投与後	反復投与後	蓄積係数
血 漿	2.75	5.22	1.9
血 球	2.07	3.59	1.7
肝 臓	8.89	21.6	2.4
腎 臓	14.0	22.7	1.6
肺	4.23	7.40	1.8
心 臓	3.23	6.55	2.0
脾 臓	5.61	12.3	2.2
膵 臓	8.26	15.8	1.9
副 腎	4.90	10.7	2.2
脳	0.250	0.742	3.0
精 巢	3.74	6.09	1.6
前立腺	17.3	17.1	0.99
骨格筋	5.79	8.91	1.5
眼 球	1.55	2.09	1.4
眼球壁	4.67	5.65	1.2
水晶体/硝子体	—	2.07	—
軟 骨	7.44	6.12	0.82
骨	9.82	17.4	1.8
脳脊髄液	—	0.238	—
正常皮膚	12.3	11.1	0.90
脂肪組織	2.62	4.74	1.8
大動脈	10.5	15.5	1.5
大静脈	7.51	13.1	1.7

平均値 (n=5)

—: 算出不可

1) 各5例の平均濃度より算出

2) 全身オートラジオグラフィ

① 単回投与

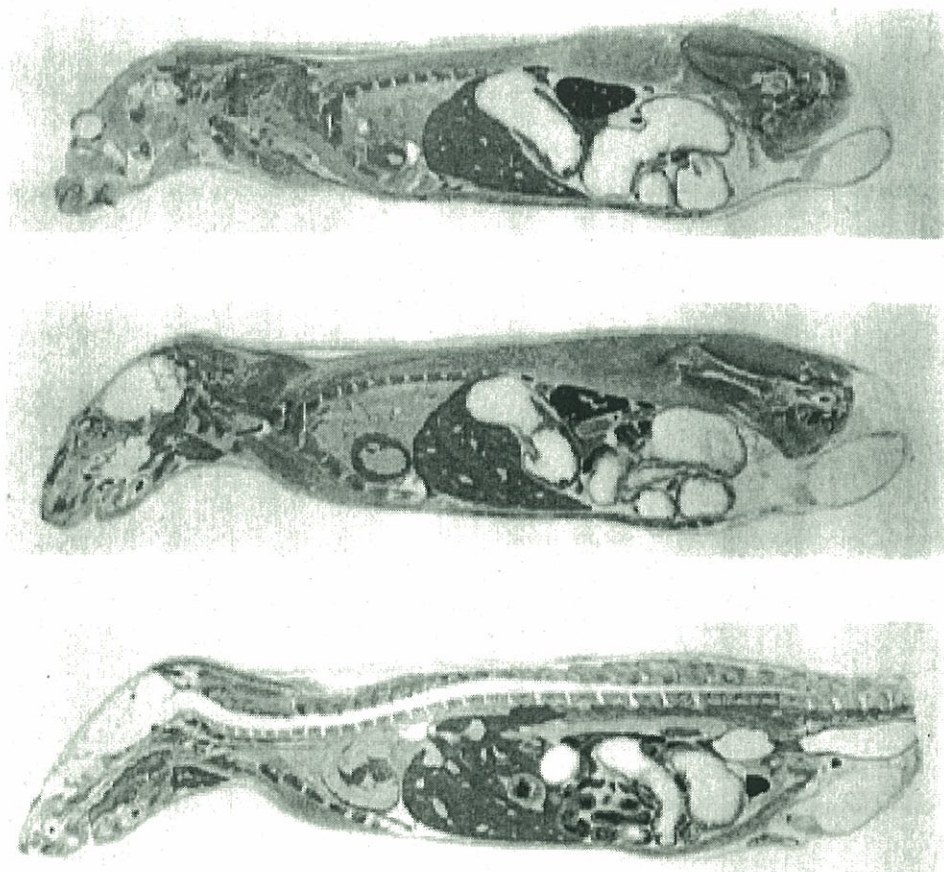
(i) ラット

ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 10mg/kg を静脈内投与したときの全身オートラジオグラムを図へー13に示した。

静脈内投与後5分に腎臓で高い放射能が検出されたことから、尿中排泄が投与後初期から始まる可能性が示唆された。その他、小腸内容物及び胆管に黒化を認めたことから放射能の胆汁中排泄との関連性が、また胃粘膜及び大腸粘膜に放射能を検出したことから消化管への直接的な分泌、もしくは排泄の可能性が示唆された。

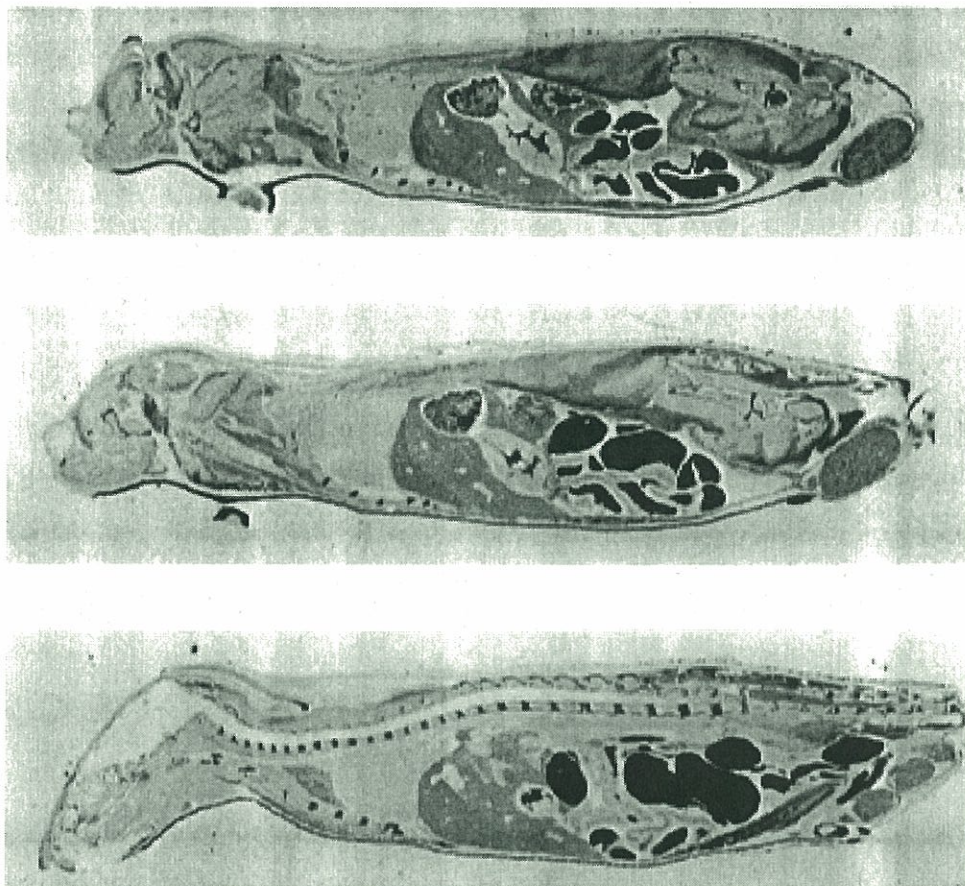
投与後4時間においては軟骨（椎間板、肋軟骨、関節軟骨、喉頭、気管軟骨、耳介軟骨、骨端軟骨）及び腹部皮膚に高い放射能が認められ、脾臓、副腎及び膵臓においても比較的高い放射能が認められた。一方、脳及び脊髄における放射能濃度は低かったことから、未変化体及び放射性代謝物の血液-脳関門通過性は低いことが示唆された。

投与後5分（露出時間：5日）



図へー13- (1) ラットにおける ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン単回静脈内投与後の全身オートラジオグラム（投与量：10mg/kg，投与後5分）

投与後 4 時間 (露出時間 : 50 日)



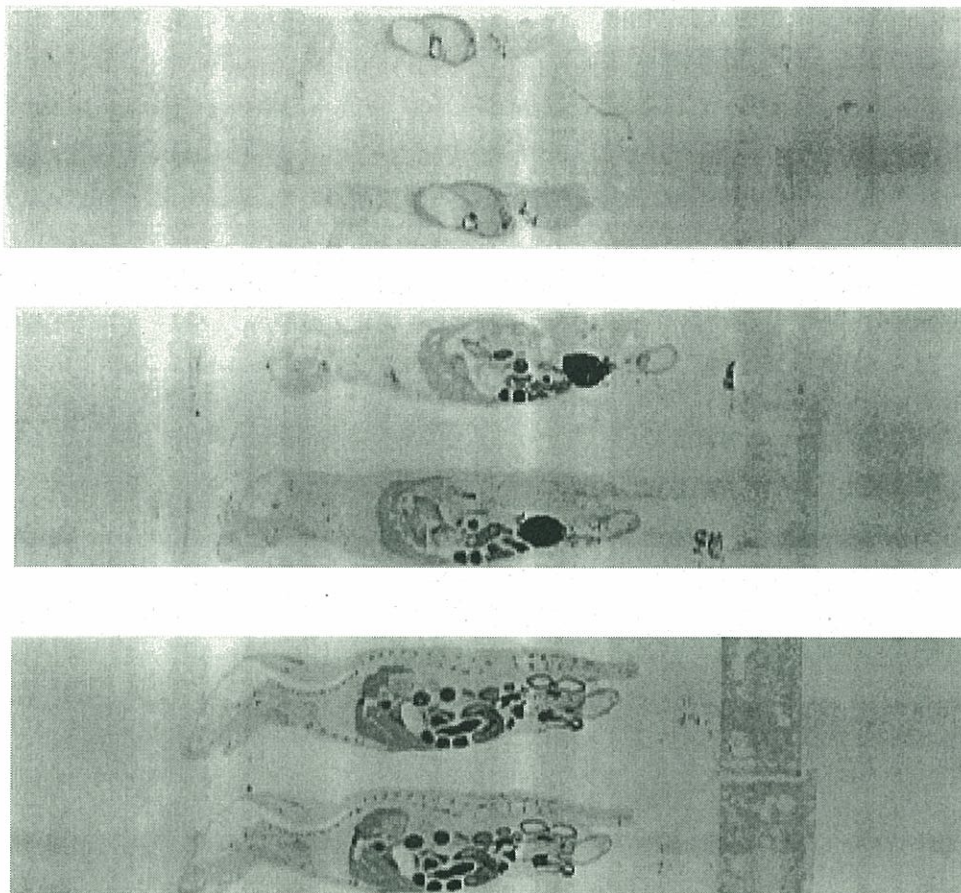
図へー13ー(2) ラットにおける ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン単回静脈内投与後の全身オートラジオグラム (投与量 : 10mg/kg, 投与後 4 時間)

(ii) マウス

マウスに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 1.2mg/kg を腹腔内投与したときの全身オートラジオグラムを図へー14 に示した。

投与後 1 時間において、膀胱尿、胃及び軟骨組織で高濃度の放射能が検出された。一方、脳及び脊髄では低濃度の放射能を検出するにすぎなかったことから、放射能は血液-脳関門を通過し難いことが示唆された。

投与後1時間（露出時間：40日）



図ヘー14 マウスにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシンを単回腹腔内投与後の全身オートラジオグラム（投与量：1.2mg/kg）

② 反復投与

ラットに¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を1日1回、7日間反復静脈内投与したときの最終回投与後24時間におけるオートラジオグラムから、歯乳頭、脊椎軟骨、肝臓及び腎臓及び上気道粘膜に高い放射能が、次いで毛包及び大腸内容物に比較的高い放射能が検出された。

3) 眼内動態

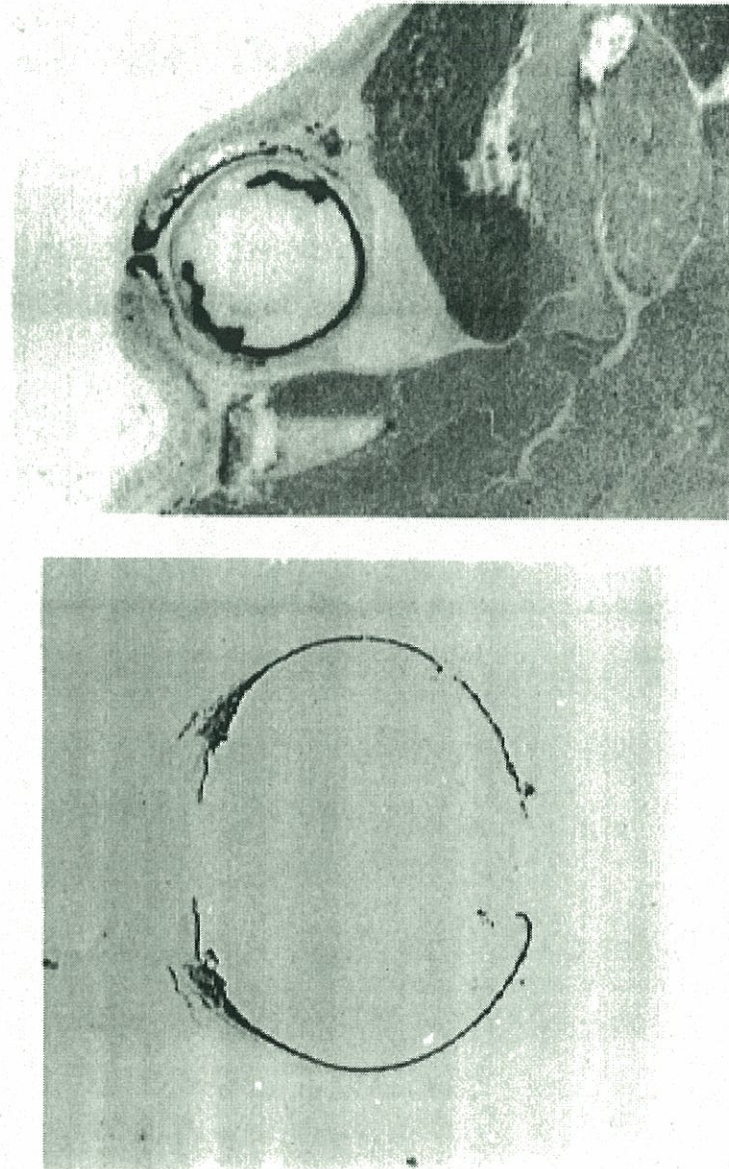
① 組織内濃度

有色ラットに¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を経口投与したとき、投与4時間後の総眼組織内濃度は、白色ラットに比べ17倍と高値を示した。眼球と消化管を除く屍体中濃度比は白色ラットで0.065、有色ラットで0.62であり、本薬の色素親和性の高いことが示唆された。

サルに¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 30mg/kg を経口投与したとき、放射能は色素に富む眼組織（網膜、脈絡膜、毛様体、虹彩）に高濃度に認められた。

② オートラジオグラフィ

有色ラットまたはサルにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン静脈内または経口投与後の眼球のオートラジオグラムから網膜、脈絡膜、毛様体及び虹彩といった色素に富む組織に高い放射能が検出された（図へー15）。また、ラットでは静脈内投与後15日でも眼球にのみ放射能が認められており、未変化体及び代謝物が眼球の色素に対して親和性を有していることが示された。



図へー15 ¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン投与後における有色ラット及びサル眼球のオートラジオグラム

上：有色ラット（10mg/kg 静脈内投与後4時間）

下：サル（30mg/kg 経口投与後72時間）

4) 胎盤通過・胎児移行性

① 臓器・組織内濃度

妊娠ラット（分娩約2日前）に¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を単回経口投与したとき、少量の放射能が胎盤を通過し胎児と羊水に分布した。胎児中放射能のAUC_{1-24h}は母動物血漿中の1/2であった（表へー18）。

表へー18 妊娠ラットにおける¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg
単回経口投与後の臓器・組織内放射能濃度

臓器・組織	放射能濃度 (μg eq./g)				AUC _{1-24h} (μg eq.・h/g)
	時間 (h)				
	1	4	8	24	
母体組織	4.69±0.15	4.49±0.17	4.05±0.20	0.437±0.595	66.8
消化管を除く母体組織	0.324±0.072	0.207±0.081	0.063±0.0117	0.0131±0.0043	1.95
母体血漿	0.297±0.059	0.104±0.014	0.0496±0.0095	0.0140±0.0059	1.41
胎盤	0.189±0.041	0.108±0.027	0.050±0.0135	0.0115±0.0018 ¹⁾	1.25
羊水	0.0405±0.0189	0.103±0.068 ¹⁾	0.0318±0.0061 ¹⁾	0.0220±0.0187 ¹⁾	0.91
胎児組織	0.0631±0.0131	0.050±0.009	0.0338±0.0077	0.0126±0.0020	0.707

1) n=3

平均値±標準偏差 (n=4)

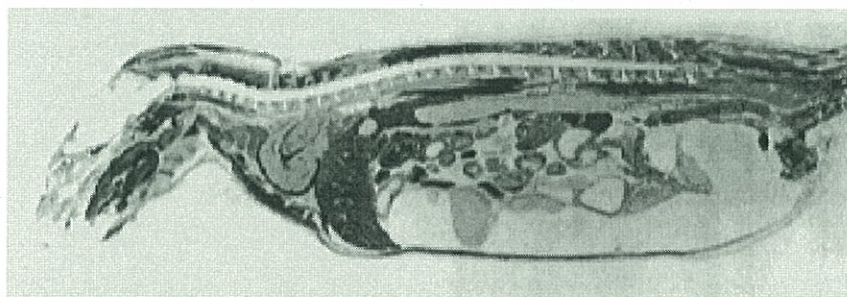
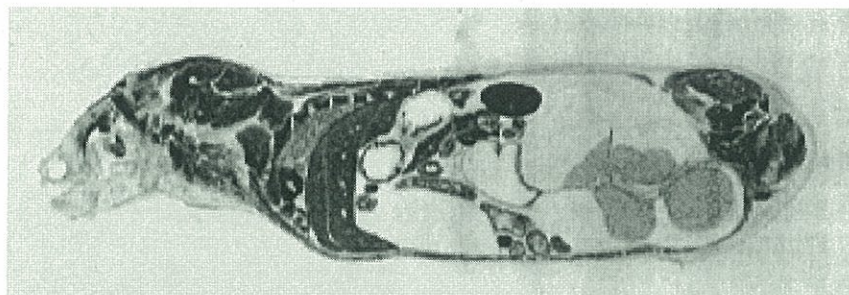
② 全身オートラジオグラフィ

周産期の有色ラット（分娩約2日前）に¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 10mg/kg を静脈内投与したときの全身オートラジオグラムを図へー16に示した。

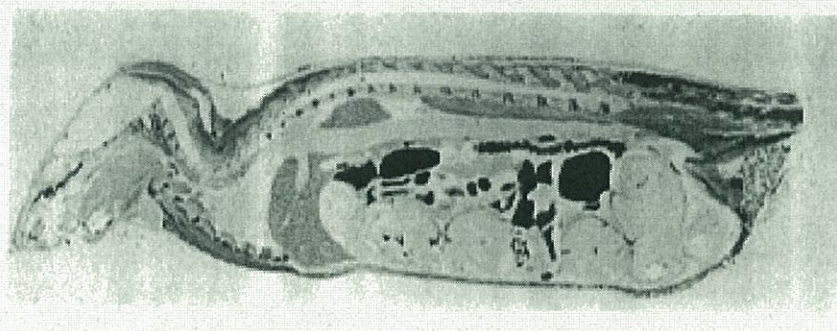
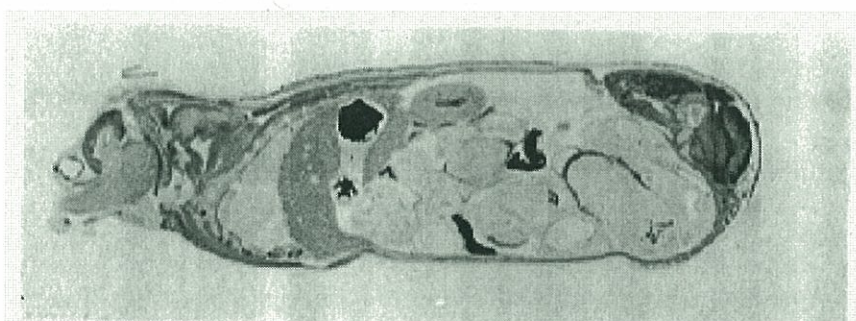
投与後5分では羊膜及び胎盤に中程度の放射能が検出された。胎児では放射能はほぼ一様に分布していたが、そのレベルは胎盤に比較して明らかに低かった。投与後4時間の胎児では母体血液中とほぼ同等の放射能が検出され、また椎間板、肋骨、骨端（軟骨組織）、眼球壁（色素上皮）及び消化管内容物に他の胎児組織よりも高い放射能が認められた。投与後8時間では放射能排泄の増加により羊水中に高い放射能が検出された以外、投与後4時間とほぼ同一の分布像を認めた。

母体の臓器及び組織への放射能分布は雄ラットとほぼ一致していたが、母体の眼球壁（色素上皮）や皮膚あるいは乳腺部に比較的高い放射能が検出された。胎児における放射能は経時的に減少し、その消失は母体からの消失とほぼ同等か、もしくは迅速であった。

投与後 5 分 (露出時間：7 日)



投与後 4 時間 (露出時間：34 日)



図へー16 妊娠ラットにおける ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン静脈内投与後の全身オートラジオグラム (投与量：10mg/kg)

5) 血漿蛋白との結合

① In vitro 試験

(i) 未変化体

シプロフロキサシンのラット、サル又はヒト血漿蛋白に対する結合性を限外濾過法により検討した(表へー19)。

本薬の非結合型分率は62.7~76.6%(結合率23.4~37.3%)であり、明らかな種差及び濃度依存性を認めなかった。

(ii) 代謝物

本薬の代謝物であるM1、M2及びM3のラット、サル又はヒト血漿蛋白に対する結合性を限外濾過法により検討した(表へー19)。

M1の非結合型分率は未変化体とほぼ同等の65.9~76.2%(結合率23.8~34.1%)であり、明らかな種差及び濃度依存性は認めなかった。

M2の非結合型分率は31.2~46.2%(結合率53.8~68.8%)で未変化体よりも高い結合性を示した。また、ラット血漿中非結合型分率はサル血漿よりもやや高く種差を認めたが、いずれも濃度依存性は示さなかった。

M3の非結合型分率は31.9~60.2%(結合率39.8~68.1%)で未変化体よりも高い結合性を示した。また、サル血漿中非結合型分率はラット及びヒト血漿よりも低く種差を認めたが、濃度依存性は示さなかった。

表へー19 各種動物におけるシプロフロキサシン並びに代謝物M1、M2及びM3の血漿中非結合型分率 (*in vitro*, 限外濾過法)

動物種	シプロフロキサシン		M1		M2		M3	
	添加濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	非結合型分率 ¹⁾ (%)	添加濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	非結合型分率 ¹⁾ (%)	添加濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	非結合型分率 ¹⁾ (%)	添加濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	非結合型分率 ¹⁾ (%)
ラット	9.74	76.6 \pm 3.9	6.52	76.2 \pm 2.0	10.2	42.0 \pm 4.3	9.44	60.2 \pm 4.0
	1.03	69.1 \pm 3.6	0.76	65.9 \pm 2.2	1.07	42.1 \pm 2.0	0.88	48.8 \pm 3.2
サル	9.50	71.9 \pm 5.1	6.56	72.4 \pm 3.7	10.3	31.2 \pm 1.3	10.4	42.6 \pm 2.3
	0.83	62.7 \pm 1.4	0.52	71.6 \pm 1.5	0.84	33.1 \pm 1.0	1.10	31.9 \pm 1.8
ヒト	9.53	73.9 \pm 5.0	6.66	66.8 \pm 2.7	10.0	34.7 \pm 4.0	8.95	60.1 \pm 2.6 ²⁾
	0.99	68.4 \pm 2.3	0.66	67.5 \pm 2.2	0.93	46.2 \pm 3.9	1.18	55.8 \pm 5.4

1) 平均値 \pm 標準偏差 (n=6) 2) n=4

(iii) 結合可逆性

¹⁴C-塩酸シプロフロキサシンを約1 $\mu\text{g/ml}$ (¹⁴C-シプロフロキサシンとして約0.9 $\mu\text{g/ml}$)の濃度で添加したラット、サル又はヒト血漿中放射能は、ほぼ完全に回収可能であり(ラット:97.1%,サル:96.1%:ヒト:99.2%),本薬の血漿蛋白に対する結合は可逆的と考えられた。

② Ex vivo 試験

(i) ラット

i) 単回投与

¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したラットの血漿を投与後 15 分～12 時間に採取し、平衡透析法により蛋白結合性を検討した。

投与後 15 分における放射能の非結合型分率は 73.1% (結合率：26.9%) を示した後、以降、経時的に減少し、投与後 12 時間には 8.2% (結合率：91.8%) を示した。

ii) 反復投与

¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復静脈内投与したときのラット血漿を投与後 15 分～7 時間に採取し、平衡透析法により蛋白結合性を検討した。

放射能の非結合型分率は最終投与後 15 分で 62.1% (結合率：37.9%) を示した後、投与後 7 時間には 8.8% (結合率：91.2%) に減少した。

(ii) サル

¹⁴C-シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したサルの血漿を投与後 10 分～24 時間に採取し、限外濾過法により蛋白結合性を検討した。

放射能の非結合型分率は最終投与後 10 分で 67.2% (結合率：32.8%) を示した後、投与後 24 時間には 8.5% (結合率：91.5%) に減少した。

6) メラニン色素結合性

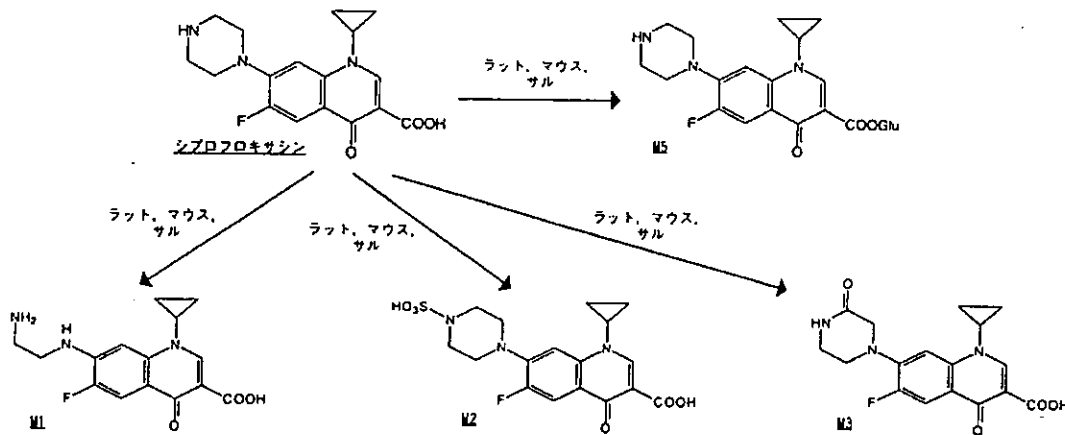
シプロフロキサシン、ノルフロキサシン及びオフロキサシンの合成メラニンに対する結合性を比較検討した結果、本薬のメラニン結合率 (64%) はオフロキサシン (50%) よりもやや高かったが、ノルフロキサシン (64%) と同等であることが示された。なお、シプロフロキサシンについてはその塩酸塩を用いて検討したが、シプロフロキサシンは分子内にカルボキシル基及びピペラジン環を有しており、その存在形態 (カチオン型、両性イオン型、アニオン型) は同一 pH 溶液中では塩形成の種類 (塩酸シプロフロキサシンあるいはシプロフロキサシン) によらず同一である。従って、シプロフロキサシンのメラニン結合性は、塩酸シプロフロキサシンと同等と考えられる。

(3) 代謝

1) 代謝経路

シプロフロキサシン静脈内投与後のマウス、ラット及びサルにおける推定代謝経路を図へー17に示した。

本薬の主要代謝物としてラット及びマウスではアシル型グルクロン酸抱合体 (M5) が同定されたが、サルではオキシ体 (M3) であり、種差を認めた。その他、脱エチレン体 (M1) 及びN-硫酸抱合体 (M2) が副次代謝物としていずれの動物種でも認められた。



図へー17 動物におけるシプロフロキサシンの推定代謝経路

2) 血漿中代謝物

サルにシプロフロキサシン 5mg/kg, 又は 25mg/kg を静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度及び代謝物 (M1, M2, M3) 濃度から算出した薬物動態学的パラメータを表へー20に示した。

代謝物M1の C_{max} はいずれの投与量でも投与終了時に観察され、以降、2.49時間 (5mg/kg) もしくは2.65時間 (25mg/kg) の $t_{1/2}$ で消失した。また、25mg/kg投与時における代謝物M1のAUCは $0.211 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ で、5mg/kg投与時のAUCと比較してほぼ投与量に比例した増加を示した。

5mg/kg投与時における代謝物M2の血漿中濃度はいずれの測定時点でも定量限界 (5ng/ml) 未満であった。25mg/kg投与後では投与終了時に C_{max} が観察され、以降、1.96時間の $t_{1/2}$ で消失した。

代謝物M3の血漿中濃度はいずれの投与量でも投与後0.17~0.5時間に最高濃度に到達し、以降、1.28時間 (5mg/kg) もしくは1.96時間 (25mg/kg) の $t_{1/2}$ で消失した。25mg/kg投与時における代謝物M3のAUCは $3.41 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であり、5mg/kg投与時のAUCと比較してほぼ投与量に比例して増加した。また、代謝物M3のAUCは未変化体の13.6% (5mg/kg), または13.2% (25mg/kg) に相当しており、血漿中での主要代謝物であることが示唆された。

表へー20 サルにおけるシプロフロキサシン静脈内投与後の未変化体及び代謝物の薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的 パラメータ	5mg/kg ¹⁾				25mg/kg ²⁾			
	未変化体	M1	M2	M3	未変化体	M1	M2	M3
C _{max} (μg/ml)	9.14	0.0390	—	0.252	46.6	0.0567	0.0353	0.955
AUC (μg·h/ml)	4.22	0.0429	—	0.575	25.9	0.211	0.102	3.41
t _{1/2} ³⁾ (h)	1.85	2.49	—	1.28	1.87	2.65	1.96	1.96

平均値 (n=3)

—: 定量限界未満のため算出不可, 1) ¹⁴C-標識体として投与, 2) 非標識体として投与, 3) 投与後0~8時間

3) 胆汁中代謝物

① ラット

胆管カニュレーションラットに ¹⁴C-シプロフロキサシン 13mg/kg 静脈内投与し, 胆汁中代謝物組成について検討した (表へー21)。

ラットにおける主要代謝物は未変化体のアシル型グルクロン酸抱合体 (M5) であり, 投与量の 14.80~17.51% を占めた。その他, 未変化体の N-硫酸抱合体である M2 が投与量の 2.07~5.45% の割合で認められたが, M1 及び M3 はいずれも投与量の 1% 以下とわずかであった。なお, これら構造が解明された代謝物と未変化体により, 胆汁中排泄放射能の 91~95% が説明可能であった。

② マウス

胆管カニュレーションマウスに ¹⁴C-塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの胆汁中代謝物組成について検討した (表へー21)。

胆汁中主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体 (M5) であり, 投与量の 2.08~6.90% を占めた。その他, M1 及び M3 を投与量の 0.61~3.14% の割合で認めたが, M2 は 0.2% 以下とわずかであった。なお, これら構造が解明された代謝物と未変化体により, 胆汁中排泄放射能の 69.4~83.1% が説明可能であった。

表へー21 ¹⁴C-シプロフロキサシンを胆管カニュレーションラット及びマウスに静脈内投与したときの胆汁中代謝物組成 (% of dose)

代謝物	ラット ¹⁾ (13mg/kg, n=3)	マウス ²⁾ (5mg/kg, n=4)
シプロフロキサシン	4.13~6.87	5.56~8.19
M1	0.20~0.28	0.61~1.09
M2	2.07~5.45	trace~0.18
M3	0.21~0.85	1.32~3.14
M5	14.80~17.51	2.08~6.90
その他 ³⁾	1.09~2.20	2.81~4.02
合計	25.20~30.02	12.71~22.07
累積放射能排泄率	25.47~30.26	14.24~23.40

1) 0~24 時間胆汁

2) 0~7 時間胆汁

3) ラットでは 12 種, マウスで 11 種の微量代謝物から成る。

4) 尿中代謝物

① ラット

ラットに ^{14}C -シプロフロキサシン 13mg/kg を静脈内投与したときの尿中代謝物組成について検討した (表へ-22)。

尿中には主に未変化体が認められ投与量の 39.80~45.19% を占めた。尿中代謝物としては未変化体のアシル型グルクロン酸抱合体 (M5) が投与量の 2.21~2.62% の割合で認められたが、M1, M2 及び M3 は投与量の 1% 以下とわずかであった。なお、これら構造が解明された代謝物と未変化体により、尿中排泄放射能の約 97% が説明可能であった。

② マウス

胆管カニューレションマウスに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの尿中代謝物組成について検討した (表へ-22)。

尿中には主に未変化体が認められ、投与量の 25.52~67.71% を占めた。尿中代謝物として未変化体のアシル型グルクロン酸抱合体 (M5) が投与量の 3.75~7.41%、M1 及び M3 が投与量の 0.12~0.51% の割合で認められたが、M2 は痕跡程度に検出されるに過ぎなかった。なお、これら構造が解明された代謝物と未変化体により、尿中排泄放射能の約 97% が説明可能であった。

③ サル

サルに ^{14}C -シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの尿中代謝物組成について検討した (表へ-22)。

主に未変化体が存在し、投与量の 34.28~60.08% を占めた。尿中主要代謝物は M3 で、投与量の 6.69~9.32% の割合で認められた。その他、M1, M2 及び M5 が投与量の 0.15~2.43% の割合で検出された。なお、これら構造が解明された代謝物と未変化体により、尿中排泄放射能の 87.7~93.7% が説明可能であった。

表へ-22 ^{14}C -塩酸シプロフロキサシンをラット、胆管カニューレションマウス及びサルに静脈内投与したときの尿中代謝物組成

代謝物組成比 (% of dose)	ラット ¹⁾ (n=3) (13mg/kg)	胆管ろうマウス ²⁾ (n=4) (4.5mg/kg)	サル ³⁾ (n=3) (5mg/kg)
シプロフロキサシン	39.80~45.19	25.52~67.71	34.28~60.08
M1	0.14~0.19	0.13~0.39	0.35~1.20
M2	0.47~0.64	trace	0.15~0.44
M3	0.31~0.45	0.12~0.51	6.69~9.32
M5	2.21~2.62	3.75~7.41	0.46~2.43
その他 ⁴⁾	0.91~1.29	0.98~2.09	2.93~7.32
合計	44.42~49.82	30.49~74.10	42.23~72.03
累積放射能排泄率	44.73~49.93	30.49~74.33	45.94~76.84

1) 投与後 0~48 時間

2) 投与後 0~7 時間

3) 投与後 0~24 時間

4) ラットでは 7 種、マウスで 4 種、サルで 11 種の微量代謝物から成る。

5) 肝薬物代謝酵素系に対する影響

雌雄アカゲザルに塩酸シプロフロキサシンをシプロフロキサシンとして3, 10, 30mg/kgの投与量で1日1回, 4週間反復静脈内投与し, 体重増加量, 相対肝重量, 肝薬物代謝酵素含量及びその活性に及ぼす影響を検討した(表へ-23)。

30mg/kg投与群において, 投薬に起因するわずかな体重減少が認められたものの, いずれの投与量においても相対肝重量, チトクロームP-450含量及びアミノピリンN-脱メチル化酵素活性に有意な影響を及ぼさなかった。

表へ-23 雌雄アカゲザルにおける肝薬物代謝酵素系に及ぼすシプロフロキサシンの影響¹⁾

測定項目	塩酸シプロフロキサシン (mg/kg)			
	0	3	10	30
体重増加量 (kg)	+0.17	+0.09	+0.05	-0.21
相対肝重量 (g/kg)	18.95±2.00	19.50±4.01	18.02±4.78	20.22±1.42
チトクロームP-450含量 (nmol/g 肝重量)	46.18±13.93	48.40±6.08	41.72±13.04	41.57±4.39
アミノピリンN-デメチラーゼ活性 (nmol/min/g 肝重量)	45.35±18.16	52.82±13.00	53.87±5.97	50.72±15.21

1) 雌雄を併せて評価(雌雄各2匹/群)

平均値±標準偏差 (n=4)

(4) 排泄

1) 未変化体排泄率

① 尿中

ラット及びマウスにシプロフロキサシン5mg/kgを静脈内投与したときの尿中未変化体排泄率を表へ-24に示した。

ラット及びマウスにおける投与後24時間までの累積排泄率は投与量のそれぞれ37.5%, 並びに45.5%であり, いずれの動物種でもその約93%以上が投与後8時間までに排泄された。また, ラット尿を0.17N HClで加水分解処理した後の未変化体排泄率は投与量の44.9%で加水分解処理前の排泄率と大差なかったことから, 未変化体抱合体の尿中排泄量はわずかと推察された。

② 胆汁中

胆管カニューレーションを施したラットにシプロフロキサシン5mg/kgを静脈内投与したとき, 投与後24時間までに投与量の4.4%が未変化体として胆汁中に排泄された。また, 同一試料を0.17N HClで加水分解処理した後の未変化体排泄率は, 35.3%に増加した。

表へ-24 ラット及びマウスにおけるシプロフロキサシン 5mg/kg 静脈内投与後の尿中
未変化体排泄率～バイオアッセイ法 (*K. pneumoniae*)

動物種	加水分解 処 理	採取時間 (h)	尿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	尿中排泄率 (% of dose)
ラット	無	0-8	83.6 \pm 29.7	34.8 \pm 8.0
		8-24	2.3 \pm 2.4	2.7 \pm 2.5
		合 計	—	37.5 \pm 7.3
	有	0-8	100.0 \pm 33.0	41.9 \pm 10.6
		8-24	2.5 \pm 2.6	3.0 \pm 2.7
		合 計	—	44.9 \pm 9.9
マウス	無	0-8	63.8 \pm 22.7	44.8 \pm 8.2
		8-24	0.5 \pm 0.2	0.7 \pm 0.3
		合 計	—	45.5 \pm 8.2

平均値 \pm 標準偏差 (n=10)

2) 放射能排泄率

① 単回投与

i) 尿, 糞及び呼気中

ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を単回静脈内投与したのち, 投与後 48 時間にわたって尿, 糞及び呼気中放射能排泄率を測定した。また, 投与後 48 時間に動物を屠殺し, 消化管を除く屍体中放射能残存率を求めた。

投与後 48 時間の尿, 糞中放射能排泄率はそれぞれ 51% 及び 47% であり, 消化管を除く屍体中放射能残存率は 0.40% であった。

なお, ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を単回静脈内投与したとき, 投与後 48 時間までの呼気中に回収された放射能は投与量の 0.21% とわずかであり, 用いた標識体の良好な生物学的安定性が確認された。

サルに ^{14}C -シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したとき, 投与後 7 日までに投与量の 64% が尿中に, 23% が糞中に排泄された。

ii) 胆汁中

胆管カニューレを施したラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの投与後 48 時間までの尿, 糞及び胆汁中には, それぞれ投与量の 57%, 11% 及び 23% が排泄された。なお, 投与後 48 時間に動物を屠殺し測定した消化管を除く屍体中残存率は投与量の 0.82% であった。

② 反復投与

ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を 1 日 1 回, 7 日間反復投与したとき, 最終投与後 48 時間までに投与量の 50% が尿中に, 58% が糞中に排泄された。

3) 腸肝循環

ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を十二指腸内投与し採取した胆汁を別のラットの十二指腸内に注入したところ、尿及び胆汁中にはそれぞれ注入放射能の 2.60%及び 1.84%が排泄された。また、このときの消化管を除く屍体中には注入量の 2.41%に相当する放射能が認められたことから、腸肝循環による再吸収率は十二指腸内注入放射能の 6.85%と評価された。また、正常ラット及び胆管カニューレーションを施したラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を静脈内投与したときの血漿中放射能の AUC も大差なく、腸肝循環の寄与はほとんどないものと推察された。

4) 乳汁への移行

授乳期のラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 24 時間まで血漿中濃度より高値を示し、6 時間後の乳汁/血漿中濃度の比は 24 倍であった。投与 48 時間後では乳汁/血漿比は 1.4 倍に減少した（表へ-25）。また、乳汁中排泄物の組成を検討したところ、放射能濃度のほとんどが未変化体であることが示された。

表へ-25 授乳期ラットに ^{14}C -塩酸シプロフロキサシン 5mg/kg を経口投与したときの乳汁中及び血漿中放射能濃度

時間 (h)	血漿中濃度 ($\mu\text{g eq./ml}$)	乳汁中濃度 ($\mu\text{g eq./ml}$)	M/P
1.0	153±45	734*	5.5
6.0	26±3	619±283	24±14
24	6.8±3.5	24±12.6	4.5±3.8
48	≈2.6	3.7±0.9	1.4
AUC _{1.0~48h}	0.86±0.08	10.6*	

* : n=2

平均値±標準偏差 (n=3)

M/P : 乳汁中放射能の血漿中放射能に対する比

3. ヒトにおける成績

(1) 健康成人における検討

1) 血漿中濃度

① 単回投与試験

349～354 頁に記載した方法により単回投与試験を、また 359～360 頁に記載した方法により薬物動態試験を実施した。

単回投与試験では、健康成人男子（20～23 歳）各 3 例を対象に本剤 50mg を 5 分静注及び 1 時間点滴静注により、本剤 100mg を 5 分静注、30 分点滴静注及び 1 時間点滴静注により、本剤 200mg を 30 分点滴静注及び 1 時間点滴静注によりそれぞれ単回投与した。さらに、薬物動態試験では、健康成人男子（20～30 歳）6 例を対象に、本剤 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注にて 7 日間反復投与したが、投与 1 日目及び 7 日目については投与開始後 24 時間にわたり薬物動態を検討するため 1 日 1 回投与とした。従って、この薬物動態試験における投与 1 日目の成績を合わせた本剤単回投与時のシプロフロキサシン（CPF_X）の薬物動態学的パラメータを表へー 26 に、本剤 50mg, 100mg, 200mg 及び 300mg を 1 時間点滴静注した際の血漿中 CPF_X 濃度推移を図へー 18 にそれぞれ示した。

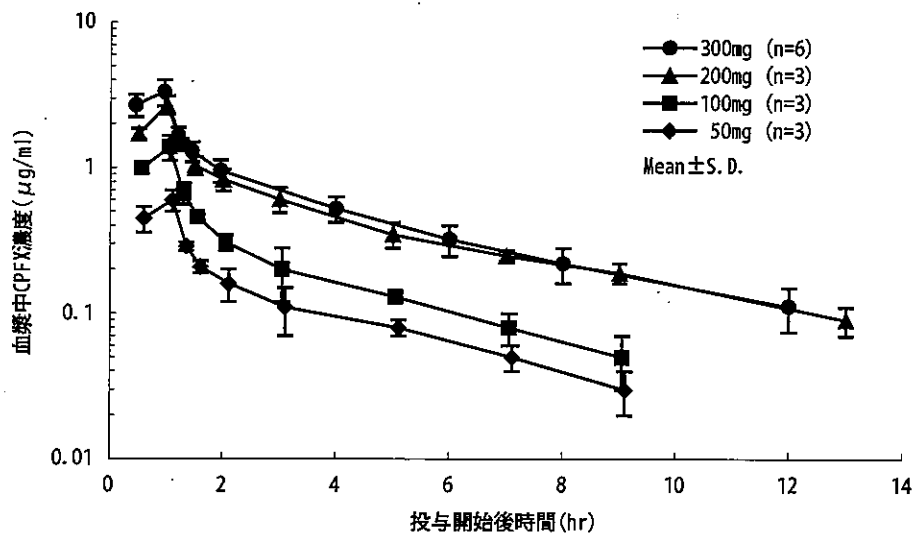
本剤の静脈内投与時には、注入時間の違いにかかわらず、 C_{max} 及び AUC はともに投与量に比例して増加し、直線性が認められた。一方、 $t_{1/2\beta}$, V_{ss} , V_c 及び CL は投与量ならびに注入時間の違いにかかわらずほぼ一定であった。

表へー 26 健康成人における CPF_X 注静脈内投与にて単回投与した際の薬物動態学的パラメータ

投与量	50mg		100mg			200mg		300mg
	5分静注	1時間点滴	5分静注	30分点滴	1時間点滴	30分点滴	1時間点滴	1時間点滴
n	3	3	3	3	3	3	3	6
α (hr)	6.67 ± 1.94	5.00 ± 2.72	8.07 ± 1.15	5.57 ± 0.52	3.81 ± 0.62	5.59 ± 0.48	3.50 ± 0.22	5.87 ± 1.26
β (hr)	0.22 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.04	0.24 ± 0.02	0.20 ± 0.01	0.27 ± 0.03
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.11 ± 0.03	0.17 ± 0.08	0.09 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.19 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.12 ± 0.03
$t_{1/2\beta}$ (hr)	3.1 ± 0.1	3.4 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.0 ± 0.3	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.3	3.5 ± 0.3	2.6 ± 0.3
C_{max} (μ g/ml)	—	0.59 ± 0.08	—	2.13 ± 0.02	1.33 ± 0.13	4.08 ± 0.84	2.53 ± 0.16	3.33 ± 0.55
V_c (l)	25.6 ± 2.2	26.4 ± 14.4	14.7 ± 1.7	17.9 ± 1.0	23.7 ± 1.4	19.4 ± 3.5	29.1 ± 2.1	23.3 ± 7.4
V_{ss} (l)	125.4 ± 18.3	126.6 ± 19.7	106.4 ± 6.8	108.7 ± 7.0	106.3 ± 8.7	110.0 ± 13.1	117.3 ± 16.0	111.8 ± 21.8
CL (l/hr)	33.4 ± 5.9	36.7 ± 5.3	31.8 ± 2.8	37.2 ± 2.3	37.7 ± 6.0	38.8 ± 4.8	30.3 ± 3.2	41.5 ± 9.3
AUC (μ g·hr/ml)	1.53 ± 0.27	1.38 ± 0.22	3.16 ± 0.28	2.69 ± 0.17	2.70 ± 0.44	5.21 ± 0.67	6.66 ± 0.73	7.49 ± 1.39

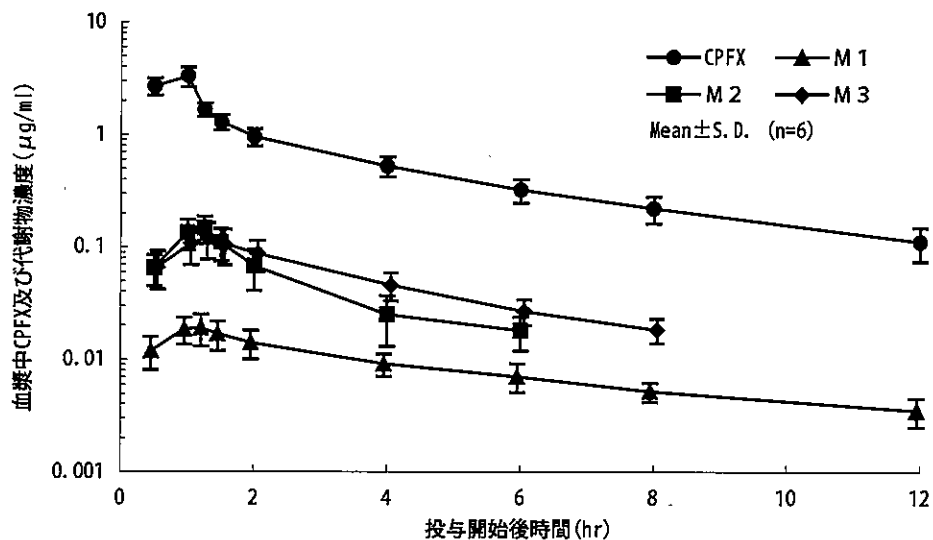
2-コンパートメントモデルによる解析結果

Mean ± S.D.



図へー18 健康成人における CPFX 注 1 時間点滴静注にて単回投与した際の血漿中 CPFX 濃度推移

また、本剤 1 回 300mg 1 時間点滴静注時の血漿中代謝物の濃度推移を図へー19 に示した。血漿中には代謝物 M 1, M 2 及び M 3 が検出されたが、AUC から算出した CPFX に対するそれぞれの存在比は 1.8%, 4.8% 及び 7.3% と低かった。



図へー19 健康成人における CPFX 注 1 時間点滴静注した際の血漿中 CPFX 及び代謝物濃度推移

② 反復投与試験

354～355 頁に記載した方法により反復投与試験を、359～360 頁に記載した方法により薬物動態試験を実施した。

健康成人男子 (20～24 歳) 各 6 例を対象に本剤 1 回 100mg 1 時間点滴静注、1 回 200mg 1 時間または 2 時間点滴静注及び 1 回 300mg 2 時間点滴静注にて 1 日 2 回 7 日間反復投与した。薬物動態試験では、健康成人男子 (20～30 歳) 6 例を対象に本剤 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注にて 7 日間反復投与した。なお、いずれの試験においても反復投与時の薬物動態を検討するた

め、投与7日目については1日1回投与とした。

これら反復投与時における CPFX の薬物動態学的パラメータを表へ-27 に示した。

いずれの投与量、注入時間においても、投与1日目と投与7日目の薬物動態学的パラメータに大きな差は認められなかった。定常状態の C_{max} 及び AUC は注入時間の違いにかかわらず、ともに投与量に比例して増加し、 $t_{1/2\beta}$ 、 V_{ss} 及び CL は投与量ならびに注入時間の違いにかかわらずほぼ一定であった。従って、本剤の薬物動態は反復投与によっても変動しないことが示唆された。

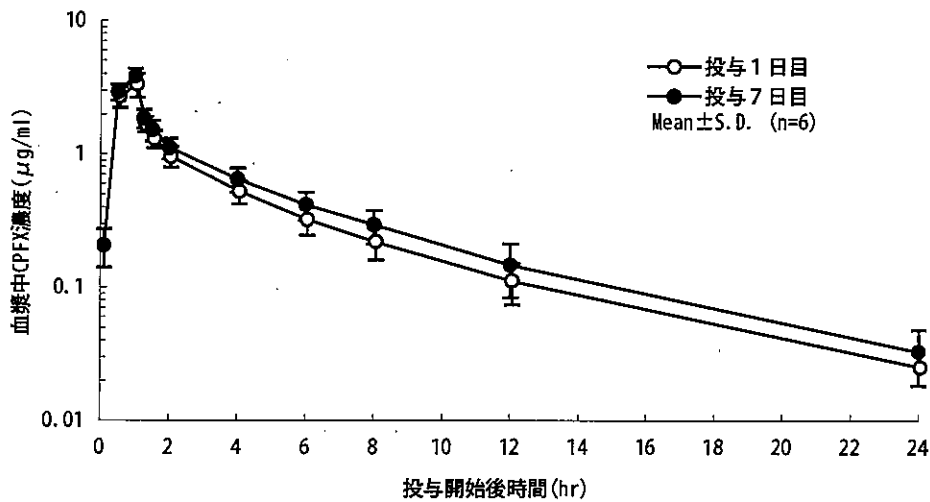
また、1回300mg 1日2回1時間点滴静注にて反復投与した際の投与1日目及び7日目の血漿中 CPFX 濃度推移を図へ-20 に、トラフ値の推移を図へ-21 に示した。その結果、投与1日目と7日目における血漿中 CPFX 濃度推移は同様であった。またトラフ値の推移から本剤投与開始から2~3日後には血漿中 CPFX 濃度は定常状態に達しており、また最終投与後も血中から速やかに消失した。従って、本剤の反復投与による蓄積性はないと判断された。

表へ-27 健康成人における CPFX 注点滴静注にて反復投与した際の薬物動態学的パラメータ

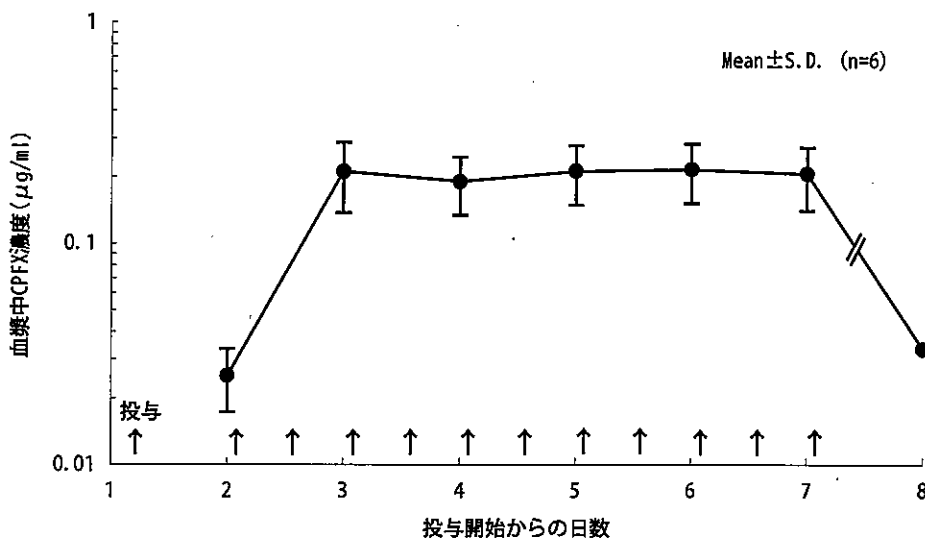
投与量	100mg 1時間点滴 ×2/日×7日間		200mg 1時間点滴 ×2/日×7日間		200mg 2時間点滴 ×2/日×7日間		300mg 1時間点滴 ×2/日×7日間		300mg 2時間点滴 ×2/日×7日間	
	1回目	13回目	1回目	13回目	1回目	13回目	1回目	12回目	1回目	13回目
α (hr)	6.48 ± 2.64	6.43 ± 2.07	4.62 ± 0.37	4.65 ± 1.05	4.08 ± 0.94	4.88 ± 1.12	5.87 ± 1.26	5.99 ± 0.58	3.97 ± 1.01	5.71 ± 0.66
β (hr)	0.23 ± 0.02	0.23 ± 0.03	0.22 ± 0.01	0.23 ± 0.04	0.23 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.27 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.05
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.03	0.18 ± 0.05	0.15 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.18 ± 0.04	0.12 ± 0.01
$t_{1/2\beta}$ (hr)	3.0 ± 0.3	3.1 ± 0.5	3.1 ± 0.1	3.1 ± 0.6	3.1 ± 0.5	3.4 ± 0.8	2.6 ± 0.3	2.8 ± 0.4	3.6 ± 0.6	3.1 ± 0.6
C_{max} (μ g/ml)	1.34 ± 0.18	1.22 ± 0.13	1.89 ± 0.08	2.01 ± 0.11	1.67 ± 0.22	1.71 ± 0.20	3.33 ± 0.55	3.74 ± 0.51	2.51 ± 0.28	2.61 ± 0.32
Vc (l)	18.4 ± 7.8	20.0 ± 6.3	34.0 ± 2.7	34.3 ± 3.0	24.5 ± 6.6	22.0 ± 5.5	23.3 ± 7.4	19.8 ± 2.4	26.7 ± 5.2	19.3 ± 4.9
V_{ss} (l)	102.7 ± 12.3	110.4 ± 9.5	138.5 ± 4.8	132.5 ± 15.6	105.7 ± 6.4	114.9 ± 14.7	111.8 ± 21.8	101.9 ± 15.9	115.3 ± 15.4	100.0 ± 24.8
CL (l/hr)	33.4 ± 3.6	33.7 ± 5.1	38.7 ± 3.5	37.3 ± 3.8	35.0 ± 8.0	33.0 ± 6.6	41.5 ± 9.3	34.6 ± 7.7	30.4 ± 3.7	30.1 ± 7.1
AUC (μ g·hr/ml)	3.02 ± 0.31	3.20 ± 0.57	5.21 ± 0.47	5.74 ± 0.71	5.95 ± 1.30	6.75 ± 1.57	7.49 ± 1.39	8.98 ± 1.66	9.99 ± 1.33	11.39 ± 4.34

2-コンパートメントモデルによる解析結果

Mean ± S.D., n=6



図へー20 健康成人における CPF 注 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間
点滴静注にて反復投与した際の血漿中 CPF 濃度推移

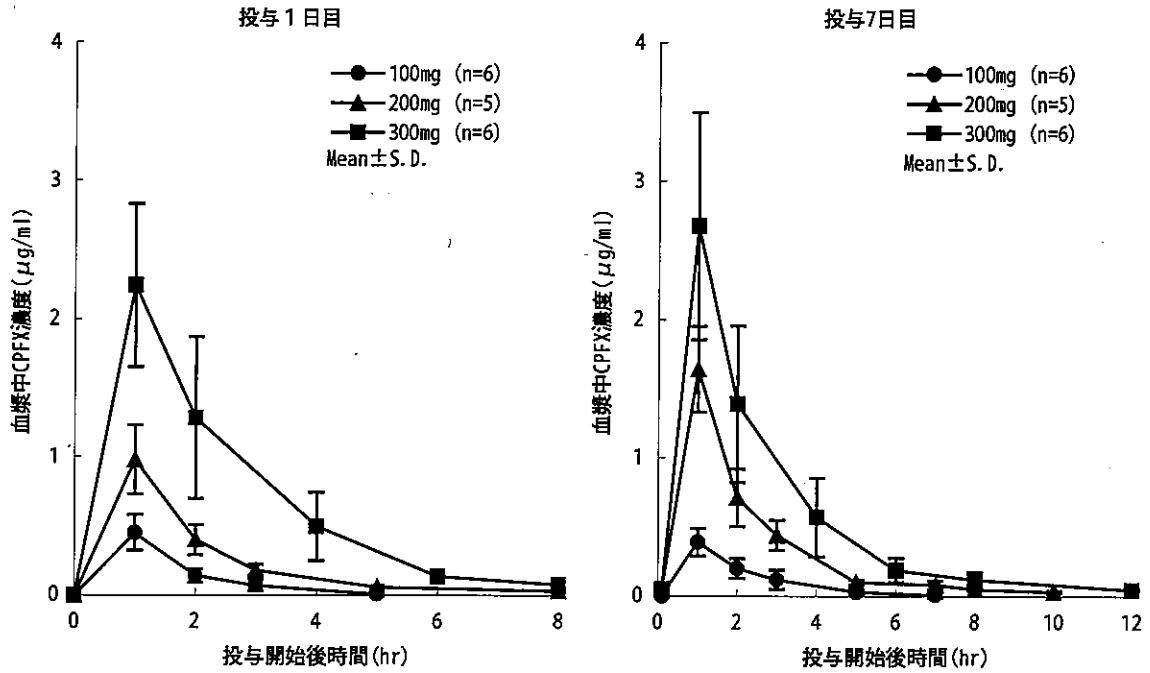


図へー21 健康成人における CPF 注 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注にて
反復投与した際の血漿中 CPF 濃度のトラフ値

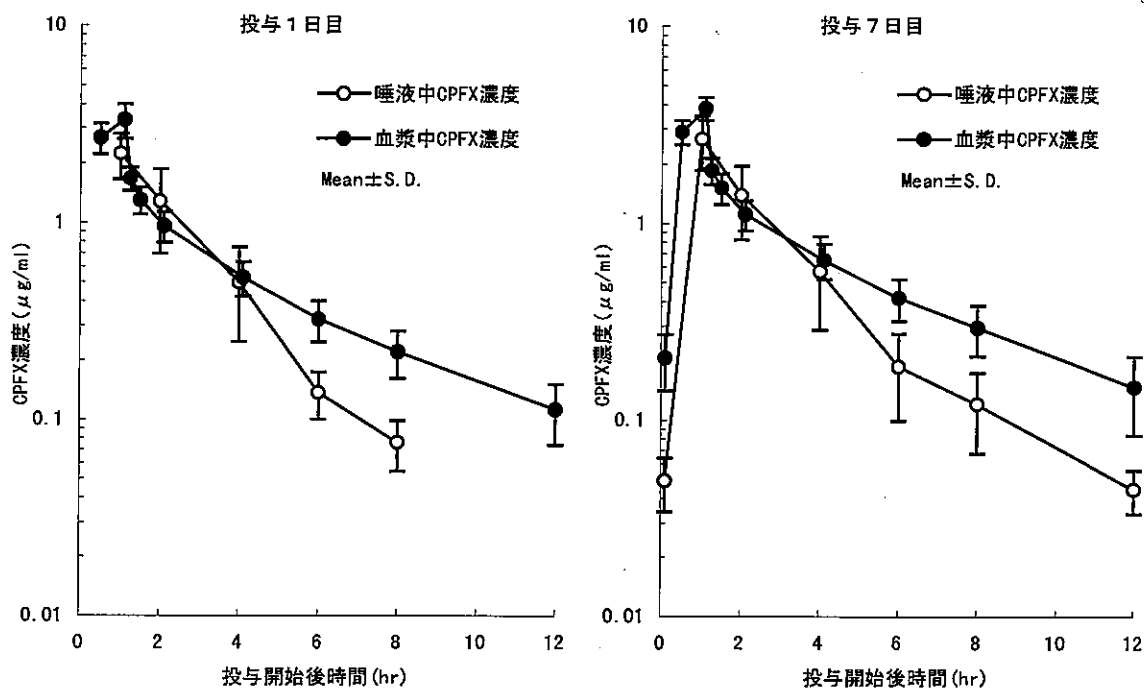
2) 唾液中濃度

354~355 頁に記載した方法により、健康成人男子 6 例を対象に本剤 1 回 100mg 及び 200mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注にて、また、359~360 頁に記載した方法により、健康成人男子 6 例を対象に本剤 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注にて 7 日間反復投与した際の投与 1 日目及び 7 日目における唾液中 CPF 濃度推移を図へー22 に示した。唾液中 CPF 濃度はいずれの投与量においても、投与 1 日目、7 日目ともに投与開始 1 時間後（点滴終了時）にピークに達した。1 回 100mg、200mg 及び 300mg 点滴静注時の最高唾液中濃度は、投与 1 日目でそれぞれ 0.45 μg/ml、0.98 μg/ml 及び 2.31 μg/ml、投与 7 日目では、0.39 μg/ml、1.64 μg/ml 及び 2.67 μg/ml と用量依存的に上昇した。

本剤 1 回 300mg 1 日 2 回（投与 1 日目及び 7 日目は 1 日 1 回投与） 1 時間点滴静注にて 7 日間反復投与した際の唾液中 CPFX 濃度は投与 1 日目， 7 日目とも投与開始 1 時間後に最高血漿中濃度の 69.4～71.4% のピークに達し， 以後， 比較的速やかに消失した。本剤点滴静注時において CPFX の唾液中への移行は良好であると考えられた。



図へー22 健康成人における CPFX 注 1 回 100mg, 200mg 及び 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注した際の唾液中 CPFX 濃度推移



図へー23 健康成人における CPFY 注 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注した際の
唾液中及び血漿中 CPFY 濃度推移

3) 尿中排泄

349~354 頁に記載した方法により単回投与試験を、359~360 頁に記載した方法により薬物動態試験を実施した。健康成人男子 3 例に本剤 50mg, 100mg 及び 200mg を、健康成人男子 6 例に本剤 300mg をそれぞれ 1 時間点滴静注にて単回投与した。その際の投与後 24 時間における CPFY の投与量に対する尿中排泄率は 57.5~68.4%であった。また、健康成人男子各 6 例に本剤 1 回 100mg, 1 回 200mg 及び 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注にて 7 日間反復投与した際の定常状態における投与後 24 時間の尿中排泄率は 57.4~67.7%であり、投与 1 日目の 58.1~68.0%と比較して変動は認められなかった。

また、本剤 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間点滴静注した際の CPFY 及び代謝物の尿中排泄率を表へー28 に示した。尿中には代謝物 M1, M2 及び M3 が検出され、投与後 24 時間における投与量に対する尿中排泄率 (CPFY 換算) は CPFY が 58.1%に対して、M1 が 1.0%, M2 が 2.6%, M3 が 4.6%であり、合計 66.3%が尿中排泄され、主たる排泄経路は尿中であると考えられた。なお、定常状態 (投与 7 日目) では CPFY 63.7%, M1 1.0%が尿中に排泄されており、反復投与によっても本剤の代謝及び排泄のパターンは変動しないことが示唆された。

表へ-28 健康成人における CPF_X 注 1 回 300mg 1 日 2 回 1 時間
点滴静注した際の投与後 24 時間尿中排泄率

	投与 1 日目	投与 7 日目
CPF _X	58.1 ± 5.6	63.7 ± 6.6
M 1	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2
M 2	2.6 ± 1.0	測定せず
M 3	4.6 ± 0.9	測定せず

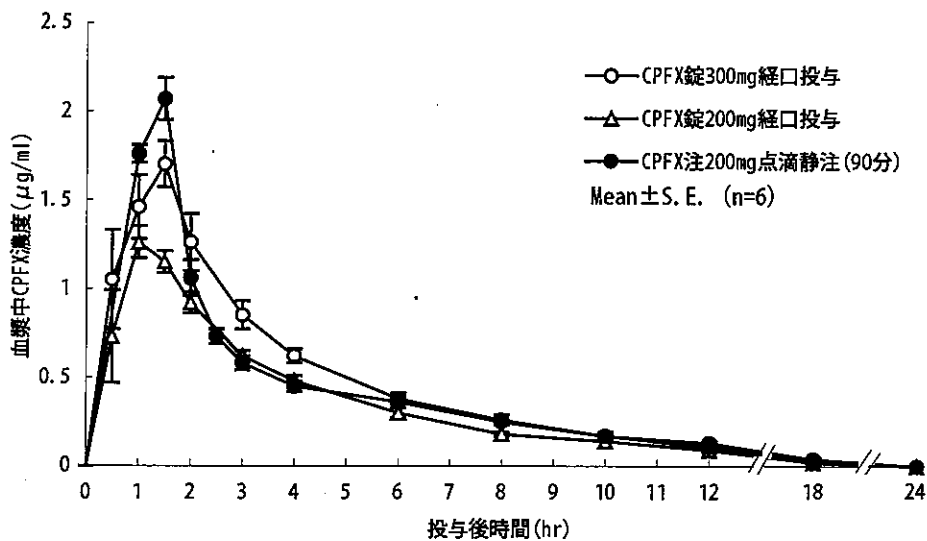
投与量に対する CPF_X 換算の尿中排泄率 (%)

Mean ± S.D., n=6

4) 経口投与との比較

340 頁に記載した方法により、本剤点滴静注時の薬物動態について経口投与時との比較を行った。

健康成人男子 (20~22 歳) 6 例を対象に本剤 200mg を 90 分点滴静注により、CPF_X 錠 200mg 及び 300mg (100mg 錠 2 錠または 3 錠) を経口投与により、クロスオーバー法にてそれぞれ単回投与した。その際の血漿中 CPF_X 濃度推移を図へ-24 に、薬物動態学的パラメータを表へ-29 に示した。



図へ-24 CPF_X 経口投与時及び点滴静注時の血漿中 CPF_X 濃度推移

表へ-29 CPF_X 経口投与時及び点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (hr)	t _{1/2α} (hr)	t _{1/2β} (hr)	CL (l/hr)	AUC (µg · hr/ml)
CPF _X 錠 300mg経口投与	1.71 ± 0.17	0.98 ± 0.16	0.58 ± 0.14	3.40 ± 0.22	—	7.31 ± 0.50
CPF _X 錠 200mg経口投与	1.41 ± 0.09	0.98 ± 0.13	0.61 ± 0.10	3.49 ± 0.24	—	5.42 ± 0.21
CPF _X 注 200mg点滴静注(90分)	2.06 ± 0.07	1.50 ± 0.00	0.24 ± 0.05	3.89 ± 0.17	30.6 ± 1.3	6.60 ± 0.27

2-コンパートメントモデルによる解析結果

Mean ± S.E., n=6

本剤 200mg 90 分の点滴静注時の血漿中 CPFX 濃度は 200mg 及び 300mg 経口投与時より高いピーク (C_{max}) を示し、その後は比較的速やかに消失した。また、200mg 点滴静注時の AUC は、200mg 経口投与時の 1.2 倍であった。

国外において患者あるいは高齢者を対象として CPFX 注と CPFX 錠の薬物動態の比較を行った成績を示す。消化管運動性が保たれている腹部術後の腹腔内感染症患者における CPFX の投与量を検討する目的で ICU 患者 7 例 (平均年齢 56.2 歳) を対象として CPFX 注 400mg 30 分間点滴静注にて 1 日 2 回及び CPFX 錠 750mg 1 日 2 回をクロスオーバー法により、それぞれ 48 または 60 時間反復投与した際の薬物動態学的パラメータを表へー 30 に示した。CPFX 注 400mg 1 日 2 回投与後の AUC は、CPFX 錠 750mg 1 日 2 回投与のそれと同等であり、点滴静注時では、投与量を考慮すると AUC が約 1.8 倍高値であった。

表へー 30 ICU 患者における CPFX 注 400mg 30 分間点滴静注にて 1 日 2 回及び経口剤 750mg 1 日 2 回クロスオーバー法により投与した際の定常状態における薬物動態学的パラメータ

投与量・投与方法	C_{max} (mg/l)	t_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (mg·hr/l)	V_{ss} (l)	CL (l/hr)	CL_r (l/hr)	CL_{nr} (l/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	f (%)
750mg 1 日 2 回 経口投与	3.2 (1.8-4.6)	2.1 (0.4-3.8)	19.1 (10.8-27.5)	-	20.7* (1.31)	6.89* (1.67)	12.8* (1.51)	6.19* (1.29)	53.1 (43.5-62.8)
400mg 1 日 2 回 点滴静注	6.8 (3.9-9.8)	0.6 (3.9-9.8)	19.3 (11.8-26.7)	95.1 (64.3-125.9)	17.0 (10.3-23.7)	9.05* (1.36)	11.0* (1.39)	5.2 (4.4-6.3)	-

f: バイオアベイラビリティ, 2-compartment model analysis: Geometric mean (95% confidence interval), n=5

CL_{nr} (non-renal clearance): 腎以外のクリアランス, * Non-compartment model analysis: Geometric Mean (S.D.), n=5

高齢男子志願者 8 例 (平均年齢 69.0 歳) に、CPFX 注 250mg 5 分間にて静脈内及び CPFX 錠 250mg をクロスオーバー法によりそれぞれ単回投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 72% であったことから CPFX 注の AUC は、CPFX 錠のその約 1.4 倍に相当することが示された。なお、本試験では対照群として若年健康成人男子志願者 8 例でも同様の検討を行っており、高齢者における薬物動態を若年者と比較したところ、CPFX 注静脈内投与時には、高齢者で有意な腎クリアランスの低下が認められていたのに対して、CPFX 錠を高齢者に投与したところ、有意な腎クリアランスの低下以外に初回通過効果の低下に基づくと考えられる AUC 及び絶対的バイオアベイラビリティの上昇が認められた²⁾。本試験における薬物動態学的パラメータを表へー 31, 32 に示した。

²⁾ Ljungberg B., Nilsson-Ehle I: Eur. J. Clin. microbiol. Infect. Dis. 8: 515-520, 1989

表へー31 CFX注 250mg 静脈内単回投与（5分間）時の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	若年健康成人男子志願者	高齢男子志願者
$t_{1/2}$ (hr)	3.45	3.79
MRT (hr)	4.6 ± 0.55	5.1 ± 0.85
AUC (mg·hr/l)	8.1 ± 0.94	8.9 ± 0.83
CL (ml/min×1.73m ²)	487 ± 58.6	434 ± 53.7
CL _r (ml/min×1.73m ²)	269 ± 46.2	216 ± 20.5
CL _{nr} (ml/min×1.73m ²)	218 ± 72.0	219 ± 48.2
V _{ss} (l/1.73m ²)	132 ± 21.8	130 ± 6.3
Ae _{ur} (24hr, %)	64.9 ± 14.8	52 ± 6.0

Mean±S.D., n=8 each

表へー32 CFX錠 250mg 単回投与時の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	若年健康成人男子志願者	高齢男子志願者
$t_{1/2}$ (hr)	3.55	3.50
MRT (hr)	5.4 ± 0.52	5.4 ± 0.70
AUC (mg·hr/l)	4.7 ± 0.70	6.4 ± 1.08
f	0.58 ± 0.10	0.72 ± 0.10
血清中ピーク濃度 (mg/l)	1.24 ± 0.32	1.47 ± 0.40
ピーク濃度到達時間 (hr)	1.2 ± 0.57	1.1 ± 0.46
CL _r (ml/min×1.73m ²)	288 ± 41.8	217 ± 21.7
Ae _{ur} (24hr, %)	38.8 ± 5.9	36.9 ± 5.2

f: バイオアベイラビリティ(×100%),

Mean±S.D., n=8 each

CL_{nr}(non-renal clearance): 腎以外のクリアランス

また、クロスオーバー試験ではないが、高齢の下気道感染症患者6例(平均年齢78.0歳)に CFX注 200mg 1時間点滴静注にて1日2回及び CFX錠 750mg 1日2回をそれぞれ5日間反復投与した際、CFX錠の絶対的バイオアベイラビリティは77.7%すなわち、CFX注投与後のAUCは、CFX錠のその約1.3倍であったと報告³⁾されている。

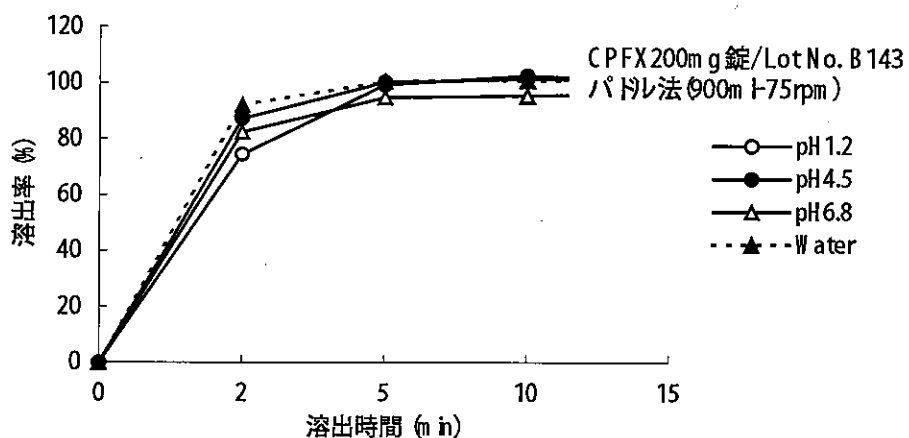
腹部術後患者あるいは高齢者を対象とした CFX注と CFX錠の薬物動態の比較により、CFX注投与後のAUCは、CFX錠投与後と比較して1.3~1.8倍高いことが示された。

高齢者に対して薬物を経口投与した場合には、加齢による胃内pHの上昇により、消化管吸収に変化が起こる可能性がある。しかしながら、CFX錠からのCFXの溶出は、pHの変動による大きな影響を受けないこと(図へー25)、中性付近では溶解度が低下しているものの、低胃酸といわれるpH5~6付近でも比較的溶解性が保たれていることから(表へー33)、加齢による胃内pHの上昇がCFXの吸収に直接影響を与える可能性は小さいと考えられる。臨床的検討において高齢者のCFX錠投与後の吸収速度に関するパラメータ(表へー32: MRT及びピーク濃度到達時間)には若年者と比較して有意な変動は認められていない。また、胃内pHを上昇させるラニチジンは、CFX錠の薬物動態に影響を及ぼさなかったとの報告もある⁴⁾。なお、高齢者では、消

³⁾ Hirata C. et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 33: 1927-1931, 1989

⁴⁾ Höffken G. et al.: Reviews of infection diseases 10 (suppl.): 138-139, 1988

化管運動の低下，消化管内の水分量の低下などの変化があり，前述のことだけをもって高齢者において CFX の消化管吸収に変動はないと断言することはできないが，一般に薬の消化管吸収の年齢による変化はないかあるいは少ないとの結果が多い⁵⁾とされている。



図へ-25 CFX 錠の溶出曲線に及ぼす pH の影響

表へ-33 CFX の溶解度に及ぼす pH の影響

pH	塩酸シプロフロキサシン 1g を溶解するのに要する緩衝液量 (ml)
3	290
4	161
5	778
6	2980
7	11300

⁵⁾ 加藤隆一：臨床薬物動態学改訂第2版，P161，南江堂（東京），1998

5) 国外データとの比較

白人健康成人男子 11 例 (21~35 歳) に CPFX 300mg 及び 400mg を 1 時間かけて 1 回点滴静注した際の薬物動態学的パラメータを示す。

表へ-34 白人健康成人男子における CPFX 点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

投与量	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$t_{1/2}$ (hr)	V_{ss} (l)	CL (l/hr)*	尿中排泄率 (%)
300mg	8.6 ± 1.5	3.2 ± 0.7	4.3 ± 0.9	178 ± 42	36.2 ± 7.6	62.5 ± 25.6
400mg	11.4 ± 1.6	4.0 ± 0.6	4.4 ± 6.8	178 ± 37	35.8 ± 4.9	57.0 ± 36.1

1- $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ による解析結果(尿中排泄率を除く)

Mean ± S.D., n=11

* CL (l/hr)は原著の CL (ml/min)に 60 を乗じ, 1000 で除して求めた。

400mg 1 時間点滴静注時の用量まで AUC 及び C_{max} は用量に比例して増加した。日本人健康成人男子 6 例における 300mg 1 時間点滴静注時の AUC は $7.49 \pm 1.39 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$, C_{max} は $3.33 \pm 0.55 \mu\text{g}/\text{ml}$, $t_{1/2}$ は $2.6 \pm 0.3 \text{hr}$, CL は $41.5 \pm 9.3 \text{ l/hr}$ であり, 投与後 24 時間の尿中排泄率は $58.1 \pm 5.6\%$ と同様の成績であった。なお, V_{ss} は白人の平均 178 l に対し日本人では $111.8 \pm 21.8 \text{ l}$ と若干の違いが見られたものの, いずれもヒトの総体液量約 42 l (体重 70kg) を大きく上回るものであった。従って, 本剤投与後の CPFX の薬物動態には人種間に差は認められなかった(参へ-2)。

結論

健康成人男子における CPFX 注静脈内投与後, 血漿中 CPFX 濃度推移には 1 回投与量 50mg~300mg の範囲で直線性が認められ, 反復投与による蓄積性もないことが示された。また, 血漿中には代謝物として M 1, M 2 及び M 3 が検出されたが, これら代謝物の CPFX に対する存在比 (AUC より算出) はそれぞれ 1.8%, 4.8% 及び 7.3% と低かった。

唾液中 CPFX 濃度は最高血漿中 CPFX 濃度の約 70% 程度まで達し, CPFX の組織移行性は良好であることが示唆された。

投与開始後 24 時間における本剤投与後の CPFX 尿中排泄率は 58.1% であった。尿中にも代謝物 M 1, M 2 及び M 3 が検出され, CPFX と合わせた総尿中排泄率は 66.3% であり, 本剤の主たる排泄経路は尿中であると考えられた。

また, 本剤点滴静注時には経口投与時と比較して高い血中濃度が得られた。健康成人男子に対する本剤 200mg 90 分点滴静注時において 200mg 経口投与時と比較して C_{max} は 1.5 倍, AUC は 1.2 倍であった。国外データでは, 腹部術後患者及び高齢者における本剤点滴静注時の AUC は, 経口投与時の 1.3~1.8 倍であった。さらに, CPFX の薬物動態には人種間で差は認められなかった。

(2) 各種感染症患者における検討

後期第 II 相臨床試験 (新たに開始した臨床試験), 第 III 相一般臨床試験 (内科系及び外科系) において, 405~410 頁, 457~462 頁及び 473~477 頁に記載した方法により薬物動態学的検討を併せて行ったのでその成績を中心として以下に述べる。

1) 高齢者における検討

高齢の各種感染症患者（69～76歳）6例における血漿中CPFX濃度推移から算出した薬物動態学的パラメータを表へ-35に示した。本剤1回300mg 1時間点滴静注時（n=4）の C_{max} は3.13～5.71 $\mu\text{g/ml}$ 、AUCは10.08～15.37 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、 $t_{1/2\beta}$ は2.7～3.6hr、 V_{ss} は75.4～108.8 l及びCLは19.5～29.8 l/hrであった。高齢者においては、少数例での検討ではあるが、若年健康成人男子6例の成績（表へ-26）と比較して、AUCの増加及びCLの低下が認められたほか、 C_{max} の上昇、 V_{ss} の低下も示唆された。同様の傾向は投与量及び注入時間の違いにかかわらず認められた。

表へ-35 高齢者における CPFX 注点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

投与量	200mg	300mg 1時間点滴				300mg
	1時間点滴					2時間点滴
年齢（歳）	71	70	71	75	76	69
α (/hr)	2.53	6.20	2.31	0.98	1.47*	2.39
β (/hr)	0.27	0.26	0.20	0.19	0.20	0.17
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	0.27	0.11	0.30	0.71	0.47	0.29
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.6	2.7	3.5	3.6	3.5	4.0
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	3.51	3.53	5.71	3.13	5.16	4.82
Vc (l)	24.9	24.8	24.3	73.5	36.6	19.2
V_{ss} (l)	69.0	97.2	77.6	108.8	75.4	64.7
CL (l/hr)	28.8	29.8	22.6	24.4	19.5	15.2
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	6.95	10.08	13.29	12.31	15.37	19.75
体表面積あたりの AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml/m}^2$)	-	6.99	7.72	7.65	9.82	-

2-コンパートメントモデルによる解析結果

* 投与7日目（1日2回投与）

なお、CPFX注300mg点滴静注時の体表面積*あたりのAUCは、高齢者4例で6.99～9.82 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml/m}^2$ 、平均7.98 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml/m}^2$ であり、健康成人男子6例では、3.04～5.37 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml/m}^2$ 平均4.49 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml/m}^2$ であった。体表面積換算前のAUCも同様に、高齢者(平均12.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、n=4)の方が健康成人男子(平均7.49 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、n=6)より1.7倍高く、体表面積換算後の1.8倍と同程度であることが示された。従って、高齢者でのデータで示されたAUCの増加ならびにCLの低下などには、体表面積以外の要因が考えられた。

* 小児の薬用量を体表面積から算定する際に用いられている式：体表面積=(4×体重(kg)+7)/(体重(kg)+90)により算出した。

表へー36 若年健康成人男子における CRFX 注 300mg 1 時間単回点滴静注した際の
体表面積あたりの AUC

被験者	体表面積あたりの AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}/\text{m}^2$)
1	4.27
2	5.37
3	4.44
4	5.10
5	3.04
6	5.17
平均	4.49

国外において高齢者における CPFX 注の薬物動態を若年者のそれと比較検討した報告¹⁾では、
高齢の健康人 12 例〔男性 6 例（平均年齢：67.7 歳），女性 6 例（平均年齢：68.8 歳）〕及び若
年健康成人男子 12 例〔男性 6 例（平均年齢：24.7 歳），女性 6 例（平均年齢：26.8 歳）〕を対
象として CPFX 注 400mg を投与 1 及び 5 日目に朝 1 回投与し、投与 2～4 日目には 1 回 400mg、
1 日 3 回 8 時間間隔で反復投与した。その時の薬物動態学的パラメータを表へー37 に示す。

表へー37 若年及び高齢健康志願者における CPFX 注 400mg 1 日 3 回 8 時間間隔した際の
薬物動態学的パラメータ

	C_{max} (ng/l)	$C_{\text{max, norm}}$ (ng/l) /(ng/kg)	AUC_{0-8} (ng·h/l)	AUC_{norm} (ng·h/l) /(ng/kg)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (l)	CL (l/h)	CL_r (l/h)	CL_{nr} (l/h)
若年者									
Day 1	4.84 (16)	0.83 (18)	10.4 (17)	2.16 (13)	3.98 (14)	142 (18)	31.5 (17)	14.1 (21)	15.9 (51)
Day 5	5.85 (18)	1.00 (12)	14.6 (18)	2.48 (12)	4.70 (13)	125 (25)	27.4 (18)	13.4 (17)	13.8 (28)
高齢者									
Day 1	5.63 (21)	1.09 (20)	12.7 (23)	3.13 (16)	4.78 (17)	129 (28)	24.8 (21)	9.78 (40)	14.5 (24)
Day 5	6.83 (17)	1.32 (15)	19.0 (21)	3.69 (18)	5.10 (12)	110 (23)	21.0 (21)	9.11 (30)	11.5 (32)

Mean (CV%), n=12 each

定常状態(投与 5 日目)において、腎以外のクリアランス(CL_{nr})を除く薬物動態学的パラメータ
について、高齢者と若年者の間で有意な変動が認められた。すなわち、AUC 及び C_{max} の上昇、CL、
 CL_r 及び V_{ss} の低下、 $t_{1/2}$ の延長が認められた。なお、体重あたりの投与量で標準化した AUC 及び
 C_{max} にも差が認められており、投与量は同じであったことから体重以外の変動要因の存在が示唆
された。変動の程度を AUC でみると高齢者で平均 30% の上昇であり、年齢による用量調整の必要
はないと結論された。しかし、高齢者では、腎クリアランスの低下が著しく、さらに試験開始前
に測定したクレアチニン・クリアランス値をみると若年男性 132.3 及び女性 95.8 ml/min と比較し
て、高齢者では男性 93.6 及び女性 69 ml/min と腎機能が低下していた。一般にクレアチニン・ク
リアランスは、80 歳台では、20 歳台の 50% に低下するともいわれている。血漿中 CPFX 濃度は腎
機能障害の程度に伴って変動することから、高齢者で認められた CPFX 注の薬物動態の変動の主

1) Shah A. et. al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 39: 1003 - 1006, 1995

な理由として腎機能低下が考えられた。

高齢者に対して本剤を使用する場合、その用法・用量を年齢、体重及び体表面積などから一律に設定することは難しく、腎機能低下が疑われるような症例に使用するに際しては、クレアチニン・クリアランス値に基づいた用法・用量の調整が望まれる。従って、使用上の注意には高齢者への投与に際して、「本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、必要に応じて低用量(200mg)から投与を開始するあるいは投与間隔をあける(クレアチニンクリアランス値が31~60 mL/minの患者に対しては12~24時間ごと、30 mL/min以下の患者に対しては24~48時間ごと)など患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]」と記載した。

2) 腎障害者における検討

腎障害を有する各種感染症患者3例の血漿中CPFX濃度推移から算出した薬物動態学的パラメータを表へ-38に示した。

投与量にかかわらず、腎障害者において健康成人男子(表へ-27)と比較して著明なAUC及び C_{max} の増加、 V_{ss} 及びCLの低下ならびに $t_{1/2\beta}$ の延長が認められた。また、うち1例(1回200mg 1日2回1時間点滴静注)においては、CPFXの尿中排泄について検討したところ、投与期間中における24時間尿中排泄率は8.19~11.74%であり、健康成人男子と比較して著明な低下が認められた。

表へ-38 腎障害者におけるCPFX注点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

投与量	200mg 1時間点滴×2/日	300mg 1時間点滴×2/日	300mg 1時間点滴×2/日
CLcr (ml/min)	15.3	19.68	68.9
α (/hr)	0.70	3.32	1.47
β (/hr)	0.05	0.09	0.20
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	1.00	0.21	0.47
$t_{1/2\beta}$ (hr)	14.0	8.0	3.5
C_{max} (μ g/ml)	4.20	14.13	5.16
Vc (l)	37.9	7.8	36.6
V_{ss} (l)	95.3	47.9	75.4
CL (l/hr)	5.4	5.0	19.5
AUC (μ g·hr/ml)	36.80	60.49	15.37

2-コハ°トメトテ°ルによる解析結果

CPFXは腎排泄型の薬物であり、海外臨床試験においても腎障害者では、本剤投与後血中濃度の増加が報告されている。参考として、米国においては、腎障害の程度の異なる42例、すなわち、group 1 (n=10): CLcr (クレアチニン・クリアランス) >90ml/min, group 2 (n=11): 61≤CLcr≤90 ml/min, group 3 (n=11): 31≤CLcr≤60ml/min, group 4 (n=10): CLcr≤30ml/minを対象として本剤をgroup 1及びgroup 2に400mgを8時間間隔で、group 3には400mgを12時間間隔で、group 4には300mgを12時間間隔で1時間点滴静注により反復投与し、投与1日目と5日目に単回投与により薬物動態の検討を行っている。その際のCPFXの薬物動態学的パラメータを表へ-39に示す。

表へー39 腎障害者における CFX 注点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

group CLcr		group 1 CLcr>90 ^a	group 2 61≤CLcr≤90 ^a	group 3 31≤CLcr≤60 ^a	group 4 CLcr≤30 ^a
投与量・投与間隔		400mg8時間毎	400mg8時間毎	400mg12時間毎	300mg12時間毎
Cmax (mg/l)	1日目	3.80 (14)	4.59 (20) ^b	5.35 (28) ^b	4.28 (21) ^b
AUC (mg·hr/l)	1日目	10.2 (19)	15.4 (22) ^b	21.5 (26) ^b	30.1 (28) ^b
AUC ₀₋₂₄ ^c (mg·hr/l)	5日目	32.5 (18)	50.4 (22) ^b	48.3 (24) ^b	66.3 (29) ^b
t _{1/2} (hr)	1日目	4.59 (16)	5.23 (32)	5.72 (13) ^b	8.33 (30) ^b
CL (l/h/kg)	1日目	0.45 (20)	0.33 (19) ^b	0.23 (20) ^b	0.13 (26) ^b
CLr (l/h/kg)	1日目	0.234 (12)	0.138 (80)	0.087 (47) ^b	0.018 (86) ^b

a: 単位 ml/min/1.73m²

Geometric mean (CV%)

b: p<0.05 (vs. group 1)

c: AUC_{0-τ,ss} × 投与回数/日

CLr: 腎クリアランス

表へー40 腎障害者 (CLcr≤30ml/min/1.73m²) におけるシミュレーションした薬物動態学的パラメータ

1回用量 投与間隔	1日目		5日目		
	Cmax	AUC _{0-τ}	Cmax	AUC _{0-τ}	AUC ₀₋₂₄ ^a
200mg 12時間	3.06	12.54	4.17	22.49	44.97
400mg 24時間	6.12	35.68	6.83	45.11	45.11
300mg 24時間	4.60	26.70	5.13	33.69	33.69
300mg 12時間	4.60	18.82	6.26	33.75	67.49

a: AUC_{0-τ,ss} × 投与回数/日

血漿中 CFX 濃度 (C_{max}, AUC) は CLcr の低下に伴って上昇した。血漿中濃度推移 (AUC₀₋₂₄) からみて、61≤CLcr≤90ml/min の腎障害者の場合には腎障害のない group 1 と同様の用法・用量である本剤 400mg の 8 時間間隔で、31≤CLcr≤60ml/min の腎障害者では 400mg の 12 時間 (1.5 倍) 間隔での投与が適切であると考えられた。それ以下 CLcr≤30ml/min の腎障害患者では、シミュレーションの結果 (表へー40) より、400mg 24 時間間隔 (3 倍) 投与で、それぞれ腎機能正常者もしくは 61≤CLcr≤90ml/min の腎障害者に 8 時間間隔で点滴静注した時と同様の血漿中 CFX 濃度が得られるものと考えられた (参へー3)。

以上のことから添付文書中、薬物動態の項に腎機能障害患者における検討成績を記載した。さらに、当該資料の結果に基づいて設定した用法・用量の目安も参考として記載した。また、クレアチニン・クリアランス値は実際臨床で測定することが難しいことから、併せて、血清クレアチニンからクレアチニン・クリアランス値を求める計算式を併記することとした。

すなわち、添付文書の薬物動態の項には「腎機能障害患者での薬物動態：[参考：外国人]クレアチニン・クリアランス値 (CLcr) により腎機能正常例 (CLcr>90) (10 例)、軽度障害者 (61≤CLcr≤90) (11 例)、中等度障害者 (31≤CLcr≤60) (11 例) 及び重度障害者 (CLcr≤30) (10 例) の 4 群に分け、1 回 400mg (重度障害者に対しては 300mg) を 8~12 時間毎に本剤を点滴静注にて反復投与したところ、腎機能低下に伴い血中濃度の上昇、半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められている。

腎機能障害患者に対する投与間隔の調整（参考）（通常用量を1回300mg1日2回とした場合）：1回投与量300mgで、 $CL_{cr} \geq 61$ は12時間間隔ごと、 $31 \leq CL_{cr} \leq 60$ は12～24時間間隔ごと、 $CL_{cr} \leq 30$ は24～48時間間隔ごと。ただし、クレアチニン・クリアランス値(ml/min) = [体重(kg) × (140 - 年齢) / 72 × 血清クレアチニン値(mg/dl)]，女性の場合はこれに0.85を乗ずること。』と記載した。

なお、血液透析を受けている慢性腎障害患者7例を対象として、本剤400mgをクロスオーバー法により、血液透析終了直後及び血液透析開始2時間前にそれぞれ単回点滴静注(1時間)した際の薬物動態学的パラメータを表へ-41に示す。パラメータに両投与間で大きな差は認められなかった。CPFZ注を血液透析直後に投与した時の AUC_{0-48} は $39.4 \mu g \cdot hr/mL$ 、血液透析2時間前に投与した時には $34.6 \mu g \cdot hr/mL$ であり両者を比較すると血液透析により除去されたCPFZは10%程度と考えられ、補充投与の必要性はないものと考えられた。

表へ-41 血液透析患者における CPFZ 注 400mg を 1 時間点滴静注にて血液透析前後に単回投与した際の薬物動態学的パラメータ

パラメータ	血液透析後	血液透析 2 時間前
C_{max} ($\mu g/ml$)	7.01 (44)	5.71 (45)
AUC_{0-48} ($\mu g \cdot hr/ml$)	39.4 (41)	34.6 (45)
AUC ($\mu g \cdot hr/ml$)	44.7 (56)	38.4 (55)
AUC_{0-12} ($kg \cdot hr/l$)	8.84 (50)	7.65 (45)
$t_{1/2}$ (hr)	12.5 (68)	11.4 (62)
V_{ss} (l)	129.2 (22)	160.4 (27)
CL (l/hr)	8.95 (56)	10.4 (55)
CL_r (l/hr)	0.10 (169)	0.11 (158)
CL_d (l/hr)	1.18 (85)	2.44 (37)

CL_d (dialysate clearance)：血液透析によるクリアランス
幾何平均(CV%)，n=7

腎機能障害患者・血液透析患者に対して本剤を使用する場合にも、他の腎障害者あるいは高齢者と同様にクレアチニン・クリアランス値に基づいた用法・用量の調節が望まれる。従って、「使用上の注意」にて腎機能障害患者・血液透析患者への投与に対する留意点を以下のように記載した。

「使用上の注意 9. その他の注意 (1) 腎機能障害患者・血液透析患者 1) 本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能障害患者では必要に応じて低用量(200mg)から投与を開始するあるいは投与間隔をあける(クレアチニンクリアランス値が31～60 ml/min の患者に対しては12～24時間ごと、30 ml/min 以下の患者に対しては24～48時間ごと)など患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照] 2) 血液透析中に除去されるシプロフロキサシンは10%程度と大きな影響は受けない。血液透析中の患者への投与に際しては、必要に応じて低用量(200mg)から投与を開始するあるいは投与間隔をあける(24～48時間ごと)など患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照] [「薬物動態」の項参照]

3) 体液中あるいは組織移行性に関する検討

① 喀痰中濃度

呼吸器感染症患者 8 例において本剤投与後の喀痰中 CPFX 濃度を測定した。その際の最高喀痰中濃度を表へ-42 に示す。

本剤投与後、CPFX の喀痰への移行が認められ、300mg 1 時間点滴静注時の最高喀痰中濃度は 1.00~2.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、対最高血中濃度比は 0.17~0.92 であった。

表へ-42 呼吸器感染症患者における CPFX 注点滴静注した際の喀痰中及び血中 CPFX 濃度

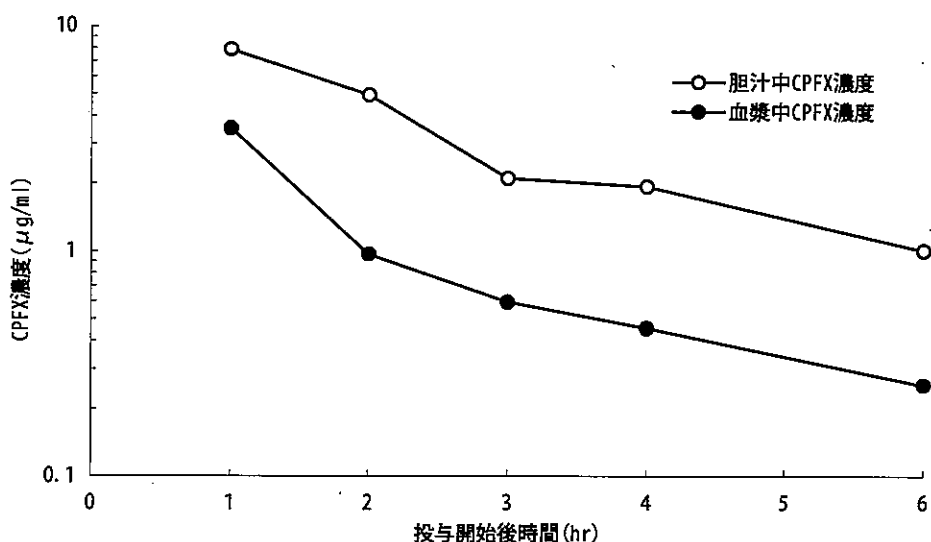
投与量	200mg 1 時間点滴	300mg 1 時間点滴						300mg 2 時間点滴
最高喀痰中濃度($\mu\text{g/ml}$)	1.03	2.25	1.00	1.60	1.23	2.21	1.06	2.17
最高血中濃度($\mu\text{g/ml}$)	2.07	2.45	2.22	4.69	4.68	5.71	6.09	4.82
喀痰中/血中濃度比	0.50	0.92	0.45	0.34	0.26	0.39	0.17	0.45

また、慢性気道感染症患者 4 例を対象とした CPFX 錠 200mg 経口投与時の最高喀痰中 CPFX 濃度は 0.26 及び 0.69 $\mu\text{g/ml}$ 、400mg 経口投与時では 0.53 及び 0.98 $\mu\text{g/ml}$ であり、対血中濃度比は 0.29~0.78 であった。経口投与時と比較して CPFX の喀痰中への移行は投与経路に関係なく良好であり、本剤点滴静注時には比較的高い喀痰中濃度が得られた(参へ-4)。

② 胆汁中濃度

胆管炎患者 1 例 (71 歳男性) において本剤 200mg 1 時間点滴静注時の胆汁中 CPFX 濃度と血漿中 CPFX 濃度推移を図へ-26 に示す。

本剤投与開始 1 時間後に、胆汁中 CPFX 濃度は 7.90 $\mu\text{g/ml}$ (血漿中濃度 3.51 $\mu\text{g/ml}$) に達しており、いずれの測定時点においても血漿中 CPFX 濃度より高く推移した。



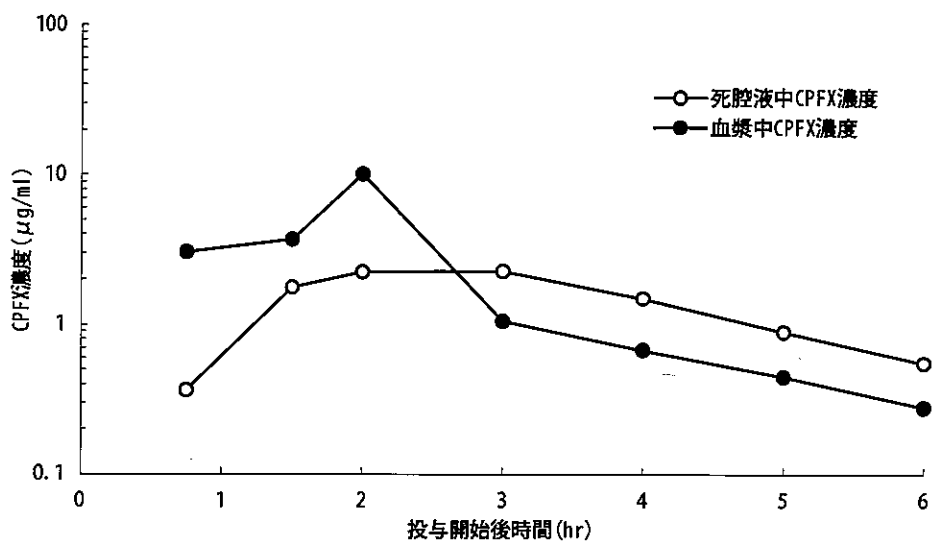
図へ-26 胆管炎患者における CPFX 注 200mg 1 時間点滴静注した際の胆汁中及び血漿中 CPFX 濃度推移

国外においては、総胆管カテーテル留置患者6例に本剤200mgを30分点滴静注したところ、最高血清中濃度が平均 $2.83 \pm 0.76 \mu\text{g/ml}$ であったのに対して最高胆汁中濃度は点滴静注後1.5時間以内に $10.69 \pm 5.30 \mu\text{g/ml}$ に達し、以後、12時間後まで全例で $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の胆汁中CPF_X濃度が維持されたと報告されており、点滴時間の違いはあるものの、同様の成績が得られている(参へ-5)。

③ 死腔液中濃度

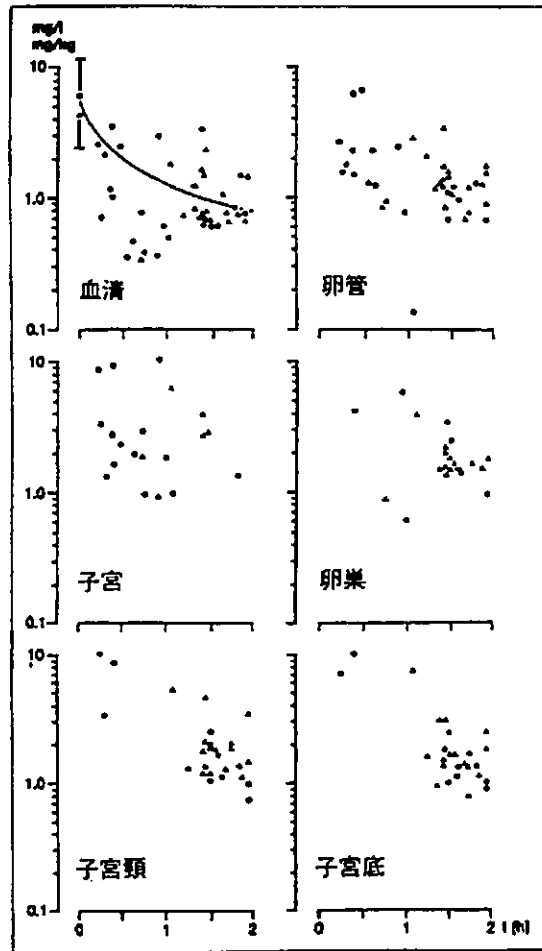
子宮旁結合織炎患者(32歳女性)1例において、本剤300mg 90分点滴静注した際のCPF_Xの血漿中濃度と死腔液中濃度の推移を図へ-27に示す。

死腔液中CPF_X濃度は投与開始2.5時間後(投与終了1時間後)にピークの $2.27 \mu\text{g/ml}$ に達した。血漿中CPF_X濃度と比較してピークまでの到達時間は延長したものの、本剤投与後のCPF_Xの死腔液への移行は良好であった。



図へ-27 子宮旁結合織炎患者におけるCPF_X注300mg 90分点滴静注した際の死腔液中及び血漿中CPF_X濃度推移

なお、本剤投与後の各種女性性器組織(子宮、子宮頸、卵管、卵巣、子宮底)へのCPF_Xの移行については国外臨床試験で検討されており、CPF_X注300mgを単回点滴静注(図中●)及びCPF_X錠500mgを12時間毎に6回経口投与後CPF_X注300mgを単回点滴静注(図中▲)した際の女性性器組織中濃度は血清中濃度と同等のレベルを示した(図へ-28)(参へ-6)。



● : CPFX 注 300mg を単回点滴静注

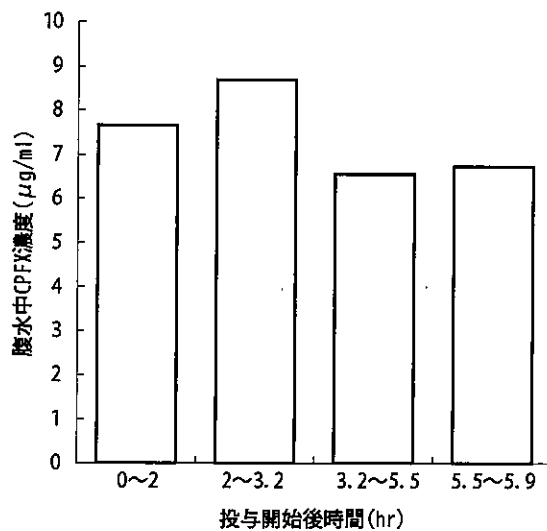
▲ : CPFX 錠 500mg を 12 時間毎に 6 回経口投与後, CPFX 注 300mg を単回点滴静注

図へ-28 女性性器組織中 CPFX 濃度

④ 腹水中濃度

術後腹腔内感染による腹膜炎患者（72歳女性）1例において、本剤300mg 1時間点滴静注した際の腹水中CPFX濃度を図へ-29に示す。

投与開始5.9時間後までの腹水中CPFX濃度は6.55~8.69 $\mu\text{g/ml}$ であり、投与開始2~3.2時間に採取した腹水中濃度が最も高かった。



図へ-29 腹膜炎患者におけるCPFX注300mg 1時間点滴静注にて反復投与した際の腹水中CPFX濃度

⑤ 組織移行性

CPFXの組織移行性についてはヒトにおいても多くの報告がある。血中濃度に対する体液中あるいは病変部位の各組織中濃度の割合を表へ-43にまとめた。

表へ-43 CPFXの体液中あるいは組織移行性

部位	対血清中濃度比 (%)	採取時間* (hr)
脳脊髄液, 非炎症	5 - 10	AUC
脳脊髄液, 炎症	30 - 50	AUC
硝子体	10 - 20	1-3
水様液	100 - 150	AUC
鼻分泌液	75 - 100	AUC
喀痰	60 - 150	AUC
副鼻腔粘膜	160	AUC
気道支分泌液	100 - 150	AUC
涙	20 - 50	AUC
胸膜滲出液	100 - 150	AUC
脾液	10 - 40	AUC
肺	200 - 1000	AUC
皮膚	50 - 100	AUC
筋	200 - 400	AUC
脂肪	50 - 100	AUC
扁桃	90 - 300	AUC
骨	50 - 200	AUC
リンパ, 末梢	70	AUC
リンパ節	60 - 120	AUC
水疱, 吸引	60 - 85	AUC
水疱, カンタリジン	120	AUC
前立腺	300 - 1000	AUC
前立腺液	200 - 1000	12
精液	110 - 120	12
卵管	80 - 400	AUC
子宮	100 - 500	AUC
卵巢	50 - 250	AUC
子宮内膜	300 - 500	AUC
子宮筋層	250	AUC
膣	100 - 180	AUC
子宮頸	50 - 400	1-2
腎	1000 - 5000	AUC
胆のう壁	100 - 500	AUC
胆汁	100 - 1000	AUC
腹膜	100	AUC
腹水	80	AUC
腹膜滲出液	50 - 100	AUC

* 測定時間帯または濃度-時間曲線下面積(AUC)

表に示したように、CPFXの組織移行性は良好であり、肺組織、胆のう・胆道系、女性性器組織においては血中濃度と比較して同等もしくはそれ以上の組織内濃度が得られ、さらに腹膜及びその滲出液や腹水、皮膚、脂肪組織中にも同程度のCPFXの移行が認められた(参へ-7)。

本剤感性菌による感染症のなかでもCPFXの体液中あるいは組織移行性の良好な部位における感染症である敗血症、呼吸器感染症、腹膜炎、胆のう胆道感染症、外傷等の二次感染、女性性器においては高い有効性が期待された。特に肺組織中濃度については、国外での検討結果ではあるが、肺手術患者における本剤200mg 30分間点滴静注後の肺組織中CPFX濃度は血清中濃度と比較して3~4倍高かったとの報告(表へ-44)(参へ-8)や、下気道組織(気管支粘膜、肺実質及び胸膜)のCPFX濃度は血清中濃度の3~7倍に達したとの報告もある(参へ-9)。すなわち、CPFXの肺組織全体への移行性が良好なことから、本剤の呼吸器感染症に対する臨床効果は高いことが示唆された。

表へ-44 200mg 点滴静注した際の血清中及び肺組織中CPFX濃度

投与後時間(分)	血清中濃度(μg/ml)	肺組織中濃度(μg/g)
	中央値(範囲)	中央値(範囲)
50	0.99(0.80-1.22)	4.53(3.61-6.14)
90	0.51(0.35-0.66)	3.25(2.11-3.84)
125	0.44(0.30-0.58)	3.62(2.63-4.12)
205	0.70(0.26-1.00)	3.60(3.28-3.92)
240	0.36(0.30-0.75)	3.77(1.43-7.17)

さらに本概要308頁で述べたように、健康成人において経口投与時の薬物動態との比較を行っており、本剤200mg90分点滴静注時の C_{max} は平均 $2.06\mu\text{g/ml}$ 、AUCは平均 $6.60\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり、CPFX錠200mg経口投与時の C_{max} 平均 $1.41\mu\text{g/ml}$ 、AUC平均 $5.42\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と比較して、それぞれ1.5倍及び1.2倍を示した。また、本剤300mg1時間点滴静注時には C_{max} は平均 $3.33\mu\text{g/ml}$ 、AUCは平均 $7.49\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ とCPFX錠の通常1回用量の上限である200mg経口投与時のそれぞれ2.4及び1.4倍を示しており、さらにCPFXの良好な体液中あるいは組織移行性を勘案すると、本剤の点滴静注時にも病変部に高濃度にCPFXが到達することが予測され、CPFX錠と同様、高い臨床効果が期待された。

結論

各種感染症患者における検討の結果、高齢者において本剤投与後、血漿中 CFX 濃度の上昇が認められた。国外で実施された高齢及び若年健康志願者を対象とした薬物動態試験においても同様の変動が報告されている。本剤は主として腎臓から排泄されるが高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニン・クリアランス値に基づいた用法・用量の調整が望まれる。そこで、必要に応じて低用量から投与を開始するあるいは投与間隔をあけるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すべきと考えた。また、腎障害例においては有意な血漿中 CFX 濃度の上昇及び尿中排泄の低下が認められた。さらに国外における腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験においては腎機能低下に伴い血漿中 CFX 濃度の上昇、半減期の延長及び尿中排泄率の低下したとの報告がある。ただし、本剤の薬物動態に及ぼす血液透析の影響は認められていない。従って、本剤を腎機能障害患者に対して使用する際には高齢者への投与と同様にクレアチニン・クリアランス値に基づいた用法・用量の調整が望まれた。

本剤の静脈内投与後、CFX の体液中への移行が確認され、組織移行性は良好であることが示唆された。さらに、病変部においても速やかにかつ高い CFX 濃度が得られることが示された。

(3) 薬物相互作用

CPF_Xの薬物相互作用として以下のような文献報告があるので、使用上の注意にその旨記載した。

- 1) テオフィリンとの併用によりテオフィリン（キサンチン誘導体）の血中濃度を上昇させるとの報告があるので、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど慎重に投与する¹⁾。
- 2) ケトプロフェンとの併用によりまれに痙攣を起こすことがあるので、併用を避けること。また、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により痙攣を起こすおそれがあるので、慎重に投与する²⁾。
- 3) プロベネシドの投与により腎尿細管からの分泌が抑制され、CPF_Xの腎からの排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがある³⁾。
- 4) ワルファリンとの併用によりプロトロンビン時間の延長が認められたとの症例報告^{4),5),6)}があるので、併用時には凝固能の変動に注意する。
- 5) シクロスポリンの代謝を抑制することにより、その腎毒性を発現させるおそれがあるとの報告^{7),8)}があるので、併用する際には患者の全身状態の観察や臨床検査を実施する等の適切なモニタリングを行なう。
- 6) フェニトインとの併用により、フェニトインの血中濃度が低下したとの症例報告があるので、併用時には血中濃度のモニタリングを行い、必要に応じてフェニトインを増量する^{9),10)}。

¹⁾ 二木芳人ほか：基礎と臨床. 20(17)：413-423 (1986)

²⁾ 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 (No.98) (1989)

³⁾ Wingender, W et al.: Chemother. 4(suppl.2): 403-404 (1985)

⁴⁾ Kamada, AK: Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 24: 27-28 (1990)

⁵⁾ Linville, D et al.: Am. J. Med. 90: 765 (1991)

⁶⁾ Renzi, R, Finkbeiner, S: Am. J. Emergency Med. 9(6): 551-552 (1991)

⁷⁾ Avent, CK et al.: Am. J. Med. 85: 452-453 (1988)

⁸⁾ Elston, RA, Taylor, J: J. Antimicrob. Chemother. 21: 679-680 (1988)

⁹⁾ Dillard, ML et al.: Ann. Pharmacother. 26: 263 (1992)

¹⁰⁾ Brouwers PJ et al.: Ann. Pharmacother. 31: 498 (1997)