

## 審議結果報告書

平成 19 年 11 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] グレースビット錠 50mg、同細粒 10%  
[一 般 名] シタフロキサシン水和物  
[申 請 者] 第一製薬株式会社（現、第一三共株式会社）  
[申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日

### [審 議 結 果]

平成 19 年 10 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

# 審査報告書

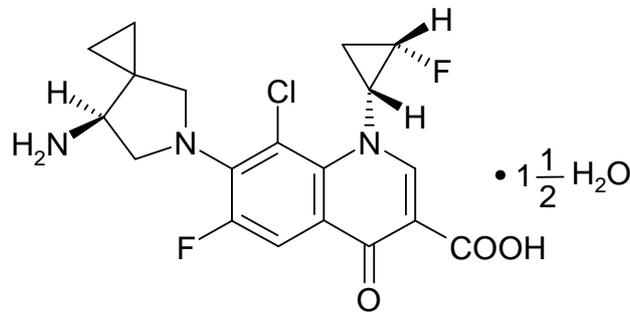
平成 19 年 10 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

## 記

- [販 売 名] ①グレースビット錠 50mg  
②グレースビット細粒 10%
- [一 般 名] シタフロキサシン水和物
- [申 請 者 名] 第一三共株式会社
- [申請年月日] 平成 18 年 9 月 28 日
- [剤型・含量] ①1 錠中にシタフロキサシン水和物 53.3mg (シタフロキサシンとして 50mg) を含有するフィルムコーティング錠  
②1g 中にシタフロキサシン水和物 106.6mg (シタフロキサシンとして 100mg) を含有するコーティング細粒
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式 :  $C_{19}H_{18}ClF_2N_3O_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

分子量 : 436.84

化学名 :

(日本名) (一)-7-[(7*S*)-7-アミノ-5-アザスピロ [2.4]ヘプタン-5-イル]-8-クロロ-6-フルオロ-1- [(1*R*,2*S*)-2-フルオロ-1-シクロプロピル]-1,4-ジヒドロ-4-オキシ-3-キノリンカルボン酸 1.5 水和物

(英名) (一)-7-[(7*S*)-7-Amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-chloro-6-fluoro-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluoro-1-cyclopropyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid sesquihydrate

[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 19 年 10 月 9 日作成

- [販 売 名]      ①グレースビット錠 50mg  
                  ②グレースビット細粒 10%
- [一 般 名]      シタフロキサシン水和物
- [申 請 者 名]    第一三共株式会社
- [申請年月日]    平成 18 年 9 月 28 日
- [審 査 結 果]    ・ 提出された資料より、本剤の有効性・安全性は確認できたと判断する。
- ・ 呼吸器領域及び耳鼻咽喉科領域の緑膿菌感染症に対する本剤の有効性については情報が限られていることから、引き続き情報を収集する必要があると考える。
- ・ 本剤は臨床試験において対照薬として使用された薬剤より、下痢の発現頻度が高いことから、本剤投与によるベネフィットがこれらのリスクを上回ると判断された場合に使用するべきであると考えます。
- ・ 申請された用法・用量において、有効性・安全性が確認されているものの、非臨床試験成績においては、更に優れた用法・用量が示唆されていることから、至適用法・用量について引き続き検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果]    〈適応菌種〉本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）
- 〈適応症〉咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、

急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

[用法・用量]

通常、成人に対してシタフロキサシンとして1回 50mg を1日2回経口投与する。なお、効果不十分と思われる症例には、シタフロキサシンとして1回 100mg を1日2回経口投与することができる。

## 審査報告(1)

平成 19 年 9 月 3 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	① グレースビット錠 50mg ② グレースビット細粒 10%
[一 般 名]	シタフロキサシン水和物
[申 請 者]	第一製薬株式会社（現、第一三共株式会社）
[申請年月日]	平成 18 年 9 月 28 日
[剤型・含量]	① 1 錠中にシタフロキサシン水和物 53.3mg（シタフロキサシンとして 50mg）を含有するフィルムコーティング錠 ② 1g 中にシタフロキサシン水和物 106.6mg（シタフロキサシンとして 100mg）を含有するコーティング細粒
[申請時効能・効果]	〈適応菌種〉本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラリス、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、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ） 〈適応症〉咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
[申請時用法・用量]	通常、成人に対してシタフロキサシンとして 1 回 50mg（錠：1 錠または細粒：0.5g）を 1 日 2 回経口投与する。なお、感染症に影響する慢性の基礎疾患を有し、短期間に再発を繰り返す場合、あるいは他の抗菌薬無効例などにおいてはシタフロキサシンとして 1 回 100mg（錠：2 錠または細粒：1.0g）を 1 日 2 回経口投与する。



ぜる。反応終了後、■を加え減圧濃縮する。濃縮後、■を加えかき混ぜる。■をろ去し、■で洗浄する。ろ液を■及び■の混合液に加え、更に塩酸を加えてpH■に調整する。析出晶をろ取し、メタノール及び水で洗浄して、■を得る。

第3工程：■をエタノール、水及び■の混合液に加えて溶解する。溶解液をフィルターろ過し、エタノール、水及び■の混合液で洗浄する。ろ液及び洗液を合わせ減圧濃縮する。濃縮後、析出晶をろ取し、水で洗浄する。結晶を乾燥し、シタフロキサシン水和物を得る。

第4工程：シタフロキサシン水和物をポリエチレン袋に入れ、プラスチック製ドラムに詰める。

物理的・化学的性質として、性状、結晶性、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、pH、解離定数、分配係数、結晶多形、及び旋光度について検討がなされている。STFXは淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、5%リン酸にやや溶けにくく、0.1mol/L塩酸、アセトニトリル、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。また、中性ではほとんど溶けず、酸性及び塩基性では高い溶解度を示す。■°C/■%RHから■°C/■%RHの範囲で、わずかに吸湿性を示し、水分として■水和物相当から■水和物相当までの値を取るが、■日間、結晶形に変化はない。融点は217～223°Cであり、約130°C、約220°Cに吸熱ピーク、約150°Cに発熱ピークが観測され、飽和水溶液のpHは7.0、 $pK_{a1}$  : 5.7 (カルボキシル基)、 $pK_{a2}$  : 9.2 (アミノ基)、分配係数 $P^0=0.244$  (25°C、水-オクタノール)である。無水物多形として2種(シタフロキサシン無水物■晶、シタフロキサシン無水物■晶)、擬似多形として2種(シタフロキサシン■水和物、シタフロキサシン■水和物)が存在するが、本品の結晶形は■°Cでは湿度の影響を受けず、 $1\frac{1}{2}$ 水和物から変化は認められない。旋光度は-277°(10mg/mL、無水物換算、0.1mol/L塩酸)である。

規格及び試験方法として、含量、性状(外観、溶解性、光安定性、融点)、確認試験(IR)、旋光度、純度試験(重金属、類縁物質(液体クロマトグラフィー)、残留溶媒(ガスクロマトグラフィー)、水分、強熱残分、及び定量法(液体クロマトグラフィー)が設定されている。

安定性については、下記の試験が実施された。

- ・ 長期保存試験 (25°C/60%RH/ポリエチレン袋二重+プラスチック製ドラム/60 カ月)
- ・ 加速試験 (40°C/75%RH/ポリエチレン袋二重+プラスチック製ドラム/6 カ月)
- ・ 苛酷試験① (■°C/褐色ガラス瓶+密栓/■ カ月)
- ・ 苛酷試験② (■°C/■%RH/シャーレ開放/■ カ月)
- ・ 苛酷試験③ (■°C/■%RH/シャーレ開放/■ カ月)
- ・ 苛酷試験④ (D65 ランプ/シャーレ開放/120 万lux・hr、200W・h/m<sup>2</sup>以上)

苛酷試験④の結果、類縁物質の増加(相対保持時間約 ■■■ の立体異性体以外の合計が試験開始時に比べ ■■■%) が認められた。

その他、いずれの試験においても経時的変化は認められず安定であった。

以上より、STFX を遮光気密容器で室温保存するとき、リテスト期間は5年とされた。

## (2) 製剤

製剤の開発にあたっては、原薬の光安定性の確保と服用性を考慮してフィルムコーティングを施した錠剤を選択するとともに、患者個々に応じた投与量の調節と錠剤が服用困難な患者に対する使用性を考慮して細粒が選択されている。

### 1) 錠剤

第 I 相臨床試験では ■、■、■、■mg 錠を用い、第 II 相臨床試験以降では 50mg 錠が用いられている。第 III 相臨床試験では安定性を考慮し、賦形剤が ■■■ から D-マンニトールに変更されている (II 4. (i) (3) 旧錠剤と新錠剤に関する試験の項、参照)。

製造工程は以下の通りである。

- 第 1 工程：粉碎工程
- 第 2 工程：混合・造粒・乾燥工程
- 第 3 工程：整粒工程
- 第 4 工程：混合工程
- 第 5 工程：打錠工程
- 第 6 工程：コーティング・乾燥・艶出し工程
- 第 7 工程：印刷工程
- 第 8 工程：包装工程

第 1 工程で粒度、第 2 工程で水分量、第 4 工程で粒度、第 5 工程で平均質量・■■■  
■■■・崩壊試験、第 6 工程で水分量、第 8 工程で PTP 包装品に対し ■■■ 試験、プラス

チックボトル包装品に対しキャップ開栓 測定が工程管理として設定されている。

規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィーによる保持時間、紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

安定性については、下記の試験が実施された。

【PTP 包装：片面ポリプロピレン/片面アルミニウムの PTP 包装、プラスチックボトル包装：高密度ポリエチレンプラスチックボトル+ポリプロピレンキャップ】

- ・ 長期保存試験（25°C/60%RH/PTP 及びプラスチックボトル/36 カ月）
- ・ 加速試験（40°C/75%RH/PTP 及びプラスチックボトル/6 カ月）
- ・ 苛酷試験①（°C/シャーレ開放/カ月）
- ・ 苛酷試験②（°C/%RH/シャーレ開放/カ月）
- ・ 苛酷試験③（°C/%RH/シャーレ開放/カ月）
- ・ 苛酷試験④（D65 ランプ/シャーレ開放/120 万lux・hr、200W・h/m<sup>2</sup>以上）

苛酷試験①の結果、溶出率の低下（試験開始時に比べ%）、含量の低下（試験開始時に比べ%）、類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ%）が認められた。苛酷試験②の結果、性状の変化（白色から白色）、溶出率の低下（試験開始時に比べ%）、吸湿増量の上昇（%）とそれに伴う硬度の低下（kgf→kgf）が認められた。苛酷試験③の結果、溶出率の低下（試験開始時に比べ%）、吸湿増量の上昇（%）とそれに伴う硬度の低下（kgf→kgf）が認められた。苛酷試験④の結果、溶出率の低下（試験開始時に比べ%）、吸湿増量（%）とそれに伴う硬度の低下（kgf→kgf）が認められた。

加速試験の結果、6 カ月時点で、PTP 包装では溶出率の低下（試験開始時に比べ最大%）、吸湿増量の上昇（最大%）とそれに伴う硬度の低下（試験開始時に比べ最大kgf）が認められた。プラスチックボトル（100 錠）包装では溶出率の低下（試験開始時に比べ最大%）、吸湿増量の上昇（最大%）とそれに伴う硬度の低下（試験開始時に比べ最大kgf）、類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ最大%）が認められた。プラスチックボトル（1000 錠）包装では溶出率の低下（試験開始時に比べ最大%）、吸湿増量の上昇（最大%）とそれに伴う硬度の低下（試験開始時に比べ最大kgf）、類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ最大%）が認められた。

長期保存試験の結果、36 カ月時点で、PTP 包装では溶出率の低下（試験開始時に比べ最大%）、吸湿増量の上昇（最大%）とそれに伴う硬度の低下（試験開始

時に比べ最大 ■kgf) が認められた。プラスチックボトル (100錠) 包装では溶出率の低下 (試験開始時に比べ最大 ■%)、吸湿増量の上昇 (最大 ■%) とそれに伴う硬度の低下 (試験開始時に比べ最大 ■kgf)、類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ最大 ■%) が認められた。プラスチックボトル (1000錠) 包装では溶出率の低下 (試験開始時に比べ最大 ■%)、吸湿増量の上昇 (最大 ■%) とそれに伴う硬度の低下 (試験開始時に比べ最大 ■kgf)、類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ最大 ■%) が認められた。

以上より、製剤を PTP 包装 (片面ポリプロピレン、片面アルミニウム) 及びプラスチックボトル包装で室温保存するとき、有効期間は3年とされた。

## 2) 散剤

散剤は ■法による ■及びコーティングにて製造される。

開発当初は ■乾燥機を用いた ■による細粒を得ていたが、錠剤との生物学的同等性を確保できなかったことから、造粒後に、 ■乾燥機を用いて腸溶性基剤であるメタクリル酸コポリマー-LD を ■コーティング工程を追加し、 ■溶出速度を ■することで、錠剤との生物学的同等性を確保している (II 4.(i)

(4) 新錠剤と新細粒剤に関する試験の項、参照)。なお、原薬の光安定性を保証するために、 ■を用いて着色した細粒としている。

製造工程は以下の通りである。

- 第1工程：粉碎工程
- 第2工程：混合・造粒・乾燥工程
- 第3工程：整粒工程
- 第4工程：コーティング・乾燥工程
- 第5工程：整粒工程
- 第6工程：混合工程
- 第7工程：包装工程

第1工程で粒度、第2工程で水分量、第3工程で粒度、第4工程で水分量、第7工程で分包品に対し ■試験と充てん質量、プラスチックボトル包装品に対しキャップ開栓 ■測定が工程管理として設定されている。

規格及び試験方法として、含量、性状 (外観、味)、確認試験 (液体クロマトグラフィーによる保持時間、紫外吸収スペクトル)、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性、粒度、及び定量法 (液体クロマトグラフィー) が設定されている。

安定性については、下記の試験が実施された。

【分包: ポリエチレンテレフタレート/低密度ポリエチレン ( ) 剤含有)、  
プラスチックボトル包装: 環状オレフィンコポリマープラスチックボトル+ポリプロ  
ピレンキャップ】

- ・ 長期保存試験 (25°C/60%RH/分包及びプラスチックボトル/36 カ月)
- ・ 加速試験 (40°C/75%RH/分包及びプラスチックボトル/6 カ月)
- ・ 苛酷試験① ( °C/シャール開放/ カ月)
- ・ 苛酷試験② ( °C/%RH/シャール開放/ カ月)
- ・ 苛酷試験③ ( °C/%RH/シャール開放/ カ月)
- ・ 苛酷試験④ (D65 ランプ/シャール開放/120 万lux・hr、200W・h/m<sup>2</sup>以上)
- ・ 苛酷試験⑤ (D65 ランプ/分包/120 万lux・hr、200W・h/m<sup>2</sup>以上)

苛酷試験①の結果、溶出率の低下 (試験開始時に比べ %)、乾燥減量の低下 (試験開始時に比べ %)、類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ %) が認められた。苛酷試験②の結果、溶出率の低下 (試験開始時に比べ %)、含量の低下 (試験開始時に比べ %)、乾燥減量の増加 (%) が認められた。苛酷試験③の結果、経時的な変化は認められなかった。苛酷試験④の結果、溶出率の低下 (試験開始時に比べ %)、含量の低下 (試験開始時に比べ %)、乾燥減量の低下 (試験開始時に比べ %)、類縁物質総量の増加 (試験開始時に比べ条件 I で %、条件 III で %) が認められた。苛酷試験⑤の結果、乾燥減量の低下 (試験開始時に比べ %) が認められた。

加速試験の結果、6 カ月時点で、分包では溶出率の低下 (試験開始時に比べ最大 %)、含量の低下 (試験開始時に比べ最大 %)、乾燥減量の増加 (試験開始時に比べ最大 %) が認められた。プラスチックボトル (30g) 包装では経時的な変化は認められなかった。

長期保存試験の結果、36 カ月時点で、分包品では溶出率の低下 (試験開始時に比べ最大 %)、含量の低下 (試験開始時に比べ最大 %)、乾燥減量の増加 (試験開始時に比べ最大 %) が認められた。プラスチックボトル (30g) 包装では含量の低下 (試験開始時に比べ最大 %)、乾燥減量の増加 (試験開始時に比べ最大 %) が認められた。プラスチックボトル (100g) 包装では含量の低下 (試験開始時に比べ最大 %) が認められた。

以上より、製剤を分包及びプラスチックボトル包装で室温保存するとき、有効期間は3年とされた。

### 3) 標準品

シタフロキサシン水和物標準品の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR法、<sup>1</sup>H-NMR法）、旋光度、純度試験（類縁物質、残留溶媒）、水分及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

#### <機構における審査の概略>

機構はSTFX細粒の溶出性について、pH6.8、水での溶出速度がSTFX錠に比べて遅い理由を尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。STFX細粒は、回転数が緩和な試験条件では、溶出試験を開始した直後にベッセル底に堆積する現象が認められることから、原薬の溶解度の低いpH6.8及び水ではSTFX錠よりも溶出速度が低下するものと考え。また、STFX細粒は腸溶性基剤であるメタクリル酸コポリマーLDを用いてコーティングを施すことにより、STFX錠との生物学的同等性を確保している。この基剤はpH5.5以下では不溶であるため、水ではpH6.8よりも薬物の溶出速度が抑えられているものと考え。なお、pH6.8では基剤が速やかに溶解するため、コーティング前後の薬物の溶出性に差が認められないことから、溶出速度の低下が腸溶性基剤を用いたコーティングによる影響ではないことを確認している。更に、溶出試験時のパドル回転数を上げた場合は、ベッセル底の堆積も減少し、STFX錠との溶出速度差が小さくなることを確認している。以上より、STFX細粒の溶出速度がpH6.8及び水で遅い理由は主に溶出試験条件に起因するものであると考え。

機構は、「基剤はpH5.5以下では不溶」と回答しているが、酸性溶液の方が溶出性が良い結果が示されている理由について再度説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。散剤に使用しているメタクリル酸コポリマーLDは腸溶性のコーティング基剤で、pH5.5以下の試験液では溶けない性質を有する。しかしながら、STFX細粒処方中でメタクリル酸コポリマーLD配合量を少なく設計していること、及び乾燥機による法を採用し、を覆うようにことから、pH5.5以下での試験液でも、部分より薬物が溶出する。したがって、その溶出速度は原薬の溶解度の高い試験液ほど速くなっているものと考え。

機構は上記の回答を了承した。

なお、機構はSTFX錠、及びSTFX細粒の溶出試験法に関して、分析法バリデーションは確認されているものの、溶出試験における操作上のバラツキの影響が懸念されることから、溶出試験の操作に基づくバリデーションデータを提示するよう申請者に求めている。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概要>

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験について、評価資料として各々21 報及び 3 報の報告書が提出された。

## (1) 効力を裏付ける試験

### 1) *in vitro* 抗菌活性

#### ① 標準株

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により、好気性又は嫌気性のグラム陽性及び陰性の標準株 66 株に対する被験薬の抗菌活性が検討された。各標準株に対する STFX の最小発育阻止濃度 (MIC) の範囲は好気性グラム陽性菌 8 株では 0.003 未満～0.1µg/mL、好気性グラム陰性菌 25 株では 0.003 未満～3.13µg/mL、嫌気性グラム陽性菌 16 株では 0.05 未満～0.78µg/mL、嫌気性グラム陰性菌 17 株では 0.05 未満～0.78µg/mL であった。また、LVFX では各々0.05～1.56µg/mL、0.012～6.25 超 µg/mL、0.2～100µg/mL 及び 0.39～50µg/mL であった。

#### ② 臨床分離株

臨床分離株に対する STFX の抗菌活性について、以下の 4 報が提出された。

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法 (*N. gonorrhoeae* は NCCLS 標準法 (現 CLSI 標準法) に準じた寒天平板希釈法) により、2004 年に国内で各種感染症患者より分離・同定された臨床分離株に対する STFX の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。

菌種	株数	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)			
		STFX	LVFX	CPFX	TFLX
メチシリン感受性 <i>S. aureus</i> (MSSA)	1126	≤0.06	0.25	1	≤0.06
メチシリン耐性 <i>S. aureus</i> (MRSA)	1169	8	>64	>64	>32
メチシリン感受性コアグラゼ陰性 <i>Staphylococcus</i>	719	≤0.06	1	1	0.5
メチシリン耐性コアグラゼ陰性 <i>Staphylococcus</i>	1029	0.25	8	32	8
<i>S. pneumoniae</i>	1010	≤0.06	1	1	0.12
<i>S. pyogenes</i>	676	≤0.06	1	2	0.5
<i>E. faecalis</i>	987	2	32	32	16
<i>E. faecium</i>	663	4	64	>64	16
<i>E. coli</i>	1105	1	8	32	>32
<i>K. pneumoniae</i>	1010	≤0.06	0.25	0.12	0.12
<i>Salmonella</i> sp.	320	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06
<i>P. mirabilis</i>	677	0.5	4	4	8
インドール陽性 <i>Proteus</i>	764	0.25	2	2	2
<i>S. marcescens</i>	811	0.25	1	1	1
<i>Citrobacter</i> sp.	791	0.5	1	1	1
<i>Enterobacter</i> sp.	1029	0.12	0.5	0.25	0.25
<i>Acinetobacter</i> sp.	834	0.25	1	2	0.25
尿路感染症由来 <i>P. aeruginosa</i>	835	8	64	32	>32
呼吸器感染症由来 <i>P. aeruginosa</i>	1049	2	8	4	4
<i>H. influenzae</i>	1051	≤0.015	≤0.015	≤0.015	≤0.015

<i>M. (B.) catarrhalis</i>	762	≤0.015	0.06	0.03	≤0.015
<i>N. gonorrhoeae</i>	222	0.25	16	32	16

CPF:シプロフロキサシン、TFLX:トスフロキサシン

NCCLS 標準法（現 CLSI 標準法）に準じた微量液体希釈法により、2002 年～2005 年に各種感染症患者から分離・同定された臨床分離株（*S. agalactiae*、*E. avium*、バンコマイシン耐性 *Enterococcus*、*K. oxytoca*、*Shigella* sp.、*S. maltophilia*、*B. cepacia*、*A. xylosoxidans* 及び嫌気性菌）に対する STFX の抗菌活性が検討された。また、*L. pneumophila*（環境由来株）の薬剤感受性は猿渡らの方法に準じた寒天平板希釈法にて（CHEMOTHERAPY 1984; 32: 718-723）、*M. pneumoniae* の薬剤感受性を Yamaguchi らの方法に準じた微量液体希釈法（color change method）にて（Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1381-1382.）、*C. pneumoniae*（申請者保有株）及び *C. trachomatis* の薬剤感受性を日本化学療法学会のクラミジア MIC 測定法（CHEMOTHERAPY 1992; 40: 303-307.）に準じて検討された。結果は以下の通りである。

菌種	株数	MIC <sub>90</sub> 又はMIC range(検討株数 10 株未満)(µg/mL)			
		STFX	LVFX	CPF	TFLX
<i>S. agalactiae</i>	25	0.5	32	32	8
<i>K. oxytoca</i>	25	0.5	4	4	4
<i>Shigella</i> sp.	20	≤0.06	0.25	0.12	0.12
<i>S. maltophilia</i>	25	0.5	2	4	1
<i>B. cepacia</i>	25	1	4	4	4
<i>A. xylosoxidans</i>	25	2	16	16	>16
<i>E. avium</i>	5	≤0.06~0.12	0.5	0.5	0.12~0.5
VCM 耐性 <i>E. faecalis</i>	5	≤0.06~2	0.5~32	0.5~32	0.12~>16
VCM 耐性 <i>E. faecium</i>	2	1~4	8~64	8~64	8~>16
VCM 耐性 <i>E. gallinarum</i>	1	2	64	64	>16
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	50	0.12	8	8	1
<i>C. difficile</i>	30	1	128	64	>16
<i>B. fragilis</i>	50	0.5	32	32	8
<i>Porphyromonas</i> sp.	25	≤0.06	0.5	2	1
<i>Prevotella</i> sp.	25	0.25	4	16	2
<i>Fusobacterium</i> sp.	50	0.25	4	8	1
<i>L. pneumophila</i>	10	0.008	0.06	0.06	0.015
<i>M. pneumoniae</i>	10	0.03	0.5	1	0.25
<i>C. pneumoniae</i>	7	0.03~0.06	0.5	0.5~1	0.12~0.25
<i>C. trachomatis</i>	3	0.03	0.5	1	0.12

CLSI 法に準じた寒天平板法により、2004 年に収集された呼吸器感染症主要起炎菌株に対する STFX の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。

菌種	株数	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)		
		STFX	LVFX	MFLX
ペニシリン感受性 <i>S. pneumoniae</i>	24	0.12	2	0.5
ペニシリン中等度耐性 <i>S. pneumoniae</i>	22	0.06	2	0.25
ペニシリン耐性 <i>S. pneumoniae</i>	35	0.12	2	0.25
ABPC 感受性 <i>H. influenzae</i>	25	≤0.004	0.015	0.015
β-lactamase 非産生 ABPC 耐性 <i>H. influenzae</i>	26	≤0.004	0.015	0.015

β-lactamase 産生 ABPC 耐性 <i>H. influenzae</i>	25	≤0.004	0.03	0.03
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	25	0.008	0.03	0.06
<i>K. pneumoniae</i>	25	0.12	0.5	1

MFLX:モキシフロキサシン

寒天平板希釈法により 1997 年～2003 年に分離された基質拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 産生の *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する STFX の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。

菌種	株数	MIC range (µg/mL)			
		STFX	LVFX	CPFX	TFLX
<i>E. coli</i>	15	0.008～2	0.015～32	0.008～32	0.015～>32
<i>K. pneumoniae</i>	10	0.008～0.5	0.03～8	0.015～4	0.015～4

### ③ 抗菌活性に及ぼす影響

STFX の抗菌活性に及ぼす培地の種類、培地 pH、接種菌量、血清添加、金属イオン及び尿の影響について、寒天平板希釈法又は液体希釈法により検討された。その結果、STFX の抗菌活性は培地の種類、接種菌量及びヒト血清添加の影響を殆ど受けなかった。培地 pH は、pH 7.0 の条件に対して pH 5.5 で抗菌活性が低下する傾向が認められたが、各株における MIC の変動は 4 倍以内であり、pH 8.5 では殆ど影響を受けなかった。また、*S. aureus* FDA 209-P 株に対する MIC は、人工尿中とミューラーヒントン液体培地中の値で同程度であったが、*E. faecalis* ATCC19433 株、*E. coli* KL-16 株及び *P. aeruginosa* PAO1 株に対する MIC は人工尿中で 4 倍に上昇した。金属イオンについては、STFX の MIC は 2.5mmol/L のカルシウム、マグネシウム及びマンガン添加の影響を殆ど受けなかったが、2 価鉄、3 価鉄、アルミニウム及び亜鉛添加により 1～16 倍の MIC 上昇が認められた。

### ④ 殺菌作用

STFX 投与後のヒト血清中未変化体濃度推移のシミュレーションモデルを用いて、*in vitro* における殺菌作用が検討された。結果は以下の通りである。

菌種	薬剤	シミュレーションモデル	AUC/MIC	99.9%殺菌時間 (h)	24 時間後の生菌数 (Log of CFU/mL)
<i>S. aureus</i> 037114	STFX	50mg BID.	147.93	1.54	3.34
		100mg QD	178.07	0.61	<2.00
		100mg BID.	334.47	0.61	2.42
<i>S. pneumoniae</i> 1533254	STFX	50mg BID.	36.98	1.81	<2.00
		100mg QD	44.52	0.89	2.15
		100mg BID.	83.62	0.73	<2.00
<i>E. coli</i> 033451	STFX	50mg BID.	17.75	2.25	3.17
		100mg QD	21.37	1.40	7.12
		100mg BID.	40.14	1.81	2.71

<i>P. aeruginosa</i> 033306	STFX	50mg BID.	17.75	4.54	8.53
		100mg QD	21.37	-	8.04
		100mg BID.	40.14	1.84	3.11
<i>H. influenzae</i> 037735	STFX	50mg BID.	≥1109.46	0.54	<2.00
<i>M. (B.) catarrhalis</i> 037082	STFX	50mg BID.	295.86	0.40	<2.00
<i>S. pneumoniae</i> 1533254	STFX	50mg BID.	36.98	1.96	<2.00
	LVFX	100mg TID.	10.35	8.98	2.26
	CPFX	200mg TID.	1.42	-	5.56
	SPFX	300mg QD	10.83	8.82	<2.00
	TFLX	150mg TID.	22.80	2.72	<2.00
	GFLX	200mg BID.	22.33	3.51	2.88

GFLX : ガチフロキサシン

### ⑤ 試験管内 Post-antibiotic effect (PAE)

*S. aureus* FDA 209-P株、*E. coli* KL-16 株及び*P. aeruginosa* PAO1 株に 1 又は 4MIC 濃度の各薬剤を 1 時間作用後、新鮮培地に再懸濁後に培養を開始し (0 時間)、試験培養液中の生菌数が 0 時間値に比較して  $1.0 \log_{10}$ CFU/mL 上昇するのに要する時間 (T) 及び薬剤非作用時に  $1.0 \log_{10}$ CFU/mL 上昇するのに要する時間 (C) を計測し、T-C より PAE が算出された。結果は以下の通りである。

薬剤	MIC (µg/mL)	PAE (h)	
		1MIC	4MIC
STFX	0.025~0.20	0.92~2.33	1.14~3.82
LVFX	0.05~0.78	0.68~2.55	2.21~4.37
CPFX	0.025~0.20	1.05~1.80	0.83~4.55
SPFX	0.025~0.78	0.35~1.69	1.07~3.29

### ⑥ 標的酵素

*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* より DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV 蛋白を精製し、これらの酵素に対する各薬剤の阻害活性が各々薬剤未添加時のスーパーコイル DNA 及びデカテネート型 DNA を指標として検討された。結果は以下の通りである。

菌種	酵素	IC <sub>50</sub> (µg/mL)			
		STFX	LVFX	CPFX	TFLX
<i>S. aureus</i> FDA 209-P	DNA ジャイレース	1.64	33.8	70.7	23.6
	トポイソメラーゼ IV	0.52	2.46	1.88	1.50
<i>S. pneumoniae</i> J24	DNA ジャイレース	1.65	57.8	130	21.5
	トポイソメラーゼ IV	2.00	16.8	8.45	8.44
<i>E. coli</i> KL-16	DNA ジャイレース	0.025	0.114	0.076	0.100
	トポイソメラーゼ IV	0.71	2.35	1.86	1.51
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	DNA ジャイレース	0.39	0.76	0.60	0.78
	トポイソメラーゼ IV	1.80	4.13	3.24	2.88

### ⑦ 細胞内移行性

ヒト単核球系 THP-1 細胞に STFX 又は LVFX (最終濃度 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加し、培養後の THP-1 細胞内薬剤濃度が検討され、細胞内移行比 [(細胞内薬剤濃度: $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) $\times$ 50 (細胞希釈倍率)  $\div$  (細胞外薬液濃度: 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )] が算出された。5、15、30 及び 60 分培養後の細胞内移行率の平均値 $\pm$ 標準誤差は、STFX では各々1.19 $\pm$ 0.11、2.39 $\pm$ 0.04、2.48 $\pm$ 0.03 及び 2.50 $\pm$ 0.08、LVFX では各々1.90 $\pm$ 0.33、2.11 $\pm$ 0.23、2.37 $\pm$ 0.02 及び 2.62 $\pm$ 0.02 であった。

### ⑧ 耐性菌出現頻度

*S.aureus* 209-P 株  $1.4 \times 10^{10}$ CFU/mL、*S.pneumoniae* 60 株  $1.5 \times 10^{11}$ CFU/mL、*S.pneumoniae* 1026523 株  $9.9 \times 10^9$ CFU/mL 又は *E. coli* JCM1649 株  $3.5 \times 10^{10}$ CFU/mL を培地に塗布し、薬剤含有培地における 48 又は 72 時間後の発育集落数 (A) と薬剤不含有培地で同時間培養後の発育集落数 (B) より、自然耐性菌出現頻度 (A/B) が算出された。結果は以下の通りである。

菌種	薬剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	自然耐性菌出現頻度		
			1 $\times$ MIC	2 $\times$ MIC	4 $\times$ MIC
<i>S.aureus</i> 209-P	STFX	0.015	$8.6 \times 10^{-5}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	LVFX	0.25	$7.8 \times 10^{-5}$	$4.1 \times 10^{-8}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	MFLX	0.06	$1.4 \times 10^{-4}$	$3.1 \times 10^{-8}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	GFLX	0.12	$4.3 \times 10^{-7}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	CPFEX	0.25	$6.9 \times 10^{-6}$	$5.0 \times 10^{-8}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$

菌種	薬剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	自然耐性菌出現頻度				
			2 $\times$ MIC	4 $\times$ MIC	8 $\times$ MIC	16 $\times$ MIC	32 $\times$ MIC
<i>S.pneumoniae</i> 60	STFX	0.06	$6.9 \times 10^{-8}$	$2.8 \times 10^{-8}$	$1.6 \times 10^{-9}$	$< 5.7 \times 10^{-12}$	—
	LVFX	2	$4.8 \times 10^{-8}$	$3.7 \times 10^{-8}$	$3.2 \times 10^{-8}$	$6.0 \times 10^{-9}$	$< 5.7 \times 10^{-12}$
	MFLX	0.25	$4.1 \times 10^{-7}$	$6.2 \times 10^{-8}$	$2.5 \times 10^{-8}$	$1.7 \times 10^{-8}$	$< 5.7 \times 10^{-12}$
	GFLX	0.5	$1.1 \times 10^{-7}$	$4.6 \times 10^{-8}$	$2.3 \times 10^{-8}$	$4.3 \times 10^{-9}$	$< 5.7 \times 10^{-12}$
	CPFEX	4	$9.2 \times 10^{-8}$	$5.1 \times 10^{-8}$	$2.9 \times 10^{-8}$	$8.4 \times 10^{-10}$	$< 5.7 \times 10^{-12}$
<i>S.pneumoniae</i> 1026523	STFX	0.06	$1.4 \times 10^{-7}$	$3.4 \times 10^{-8}$	$5.1 \times 10^{-9}$	$< 8.5 \times 10^{-11}$	—
	LVFX	2	$3.0 \times 10^{-7}$	$1.0 \times 10^{-7}$	$4.4 \times 10^{-8}$	$5.9 \times 10^{-9}$	$< 8.5 \times 10^{-11}$
	MFLX	0.25	$4.4 \times 10^{-8}$	$3.4 \times 10^{-8}$	$4.2 \times 10^{-8}$	$1.8 \times 10^{-8}$	$< 8.5 \times 10^{-11}$
	GFLX	0.25	—	$3.4 \times 10^{-7}$	$8.9 \times 10^{-8}$	$4.6 \times 10^{-8}$	$1.5 \times 10^{-8}$
	CPFEX	4	$4.5 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-7}$	$1.0 \times 10^{-7}$	$6.9 \times 10^{-9}$	$< 8.5 \times 10^{-11}$

菌株	薬剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	自然耐性菌出現頻度				
			1 $\times$ MIC	2 $\times$ MIC	4 $\times$ MIC	8 $\times$ MIC	16 $\times$ MIC
<i>E. coli</i> JCM 1649	STFX	0.008	$1.7 \times 10^{-6}$	$1.3 \times 10^{-8}$	$4.7 \times 10^{-11}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$	—
	LVFX	0.03	$8.0 \times 10^{-6}$	$6.4 \times 10^{-9}$	$5.0 \times 10^{-10}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$	—
	MFLX	0.03	$3.9 \times 10^{-4}$	$2.2 \times 10^{-8}$	$1.7 \times 10^{-9}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$	—
	GFLX	0.015	$4.3 \times 10^{-4}$	$2.1 \times 10^{-8}$	$1.7 \times 10^{-9}$	$9.4 \times 10^{-11}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$
	CPFEX	0.008	$2.1 \times 10^{-4}$	$2.4 \times 10^{-8}$	$2.0 \times 10^{-9}$	$1.3 \times 10^{-9}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$

### ⑨ 試験管内耐性獲得性

*S. aureus*、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* に対する各薬剤の MIC を判定後、薬剤無添加対

照と同様の増殖が認められた最大濃度の薬剤含有菌液を新たに調製した薬剤の 2 倍段階希釈系列に接種し、MIC を判定する操作を 9 日間繰り返した際の MIC の推移により耐性獲得性が検討された。その結果、MIC の変化は、*S. aureus* に対しては、STFX (1 日目の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ): 0.025→10 日目の MIC: 0.05、以下同様)、LVFX (0.39→0.78)、CPFX (0.2→3.13)、*E. coli* に対しては、STFX (0.012→0.10)、LVFX (0.05→0.20)、CPFX (0.012→0.20)、*P. aeruginosa* に対しては、STFX (0.10→0.20)、LVFX (0.39→0.78)、CPFX (0.10→0.20) であった。

## 2) *in vivo* 抗菌活性

### ① 全身感染症モデル

マウスの腹腔内に菌液を接種し、接種 7 日後の生存率から被験薬の 50%有効量が算出された。各薬剤の用法は MRSA 接種マウスでは接種直後と接種 2 時間後の計 2 回経口投与、MRSA 以外の菌種接種マウスでは接種直後のみ経口投与された。結果は以下の通りである。

菌種	接種量 (CFU/マウス)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) [95%信頼区間]			
		STFX	LVFX	CPFX	TFLX
メチシリン感受性 <i>S. aureus</i> 3-037114	$5.9 \times 10^8$	10.49 [8.72, 12.52]	18.67 [15.32, 22.33]	49.36 [40.08, 61.41]	11.77 [6.59, 16.11]
メチシリン耐性 <i>S. aureus</i> 2-037004	$1.2 \times 10^8$	77.62 [54.00, 99.28]	>200.00 [—]	>200.00 [—]	>200.00 [—]
ペニシリン感受性 <i>S. pneumoniae</i> 29-037288	$2.8 \times 10^7$	10.79 [6.53, 20.07]	38.95 [30.74, 47.10]	>100.00 [—]	15.15 [9.92, 21.81]
ペニシリン耐性 <i>S. pneumoniae</i> 29-033890	$6.0 \times 10^6$	6.32 [3.79, 9.09]	54.98 [38.20, 89.91]	>100.00 [—]	13.42 [10.28, 17.50]
<i>E. coli</i> 5-037042	$3.2 \times 10^8$	10.84 [8.93, 13.97]	10.50 [8.21, 13.52]	17.62 [9.85, 89.63]	7.85 [5.98, 10.38]
<i>P. aeruginosa</i> 5-037096	$6.7 \times 10^6$	10.70 [8.41, 13.36]	19.46 [15.36, 24.55]	13.86 [10.98, 17.60]	12.95 [10.03, 17.15]
<i>S. marcescens</i> 23-037520	$8.9 \times 10^6$	14.26 [11.25, 17.25]	23.91 [19.32, 29.65]	39.65 [30.54, 51.06]	46.52 [35.00, 63.97]

### ② 尿路感染症モデル

ラットの膀胱内にポリエチレンチューブを留置し、経尿道的に *P. aeruginosa* 910735 株を  $3.2 \times 10^6$  CFU 接種した際の接種 5 日後の腎、膀胱内菌数及び留置したポリエチレンチューブに付着した生菌数が検討された。各薬剤の用法は接種 2 日後から QD 連続 3 日間経口投与とされた。結果は以下の通りである。

標本	投与量 (mg/kg/日)	菌数* (Log CFU/g 又は Log CFU/ポリエチレンチューブ)		
		STFX	LVFX	CPFX
腎	-	6.16 ± 0.48	6.16 ± 0.48	6.16 ± 0.48
	0.625	3.93 ± 0.91	3.99 ± 0.86	4.81 ± 0.73
	2.5	2.79 ± 0.71	4.10 ± 0.88	3.89 ± 0.88
	10	2.25 ± 0.26	2.13 ± 0.18	3.16 ± 0.62

膀胱	-	5.36 ± 0.22	5.36 ± 0.22	5.36 ± 0.22
	0.625	5.43 ± 0.37	5.42 ± 0.17	6.05 ± 0.18
	2.5	2.89 ± 0.31	4.22 ± 0.42	4.93 ± 0.24
	10	2.36 ± 0.06	4.00 ± 0.71	3.92 ± 0.54
ポリエチレンチューブ	-	5.96 ± 0.20	5.96 ± 0.20	5.96 ± 0.20
	0.625	5.63 ± 0.41	6.01 ± 0.48	6.57 ± 0.34
	2.5	2.47 ± 0.44	5.36 ± 0.31	5.95 ± 0.29
	10	1.30 ± 0.00	4.35 ± 0.83	4.84 ± 0.79

\* : 平均値±標準偏差

### ③ PAE

シクロホスファミド前処置マウスの腓腹筋に、*S. aureus* ATCC29213 株を  $1.2 \times 10^6$  CFU 又は *E. coli* ATCC25922 株を  $2.1 \times 10^6$  CFU 接種し、経時的に採取した腓腹筋内の生菌数が検討された。STFX の用法は接種 2 時間後単回皮下投与とされた。STFX の血漿中未変化体濃度が各菌株の MIC 以下となる時点から腓腹筋の菌数が 1LogCFU/muscle 増加するまでの時間と無処置群の腓腹筋における菌数が 1LogCFU/muscle 増加するまでの時間との差を PAE として算出した結果、STFX 4.27mg/kg 投与時の *S. aureus* に対する PAE は 6.98 時間、STFX 1.20mg/kg 投与時の *E. coli* に対する PAE は 2.25 時間であった。

### ④ PK/PD 解析

シクロホスファミド前処置マウスの腓腹筋に *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae* 又は *P. aeruginosa* を約  $10^6$  CFU 投与し、接種 26 時間後の腓腹筋内の生菌数が検討された。STFX の用法は、接種 2 及び 14 時間後の計 2 回又は接種 2、8、14 及び 20 時間後の計 4 回、皮下投与とされた。初回投与 24 時間後の腓腹筋内生菌数と感染動物の血漿中 STFX 濃度から算出した AUC/MIC、 $C_{max}/MIC$ 、Time above MIC のプロットより寄与率及び初回投与 24 時間後の腓腹筋内生菌数を抑制する AUC/MIC 値 (static AUC/MIC) が算出された。

菌種	菌株番号	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	寄与率 ( $R^2$ )			static AUC/MIC
			AUC/MIC	$C_{max}/MIC$	Time above MIC	
<i>S. pneumoniae</i>	ATCC49619	0.03	0.8913	0.9559	0.5283	22.29
	104835	0.25	0.8911	0.7649	0.7081	17.30
<i>S. aureus</i>	ATCC29213	0.016	0.8671	0.7152	0.6320	25.30
	EB00727	0.12	0.8400	0.5776	0.7191	37.44
<i>E. coli</i>	EI00092	0.12	0.8937	0.7002	0.7121	38.09
	EI00015	0.5	0.8570	0.6112	0.8350	38.69
<i>K. pneumoniae</i>	EJ00644	0.06	0.8491	0.6609	0.7271	14.09
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC27853	0.25	0.9873	0.9235	0.8530	13.09
	EV00401	0.5	0.9426	0.7749	0.7640	24.93

### ⑤ 呼吸器感染症モデル

マウスにペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 033806 株を  $2.0 \times 10^6$  CFU 点鼻接種し、接種 2 時間及び 6 時間後に薬剤を計 2 回経口投与し、接種翌日の肺内菌数が測定された。なお、各薬剤の投与量は、ヒトに臨床用量を投与した時と同程度の血中薬物濃度が

マウスで得られる投与量が選択された。

	mg/kg	匹数	肺内菌数 (平均値±標準偏差)
未処置	—	8	6.40 ± 0.26
STFX	60	7	4.89 ± 0.89
	120	8	3.67 ± 0.89
LVFX	100	8	5.75 ± 0.87
	200	8	5.19 ± 0.77

### 3) 安全性薬理

#### ① 中枢神経系

ラットに STFX 60、200 又は 600mg/kg を経口投与し、一般症状・行動に及ぼす影響が検討され、特記する事項は認められなかった。

また、参考資料として、非 GLP 試験として実施された以下の試験成績が提出された。

マウスに STFX 56.3、188 又は 563mg/kg を経口投与し、一般症状・行動 (Irwin 法)、自発運動量 (回転かご法)、ヘキソバルビタール誘発睡眠、侵害受容 (酢酸ライジン法、テールピンチ法)、電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響が検討された。STFX 563mg/kg 投与群では対照に対して自発運動量は約 30%低下したが、他の検討項目において影響は認められなかった。また、STFX 5.63、18.8 又は 56.3mg/kg を静脈内投与し、電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に及ぼす影響が検討されたが、経口投与と同様、影響は認められなかった。

非動化した覚醒ネコに STFX 5.63 又は 18.8mg/kg を静脈内投与し、血圧、心拍数及び脳波に及ぼす影響が検討された。5.63mg/kg 群ではいずれの項目についても影響は認められなかった。18.8mg/kg 群では投与前に比して血圧低下及び心拍数減少が認められたが、脳波に影響は認められなかった。非動化した覚醒ネコに STFX 0.313mg/kg/分を持続静脈内投与し (最大 240 分)、脳波に及ぼす影響が検討された。投与終了時まで 3/5 匹にてんかん性脳波が認められ、その閾値は 59.0mg/kg 超と算出された。なお、血圧及び心拍数は投与終了時まで特記する変化は認められなかった。4-ビフェニル酢酸を前投与したネコでは、STFX の投与終了時まで 2/5 匹にてんかん性脳波が認められた。なお、STFX 投与中は持続的な血圧上昇が認められたが、心拍数の変化は認められなかった。

#### ② 呼吸・循環器系

カニクイザルに STFX 10、30 又は 100mg/kg を経口投与し、血液ガスパラメータ (動脈血 pH、動脈血ガス分圧、ヘモグロビン酸素飽和度)、血圧 (収縮期圧、拡張期圧、平均血圧)、心拍数、心電図に及ぼす影響がテレメトリー法にて検討され、特記する事項は認められなかった。また、一般症状、運動量、体温、血漿中ヒスタミン濃度

に対しても影響は認められなかった。

モルモット摘出右心室乳頭筋の活動電位に及ぼすSTFX 10、100又は300 $\mu\text{mol/L}$ の影響が微小電極法により検討された。STFXはいずれの濃度においても静止膜電位に影響は認められなかったが、APD<sub>90</sub>では薬剤適用前値に比して各々0.1%、4.4%、16.5%の延長、APD<sub>50</sub>では各々0.6%、4.5%及び14.7%の延長が認められた。

また、参考資料として、非GLP試験として実施された以下の試験成績が提出された。

イヌにSTFX 28.1又は30mg/kgを30分間持続静脈内投与し、一般症状、血圧、心拍数及び血漿中ヒスタミン濃度が検討された。28.1mg/kg群では、持続静脈内中は投与量の増加に伴い横臥、呼吸切迫が認められ、投与開始10~30分には眼瞼肥厚、顔面紅潮、腫脹が認められたが、投与終了約15~30分には回復した。血圧は投与終了時に投与前値より約23mmHg低下し、心拍数は上昇傾向を示した。30mg/kg群でも類似の症状が観察され、血圧は投与終了時に投与前値より約35mmHg低下したが、心拍数の変化は認められなかった。血漿中ヒスタミン濃度は28.1及び30mg/kg群で各々96及び330nmol/Lに上昇した（投与前値は各々0.8及び4nmol/L）。

麻酔下のイヌにSTFX 0.563、1.88又は5.63mg/kgを静脈内投与し、呼吸循環動態に及ぼす影響が検討された。0.563mg/kgは呼吸循環動態に対して殆ど影響を及ぼさなかったが、1.88mg/kgでは軽度な呼吸数の増加、血圧、心拍数、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度及び大腿動脈血流量の低下若しくは減少が認められた。5.63mg/kgでは著明な呼吸数の増加、心収縮力の増強、最大呼気速度、血圧、左心室内圧、左心室内圧最大上昇速度、左心室拡張終期圧及び大腿動脈血流量の低下若しくは減少が認められた。

HERGチャネルを発現したHEK293細胞を用い、STFX 5、15、50、150又は250 $\mu\text{g/mL}$ のHERG電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法にて検討され、HERG電流に対するIC<sub>50</sub>は102 $\mu\text{g/mL}$ であった。

モルモット摘出右心室自由壁筋の活動電位に及ぼす各フルオロキノロン薬 1、10又は100 $\mu\text{mol/L}$ の影響が微小電極法により検討された。STFX及びLVFXはいずれの濃度においてもAPD<sub>90</sub>及びAPD<sub>50</sub>の延長は認められなかった。

### ③ その他

参考資料として、非GLP試験として実施された以下の試験成績が提出された。

マウスにSTFX 56.3、188又は563mg/kgを経口投与し、腸管輸送能に及ぼす影響が検討され、影響は認められなかった。

conventionalマウスにSTFX 300mg/kg/day、7日間反復経口投与した結果、盲腸の肥大、下痢・軟便及び盲腸内容物の水分含量率増加が認められた。一方、germfreeマウスでは、肥大した盲腸のさらなる肥大化は認められず、下痢・軟便及び盲腸内容物

の水分含量率増加も認められなかった。

ウサギに STFX 56.3、188 又は 563mg/kg を経口投与し、体温に及ぼす影響が検討された。56.3 及び 188mg/kg は体温に影響は認められなかったが、563mg/kg では投与後 3 時間において約 1°C の低下が認められた。なお、この低下は投与後 5 時間で回復傾向が認められた。

ラットに 56.3、188 又は 563mg/kg を経口投与し、尿量及び尿中電解質に及ぼす影響が検討され、STFX の影響は認められなかった。

有色ラットに STFX 600 又は 1200mg/kg/day、4 週間反復経口投与し、網膜電位図に及ぼす影響が検討された。対照に対して、投与 7 日において a 波及び b 波振幅の減少、投与 21 日に a 波振幅の減少が認められたが、最終投与日にはこれらの変化は認められなかった。

モルモット摘出回腸に対する STFX  $9.38 \times 10^{-7}$ 、 $9.38 \times 10^{-6}$  及び、 $9.38 \times 10^{-5}$  g/mL の影響が検討された。STFX は静止時筋緊張及びヒスタミン誘発収縮に対して影響は認められなかったが、アセチルコリン、ニコチン、セロトニン又は塩化バリウムによる収縮に対しては  $9.38 \times 10^{-5}$  g/mL で抑制が認められた。

また、機構からの GABA 神経系に及ぼす STFX の影響についての照会に対して以下の回答が提出された。

STFX、LVFX、TFLX 及び CPFEX 各  $10 \mu\text{mol/L}$  の 4-ビフェニル酢酸存在下での  $^3\text{H}$ -ムシモール結合に対する阻害率は各々 2、4、6 及び 67% であった。また、STFX の  $^3\text{H}$ -GABA 結合阻害能は非ステロイド性抗炎症薬存在下では 2~3 倍に増強されるが、既存のキノロン系抗菌薬では結合阻害能は数十倍から数千倍に増強されることが報告されている (Hori S *et al*, 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstract, 1993, Oct)

#### <機構における審査の概略>

機構は、提出された薬理試験成績では申請された適応菌種のうち *M.morganii* については検討が行われていなかったものの、STFX の臨床試験で分離された *M.morganii* 4 株に対する MIC はいずれも  $0.78 \mu\text{g/mL}$  であることから、モルガネラ・モルガニーに対して、STFX の抗菌力は期待できると判断した。緑膿菌については、特に尿路由来株に対する MIC<sub>90</sub> が  $8 \mu\text{g/mL}$  と高く、十分な感受性を有しているとは判断し難い。臨床試験成績なども踏まえた上で判断する必要があると考える。

また、STFX は DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV 阻害作用が強いことから、耐性菌発現頻度が低いと申請者は推察しているが、*in vitro* における耐性菌発現頻度は、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度であることから、製造販売後も STFX に対する感受性の推移について検討を継続していくとともに、臨床使用にあたっては STFX に対する

耐性を促進しない適正な使用法を推進していく必要があると考える。

機構は、STFXの安全性について、STFXによるQT/QTc間隔の延長やモルモット摘出右心室自由壁筋の活動電位に及ぼす影響は認められていないものの、HERG電流阻害作用 (*in vitro*)、モルモット摘出右心室乳頭筋のADP<sub>90</sub>延長作用 (*in vitro*) が認められていること、STFX経口投与では痙攣は認められず、また覚醒ネコにおけるSTFXの痙攣誘発作用はCPFXより弱い可能性が示唆されているものの、STFXの痙攣誘発作用 (ネコ、静脈内投与) は検出されていること、イヌでは他のフルオロキノロン系抗菌薬で報告されているヒスタミン遊離作用 (静脈内投与) も認められていることから、STFXの臨床使用においても他のフルオロキノロン系抗菌薬で報告されている潜在的なクラス効果 (QT/QTc延長、痙攣等) の発現に注意する必要があると考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

以下、STFXの投与量、濃度、C<sub>max</sub>及びAUCは全て活性本体であるシタフロキサシン換算で示す。

### <提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びサルに対し、STFXを経口投与した際の薬物動態が検討された。<sup>14</sup>C標識したSTFXの生体試料中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンターが、STFXの未変化体及び代謝物濃度の測定には液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC-MS/MS) が用いられた。また、薬物代謝酵素に対するSTFXの阻害作用については *in vitro*系での評価がなされた。

#### (1) 吸収

雌雄ラット、雄性イヌ及び雄性カニクイザルに<sup>14</sup>C標識したSTFXを4.69mg/kgの用量で単回経口投与した結果、血清中放射能濃度はラットで投与後0.5時間、イヌ及びカニクイザルで投与後0.5~2時間に最高濃度に達した。<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kgの雄性カニクイザルへの単回静脈内投与及び経口投与で得られたAUCより、STFXのバイオアベイラビリティ (BA) は91.0%と算出された。雄性ラットにおける<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kg QDの21日間反復経口投与では、投与回数に伴う血清中放射能濃度の増加や減少傾向は認められなかった。

#### (2) 分布

<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kgを雌雄ラットに単回経口投与した際の投与後0.5時間、8時間及び24時間の組織中濃度を測定した結果、全ての組織で投与後0.5時間に最高濃度に達した。大部分の組織中濃度は血清中濃度と同等以上であったのに対し、大脳及び脊髄中濃度はいずれの測定時間においても血清中濃度に比べ低値であった。また、雄性ラ

ットにおける<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kg QDの21日間反復経口投与後の組織中濃度は、大部分の組織で初回投与時に比べて高値を示したが、最終投与後168時間には大部分の組織中放射能は検出限界未満に低下した。雄性リスザルに対する<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kgの単回経口投与において、メラニン含有組織である眼球（ブドウ膜）からの放射能の減衰は他の組織に比べて緩徐であり、投与後30日においても放射能が認められた。<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kgの妊娠ラットへの単回経口投与において、胎児中放射能濃度は母体血清中放射能濃度とほぼ同程度又は低値を示し、投与後24時間では検出限界未満に減衰した。ラット、イヌ及びカニクイザルにおける*ex vivo*での血清蛋白結合率は48.0%～57.2%であった。マウス、ラット、モルモット、イヌ、サル及びヒトにおける*in vitro*での血漿蛋白結合率は33.0%～62.6%、*in vitro*での血球分布率は39.5%～65.1%であった。

### (3) 代謝

雄性ラット、雄性イヌ及び雄性カニクイザルにおいて、10種の代謝物が同定又は推定されている。雄性ラットに対する<sup>14</sup>C標識したSTFX 5mg/kgの単回経口投与において、血清中にはSTFXのグルクロン酸抱合体が未変化体の約1/2を占めていた。雄性ラットに<sup>14</sup>C標識したSTFX 18.8mg/kgを単回経口投与した場合、投与後8時間までに採取した胆汁中ではSTFXのグルクロン酸抱合体が胆汁中総放射能の77.1%を占めており、尿糞中にはグルクロン酸抱合体を含む代謝物はほとんど認められなかったことから、STFXはラットの体内でグルクロン酸抱合を受けて胆汁を介して消化管に排泄された後、腸内細菌により脱抱合されることが示唆された。<sup>14</sup>C標識したSTFX 5mg/kg単回経口投与後の雄性カニクイザルの血清中、尿中及び糞中における主成分はSTFXの未変化体であった。

### (4) 排泄

雌雄ラットに対する<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kgの単回経口投与において、投与後168時間までの累積尿糞中放射能排泄率は、雄性ラット及び雌性ラットでそれぞれ投与量の98.3%（尿中25.7%、糞中72.6%）及び99.2%（尿中23.8%、糞中75.4%）であり、STFXの排泄に性差は認められなかった。なお、STFXの21日間の反復経口投与において、尿中及び糞中への累積放射能排泄率に大きな変動は認められていない。雄性イヌに<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kgを単回経口投与した場合、投与後0～168時間までの尿中及び糞中への累積放射能排泄率は、それぞれ投与量の27.7及び65.4%であった。一方、雄性カニクイザルにおいて、<sup>14</sup>C標識したSTFX 4.69mg/kg単回経口投与後168時間までの尿中及び糞中への累積放射能排泄率は、それぞれ投与量の71.8%及び19.8%であったことから、STFXの体内からの消失経路に種差があることが示唆された。また、雄性ラットを用いた検討では、胆汁中に排泄された放射能の45%以上が消化管で再吸収され腸肝循環するものと推察されている。哺育中ラットにおいて、<sup>14</sup>C標識したSTFXの単回経口投与後8時

間までの乳汁中/血清中放射能濃度比は 2.59～4.25 であった。

#### (5) 薬物相互作用

STFXはヒト肝チトクロムP450 (CYP) 分子種CYP1A1に対し阻害作用を示した。テオフィリン 3 位脱メチル化反応 (1-methylxanthine生成) における阻害定数 (Ki値) は、CYP1A1 及びCYP1A2 に対してそれぞれ 91.3 $\mu$ M及び 611 $\mu$ Mであった。また、テオフィリン 8 位水酸化反応 (1,3-dimethyluric acid生成) におけるKi値はCYP1A1 及びCYP1A2 に対して各々395 $\mu$ M及び943 $\mu$ Mであった。一方、その他のCYP分子種 (CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及びCYP3A4) に対するIC<sub>50</sub>値は 1000 $\mu$ M以上であり、阻害活性は認められなかった。

#### <機構における審査の概略>

機構は、STFX を雄性リスザルに単回経口投与した際に認められたメラニン含有組織 (ブドウ膜) への親和性を踏まえ、日本人感染症患者に対する STFX 投与時の安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

STFXのメラニン親和性より光毒性の発現が懸念されたため、マウス耳介肥厚を指標としたSTFXの光毒性試験を実施したところ、STFXの無毒性量は皮膚にメラニンを有さないアルビノマウスで 46.9mg/kg、メラニンを有する有色マウスで 93.8mg/kgであった。また、アルビノマウスでは 88mg/kgの用量で網膜変性が認められたが、有色マウスでは認められなかった。有色マウスにおいてSTFXの光毒性が軽減された原因としては、メラニンの抗酸化作用 (Ostrovsky MA. Vision Res. 1987; 27(6): 893-899) が考えられる。また、有色マウスで網膜変性が発現しなかった原因としては、STFXが網膜最外層・色素上皮のメラニンと結合することによる、網膜内層への進入の阻止が考えられる (Shimoda K. Toxicol Lett. 1999; 105: 9-15)。一方、ヒトを対象とした光毒性試験としては、英国で実施された第 I 相試験 (6859E-CLN101, 6859E-PRT023, 6859E-PRT034) がある。白人においては、STFX 100mg BID投与時に軽度の光毒性誘発能が認められたが、その程度はLVFX 100mg TID投与時とほぼ同程度であり、スパルフロキサシン (SPFX) 200mg QD及びエノキサシン (ENX) 200mg TID投与時に比べて弱いと考えられた。東洋人においては、STFX 50mg BID及び 100mg BIDの投与で光毒性誘発能は認められておらず、また、国内推奨用法・用量よりもC<sub>max</sub>が高くなると予想されるSTFX 200mg QDの投与においても、発現した光毒性誘発能は軽度 (オフロキサシン (OFLX) 200mg TID投与時と同程度) であった。白人においては、STFX 500mg QD及び 500mg BIDの過量投与で重度の光毒性誘発能が認められたことから、これら国内推奨用法・用量の 5～10 倍程度の過量投与においては強い光毒性誘発の可能性が示唆された。また、国内臨床試験では光線過敏性反応及びその関連症状と考えられる有害事象の発現率について、STFX投与の感染症患者とLVFX又はTFLX投与患者との間に明確な相

違は認められていない。以上の結果から、過量投与による光毒性の発現に注意する必要があるものの、国内推奨用法・用量の範囲内で日本人患者に使用する場合、臨床上問題となる光毒性に関連した有害事象が発現する可能性は小さいと判断した。

機構は、これらの試験成績を踏まえ、STFXによる光毒性は類薬と同程度以下であると考えられるものの、海外第I相試験においては申請用量にて光毒性誘発能が認められていることから、類薬同様の注意喚起が必要であると考えられる。

### (iii) 毒性試験成績の概略

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 単回投与毒性試験

単回経口投与毒性はラット(938、1880mg/kg、雌雄)及びカニクイザル(235、469mg/kg、雌)を用いて検討されており、いずれの動物種においても死亡動物は認められず、経口投与による概略の致死量は、ラットで1880mg/kgを超えるものと、カニクイザルで469mg/kgを超えるものと判断されている。また、マウスで静脈内投与試験(155、194、243、304mg/kg：雄)が実施されており、LD<sub>50</sub>値は188mg/kgと判断されている。

##### (2) 反復投与毒性試験

反復経口投与毒性はラットで4週間経口投与試験(11.7、46.9、188、750mg/kg/day)及び13週間経口投与試験(5、20、80、320mg/kg/day)、カニクイザルで4週間経口投与試験(9.38、28.1、93.8mg/kg/day)及び52週間経口投与試験(4、10、25、62.5mg/kg/day)が実施されており、各試験では軟便等のSTFXの抗菌活性に関連した変化が認められている。STFXの毒性変化としては、ラット4週間投与試験では、188mg/kg/day以上の投与群で腎病変を伴わない尿中薬物様結晶及び大腿骨遠位端における自然発生骨軟骨症病変の増強が認められ、無毒性量は46.9mg/kg/dayと判断されている。ラット13週間投与試験では、80mg/kg/day以上の投与群で4週間投与試験と同様の所見が認められており、無毒性量は20mg/kg/dayと判断されている。なお、尿中薬物結晶は採尿後に尿と外気又はガラス面との接触、温度又はpHの変化等により生じるものと考えられており、サル反復投与試験及び臨床試験では観察されていない。カニクイザル4週間投与試験では、93.8mg/kg/day投与群でASTの軽度上昇、血清コリンエステラーゼ及び総蛋白の軽度低下、胸腺重量の減少傾向、精巣の精細管内精細胞減少が観察され、無毒性量は28.1mg/kg/dayと判断されている。カニクイザル52週間投与試験では、62.5mg/kg/day投与群でリン脂質の軽度上昇が認められたが、関連した組織学的変化は認められず、無毒性量は25mg/kg/dayと判断されている。また、カニクイザルで26週間静脈内投与試験(10、25、62.5mg/kg/day)が実施されており、62.5mg/kg/day投与群で投与後一過性の眼瞼下垂と流涎が、投与4週に雄の1例でALTの軽度増加が一過性に認められ、無毒性量は25mg/kg/dayと判断されている。

反復投与毒性試験で得られた無毒性量における薬物動態パラメータと臨床投与量条件下での薬物動態パラメータを比較した場合、およそ5~6倍の安全域が存在するものと判断されている。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験においては、細菌を用いる復帰突然変異試験及び突然変異誘発頻度試験では陰性の結果が得られている。*In vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験では、代謝活性化の有無に関わらず、陽性の結果が得られているが、経口及び静脈内投与によるマウス小核試験、経口投与によるラット不定期 DNA 合成試験及びマウス優性致死試験は陰性結果が得られており、生体内で STFX が遺伝毒性を示す可能性は低いものと判断されている。なお、類縁物質の遺伝毒性を検討した際に、STFX においても *E. coli* WP2uvrA/pKM101 を用いた復帰突然変異試験では陽性結果が得られることが判明したが、この現象は既存のキノロン薬（ENX、ノルフロキサシン（NFLX）、ロメフロキサシン（LFLX）、OFLX、LVFX）でも同様に観察されることが示され、臨床使用上問題になる可能性は低いものと考察されている。

### (4) がん原性試験

STFX は長期使用される可能性が低く、遺伝毒性試験の結果から生体内で遺伝毒性を示す可能性が低いと考えられることから、がん原性試験は実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討されている。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（11.7、46.9、188mg/kg/day）では、STFXの抗菌活性に関連した変化が認められたのみであり、雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量、生殖機能に関する無毒性量及び胎児に対する無毒性量は、いずれも 188mg/kg/dayと判断されている。ラット器官形成期投与試験（10、100、1000mg/kg/day）においても、母動物ではSTFXの抗菌活性に関連した変化が認められたのみであった。胎児では 100mg/kg/day以上の投与群で体重の低値及び骨化遅延が観察されたが、催奇形性は認められていない。出生児では 100mg/kg/day以上の投与群で離乳後の体重増加抑制が認められており、母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量は 1000mg/kg/day、F<sub>1</sub>胎児及びF<sub>1</sub>出生児に対する無毒性量は 10mg/kg/dayと判断されている。ウサギ器官形成期投与試験（0.4、2、10mg/kg/day）では、母動物で 10mg/kg/day投与により体重増加抑制が、2mg/kg/day以上の投与群では流産動物数の増加が観察されている。胎児においては 10mg/kg/day投与群において骨格変異（13 肋骨形成）の増加が認められており、母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量は 0.4mg/kg/day、F<sub>1</sub>胎児に対する無毒性量は 2mg/kg/dayと判断されている。ラット周産期及び授乳期投与試験（10、

100、1000mg/kg/day)において、母動物ではSTFXの抗菌活性に関連した変化が認められたのみであった。出生児では1000mg/kg/day投与群で授乳期間中の生存率に低下傾向が認められており、母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量は1000mg/kg/day、F<sub>1</sub>出生児に対する無毒性量は100mg/kg/dayと判断されている。

#### (6) その他の毒性試験

抗原性試験はマウスラット PCA 試験 (IgE 抗体産生能試験)、モルモット ASA 及び PCA 試験及びモルモット Maximization 試験が実施され、モルモット ASA 及び PCA 試験では陰性の結果が得られたが、マウスの IgE 抗体産生系でアレルギー誘発性が認められている。モルモットの Maximization 試験においても少数 (2/30) 例で弱い抗原性が認められており、STFX は弱い抗原性を有するものと判断されている。

不純物 (類縁物質) の毒性試験としてマウス静脈内単回投与試験が実施されており、類縁物質の類縁物質A、類縁物質B、類縁物質C、類縁物質D 及び類縁物質E のLD<sub>50</sub>はSTFXと同等であることが示されている。類縁物質F、類縁物質G、及び類縁物質H はSTFXより4~6倍毒性が強いことが判明したが、各々微量 (■%未満) しか含まれないことから、STFXの毒性に影響を与えないものと判断されている。これらの類縁物質を添加した原薬でラット2週間経口投与試験を行った結果においても、類縁物質はSTFXの毒性に影響を与えないことが示されている。一方、遺伝毒性に関して、類縁物質添加原薬は復帰突然変異試験で陰性の結果であったが、染色体異常試験では類縁物質添加原薬の方がSTFXよりも強い染色体異常誘発性が示された。そこで、類縁物質添加原薬の染色体異常誘発作用の無毒性量を求める試験及びマウス小核試験、さらに個々の類縁物質 (類縁物質A、類縁物質B、類縁物質C、類縁物質I、類縁物質G、類縁物質E、類縁物質H、類縁物質J、類縁物質K、類縁物質L、類縁物質M 及び類縁物質F) をSTFXにそれぞれ添加した混合物の染色体異常試験及び各種フルオロキノロン系抗菌薬で陽性を示した*E. coli* WP2uvrA/pKM101 を用いた復帰突然変異試験が実施されている。その結果、類縁物質添加原薬は*E. coli* WP2uvrA/pKM101 を用いた復帰突然変異試験で、STFXよりも若干高い復帰変異コロニー数を示したが、個々の類縁物質を添加した場合でも同様の反応を示し、その原因となる類縁物質の特定は出来ていない。一方、染色体異常試験では、STFXの染色体異常誘発作用を増強させる類縁物質として、類縁物質A及び類縁物質Cが疑われた。しかし、陰性の結果であったマウス小核試験で用いたロットにおける両物質の含量から算出したヒトへの投与量換算値、ヒト1日投与量と規格値から算出したヒト1日最大投与量との対比、さらに類縁物質添加原薬の染色体異常誘発作用の無毒性量とヒトで得られた血清中薬物濃度 (C<sub>max</sub>) との比較から、類縁物質A及び類縁物質Cの遺伝毒性に関して、ヒトにおける安全性は確保されるものと考察されている。

STFXの痙攣誘発作用については、マウスにおいて4-ピフェニル酢酸との併用経口投

与試験が実施されている。LFLX、ENX、NFLX、CPFX、OFLX では痙攣が誘発されたが、STFX では 938mg/kg 投与においても痙攣誘発作用が示されず（SPFX、TFLX においても痙攣誘発なし）、臨床において STFX とフェンブフェンの併用投与により痙攣が起きる可能性は低いものと判断されている。

STFX の腎毒性試験として、ウサギ 10 日間経口投与試験が実施されている。陽性対照の CER では 100mg/kg/day 投与により腎毒性が観察されたが、STFX では 200mg/kg/day の投与においても腎毒性は認められていない。ラット及びカニクイザルの反復投与試験の結果からも腎毒性を示唆する所見は観察されておらず、STFX の腎毒性誘発性は低いものと判断されている。

STFX の関節毒性については、幼若犬又は成犬を用いた 8 日間経口投与試験が実施されており、無毒性量は幼若動物では 4.69mg/kg/day であったが、成熟動物では 42.2mg/kg/day 投与においても関節毒性は認められていない。また、成熟カニクイザルの 52 週間経口投与試験においても関節毒性が認められなかったことより、臨床投与において成人に関節毒性が生じる可能性は極めて低いものと判断されている。

STFX の光毒性については、マウスを用いた検討が実施されている。STFX の単回経口投与後、UVA を照射した際の耳介肥厚を指標とした場合、無毒性量はアルビノマウスで 20mg/kg、有色マウスで 93.8mg/kg とされている。眼に対する影響の検討では、アルビノマウスでは 93.8mg/kg の経口単回投与では変化が認められなかったものの、188mg/kg の投与により網膜変性が観察されている。なお、有色マウスでは 188mg/kg 投与によっても変化は認められていない。また、耳介の炎症及び網膜変性は投与後の UVA 照射時期を遅らせることにより発現が抑制されることが示されている。他のキノロン薬と STFX の耳介皮膚に対する光毒性を比較すると、LFLX > SPFX > ENX > STFX の順となるものと推察されている。したがって、STFX は光毒性による副作用を惹起する可能性があるものの、その程度は他のキノロン薬と比較すると弱い部類に属し、有色動物ではこれらの毒性が軽減あるいは発現しないものと判断されている。

STFX の光遺伝毒性については、*in vitro* 染色体異常試験において、光照射条件下では最低用量の 5µg/mL においても染色体異常誘発能が観察されている。STFX の *in vivo* における光照射条件下での染色体異常誘発性についてはマウスの背部皮膚を用いる小核試験が実施されており、無毒性量は 20mg/kg と判断されている。

STFX の視聴覚毒性については、ラット 1 カ月経口投与試験で検討が行われている。その結果、1200mg/kg/day 投与においても異常は認められておらず、臨床投与条件下で視聴覚異常が生じる可能性は低いものと判断されている。

肝臓に対する影響の検討では、STFX はヒト新鮮培養肝細胞に対し 100µg/mL まで細胞障害パラメータ及び細胞形態に異常を惹起せず、ラット肝負荷モデル及びイヌ 2 週間経口投与肝毒性試験においても肝細胞障害は示されていない。カニクイザル 2 週間静脈内投与肝毒性試験では、高用量の 62.5mg/kg/day 投与で、血清 ALT の軽度な増加が

観察されているが、組織学的変化は認められていない。以上の結果より、STFX が臨床で重篤な肝細胞障害性を起こす可能性は低いものと判断されている。

STFX と制酸剤（水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム）を併用投与した際の消化管毒性を検討するためにラット 7 日間併用投与試験が実施されており、消化管組織への影響はないことが示されている。

#### <機構における審査の概略>

機構は、反復投与毒性試験における無毒性量と臨床投与量を比較した場合、5～6 倍の安全域（ $C_{max}$  でみた場合でも 5～6 倍）となるため、STFX の臨床投与時の安全性について申請者に考察を求め、申請者より以下の回答を得た。

ラット経口 13 週間投与試験における無毒性量は 20mg/kg/day、カニクイザル経口 52 週間投与試験における無毒性量は 25mg/kg/day であったが、より高用量で観察された毒性変化はいずれも毒性学的意義の低い変化又は使用動物種に特有の変化であり、動物で観察された変化がヒトで起こる可能性は低いものとする。

機構は、申請者の回答を概ね承した。

機構は、ウサギの器官形成期投与試験において、STFX の薬理作用に伴うと考えられる変化により、十分な高用量での検討がなされておらず、無毒性量も臨床投与量を下回っていることから、申請者に対し、非げっ歯類動物種としてウサギを用いた妥当性及びヒトにおける安全性について申請者に見解を求め、申請者より以下の回答を得た。

ウサギで観察された早期産は摂食欠如に関連するものであり、抗菌薬に共通して観察される現象と考えられる。本試験において 10mg/kg/day 投与群で早期産が発現しなかった 9 例の動物では生殖パラメータに異常はなく、催奇形性もないことが確認されており、10mg/kg/day（臨床投与量の 2.5 倍）までは安全であると判断した。

機構は回答内容について以下の通り考える。抗菌薬をウサギに投与した場合、腸内細菌叢の攪乱により母動物の一般状態が悪化し、それに伴い流産、胎児発生への影響が生じ、生殖発生に対する安全性評価が困難になることは十分に予測可能な事態である。よって、このような場合にはウサギにおけるデータを補完する意味で、他の動物種を用いた試験も考慮すべきであると考えている。今回は上記の回答の通り、一応の安全域が得られるものと考えられるが、今後、同じような問題点を有する医薬品を開発する際には、ウサギ以外の動物種の使用についても検討するように申請者に指導を行った。

機構は、抗原性試験の結果より、STFX には弱い抗原性があることが示されているため、臨床投与時の安全性について、臨床試験の結果及び他剤との比較も含めて考察を行うように申請者に求め、申請者より以下の回答を得た。

既存のキノロン薬である LVFX においては、モルモットを用いた Maximization 試験では陰性であったものの、マウス抗原性試験では陽性反応が示されている。しかし、LVFX の市販後調査（19■■～19■■年）において、アナフィラキシーショックの報告はなく、薬

疹等のアレルギー性副作用の頻度も低い(19例/16,117例)ことが報告されている。また、STFXとLVFXの第Ⅲ相比較試験においても、両薬物間でアレルギー性副作用の発現頻度に明らかな差は認められなかった。したがって、STFXについても臨床で高率にアレルギー性副作用を惹起する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の回答について、概ね了承するものの、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

機構は、STFXに光遺伝毒性があることが示唆されていることから、臨床投与条件下における安全性について申請者に見解を求め、申請者より以下の回答を得た。

光照射を組み合わせた*in vitro*染色体異常試験で観察された染色体異常は、他の既存のキノロン薬(LFLX、FLRX、CPFX等)でも観察されている。また、*in vivo*試験であるマウスの背部皮膚を用いる小核試験ではLFLXと比較して弱い光遺伝毒性を示した(20mg/kg投与で陰性結果)。STFXを18.8mg/kg経口投与した際のマウスの皮膚組織中C<sub>max</sub>は1.38μg/gであり、臨床での皮膚薬物濃度の1.7~81倍に相当する。これらの結果よりSTFXは推奨用法・用量で使用する場合、臨床で光遺伝毒性を惹起する可能性は低いものとする。しかし、推奨する投与期間を大幅に超えて反復投与を行った場合には、皮膚への蓄積に伴う光毒性の発現に注意する必要があるものとする。

機構は、申請者の回答を了承したが、このような懸念があることから、STFXの長期投与については十分な注意が必要なものと考えている。

以上、機構はSTFXの安全性について、①安全域の狭さ、②非げっ歯類の器官形成期投与試験におけるウサギの使用の妥当性、③抗原性、及び④光遺伝毒性について懸念しているが、申請者が適切な考察を行い、必要な措置を講じていることから了承した。しかしながら臨床適用にあたっては、これらについて十分に観察し、注意するとともに、動物では認められていない毒性変化がヒトで認められる可能性も念頭において安全性情報を収集することが必要であるとする。

#### 4. 臨床に関する資料

以下、STFXの投与量は全て活性本体であるシタフロキサシン換算で示す。

##### (i) 生物薬剤学的試験成績の概略

###### <提出された資料の概要>

今回の申請に際し、          として          を含有する50mg錠剤(旧錠剤)、          を          から          に変更した50mg錠剤(新錠剤)、開発当初の10%細粒剤(旧細粒剤)及び旧細粒剤に          した10%細粒剤(新細粒剤)の4製剤について、4つの生物学的同等性試験(DU6859a-22試験、DU6859a-27試験、DU6859a-29試験及びDU6859a-40試験)が実施されている。また、STFXの生物学的同等性試験の実施に際し、後述する(1)DU6859a-22試験及び(2)DU6859a-27試験については「生物学的同等性に関する試験基準」(昭和55年5月30日付薬審第718号厚生省薬務局審査課長通知)に準

じて、(3) DU6859a-29 試験については「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (案) (平成 8 年 7 月 10 日付薬審第 486 号審査課長通知)」に準じて、(4) DU6859a-40 試験については「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号審査管理課長通知) に準じて実施されている。なお、新旧両細粒は生物学的同等性試験以外の臨床試験では使用されていない。

(1) 旧錠剤と旧細粒剤に関する試験【試験番号：DU6859a-22 試験、添付資料番号 5.3.1.2-1、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

日本人健康成人男性 14 例を対象に、旧錠剤及び旧細粒剤間の生物学的同等性について、クロスオーバー法により各被験者に旧錠剤 2 錠 (100mg) 及び旧細粒剤 2 包 (100mg) を空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータが検討された。本試験では、治験実施計画書作成時点の「生物学的同等性の試験方法についての解説」(医薬品研究；1982；13(5)：1106-1119) に準じた生物学的同等性の解析により、旧錠剤と旧細粒剤の $C_{max}$ の平均値の差が統計学的に有意 ( $p=0.074$ 、分散分析) であったため、両製剤の生物学的同等性を検証できなかつたとされている。

(2) 旧錠剤と新細粒剤に関する試験【試験番号：DU6859a-27 試験、添付資料番号 5.3.1.2-2、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

日本人健康成人男性 21 例を対象に、旧錠剤及び新細粒剤間の生物学的同等性について、クロスオーバー法により各被験者に旧錠剤 2 錠 (100mg) 及び新細粒剤 2 包 (100mg) を空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータが検討された。DU6859a-22 試験同様、「生物学的同等性の試験方法についての解説」(医薬品研究；1982；13(5)：1106-1119) に準じた評価により、旧錠剤と新細粒剤間で $AUC_{0-24h}$ 及び $C_{max}$ の平均値の差はいずれも $\pm 20\%$ 以内であり、最小検出差が基準を満たしたことから、両製剤の生物学的同等性が示されたとされている。

(3) 旧錠剤と新錠剤に関する試験【試験番号：DU6859a-29 試験、添付資料番号 5.3.1.2-3、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

日本人健康成人男性 21 例を対象に、旧錠剤及び新錠剤間の生物学的同等性について、クロスオーバー法により各被験者に旧錠剤 2 錠 (100mg) 及び新錠剤 2 錠 (100mg) を空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータが検討された。本試験では、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (案)」(平成 8 年 7 月 10 日付薬審第 486 号審査課長通知) に基づいた評価の結果、両製剤間の $C_{max}$ の「平均値の差」の 90%信頼区間の上限は 25.25%と基準(-20~25%)を 0.25%上回る結果であったが、申請者は、最終的に両製剤を生物学的に同等であると判断している。

(4) 新錠剤と新細粒剤に関する試験【試験番号：DU6859a-40 試験、添付資料番号

#### 5.3.1.2-4、実施期間：20■年■月～20■年■月】

日本人健康成人男性 40 例（20～33 歳）を対象に、申請製剤である新錠剤及び新細粒剤間の生物学的同等性について、クロスオーバー法により各被験者に新錠剤 2 錠（100mg）及び新細粒剤 2 包（100mg）を空腹時単回経口投与した際の薬物動態パラメータが検討された。申請者は、両製剤間で  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  の平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の基準を満たすことから、両製剤の生物学的同等性が示されたと考察している。

新細粒剤と新錠剤の薬物動態パラメータ及び解析結果

製剤	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	平均値の比 90%信頼区間 (%)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	平均値の比 90%信頼区間 (%)
新細粒剤	6.15 ± 1.08	1.03 (0.97, 1.08)	1.57 ± 0.37	1.08 (0.99, 1.17)
新錠剤	6.03 ± 1.23		1.50 ± 0.48	

平均値 ± 標準偏差 薬物動態解析例は新細粒 40 例、新錠剤 42 例

（生物学的同等性の検討には新細粒剤未投与の 2 例を除く 40 例）

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに基づく評価（平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号審査管理課長通知）

#### <機構における審査の概略>

機構は、製造販売予定の新錠剤及び新細粒剤が用いられた生物学的同等性試験（DU6859a-27 試験及び DU6859a-29 試験）における生物学的同等性の評価について、現行のガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124006 号審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）に基づいた解析を行うよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

旧錠剤と新錠剤（DU6859a-27 試験）、旧錠剤と新細粒剤（DU6859a-29 試験）の生物学的同等性を現行のガイドラインに基づき評価した結果、 $AUC_{0-24h}$  については、平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内であり基準を満たしていたものの、 $C_{max}$  についてはいずれの試験においても 90%信頼区間の上限値が 1.25 を超える結果であった。旧錠剤と新錠剤の  $C_{max}$  の比の点推定値は 1.107 であり、90%信頼区間が基準に適合しない場合でも同等と判断できる 0.90～1.11 の範囲にあったが、旧錠剤と新錠剤の溶出試験では、現行のガイドラインに規定されている溶出試験液すべてについて実施していないため、両製剤の溶出挙動の類似性を判定することはできず、生物学的に同等と判断することはできなかった。

機構は、以下のように考える。

2 つの製剤の生物学的同等性の評価において、現行のガイドラインに基づく解析により、 $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  の平均値の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の基準を満たしていない結果からは、両製剤を生物学的に同等と判定することは困難と考える。しかし、今般の申請製剤は、各種感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で使用された新錠剤であること、DU6859a-40 試験において、新錠剤と新細粒剤は生物学的同等性の判定基準（0.8

～1.25) を満たす結果であったことから、これら製造販売予定の製剤である新錠剤及び新細粒剤の有効性及び安全性については確認されているものとする。また、現行のガイドラインによる評価では、旧錠剤と新錠剤を生物学的に同等と判定することは出来ないが、いずれの製剤が用いられた試験成績であるかを情報提供すること等により、旧錠剤での試験結果を利用することは可能と考える。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概要>

STFX の臨床薬理試験として、以下の試験が実施されている。

- ・ 健康成人男性を対象とした STFX の単回経口投与又は反復経口投与時の薬物動態及び安全性に関する検討 (DU6859-01 試験、DU6859-02 試験、DU6859a-05 試験)
- ・ STFX の腎臓からの排泄挙動に関する検討 (DU6859a-39 試験)
- ・ 血清中及び尿中の代謝物に関する検討 (DU6859a-32 試験、DU6859a-41 試験)
- ・ STFX の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因に関する検討 (DU6859a-19 試験、DU6859a-28 試験、DU6859a-37 試験)
- ・ STFX の組織移行性に関する検討 (DU6859a-20 試験、DU6859a-47 試験)
- ・ STFX と他剤併用時の薬物間相互作用に関する検討 (DU6859a-21 試験、DU6859a-26 試験、DU6859a-32 試験、DU6859a-35 試験、DU6859a-38 試験)
- ・ STFX のマスマランスに関する検討 (6859R2 試験)

さらに、前述の臨床薬理試験 (DU6859-01 試験、DU6859-02 試験、DU6859a-05 試験、DU6859a-19 試験、DU6859a-28 試験及び DU6859a-37 試験) と国内第 III 相試験 (DU6859a-44 試験) の PK/PD 解析対象集団のデータを利用し母集団薬物動態解析が行われた。

(1) 国内試験

1) 健康成人男性の薬物動態試験【試験番号: DU6859-01 試験、添付資料番号 5.3.3.1-1、実施期間: 19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性 (のべ 40 例) を対象に、STFX 3、10、25、50、100 又は 200mg を空腹時単回経口投与及び 100mg TID を 7 日間食後反復経口投与した際の薬物動態が検討された。25～200mg の用量範囲で薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$ ) について線形性を示すことが確認された。

空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$V_d/F$ (L/kg)
25mg	6	0.29±0.08	1.3±0.9	5.2±1.1	1.52±0.31	1.8±0.3
50mg	6	0.51±0.14	1.2±0.5	6.2±0.4	2.62±0.52	2.8±0.5
100mg	6	1.00±0.14	1.2±0.5	5.7±0.7	5.55±1.22	2.5±0.7

200mg	6	1.86±0.36	1.0±0.0	5.2±0.7	12.04±3.26	2.1±0.2
-------	---	-----------	---------	---------	------------	---------

平均値±標準偏差

また、単回投与後 48 時間及び反復投与時の最終投与後 72 時間までの累積尿中排泄率はいずれも投与量（反復投与では総投与量）の約 70%であった。STFX 100mg 空腹時又は食後単回投与時の $t_{max}$ （平均値、以下同様）は各々1.2 時間及び 2.0 時間、 $C_{max}$ は 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 0.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 5.55 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 5.81 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、食後投与で $t_{max}$ の遅延と $C_{max}$ の低下傾向が認められた。

2) 健康成人男性の薬物動態試験【試験番号：DU6859-02 試験、添付資料番号 5.3.3.1-2、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性 6 例を対象に、STFX 50mg BID を 7 日間食後反復投与した際の薬物動態が検討された。投与期間中の尿中排泄率に変動は認められず、最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率（平均値）は総投与量の 77.0%であった。投与開始日及び投与開始後 7 日目の薬物動態パラメータは下表の通りである。

STFX50mg BID 反復投与時の薬物動態パラメータ

時期	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$C_{12h}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-12h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$V_d/F$ (L)
投与開始日	6	0.38±0.04	2.3±0.9	0.07±0.01	2.20±0.29	—	—
投与 7 日目	6	0.50±0.10	1.8±0.8	0.09±0.02	2.71±0.35	5.1±1.2	135.7±28.5

平均値±標準偏差 -：算出不能

3) 健康成人男性の薬物動態試験【試験番号：DU6859a-05 試験、添付資料番号 5.3.3.1-3、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性 6 例を対象に、STFX 100mg BID を 7 日間食後反復投与した際の薬物動態が検討された。累積尿中排泄率には経日的に大きな変化は認められず、最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率（平均値）は総投与量の 63.1%であった。投与開始日及び投与開始後 7 日目の薬物動態パラメータは下表の通りである。

STFX 100mg BID 反復投与時の薬物動態パラメータ

時期	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$C_{12h}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\text{AUC}_{0-12h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$V_d/F$ (L)
投与開始日	6	0.84±0.16	1.6±0.8	0.13±0.03	4.34±0.61	—	—
投与 7 日目	6	1.09±0.29	1.5±0.8	0.18±0.04	5.90±0.84	4.6±0.7	115.2±29.9

平均値±標準偏差 -：算出不能

4) 高齢慢性呼吸器感染症患者の薬物動態試験【試験番号 DU6859a-19、添付資料番号 5.3.3.3-1、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

慢性呼吸器感染症で入院中の高齢患者（65 歳以上）のうち、抗菌薬による治療を必要としない患者 10 例を対象に、STFX 50mg又は 100mgを食後単回経口投与した際

の薬物動態が検討された。50mg投与患者及び100mg投与患者における $C_{max}$ （平均値、以下同様）は各々0.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び1.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$ は4.16 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び10.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

5) 健康高齢者及び健康非高齢者の薬物動態試験【試験番号 DU6859a-28、添付資料番号 5.3.3.3-2、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康高齢者（65歳以上、5例）及び健康非高齢者（25～35歳、6例）を対象に、STFX 100mgを空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータは下表の通りである。

高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ <sup>a)</sup> (h)	尿中排泄率 <sup>c)</sup> (%)	$CL_r$ ( $\text{mL}/\text{min}$ )
高齢者 (65歳以上)	5	0.61 $\pm$ 0.23	3.8 $\pm$ 1.5	6.35 $\pm$ 1.51	6.0 $\pm$ 1.2	43.4 <sup>b)</sup>	105.7 <sup>b)</sup>
非高齢者 (25～35歳)	6	0.91 $\pm$ 0.38	0.9 $\pm$ 0.2	4.86 $\pm$ 0.82	3.3 $\pm$ 1.2	48.2 <sup>b)</sup>	156.9 <sup>b)</sup>

平均値 $\pm$ 標準偏差 a)：1-コンパートメントモデル解析より算出 b)：標準偏差は算出せず  
c)：48時間までの累積尿中排泄率

6) 腎機能障害者の薬物動態試験【試験番号 DU6859a-37、添付資料番号 5.3.3.2-1、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月】

軽度腎機能障害者（60 $\text{mL}/\text{min} \leq CL_{cr} < 90\text{mL}/\text{min}$ 、6例）、中等度腎機能障害者（30 $\text{mL}/\text{min} \leq CL_{cr} < 60\text{mL}/\text{min}$ 、3例）及び重度腎機能障害者（10 $\text{mL}/\text{min} \leq CL_{cr} < 30\text{mL}/\text{min}$ 、3例）を対象に、STFX 50mgを空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。 $C_{max}$ 及び $t_{max}$ は腎機能障害の程度に関わらずほぼ一定であったが、 $AUC_{0-24h}$ 及び $AUC_{0-\text{inf}}$ は腎機能の低下に伴い増加し、 $t_{1/2}$ は腎機能の低下に伴い延長した。結果は以下に示す通りである。

腎機能障害者における薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\text{inf}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	累積尿中排泄率 (%)	
							0-24時間	0-48時間
軽度障害者	6	0.63 $\pm$ 0.35	1.7 $\pm$ 1.1	7.5 $\pm$ 1.3	4.18 $\pm$ 0.91	4.66 $\pm$ 0.95	43.4 $\pm$ 7.1	48.9 $\pm$ 7.4
中等度障害者	3	0.75 $\pm$ 0.22	1.5 $\pm$ 1.3	11.5 $\pm$ 2.2	6.29 $\pm$ 1.21	8.04 $\pm$ 1.92	37.4 $\pm$ 4.2	44.7 $\pm$ 2.2
重度障害者	3	0.60 $\pm$ 0.06	1.8 $\pm$ 1.9	16.3 $\pm$ 2.1	6.33 $\pm$ 0.67	9.95 $\pm$ 1.92	14.5 $\pm$ 5.1	20.1 $\pm$ 5.8

平均値 $\pm$ 標準偏差

腎機能障害者における薬物動態パラメータ（2-コンパートメントモデル解析）

	例数	$k_a$ ( $\text{h}^{-1}$ )	V1/F (L)	V2/F (L)	$CL_r/F$ (L/h)	CLD2/F (L/h)
軽度障害者	6	1.94 $\pm$ 1.86	68.9 $\pm$ 47.7	103.0 $\pm$ 92.7	10.8 $\pm$ 2.0	12.2 $\pm$ 9.6
中等度障害者	3	2.00 $\pm$ 1.47	42.8 $\pm$ 8.0	43.7 $\pm$ 16.4	6.8 $\pm$ 1.6	13.9 $\pm$ 9.5
重度障害者	3	2.02 $\pm$ 1.65	47.8 $\pm$ 14.4	76.0 $\pm$ 38.9	5.2 $\pm$ 1.8	24.4 $\pm$ 22.5

平均値 $\pm$ 標準偏差

7) 健康成人を対象とした腎排泄挙動試験【試験 DU6859a-39、添付資料番号 5.3.3.1-6、実施期間：20■年■月】

健康成人男性 6 例を対象に、STFX 100mg を空腹時単回経口投与した際の STFX の腎排泄挙動について検討された。尿細管からの分泌に関する尿細管最大分泌速度 ( $V_{max}$ ) 及びミカエリスメンテン定数 ( $K_m$ ) は  $1.27 \pm 0.82 \mu\text{mol}/\text{min}$ 、 $3.90 \pm 2.58 \mu\text{M}$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) であり、糸球体ろ過速度に対する腎クリアランスの比 (Excretion Ratio) は  $3.72 \pm 0.71 \mu\text{M}$  であったことから、STFX 100mg 経口投与後の腎排泄は、糸球体ろ過と比較し尿細管からの分泌が大きいことが示唆された。

8) 耳鼻咽喉科・歯科口腔外科領域における組織移行性試験【試験 DU6859a-47、添付資料番号 5.3.3.2-2、実施期間：20■年■月～20■年■月】

中耳粘膜採取患者 (10 例) 及び副鼻腔粘膜採取患者 (10 例、上顎洞粘膜採取患者 4 例、篩骨洞粘膜採取患者 6 例) に対し、STFX 100mg を単回経口投与した際の組織移行性が検討された。また、口蓋扁桃組織採取患者及び歯肉組織・拔牙創貯留液採取患者については、STFX 50mg の単回経口投与における組織移行性が検討された。血清中濃度、組織中濃度及び組織中濃度の対血清中濃度比の結果は下表に示す通りである。STFX 投与後 2～4 時間の各組織中濃度は概ね血清中濃度より高いことから、STFX の組織移行性は良好であると判断されている。

血清中濃度、組織中濃度及び組織中濃度の対血清中濃度比

	中耳粘膜 100mg	上顎洞粘膜 100mg	篩骨洞粘膜 100mg	口蓋扁桃組織 50mg	歯肉組織 <sup>c)</sup> 50mg	拔牙創貯留液 <sup>c)</sup> 50mg
血清中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$0.59 \pm 0.48$ (10)	$0.58 \pm 0.15$ (4)	$0.62 \pm 0.38$ (6)	$0.38 \pm 0.23$ (10)	$0.44 \pm 0.12$ (10)	$0.44 \pm 0.12$ (10)
組織中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	$0.82 \pm 0.73$ (9) <sup>a)</sup>	$0.56 \pm 0.31$ (4)	$0.96 \pm 0.61$ (6)	$0.63 \pm 0.20$ (10)	$0.57 \pm 0.17$ (10)	$0.32 \pm 0.17$ (10)
組織中濃度 /血清中濃度	$1.4 \pm 0.7$ (8) <sup>b)</sup>	$1.1 \pm 0.8$ (4)	$1.6 \pm 0.5$ (6)	$1.8 \pm 0.4$ (10)	$1.3 \pm 0.4$ (10)	$0.8 \pm 0.5$ (10)

上段：平均値  $\pm$  標準偏差 下段：(例数) a)：組織中濃度が定量限界未満の被験者を除外 b)：血清中濃度・組織中濃度いずれも定量限界未満であった被験者を除外 c)：歯肉組織と拔牙創貯留液は同一被験者からの採取

9) 整腸剤併用時の血清中・尿中代謝物の試験【試験番号 DU6859a-41、添付資料番号 5.3.4.1-1、実施期間：20■年■月～20■年■月】

健康成人男性 24 例を対象として、STFX 100mg TID の 7 日間反復経口投与した際の血清中及び尿中代謝物が測定され、反復投与による代謝物の存在割合の変化及び耐性乳酸菌 6mg TID との併用による影響について検討された。1 日目に対する 4 日目及び 7 日目の血清中及び尿中代謝物の平均存在率の比較において、反復投与による増加傾向及び耐性乳酸菌整腸剤併用による変化は認められなかったと考察されている。