

グレースビット錠 50 mg
グレースビット細粒 10%
(シタフロキサシン水和物)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

シタフロキサシン水和物
グレースビット[®]錠 50 mg、細粒 10%

1.4 特許状況

第一三共株式会社

目 次

1.4 特許状況	1
----------------	---

1.4 特許状況

[Redacted text block]

[Redacted text block]

シタフロキサシン水和物

グレースビット[®]錠 50 mg、細粒 10%

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第一三共株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1. 起原または発見の経緯.....	1
2. 開発の経緯.....	2

図の目次

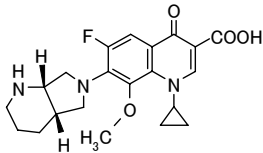
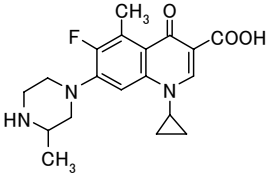
図 1.5.1-1 シタフロキサシン水和物の構造式.....	1
図 1.5.2-1 開発の経緯図（品質）	7
図 1.5.2-2 開発の経緯図（非臨床）	8
図 1.5.2-3 開発の経緯図（臨床）	9

菌名の略号一覧

略号	名称
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

ニューキノロン系抗菌薬一覧

一般名（略号）	化学名	構造式
シタフロキサシン (STFX)	(-)-7-[(7 <i>S</i>)-7-amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-chloro-6-fluoro-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-fluoro-1-cyclopropyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid	
エノキサシン (ENX)	1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid	
シプロフロキサシン (CPFX)	1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-3-quinolinecarboxylic acid	
ロメフロキサシン (LFLX)	(±)-1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid	
トスフロキサシン (TFLX)	(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid	
スパルフロキサシン (SPFX)	5-amino-1-cyclopropyl-7-(<i>cis</i> -3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid	
ガチフロキサシン (GFLX)	(±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid	

一般名（略号）	化学名	構造式
モキシフロキサシン (MFLX)	1-cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.1]non-8-yl)-6-fluoro-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid	
グレパフロキサシン (GPFX)	(±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid	

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1. 起原または発見の経緯

シタフロキサシン水和物（開発コード：DU-6859a、以下特別な場合を除きシタフロキサシンと記載する）は、第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）が開発したニューキノロン系抗菌薬である。

ニューキノロン系抗菌薬は、国内では各種感染症治療の第一選択薬として汎用されている。しかし、肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力の向上、薬物相互作用、光毒性や関節毒性の低減など、さまざまな改良の余地が残されており、これらの課題を克服するための探索研究が各社で行われている。これらすべてを克服することは困難であり、特に広域抗菌薬としての特性を維持した新規キノロン系抗菌薬を創製することは極めて難しい課題であると考えられる。

第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）は、特にグラム陽性菌ならびに嫌気性菌に対する抗菌活性の増強、グラム陰性菌に対する抗菌活性の保持、薬物相互作用や毒性の低減、ならびに尿中排泄型薬剤としての特性維持を目標として探索研究を継続してきた。その結果、キノリン骨格の7位にスピロ型アミノピロリジン基を、1位にフルオロシクロプロピル基を導入した8種類の光学異性体の中から、最も抗菌力の強いシタフロキサシン（図 1.5.1-1）を見出した。

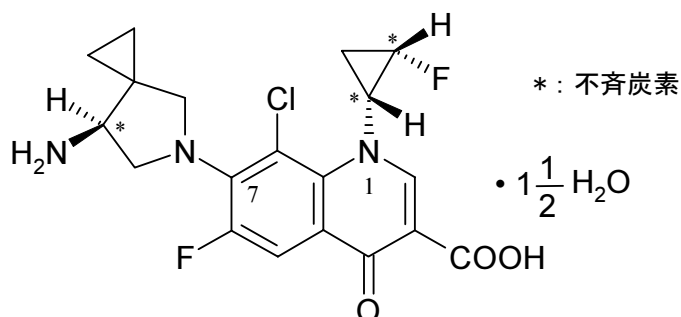


図 1.5.1-1 シタフロキサシン水和物の構造式

シタフロキサシンは、好気性、嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌からマイコプラズマ属、クラミジア属にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は市販のニューキノロン系抗菌薬よりも強い。シタフロキサシンの抗菌力の強さは、細菌のDNA複製に必須の酵素であるDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVの両酵素に対して強い阻害活性を示すことに基づくものと推察した。初期研究段階で、シタフロキサシンは、他のニューキノロン系抗菌薬に比べ、特に肺炎球菌、腸球菌、緑膿菌および嫌気性菌に対して強い抗菌力を示すことが確認され、また耐性を獲得されにくいことが示唆された。さらに、継続した非臨床研究により、シタフロキサシンはキノロン耐性肺炎球菌に対しても抗菌力を示すことに加え、近年世界的に耐性化が問題

となりつつあるキノロン耐性大腸菌に対しても強い抗菌力を示すことが明らかとなった。

各種動物を用いたシタフロキサシンの吸収、分布、代謝、排泄の検討において、本薬は経口投与後 0.5～2 時間で最高血清中濃度に達したことから、本薬の吸収は速やかであること、また、消化管からの吸収率が高く、バイオアベイラビリティは良好であることが明らかとなった。シタフロキサシンは、中枢神経系への移行性が低く、それ以外の組織では血清中濃度と同等以上の濃度に達すること、また、体内で代謝を受けにくく、未変化体のまま主として尿中に排泄されることを確認した。

毒性試験では、単回投与試験、4 週間反復投与試験において、特異な毒性所見は認められず、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験および安全性薬理試験（一般薬理試験を含む）でも問題となる所見は認められなかった。その他、痙攣誘発作用はシプロフロキサシンよりも弱く、光毒性は、ロメフロキサシン、スパルフロキサシンおよびエノキサシンより軽度であった。さらに、心電図 QT/QTc 間隔延長リスクは、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン、グレパフロキサシンあるいはガチフロキサシンと比較して小さいことが示唆された。なお、シタフロキサシンは、他のニューキノロン系抗菌薬と同様、幼若犬で関節毒性が認められている。

以上より、シタフロキサシンはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有するとともに、尿中排泄型の抗菌薬として従来のニューキノロン系抗菌薬同様、尿路感染症にも適用できる。また、薬物相互作用、光線過敏症に加え、新たにニューキノロン系抗菌薬の副作用として問題となってきた血糖値への影響、肝毒性、QT/QTc 間隔延長などの発現リスクは小さいと判断され、他のニューキノロン系抗菌薬に比べ、高い安全性を有することが確認された。近年、呼吸器感染症を中心に適応を絞り込んだ開発が主流となっている中、シタフロキサシンは唯一の新規広域経口抗菌薬と位置付けられると考えた。

2. 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2-1～3 に示す。

本薬は再申請品目であり、前回申請時の経緯を含めて以下に開発の経緯を述べる。

2.1 前回申請時までの経緯

19■年■月より健康成人男性を対象に第Ⅰ相試験を実施し、引き続き 19■年■月より内科領域および泌尿器科領域の感染症を対象とした前期第Ⅱ相試験を実施した。薬効薬理試験の成績および前期第Ⅱ相試験の結果から、シタフロキサシンをレボフロキサシンと同様の広域抗菌薬と位置付け、内科領域および泌尿器科領域に加えて皮膚科、外科、整形外科、感染性腸炎、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科および歯科・口腔外科の計 10 領域の各種感染症を対象として、19■年■月より後期第Ⅱ相試験を開始した。後期第Ⅱ相試験では「抗菌薬の適応のガイドライン（改正案）」¹⁾ に基

づき、慢性気道感染症および複雑性尿路感染症を対象疾患とし、レボフロキサシンを対照薬とした用量検討試験も実施した。

第 III 相試験への移行に先立ち、19■■年■■月■■日に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、医薬品機構）と第 II 相試験終了時の相談を行った（添付資料番号 5.4-1 参照）。主たる相談内容は、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」²⁾に従い、二重盲検比較試験で市販同系統薬に対する臨床効果の非劣性を検証すること、比較試験とは別に臨床試験（特性試験）を実施し、呼吸器感染症および尿路感染症に対してシタフロキサシンの特長を明確にすること、の 2 点であった。相談の結果、医薬品機構からこれらの第 III 相試験計画で基本的に了承したとの回答を得て、19■■年■■月より第 III 相試験を実施した。

第 III 相試験の結果、当初目的とした呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとする各種感染症に対して有効かつ安全であると評価するに十分な情報が集積されたと判断し、20■■年■■月■■日に行われた申請前相談（添付資料番号 5.4-2 参照）による医薬品機構からの助言を踏まえて、20■■年■■月■■日に製造承認申請した。

2.2 製造承認申請取下げについて

第 I 相試験開始から 20■■年の製造承認申請までに■■年近くを要した。この間、国内では臨床試験実施に大きな変革をもたらした新 GCP が施行された。第 III 相試験は新 GCP に準拠して実施したが、医薬品機構による適合性書面調査および GCP 実地調査において、新 GCP 施行以前に実施した第 II 相試験データの信頼性に疑義が生じた。医薬品医療機器審査センターの指示に従って第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）が実施した全数調査の結果、第 II 相試験の 14 試験において、診療録が適切に保管されていなかった症例および有効性あるいは安全性評価に影響を及ぼす事項が多数認められ、GCP 不適合となった。これにより、シタフロキサシンを評価する臨床試験成績は、第 I 相試験を含む臨床薬理試験および第 III 相試験のみとなったため、申請データパッケージとして不十分と判断し、20■■年■■月■■日に製造承認申請を取り下げた。

2.3 再開発の経緯

前回申請時の第 III 相試験完了から約■■年が経過し、その間に国内の感染症領域における疫学的な環境が大きく変化していることが学会などでも取り挙げられた。特に、尿路感染症の主要原因菌である大腸菌のキノロン耐性化が進んでおり、シタフロキサシンの第 III 相試験を実施した 2000 年の耐性化率は 8.2%～9.5%³⁾であったが、2002 年には 8.6%～12.1%⁴⁾と徐々に上昇した。諸外国でのキノロン耐性化率は、中国で 40%を超え、香港やフィリピンで 15%～20%であるとの報告⁵⁾から、国内でも急激にキノロン耐性大腸菌が増加することが危惧されている。これら大腸菌は基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生株であることもあり、一部の β -ラクタム系抗菌薬にも耐性を示し

始めていた。また、呼吸器感染症の主要原因菌においては、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株の増加によるインフルエンザ菌の β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性化、肺炎球菌のペニシリンおよびマクロライド系抗菌薬に対する耐性化の進行⁶⁾など、ニューキノロン系抗菌薬以外の抗菌薬に対する耐性化が深刻な状況にあると考えられた。

非臨床試験およびサーベイランスの結果から、シタフロキサシンは好気性および嫌気性のグラム陽性およびグラム陰性菌に対する強い抗菌力を現在でも保持しており、今後問題になると考えられるキノロン耐性大腸菌に対しても、既存のニューキノロン系抗菌薬に比べて強い抗菌力を有していた。

また、ニューキノロン系抗菌薬の副作用として、血糖低下、QT/QTc 間隔延長あるいは血圧低下などが新たに注目されていた。シタフロキサシンは、非臨床試験およびこれまで実施した臨床試験結果から、血糖低下、QT/QTc 間隔延長、血圧低下などの発現リスクは少ないと判断した。

以上より、シタフロキサシンは呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとする各種感染症に対して効果が期待でき、安全性面においても特に重大な副作用につながるリスクを有さないことから、現在の環境においても本薬の医療上の意義を示すことは可能であると判断し、再開発を決定した。

再開発にあたり、「医療用医薬品再評価結果 平成 16 年度（その 3）について（平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号 厚生労働省医薬食品局長通知）」にて、抗菌薬の剤型別に適応症および適応菌種の見直しが進められていたことを背景に、これまで得られた臨床試験成績からシタフロキサシンの目標適応症を再考し、ニューキノロン系経口抗菌薬として医療上の意義を示すことができる領域で開発する必要があると判断した。

注射剤が治療の中心となる外科、整形外科および産婦人科領域感染症についてはシタフロキサシンの医療上の意義を見出すことは困難と判断し、対象外とした。眼科領域感染症については局所抗菌薬による治療での医療満足度が高いことから対象外とした。皮膚科領域感染症では主に *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) が原因菌となるため、本薬の抗菌力および皮膚移行性から十分な有効性を示すことが困難であると判断し、対象外とした。さらに、感染性腸炎については「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年 10 月 2 日付法律第 114 号）」の施行により、臨床試験を実施することが困難と判断し、適応症の取得は断念した。従って、目標とする取得適応症は、呼吸器感染症の咽頭・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、尿路感染症の膀胱炎および腎盂腎炎、耳鼻科領域感染症の中耳炎および副鼻腔炎、歯科・口腔外科領域感染症の歯周組織炎、歯冠周囲炎および顎炎、性感染症の尿道炎および子宮頸管炎とし、再開発を進めることとした。

再開発の臨床試験は以下のとおり計画した。

後期第 II 相試験で実施した呼吸器感染症および複雑性尿路感染症を対象とした用量検討試験は、審査資料としての要件を満たさない。このため、呼吸器感染症については、近年、日本化学療法学会でガイドンス化の検討が進められている PK/PD 理論を踏まえた臨床試験を実施することで、シタフロキサシンの用法・用量の妥当性を確認することとした。さらに、日本呼吸器学会の治療ガイドライン⁷⁾で市中肺炎に対する推奨薬剤として挙げられているトスフロキサシンを対照薬とした二重盲検比較試験にて、特に肺炎球菌を中心に評価することで、シタフロキサシンの特長を明らかにすることとした。また、尿路感染症では、20■年までに実施した第 III 相試験において、シタフロキサシンの推奨用法・用量は 50 mg × 2/日が妥当であると判断したものの、この 2~3 年の間にキノロン耐性大腸菌の分離頻度が増加傾向にあることから、現時点でもこの用法・用量で有効性を確保し得るか否かを再確認する必要があると判断した。このため、シタフロキサシン 50 mg × 2/日と 100 mg × 2/日の用量比較試験を実施することとした。

また、中耳炎および副鼻腔炎については、19■年から 19■年にかけて実施した後期第 II 相試験から、「慢性の急性増悪」に対するシタフロキサシン 50 mg × 2/日投与による有効率が 60%~70%台であった成績を参考に、慢性の急性増悪に対する 100 mg × 2/日での有効性の確認を中心に検討することとした。

その他、取得目標とした歯科・口腔外科領域感染症および性感染症は、オープン試験にて有効性および安全性を確認することとした。

シタフロキサシンの再開発に先立ち、上記臨床試験の実施方法について、20■年■月■日に医薬品医療機器総合機構による対面助言（治験相談）を受け、その協議結果（添付資料番号 5.4-3 参照）を踏まえて 20■年■月から臨床試験を実施した。

以上の臨床試験にて、シタフロキサシンは肺炎球菌に加えてマイコプラズマ、クラミジアおよびレジオネラによる呼吸器感染症に対し高い効果を示した。さらに、尿路感染症においては、腸球菌および緑膿菌に加えて近年問題となりつつあるキノロン耐性大腸菌に対して強い抗菌力を発揮し、これらの菌種に対しても十分な効果を示した。一方、シタフロキサシンの安全性については、国内の臨床試験を中心に評価し、また海外で実施したシタフロキサシンの光毒性および放射性同位体を用いたマスマラネス試験に関する成績、シタフロキサシンの注射剤開発のために実施した第 I 相試験における QT/QTc 間隔延長に関する成績も含めて評価した結果、本薬は重大な問題につながる安全性リスクは少ないと判断した。

製造販売承認申請に先立って、前回申請時のデータパッケージに使用した第 I 相試験を含む臨床薬理試験および第 III 相試験の信頼性を再確認し、評価資料とすることに問題はないと判断した。従って、シタフロキサシンの有効性および安全性は、これら試験に今回の再開発で実施した第 III 相試験成績を含めた申請データパッケージで評価することとした。

以上より、シタフロキサシンの臨床的な評価および医療上の意義が明確に示されたと判断し、製造販売承認申請を行うこととした。

試験項目		
品 質	原薬の一般情報	
	原薬の製造	
	原薬の特性	
	原薬の管理	
	原薬の管理 ()	
	標準品又は 標準物質	
	原薬の容器 及び旋栓系	
	原薬の安定性	
	錠 製造 添加剤の管理 製剤の管理	錠
		細粒
錠 細粒		錠
		細粒
錠 細粒		錠
		細粒

図 1.5.2-1 開発の経緯図（品質）

試験項目	
非 臨 床 試 験	薬効薬理
	安全性薬理
	薬物動態
	単回投与毒性
	反復投与毒性
	遺伝毒性
	生殖発生毒性
	抗原性
	不純物
	関節毒性
	腎毒性
	光毒性
	視聴覚毒性
	消化管毒性
	肝毒性

図 1.5.2-2 開発の経緯図（非臨床）

試験項目	臨床試験
第I相試験	
前期第II相試験 (Open)	
後期第II相試験 (Open)	
用量検討試験	
第III相試験	
臨床薬理試験 (国内)	
臨床薬理試験 (海外)	
第III相試験 追加試験	

図 1.5.2-3 開発の経緯図（臨床）

3. 参考文献

- 1) 抗菌薬の適応のガイドライン（改正案）．事務連絡（昭和 62 年 9 月 25 日）．
- 2) 「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について．医薬審第 743 号（平成 10 年 8 月 25 日）．
- 3) 山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘; レボフロキサシン－サーベイランスグループ. 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 2003;56(5):341-64.
- 4) 山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘; レボフロキサシン－サーベイランスグループ. 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 2005;58(1):17-44.
- 5) Bell JM, Turnidge JD. High rates of multi-resistance in bacteremic *Escherichia coli*. Results from the SENTRY Asia-Pacific (APAC) surveillance program, 1998-2001 [Abstract]. Program and abstracts from the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27-30; San Diego, CA.
- 6) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋実, 他. 呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力（2004 年度）．日本化学療法学会雑誌 2005;53(10):627-40.
- 7) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会編．成人市中肺炎診療の基本的考え方．日本呼吸器学会; 2000. p.31-9.

シタフロキサシン水和物

グレースビット[®]錠 50 mg、細粒 10%

1.6 外国における使用状況等に関する資料

第一三共株式会社

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料	1
-----------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本薬は外国において承認されていない。