

シタフロキサシン水和物
グレースビット[®]錠 50 mg、細粒 10%

2.5 臨床に関する概括評価

第一三共株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価.....	1
1. 製品開発の根拠.....	1
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	9
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	10
4. 有効性の概括評価.....	16
5. 安全性の概括評価.....	42
6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	58
7. 参考文献.....	64

表の目次

表 2.5.4-1 シタフロキサシンの臨床効果判定に用いた評価法・有効性主要評価項目	16
表 2.5.4-2 病原微生物の検索に用いた検査法.....	17
表 2.5.4-3 感受性測定実施抗菌薬	18
表 2.5.4-4 疾患群別臨床効果・細菌学的効果評価対象被験者数.....	20
表 2.5.4-5 臨床効果および細菌学的効果	21
表 2.5.4-6 沖縄地区で分離されたキノロン耐性肺炎球菌の QRDR アミノ酸置換部位別の ニューキノロン系抗菌薬感受性分布.....	30
表 2.5.4-7 適応菌種別消失率および MIC ₉₀	33
表 2.5.4-8 仮定条件下での各菌種・菌属の分離頻度.....	34

略号一覧

略号	名称
ABPC	アンピシリン
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AMK	アミカシン
APD ₉₀	心筋活動電位 90%再分極時間
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
AUC	血清中濃度 - 時間曲線下面積 AUC _{0-12h} : 投与後 12 時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積 AUC _{0-24h} : 投与後 24 時間までの血清中濃度 - 時間曲線下面積 AUC _{0-inf} : 無限大まで外挿した血清中濃度 - 時間曲線下面積
AZT	アズトレオナム
C _{max}	最高血清中濃度
CAM	クラリスロマイシン
CAZ	セフトジジム
CDC	疾病管理予防センター
CF	補体結合反応
CI	信頼区間
CK (CPK)	クレアチンキナーゼ
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス
CL _r	腎クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CL _q /F	経口クリアランス
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C 反応性蛋白
CTX	セフォタキシム
CVA	クラブラン酸
CYP	チトクロム P450
DPA	ジピコリン酸
EIA	酵素免疫測定
ESBL	基質拡張型 β-ラクタマーゼ
HERG	Human ether-a-go-go related gene
IC ₅₀	50%阻害濃度
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
IPM	イミペネム
k _a	吸収速度定数
Ki	阻害定数
MBL	メタロ β-ラクタマーゼ
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版

略号	名称
MIC	最小発育阻止濃度 MIC ₉₀ ：90%発育阻止濃度 MIC ₅₀ ：50%発育阻止濃度
MIF	免疫蛍光抗体
MPIPC	オキサシリン
MRT	平均体内滞留時間 MRT _{0-inf} ：AUMC _{0-inf} ÷ AUC _{0-inf} AUMC：1 次モーメント曲線下面積
NCCLS	米国臨床検査標準化委員会
NSAID	非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤
PCG	ベンジルペニシリン
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	生活の質
QRDR	キノロン耐性決定領域
QTc	補正した QT
SD	標準偏差
t _{max}	最高血清中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期
UTI	尿路感染症
Vd/F	みかけの分布容積

菌名の略号一覧

略号	名称
BLNAR	β -lactamase negative ampicillin resistant <i>Haemophilus influenzae</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>C. psittaci</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>M. genitalium</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>M. hominis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
PISP	Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PSSP	Penicillin-susceptable <i>Streptococcus pneumoniae</i>
PRSP	Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>U. parvum</i>	<i>Ureaplasma parvum</i>
<i>U. urealyticum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</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	
レボフロキサシン （LVFX）	(-)-(<i>S</i>)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7 <i>H</i> -pyrido[1,2,3- <i>de</i>][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid	
ノルフロキサシン （NFLX）	1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid	
オフロキサシン （OFLX）	(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7 <i>H</i> -pyrido[1,2,3- <i>de</i>][1,4]benzoxazine-6-carboxylic 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	

一般名（略号）	化学名	構造式
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	
プルリフロキサシン （PUFX）	(±)-6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-1H,4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid	
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	
トロバフロキサシン （TVFX）	(1α,5α,6α)-7-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid	

代謝物一覧表

名称（物質番号）	化学名	構造式
シタフロキサシン グルクロナイド (M-1)	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-quinoline-carboxyl- <i>O</i> -glucuronide	
7'-オキソ体 (M-2)	7-[7-oxo-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-quinoline-carboxylic acid	
7' <i>S</i> -水酸化体 (M-3)	7-[(7 <i>S</i>)-7-hydroxy-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-quinoline-carboxylic acid	
7' <i>R</i> -水酸化体 (M-4)	7-[(7 <i>R</i>)-7-hydroxy-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-quinoline-carboxylic acid	
7' <i>S</i> -水酸化体 グルクロナイド (M-5)	7-[(7 <i>S</i>)-7-hydroxy-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-quinoline-carboxyl- <i>O</i> -glucuronide	
7' <i>R</i> -水酸化体 グルクロナイド (M-6)	7-[(7 <i>R</i>)-7-hydroxy-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-quinoline-carboxyl- <i>O</i> -glucuronide	
<i>N</i> -アセチル抱合体 (M-7)	7-[7-acetoamino-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-quinoline-carboxylic acid	
4'-開環カルボン酸体 (M-9)	7-{[2-amino-2-(1-carboxycyclopropyl)-ethyl]amino}-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	
7'-オキソ体 グルクロナイド (M-10)	7-[7-oxo-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-quinolinecarboxyl- <i>O</i> -glucuronide	
6'-開環カルボン酸体 (M-11)	7-[(1-[amino(carboxy)methyl]-cyclopropyl)methyl]amino]-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	

2.5 臨床に関する概括評価

1. 製品開発の根拠

シタフロキサシンは、19■年に第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）が創製したニューキノロン系抗菌薬であり、国内では広域経口抗菌薬として開発を進めてきた。特に経口抗菌薬が適応となる市中感染症の原因菌の耐性化状況および治療の現状を分析した上で、シタフロキサシンの医療上の意義を以下のとおり評価し、臨床試験計画を立案した。

1.1 市中感染症の原因菌の耐性化状況

近年、細菌の抗菌薬に対する耐性化が進み、臨床における問題点は、1980年代のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などの弱毒菌による院内感染から、現在は市中感染症の主要原因菌の耐性化へと拡大している。これらを背景に、新規抗菌薬の開発や従来の抗菌薬の用法・用量の見直しが強く求められている。

疫学的調査^{1~3)}によると、呼吸器感染症や耳鼻科領域感染症の主要原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌およびモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスのニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化率は、2004年時点においていずれも2%以下であり、1994年以降経年的な変化は認められていない。肺炎球菌は、1994年以降2004年に至るまでペニシリンおよびマクロライド低感受性株がいずれも全分離株中の半数以上を占めており、耐性化は疫学的にはほぼ常態化したと考える。アンピシリンに対するインフルエンザ菌の感受性率は、2000年以降経年的に低下しており、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）が増加している。

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は、近年急速に進行している。大腸菌のレボフロキサシンに対する感受性率は、2000年の91.9%と比較し、2004年には81.2%まで低下した。MIC₉₀も0.5 μg/mLから8 μg/mLに上昇し、キノロン耐性大腸菌の増加が今後も懸念される^{1~3)}。また、腸球菌は、各種抗菌薬のみならず、ニューキノロン系抗菌薬にも低感受性であり、2004年調査時のレボフロキサシンのMIC₉₀は32 μg/mL以上であった³⁾。

呼吸器感染症および尿路感染症由来の緑膿菌のレボフロキサシンに対する感受性率は、それぞれ80%台および60%台であり、経年的な変化は認められなかった^{1~3)}。

歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌である *Streptococcus anginosus* group に対しては、β-ラクタム系、ニューキノロン系抗菌薬ともに比較的良好な感受性を示していたが、マクロライド系抗菌薬では二峰性の感受性分布を示し⁴⁾、一部耐性化が進行していると考えられる。また、*Streptococcus mitis* group、*Streptococcus sanguis* group、ペプトストレプトコッカス属およびプレボテラ属に対しては、カルバペネム系抗菌薬を除き、いずれの抗菌薬も抗菌力は不十分であった⁴⁾。

性感染症では、国内をはじめとして東アジア地域を中心に淋菌のニューキノロン系

抗菌薬に対する耐性化が大きな問題となってきた。1999年から2004年にかけて各務らにより検討された淋菌の各種抗菌薬に対する感受性成績では、1999年以降、レボフロキサシンのMIC₅₀およびMIC₉₀はともに高値であり、2001年以降の感受性率は10%台まで低下している⁵⁾。これに対して、セフェム系抗菌薬では、2000年までにやや感受性の低下を認めたものの、それ以降変化はなく、2004年時点でも耐性化は認められていない。一方、性感染症の原因菌のひとつであるクラミジア・トラコマティスのニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化は認められていない⁶⁾。

以上の市中感染症の主要原因菌の耐性化は、将来大きな問題に発展する可能性があるため、市販抗菌薬の適正使用に加えて、新規抗菌薬の開発が必要な状況である。

1.2 市中感染症治療の現状と問題

呼吸器感染症では急性上気道感染症群、肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染の治療に、耳鼻科領域感染症では中耳炎や副鼻腔炎の治療にβ-ラクタム系やマクロライド系抗菌薬が汎用されているが、ニューキノロン系抗菌薬も抗菌スペクトルの広さからこれら感染症全般に使用されている。

尿路感染症の治療には、レボフロキサシンを代表とするニューキノロン系抗菌薬が汎用され、その他β-ラクタム系やアミノグリコシド系抗菌薬も推奨されている。しかし、これら抗菌薬に対する腸球菌や緑膿菌の感受性は低く、近年、キノロン耐性大腸菌の増加も危惧されている。2004年に分離された大腸菌に対するレボフロキサシンのMIC₉₀は8 μg/mLであり³⁾、ガチフロキサシンでも2002年には8 μg/mLに達し⁷⁾、レボフロキサシンと同様の感受性分布を示した。

このような状況の中で、キノロン耐性大腸菌が尿路感染症治療にどの程度影響を及ぼしているかを分析した。尿路感染症は、単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症に大きく分類される。尿路に基礎疾患を有さない単純性尿路感染症は、複雑性尿路感染症に比べ、抗菌薬に対する反応が良好であり、治療しやすいとされている⁸⁾。また、2002年から2003年にかけて単純性膀胱炎、有症候性複雑性膀胱炎および無症候性複雑性膀胱炎から分離された大腸菌のレボフロキサシンに対する感受性率は、それぞれ91%、85%および65%であったとの報告があり⁹⁾、単純性尿路感染症から分離される大腸菌のニューキノロン系抗菌薬に対する感受性は維持されているものと考えられる。一方、複雑性尿路感染症から分離される大腸菌の割合は10%~20%との報告¹⁰⁾から、疫学的には複雑性尿路感染症におけるキノロン耐性大腸菌の占める割合は2%~7%程度と推定され、現在、国内におけるキノロン耐性大腸菌は、尿路感染症の治療にそれほど影響していないと考えられる。しかし、大腸菌のキノロン耐性化は国内のみならず諸外国でも進行しており、今後大きな問題となる可能性があると考えられる。これら大腸菌は、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生株であることも多く、一部のβ-ラクタム系抗菌薬にも耐性を示した³⁾。大腸菌は、尿路性の敗血症の原因菌でもあるため¹¹⁾、尿路感染症の初期治療では適切な抗菌薬を用いることが重要であり、将来、

尿路感染症の主要原因菌の多剤耐性化が進んだ場合には、新たな治療薬の選択肢が必要と考えられる。ガチフロキサシンの開発以降は、尿路感染症を対象とした新たな経口抗菌薬の開発は行われておらず、キノロン耐性大腸菌にも効果が期待できる有望な抗菌薬が望まれている。

歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌は、口腔内レンサ球菌と嫌気性菌であり、その治療にはβ-ラクタム系抗菌薬が汎用されているものの、現在、両原因菌に対して強い抗菌力を有する抗菌薬は注射用カルバペネム系抗菌薬のみである。しかし、歯科・口腔外科領域感染症に対しては経口抗菌薬による外来治療が中心であり、口腔内レンサ球菌と嫌気性菌の両方に十分な抗菌力を有する新たな経口抗菌薬が望まれている。ニューキノロン系抗菌薬も治療の選択肢のひとつであるが、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤（NSAID）との併用に注意が必要なため、使用頻度は高くないと考えられる。

性感染症の主な原因微生物はクラミジア・トラコマティスおよび淋菌であるが、クラミジア・トラコマティスの適応を有する抗菌薬は、一部のニューキノロン系抗菌薬、アジスロマイシンを含むマクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬に限定されている¹²⁾。また、国内の淋菌感染症の治療では、キノロン耐性菌が蔓延しているため、日本性感染症学会では感受性であることが確認されない限りニューキノロン系抗菌薬は使用すべきでないと指導している¹²⁾。現在、国内では米国疾病管理予防センター（CDC）が推奨する single dose therapy に基づいた新たな治療法も導入されたが、適正に使用できる抗菌薬は注射剤に限定されている。2006年に米国CDCは、キノロン耐性淋菌の治療に対し、ニューキノロン系抗菌薬の使用を推奨しないことを米国での治療ガイドラインに盛り込んだ¹³⁾。キノロン耐性淋菌は今や世界的に問題が拡大しており、治療の選択肢として、耐性淋菌にも効力を示し、外来でも汎用できる経口抗菌薬が望まれている。

このように、感染症治療におけるニューキノロン系抗菌薬の医療ニーズは高いが、既存のニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化が進行している。一方、新規に市場導入された薬剤は、呼吸器感染症の治療に焦点があてられ、尿路感染症に適用できない欠点がある。また、ニューキノロン系抗菌薬では、新たに低血糖・高血糖、心毒性、肝毒性などの副作用が問題となっており、これらを克服した薬剤の登場が望まれている。

1.3 シタフロキサシンの開発の意義

シタフロキサシンは好気性、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌からマイコプラズマ属、クラミジア属にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有する。現在、感染症の一部の原因菌では各種抗菌薬に対する感受性低下がみられるが、これら原因菌に対するシタフロキサシンの抗菌力は既存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作用機序はDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの活性阻害であ

るが、シタフロキサシンは既存のニューキノロン系抗菌薬より両酵素に対する阻害作用が強く、キノロン耐性化が誘導された変異酵素の活性も強く阻害するため、他のニューキノロン系抗菌薬の耐性株に対しても強い抗菌力を発揮できる。さらに自然耐性菌出現頻度試験や試験管内耐性獲得試験の成績から耐性化を起しにくいことが示唆された。

シタフロキサシンは、呼吸器感染症の標準治療薬であるβ-ラクタム系抗菌薬あるいはマクロライド系抗菌薬と交差耐性を示さないことから、これら薬剤の耐性菌による感染症に対しても臨床的に効果が期待できる。また、シタフロキサシンは肺炎球菌および腸球菌を含むグラム陽性菌に対して、近年開発されたニューキノロン系抗菌薬と同程度もしくはそれ以上の抗菌力を有し、さらに大腸菌や緑膿菌を含むグラム陰性菌に対してもニューキノロン系抗菌薬を含む既存の経口抗菌薬よりも強い抗菌力を示す。さらに、尿中への移行も良好な腎排泄型の抗菌薬であるため、尿路感染症にも適用できると考えた。

シタフロキサシンは、従来からニューキノロン系抗菌薬で指摘されている薬物相互作用、光線過敏症などの副作用発現リスクは小さく、また低血糖・高血糖、心毒性および肝毒性のリスクも小さいことから、高い安全性を有する薬剤であると考えられた。

以上より、シタフロキサシンは、ニューキノロン系抗菌薬として現在の医療ニーズを満足する薬剤であり、経口抗菌薬が適用される各種感染症の治療薬として有望であると考えた。

1.4 臨床試験計画

第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）はシタフロキサシンを広域抗菌薬と位置付け、19■年から臨床試験を開始した。「抗菌薬の適応のガイドライン（改正案）」¹⁴⁾ および「抗菌薬臨床評価のガイドライン（平成10年8月25日付医薬審第743号、以下、抗菌薬臨床評価ガイドライン）」¹⁵⁾ に準じて、皮膚科領域感染症（2群）、外科領域感染症（3群）、整形外科領域感染症（4群）、呼吸器感染症（5群）、尿路感染症（6群）、胆道感染症（7群）、感染性腸炎（8群）、腹腔内感染症（11群）、産婦人科領域感染症（12群）、眼科領域感染症（14群）、耳鼻科領域感染症（15群）および歯科・口腔外科領域感染症（16群）の12疾患群を対象疾患として開発を進めた。これらの疾患群におけるシタフロキサシンの有効性および安全性が確認できたことから、20■年■月に製造承認申請を行った。しかし、呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした用量検討試験2試験を含む第Ⅱ相試験の計14試験がGCP不適合となったことから、審査継続は困難と判断し、20■年■月に製造承認申請を取り下げた。

一方、「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）」¹⁶⁾ により、既存抗菌薬の適応菌種名および適応疾患名の見直しや、剤型別に適応症の見直しが行われた。

本通知を受け、シタフロキサシンの目標とする適応症について、「抗菌薬臨床評価

ガイドライン」¹⁵⁾も参考に再検討した。その結果、皮膚科領域感染症および整形外科領域感染症ではシタフロキサシンの有効性が不十分であること、皮膚科領域感染症では MRSA を含む黄色ブドウ球菌の分離率が高いことから、シタフロキサシンの皮膚への移行性を勘案し、目標とする適応症から除外した。外科領域感染症、整形外科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症のうち顎骨周辺の蜂巣炎は注射剤が、眼科領域感染症は点眼剤が治療の主体であることから、経口抗菌薬であるシタフロキサシンの必要性は低いと判断し、目標とする適応症から除外した。また、「感染症の予防およ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）」¹⁷⁾の施行により感染性腸炎についての臨床試験の実施は困難と判断し、目標とする適応症から除外した。

以上より、呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻科領域感染症、顎骨周辺の蜂巣炎を除く歯科・口腔外科領域感染症および性感染症を目標適応症とした。再開発を進めるにあたり、シタフロキサシンの目標適応症を見直すことについて、20■年■月■日に医薬品医療機器総合機構との対面助言（治験相談）を実施し、特に異論はないとの助言を得た。

1.4.1 有効性評価のための臨床試験計画

GCP 不適合となった第 II 相試験成績には呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした用量検討試験が含まれる。従って、呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした臨床試験では、シタフロキサシンの用法・用量の妥当性を確認することを主眼に置いた。その他領域感染症ではオープン試験により有効性を確認した。

1.4.1.1 呼吸器感染症（5 群）

呼吸器感染症（肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染）におけるシタフロキサシンの有効性はレボフロキサシンに対する非劣性が検証されており、それ以降、ニューキノロン系抗菌薬に対する原因菌の耐性化が進行していないことから、呼吸器感染症に対する臨床推奨用量は 50 mg × 2/日が適切であると判断した。この前提のもと、GCP 不適合となった用量検討試験を補完するため、以下の臨床試験を実施した。

抗菌薬は医薬品の中でも最も PK/PD 解析が進んでいる領域であり、ニューキノロン系抗菌薬の治療効果は濃度依存性であることが報告されている¹⁸⁾。適正な抗菌薬の用法・用量を設定する上での PK/PD の重要性から、日本化学療法学会では PK/PD に関する臨床試験法のガイダンス作成を進めている。

これまでに得られたシタフロキサシンの臨床試験成績から、呼吸器感染症におけるシタフロキサシンの有効率は 90%以上となることが予想され、用量検討試験では用法・用量間の違いを見出せない可能性が大きいと考えた。従って、シタフロキサシンの用法・用量の妥当性を確認するためには、PK/PD 解析を組み込んだ臨床試験を実施することが最も適切であると判断し、市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染および

急性気管支炎を対象疾患としたオープン試験において PK/PD 解析を試みた。

さらに、実薬対照の二重盲検比較試験では、肺炎球菌が特に多く分離される「市中肺炎」に対象疾患を限定し、日本呼吸器学会の治療ガイドラインで市中肺炎治療の推奨薬剤に挙げられているトスフロキサシンを対照薬として、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日の有効性の非劣性を検証した。

なお、咽頭・喉頭炎および扁桃炎は、耳鼻咽喉科領域の臨床試験で検討した。

1.4.1.2 尿路感染症（6 群）

前回申請時の第 III 相比較試験にて複雑性尿路感染症におけるレボフロキサシンに対する非劣性が検証されたものの、この比較試験の実施から数年を経ていることから、この間に耐性化が進んだ大腸菌に対する効果を含めて、シタフロキサシンの用法・用量の妥当性を再確認する必要があると判断した。尿路感染症では呼吸器感染症で検討が進められている PK/PD 理論が確立していないため、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日と 100 mg × 2 / 日の二重盲検用量比較試験を実施した。

1.4.1.3 耳鼻科領域感染症（15 群）

中耳炎および副鼻腔炎を対象疾患とした後期第 II 相試験(参考資料)の成績から、中耳炎および副鼻腔炎の「慢性の急性増悪」に対して、50 mg × 2 / 日の有効率は 100 mg × 2 / 日と比較して低くなると推定した。従って、中耳炎および副鼻腔炎に対しては 100 mg × 2 / 日での検討が必要と判断し、オープン試験にて有効性を確認した。

なお、耳鼻科領域感染症においては、呼吸器感染症の原因菌とほぼ同じ菌種が分離されることが推測された。従って、耳鼻科領域感染症から分離される原因菌に対するシタフロキサシンの MIC 分布と、呼吸器感染症で検討した PK/PD 解析結果を踏まえ、特に薬物移行性が良好と考えられる急性病態におけるシタフロキサシンの推奨用法・用量についても分析した。

1.4.1.4 歯科・口腔外科領域感染症（16 群）

歯周組織炎、歯冠周囲炎および顎炎を対象にオープン試験にて 50 mg × 2 / 日の有効性を中心に検討した。シタフロキサシンで目標とした適応症の中で、嫌気性菌の分離頻度が高い疾患は歯科・口腔外科領域感染症であり、嫌気性菌感染症に対する有効性を明確にすることでシタフロキサシンの特長を示すことができると考え、分離菌検索を特に重要視した。

1.4.1.5 性感染症（クラミジア、淋菌）

クラミジア性性感染症を対象としたオープン試験では、50 mg × 2 / 日 7 日間投与での有効性を検討し、病原体の検索は現在主流となっている PCR 法にて実施した。なお、従来から用いられている EIA 法も併せて実施し、PCR 法と EIA 法との相関に

についても検討した。また、非淋菌性尿道炎におけるマイコプラズマやウレアプラズマの臨床的意義が学会でも取り上げられている¹⁹⁾ことから、参考としてこれら病原体についても評価した。

国内ではキノロン耐性淋菌が蔓延していることから、ニューキノロン系抗菌薬は淋菌感染症の治療に推奨されていない。しかし、シタフロキサシンは淋菌に対する抗菌力が強いことから、経口抗菌薬による治療の選択肢のひとつになり得ると判断し、淋菌性尿道炎を対象として、特にキノロン耐性淋菌に対する効果をパイロット試験にて確認した。なお、臨床試験の用法・用量は200 mg 単回投与とし、米国 CDC が推奨する therapeutic time 理論²⁰⁾の妥当性およびシタフロキサシンの有効性を確認し、確実な効果が得られると判断された場合には、拡大臨床試験に移行することとした。

1.4.2 安全性評価のための臨床試験計画

感染症被験者における安全性は、前回申請時の「GCP 適合」とされた試験でシタフロキサシンが投与された感染症被験者 271 名に追加試験の被験者を加え、約 1000 名のデータで評価した。なお、参考として第 II 相試験（GCP 不適合）データも併せたシタフロキサシンの全臨床試験成績との比較も実施した。

シタフロキサシンの安全性評価として、特に臨床試験での確認が必要と判断された光毒性の発現、QT/QTc 間隔延長、下痢の発現およびトランスアミナーゼの上昇については臨床薬理試験を実施し、精査した。なお、光毒性および QT/QTc 間隔延長に関する評価およびシタフロキサシンの過量投与に関しては、海外臨床試験成績にて評価した。

1.4.3 薬物動態を評価するための臨床試験計画

薬物動態は健康成人男性で評価した。特別な集団として、高齢者と腎機能障害患者での薬物動態を検討した。海外において、¹⁴C 標識シタフロキサシンを用いたマスバランス試験を実施した。

また、耳鼻咽喉科領域および歯科・口腔外科領域の組織・体液移行性および髄液中への移行性を評価した。さらに、呼吸器感染症において PK/PD パラメータと有効性の関係を精査した。

その他の臨床薬理試験として、アルミニウムあるいはマグネシウム含有制酸剤との併用、カルシウム剤および鉄剤との併用、H₂ 受容体拮抗薬との併用試験を実施し、シタフロキサシンの薬物動態に対する各種薬剤の影響を検討した。また、テオフィリンの薬物動態に及ぼすシタフロキサシンの影響、腎排泄挙動についても臨床薬理試験で検討した。

以上、本項に示した臨床試験計画にて、シタフロキサシンの有効性および安全性を総合的に検討・評価することにより、本薬の医療上の意義を示すことができると判断

した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 シタフロキサシンの臨床試験で使用した製剤の概要

市販予定の製剤は、シタフロキサシン 50 mg 錠と 10%細粒である。

第 I 相試験ではシタフロキサシン ■mg、■mg、■mg および ■mg 錠を、前期第 II 相試験以降は 50 mg 錠を用いた。細粒剤は、高齢者あるいは腎機能障害患者などに投与する際、投与量の調整が必要な場合があること、また錠剤の服用が困難な患者における易服用性も考慮して開発した。細粒剤は生物学的同等性試験のみに使用した。

50 mg 錠は、第 I 相試験から後期第 II 相試験までは賦形剤として ■■■ を含有した錠剤（以下、旧錠剤）を用いたが、第 III 相試験以降は安定性の向上を目的として賦形剤を ■■■ から D-マンニトールに変更した錠剤（以下、新錠剤）を用いた。

2.2 製剤間の生物学的同等性試験成績

旧錠剤と新錠剤について、「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）」²¹⁾ に準じて生物学的同等性試験を実施し、その成績について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）との相談結果を踏まえ、新錠剤と旧錠剤は生物学的に同等であると判断した。

当初処方設計した細粒（以下、旧細粒）は旧錠剤との間で生物学的同等性が確認できなかったため、■■■■■ した細粒（以下、新細粒）を新たに設計し、旧錠剤と新細粒間および新錠剤と新細粒間の生物学的同等性試験を実施した。

旧錠剤と新細粒について、「生物学的同等性の試験方法についての解説」^{22~24)} に準じて生物学的同等性試験を実施し、生物学的に同等であることを確認した。

新錠剤と新細粒は、「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 日付薬審第 487 号）」²⁵⁾ に準じて生物学的同等性試験を実施し、生物学的に同等であることを確認した。

以上より、市販予定製剤は、第 III 相試験で用いた 50 mg 錠（新錠剤）および 10% 細粒（新細粒）の 2 製剤とした。また、本申請資料中の臨床試験成績は第 1 回目生物学的同等性試験を除いて旧錠剤、新錠剤および新細粒を用いて評価していることから市販予定の両製剤に適用できるものと判断した。

2.3 食事の影響

シタフロキサシンの薬物動態に対する食事の影響は第 I 相試験で旧錠剤を用いて検討した。その結果、 C_{max} および AUC_{0-inf} は食事による影響をほとんど受けなかった。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態学的評価の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、薬物代謝酵素 CYP に及ぼす影響、蛋白結合率、血球への分布について試験を実施した。

シタフロキサシンの薬物動態は健康成人男性で評価し、特別な集団として腎機能障害被験者および高齢者における薬物動態を検討した。シタフロキサシンは主として尿中に排泄されることから腎排泄挙動を詳細に検討した。英国で ^{14}C 標識シタフロキサシンを用いたマスバランス試験を実施し、排泄経路および代謝物について検討した。組織移行性は、耳鼻咽喉科組織、歯科・口腔外科組織、髄液を用いて評価した。薬物相互作用は、シタフロキサシンの吸収に影響を及ぼす可能性が示唆されたアルミニウム含有制酸剤、マグネシウム含有制酸剤、鉄剤、カルシウム剤、 H_2 受容体拮抗薬（塩酸ラニチジン）について検討した。また、シタフロキサシンは阻害の程度は弱いものの CYP1A1 および CYP1A2 を阻害することが示唆されたため、CYP1A2 で代謝されるテオフィリンとの相互作用も検討した。

呼吸器感染症患者を対象とした第 III 相試験および臨床薬理試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を行い、患者における薬物動態を検討した。

3.1.2 吸収

シタフロキサシン 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg を健康成人男性に空腹時単回投与した時の血清中濃度は用量に比例して上昇し、AUC と C_{\max} はともに用量比例性が認められた。また、いずれの用量でも投与後約 1 時間で t_{\max} に達し、速やかに吸収された。 $t_{1/2}$ は 5.2～6.2 時間であり、消失も速やかであった。

健康成人男性にシタフロキサシン 50 mg または 100 mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の血清中濃度は、単回投与時と比較して上昇したが、反復投与 2 日目以降の血清中濃度は同程度の値で推移した。この上昇は、積み重なりによるものであり、シタフロキサシンの薬物動態は反復投与により変化しないと考えた。

3.1.3 分布

In vitro 試験においてシタフロキサシンは約 50% がヒトの血球へ移行し、検討した濃度範囲（0.4～10 $\mu\text{g/mL}$ ）では血球移行性に濃度依存的な変動は認められなかった。

In vitro 試験において ^{14}C 標識シタフロキサシンのヒト血漿蛋白結合率は約 60% であった。検討した濃度範囲（0.4～10 $\mu\text{g/mL}$ ）では血漿蛋白結合率はほぼ一定であり、濃度依存性は認められなかった。また、健康成人男性にシタフロキサシン 100 mg を空腹時に単回投与した結果、血清蛋白結合率は投与後 1、4、8 時間でいずれも約 50% であった。

シタフロキサシン 50 mg あるいは 100 mg を単回投与した時の耳鼻咽喉科領域およ

び歯科・口腔外科領域の組織中濃度の対血清中濃度比（平均値）は 1.1～1.8 であり、本薬の各組織への移行性は良好であった。一方、シタフロキサシン 50 mg を単回投与した時の抜歯創貯留液中濃度の対血清中濃度比は 0.8 とやや低かったが、歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌に対するシタフロキサシンの MIC を考慮すれば、十分効果を発揮し得る濃度であると考ええる。

また、髄液中へのシタフロキサシンの移行性は低かった。

3.1.4 代謝

¹⁴C 標識シタフロキサシン 100 mg を健康白人男性に投与し、代謝物について検討した。シタフロキサシン投与後の血清、尿、糞中には、グルクロナイド（M-1）、7'-オキシ体（M-2）、7'S-水酸化体（M-3）、7'S-水酸化体グルクロナイド（M-5）、N-アセチル抱合体（M-7）が認められた。¹⁴C 標識シタフロキサシン投与時の血清中の総放射能は 99%以上が未変化体であり、いずれの代謝物も血清中・尿中濃度は未変化体と比較して極めて微量であった。なお、カニクイザルにおいて 7'S-水酸化体（M-4）、7'S-水酸化体グルクロナイド（M-6）、カルボン酸体（M-9、M-11）および 7'-オキシ体グルクロナイド（M-10）を認めているため、ヒトにおける代謝物としても存在すると推測された。

以上より、シタフロキサシンの体内からの消失における代謝の寄与は小さいと考える。

3.1.5 排泄

シタフロキサシン 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg を健康成人男性に空腹時単回投与した時、投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は約 70%であり、シタフロキサシンの体内からの消失は主に未変化体の尿中排泄によることが示された。また反復投与時の最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、50 mg × 2 / 日で総投与量の 77%、100 mg × 2 / 日で 63%であった。

シタフロキサシン 100 mg を健康成人男性に単回投与し、腎排泄挙動を検討した結果、尿中への排泄は糸球体濾過に比べて尿細管分泌の方が大きかった。

¹⁴C 標識シタフロキサシン 100 mg を健康白人男性に投与した時、投与後 72 時間までに放射能の約 80%が尿中に、約 20%が糞中に排泄され、投与した放射能はすべて体外へ排泄された。シタフロキサシンはほとんどが未変化体のまま尿中および糞中に排泄されることが確認された。

3.1.6 内因性要因の影響

3.1.6.1 腎機能の影響

腎機能障害者を軽度障害群（60 mL/min ≤ CL_{cr} < 90 mL/min）、中等度障害群（30 mL/min ≤ CL_{cr} < 60 mL/min）、重度障害群（10 mL/min ≤ CL_{cr} < 30 mL/min）に分類し、シ

タフロキサシンの薬物動態を比較した。

腎機能低下に伴い、血清中濃度の減衰の遅延および尿中排泄の遅延が認められた。 C_{\max} および 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 は腎機能の低下とともに上昇した。 $t_{1/2}$ は腎機能低下とともに延長し、 CL_r/F は低下した。また、累積尿中排泄率も腎機能の低下とともに低下した。

3.1.6.2 年齢の影響（高齢者の薬物動態）

高齢者では非高齢者と比較して C_{\max} が低下し、AUC が上昇した。また、 $t_{1/2}$ の延長、 t_{\max} の遅延、 CL_r の低下が認められ、シタフロキサシンの薬物動態は加齢に伴う吸収・排泄機能の低下により影響を受けることが示唆された。

3.1.7 外因性要因の影響

3.1.7.1 食事の影響

シタフロキサシン 100 mg を空腹時および食後に単回投与した結果、 C_{\max} および $AUC_{0-\infty}$ に有意な差を認めず、シタフロキサシンの薬物動態は食事の影響をほとんど受けないことを確認した。

3.1.8 薬物相互作用

In vitro 試験で、シタフロキサシンは CYP1A1 および CYP1A2 に対し弱い阻害作用を示したが、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 および CYP3A4 に対する阻害作用は認められなかった。

CYP1A2 で代謝されるテオフィリンとの相互作用を臨床薬理試験で検討した。テオフィリン 200 mg × 2 / 日単独投与と比較して、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日併用投与では血清中テオフィリン濃度の上昇は認められなかった。シタフロキサシン 100 mg × 2 / 日併用投与ではテオフィリンの C_{\max} および AUC_{0-12h} はいずれも 1.11 倍と上昇の程度は軽度であった。二木らの分類²⁶⁾によると、シタフロキサシンはテオフィリンとの相互作用がないと考えられるキノロン系抗菌薬の III 群に属すると判断されることから、テオフィリンとの相互作用を危惧する必要はないと判断した。

シタフロキサシン 100 mg とアルミニウム含有制酸剤、マグネシウム含有制酸剤、鉄剤、カルシウム剤を併用した時、シタフロキサシンの AUC_{0-24h} はそれぞれ 75%、51%、56%、33%低下し、 C_{\max} はそれぞれ 82%、57%、67%、37%低下した。従って、アルミニウム含有制酸剤、マグネシウム含有制酸剤、鉄剤、カルシウム剤の併用により、シタフロキサシンの効果が減弱する可能性が示唆された。一方、塩酸ラニチジンの併用時では AUC_{0-24h} は 8%、 C_{\max} は 4%の上昇に留まり、血清中シタフロキサシン濃度に影響を及ぼさなかった。

3.1.9 母集団薬物動態解析

第 III 相試験〈呼吸器感染症オープン〉および臨床薬理試験のデータを使用して、1 次吸収（ラグタイムなし）過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより、薬物動態パラメータに及ぼす共変量を検討し、母集団薬物動態パラメータを算出した。選択された共変量は CL_{cr}/F に対する CL_{cr} および病態、 Vd/F に対する体重および年齢、 k_a に対する食事であった。

共変量の値が変化した時の血清中濃度推移の変化（ $50\text{ mg} \times 2/\text{日}$ 7 日間反復投与時）を推定した結果、 CL_{cr} の低下に伴い血清中濃度は上昇した。一方、年齢、体重および食事が及ぼす影響は軽微であった。

3.1.10 呼吸器感染症患者の薬物動態パラメータ

呼吸器感染症患者における、1 回 50 mg または 100 mg 1 日 2 回食後反復投与時の薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した。 AUC_{0-24h} および C_{max} （Mean \pm SD、以下同様）は、解析対象被験者全体ではそれぞれ $10.97 \pm 5.71\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および $0.69 \pm 0.37\text{ }\mu\text{g/mL}$ であり、 $50\text{ mg} \times 2/\text{日}$ では $9.38 \pm 4.24\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および $0.57 \pm 0.21\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $100\text{ mg} \times 2/\text{日}$ では $17.16 \pm 6.52\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および $1.17 \pm 0.45\text{ }\mu\text{g/mL}$ であった。

呼吸器感染症患者における AUC_{0-24h}/MIC および C_{max}/MIC は、解析対象被験者全体ではそれぞれ 339.6 ± 225.6 および 21.1 ± 13.9 であり、 $50\text{ mg} \times 2/\text{日}$ では 302.9 ± 201.1 および 18.7 ± 12.1 、 $100\text{ mg} \times 2/\text{日}$ では 511.8 ± 261.8 および 32.5 ± 16.5 であった。

3.1.11 薬物動態のまとめ

シタフロキサシンは経口投与後速やかに吸収され、消失も速やかであった。また、累積尿中排泄率からバイオアベイラビリティは約 70%と推定した。血清中濃度は用量の増加に比例して上昇し、食事の影響は受けなかった。反復投与による蓄積性は認められなかった。各組織への移行性は良好であり、十分な治療効果を発揮できると判断した。健康成人男性にシタフロキサシンを投与した時、血清蛋白結合率は約 50% であり、他剤との併用により蛋白結合に起因した薬物相互作用を生じる可能性は低いと判断した。

臨床薬理試験と母集団薬物動態解析の結果から、シタフロキサシンの薬物動態には腎機能が影響することが示唆された。シタフロキサシンは腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害患者および加齢に伴い腎機能を主とする生理的機能が低下している患者では血清中濃度が上昇する可能性があり、投与量の調整を考慮するなど、慎重に投与する必要があると考える。

シタフロキサシンはほとんど代謝を受けず、未変化体のまま排泄される。シタフロキサシンは CYP1A1 および CYP1A2 に対し弱い阻害作用を示したが、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 および CYP3A4 に対する阻害作用は認められなかった。CYP1A2 で代謝されるテオフィリンとの相互作用を検討した結果、シタフ

ロキサシンはテオフィリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

アルミニウム含有制酸剤、マグネシウム含有制酸剤、鉄剤およびカルシウム剤との併用により、血清中シタフロキサシン濃度は低下するため、これら薬剤との併用時には投与間隔を空けるなどの注意が必要である。なお、H₂ 受容体拮抗薬はシタフロキサシンの血清中濃度に影響を及ぼさなかった。

3.2 臨床微生物学的試験

3.2.1 国内における感受性サーベイランス成績

レボフロキサシンサーベイランスグループが実施した「抗菌薬感受性年次別推移の検討」より、2000 年¹⁾、2002 年²⁾ および 2004 年³⁾ の国内主要分離菌種に対する各種抗菌薬の感受性および MIC₉₀ の推移を検討した。

呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* は、ニューキノロン系抗菌薬に対して 95% 以上の高い感受性率で推移した。特にシタフロキサシンに対し、2004 年分離の当該 3 菌種は 100% の感受性率を示し、耐性株は認められなかった。一方、ベンジルペニシリンおよびクラリスロマイシンに対する *S. pneumoniae* の感受性率、アンピシリンに対する *H. influenzae* の感受性率は低下し、後者では BLNAR 株が経年的に増加した。

尿路感染症の主要原因菌である *Escherichia coli* のレボフロキサシンに対する感受性率は、2000 年分離株で 91.9%、2002 年で 88.2%、2004 年で 81.2% と経年的に低下した。同様に *Proteus mirabilis* も、2000 年分離株で 95.6%、2002 年で 92.2%、2004 年で 88.8% と経年的に感受性率が低下した。一方、2004 年分離の *E. coli* および *P. mirabilis* のシタフロキサシンに対する感受性率は 95.1% および 93.1% と、2002 年分離株の感受性率と比べそれぞれ 1.9% および 3.4% 低下したが、シタフロキサシンは強い抗菌力を維持していた。

2004 年に分離されたメチシリン耐性の *Staphylococcus* spp.、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium* および *Pseudomonas aeruginosa* に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は、他のニューキノロン系抗菌薬と比較して最も低い値を示した。

その他、メチシリン感受性の *Staphylococcus* spp.、*Streptococcus pyogenes*、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter* spp.、*Enterobacter* spp.、Indol-positive *Proteus* group、*Serratia marcescens* および *Acinetobacter* spp. は、ニューキノロン系抗菌薬に対し高い感受性率を保持していた。

2002 年および 2004 年分離の *Neisseria gonorrhoeae* に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は、それぞれ 0.5 µg/mL および 0.25 µg/mL であり、他のニューキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ が高値で推移する中、最も低い値であった。

上述のように、シタフロキサシンは呼吸器感染症および尿路感染症における主要原因菌に対して他のニューキノロン系抗菌薬に比べ、強い抗菌力を有していた。特に、この数年間で *E. coli* や *P. mirabilis* などの原因菌の耐性化が進行している尿路感染症

に対して、シタフロキサシンは最も高い効果が期待できると考える。

3.2.2 腸内細菌叢への影響

シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日、100 mg × 2 / 日、100 mg × 3 / 日を健康成人男性に 7 日間反復投与して腸内細菌叢の変動を評価した。いずれの用量でも投与中に総菌数が減少したが、投与終了後 7 日までに投与開始前の状態に回復した。嫌気性菌および好気性菌も総菌数と同様の変動を示したが、投与終了後 7 日には回復傾向が認められた。Yeast は投与中に増加傾向を示し、投与終了後 7 日に投与開始前の状態に回復した。*Clostridium difficile* の D-1 抗原は、100 mg × 3 / 日の 6 名中 2 名、100 mg × 2 / 日の 6 名中 3 名から検出されたが、いずれも投与期間中には検出されず、腸内細菌叢が回復した後（投与終了後 1 ~ 3 週間）に検出された。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

シタフロキサシンの有効性は、「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾の呼吸器感染症（5群）、尿路感染症（6群）、産婦人科領域感染症（12群）、耳鼻科領域感染症（15群）および歯科・口腔外科領域感染症（16群）に分類される各種感染症を対象に臨床試験を実施し、各科領域固有の判定基準により評価した。なお、尿路感染症（6群）に分類される尿道炎、および産婦人科領域感染症（12群）に分類される子宮頸管炎は、いずれも性感染症を対象に臨床試験を実施したことから、「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾の群別には含めず、性感染症として評価した。

また、第Ⅱ相試験がGCP不適合となったため、「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾に準じた臨床各相の評価を行い得なかったことから、シタフロキサシンの有効性は19■年以降に実施した第Ⅲ相試験成績に基づき評価した。なお、第Ⅱ相試験成績は、本申請の成績を考察する際に参考として活用した。

4.1.1 主要評価

主要評価項目および臨床効果判定基準の設定にあたって参考とした資料を表2.5.4-1に示す。

シタフロキサシンの有効性の主要評価は、各科領域の臨床評価基準による臨床効果とした。主要評価項目は、投与終了・中止時の臨床効果としたが、性感染症においては投与終了後1～2週間の臨床効果とした。

表 2.5.4-1 シタフロキサシンの臨床効果判定に用いた評価法・有効性主要評価項目

疾患群	主要評価項目	臨床効果判定基準
5群	投与終了・中止時の臨床効果	呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案） ²⁷⁾ 臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患 ²⁸⁾
6群	投与終了・中止時の臨床効果 （UTI薬効評価基準第3版の総合臨床効果、またはUTI薬効評価基準第4版暫定案の早期薬効判定における総合臨床効果）	UTI薬効評価基準（第3版） ²⁹⁾ UTI薬効評価基準（第4版暫定案） ³⁰⁾
15群	投与終了・中止時の臨床効果	臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患 ²⁸⁾
16群	投与終了・中止時の臨床効果	歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準 ³¹⁾
性感染症	尿道炎： 後期薬効判定（投与終了後1～2週間）の総合臨床効果 子宮頸管炎： 投与終了後1～2週間の総合臨床効果	UTI薬効評価基準（第4版暫定案）追補 ³²⁾

5群：呼吸器感染症 6群：尿路感染症 15群：耳鼻科領域感染症 16群：歯科・口腔外科領域感染症

臨床効果の評価区分は、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「判定不能」から、各科領域感染症の臨床評価法に規定された判定基準あるいは慣例的に用いられている判定基準を参考に、3～5段階で設定した。シタフロキサシンの有効率は、臨床効果として「著効」および「有効」と判定された被験者の割合とした。

有効性の主たる解析対象集団は治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とし、最大の解析対象集団（FAS）を対象とした解析も行い、結果の頑健性について検討した。なお、有効性の概括評価はPPSでの結果を用いて記述した。

実薬対照二重盲検比較試験では投与群間の有効率の差の点推定値を求め、その差の両側95%CI(試験により両側90%と表記)を算出し、その下限値が-10%以上の場合、シタフロキサシンは対照薬に臨床的に劣らないとした。この下限値の設定は、広津らの論文³³⁾およびこれまでに実施された各種抗菌薬の比較試験の公表論文などを参考に設定した。

4.1.2 細菌学的評価

4.1.2.1 原因菌の検索、評価および各種抗菌薬に対する感受性測定

病原微生物の検索に用いた検査法を表2.5.4-2に示す。

細菌学的効果については副次評価項目としたが、臨床効果を裏付ける効果として重要な評価と位置付け、可能な限り分離・同定による原因菌の検索に努めた。さらに呼吸器感染症では非定型病原体の検索のため、性感染症においては *Chlamydia trachomatis* および *N. gonorrhoeae* などの検索のために下表に示した検査を実施した。

表 2.5.4-2 病原微生物の検索に用いた検査法

検討領域	原因微生物検索に用いた検査法
呼吸器感染症	マイコプラズマ抗体
	補体結合反応（CF）法
	<i>C. pneumoniae</i> IgG
	免疫蛍光抗体（MIF）法
	<i>C. pneumoniae</i> IgM
	MIF 法
	<i>C. psittaci</i> 抗体
	CF 法
	<i>L. pneumophila</i> IgG
性感染症	MIF 法
	<i>L. pneumophila</i> 尿中抗原
	Biotest-EIA
	PCR 法による <i>M. pneumoniae</i> 、 <i>C. pneumoniae</i> 、 <i>L. pneumophila</i> の遺伝子検出検査
	一般細菌・非定型病原体の分離・同定
	PCR 法による <i>N. gonorrhoeae</i> 、 <i>C. trachomatis</i> 、 <i>M. genitalium</i> 、 <i>M. hominis</i> 、 <i>U. urealyticum</i> および <i>U. parvum</i> の検索
	尿道スミアまたは分泌物塗抹標本の鏡検による <i>N. gonorrhoeae</i> の検索
	EIA 法による <i>C. trachomatis</i> の検索

細菌学的効果は陰性化率および消失率を評価した。陰性化率は、被験者ごとの細菌学的効果を示すものであり、すべての原因菌が消失または適切な分離材料が採取できなくなった被験者の割合とした。消失率は、菌株ごとの細菌学的効果を示すものであり、原因菌と判定された菌株のうち、消失した菌株の割合とした。

さらに、分離・同定された原因菌については、集中検査機関にて統一的に各種抗菌

薬に対する感受性を測定し、比較評価した。感受性測定を行った抗菌薬は、原因菌の種類や各種抗菌薬の感受性動向を踏まえて表 2.5.4-3 のとおり設定した。また、ジピコリン酸はメタロ β -ラクタマーゼ産生株 (MBL) を、クラブラン酸は ESBL 産生株を検出するために使用した。

なお、感受性測定は日本化学療法学会標準法に従ったが、一部菌種では米国臨床検査標準化委員会 (NCCLS) (現 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) 法でも測定した。従って、CLSI 法による MIC 記載については、本法によるものであることを明記した。また、*Mycoplasma pneumoniae* は微量液体希釈法 (color change method) により測定した。

表 2.5.4-3 感受性測定実施抗菌薬

対象細菌	薬剤名
全菌株	STFX、TFLX、LVFX、CPFX、SPFX、GFLX
<i>H. influenzae</i>	ABPC
<i>S. pneumoniae</i>	PCG、CAM
<i>S. aureus</i>	MPIPC
<i>P. aeruginosa</i>	IPM、IPM + DPA、CAZ、CAZ + DPA、AMK
<i>S. marcescens</i>	IPM、IPM + DPA、CAZ、CAZ + DPA
<i>E. coli</i> および <i>Klebsiella</i> spp.	CTX、CTX + CVA、CAZ、CAZ + CVA、AZT、AZT + CVA

4.1.2.2 臨床試験で分離・同定された細菌の薬剤耐性遺伝子解析に基づいた評価

ニューキノロン系抗菌薬に対する細菌の耐性機序として、作用標的である DNA ジャイレースあるいはトポイソメラーゼ IV をコードする遺伝子の変異が挙げられるが、この変異の部位や数による耐性化の影響の程度は、薬剤ごとに異なる。非臨床試験の結果、シタフロキサシンは遺伝子変異による細菌の耐性化の影響を受けるものの、抗菌力低下の程度は他のニューキノロン系抗菌薬に比べて小さいことから、各種病原微生物が本薬に対し耐性化を起こしにくく、既存ニューキノロン系抗菌薬耐性菌に対しても効果が期待できることが示唆された。

臨床試験では、特に変異株に対するシタフロキサシンと他のニューキノロン系抗菌薬との抗菌力の違いを検討すること、さらにこれら耐性菌に対する本薬の細菌学的効果を明確にすることを目的として、2004 年以降に実施した臨床試験で分離された以下の主要原因菌について、薬剤耐性遺伝子解析を実施した。

キノロン低感受性の *S. pneumoniae*、*Enterococcus* spp.、*E. coli*、*Klebsiella* spp.、*S. marcescens*、*H. influenzae* および *P. aeruginosa* については、DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域 (QRDR) の変異部位を特定した。Penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP)、Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)、マクロライド耐性 *S. pneumoniae*、BLNAR、MBL 産生もしくは ESBL 産生が疑われる菌株は、遺伝子型を特定した。

S. pneumoniae の遺伝子変異型は Ubukata らの分類³⁴⁾に従い、(1) 遺伝子上で変異が認められなかった Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (gPSSP)、(2) いずれか 1 つ

または2つの遺伝子 (*pbp1a*、*pbp2b*、*pbp2x*、*pbp1a + pbp2b*、*pbp1a + pbp2x*、*pbp2b + pbp2x*) で変異が認められた PISP (gPISP) (3) 3つの遺伝子 (*pbp1a + pbp2b + pbp2x*) すべてで変異が認められた PRSP (gPRSP) の3種に分類した。

H. influenzae の遺伝子変異型は Ubukata らの分類³⁵⁾に従い、(1)β-ラクタマーゼ非産生・*ftsI* 遺伝子上で変異が認められなかった野生株、(2)β-ラクタマーゼ非産生・*ftsI* に1カ所変異を有する株 (gLow-BLNAR) (3)β-ラクタマーゼ非産生・*ftsI* に2カ所変異を有する株 (gBLNAR) (4)β-ラクタマーゼ産生・*ftsI* 変異を有さない株 (gBLPAR) またはβ-ラクタマーゼ産生・*ftsI* に2カ所変異を有する株 (gBLPACR-II) に分類した。

4.1.3 PK/PD を用いた有効性解析

近年、呼吸器感染症を中心に各種抗菌薬の抗菌力と薬物動態パラメータに基づく PK/PD 解析が重要視され、日本化学療法学会を中心に PK/PD に関する臨床試験法のガイドンス作成が進められている。このような背景から、第III相試験<呼吸器感染症オープン>において母集団薬物動態解析を実施した。各被験者の薬物動態パラメータを推定し、PK/PD パラメータを算出して、臨床効果あるいは細菌学的効果との関係を検討した。さらに、この母集団薬物動態解析で得られた母集団薬物動態パラメータと各被験者の共変量値を用いて、第III相試験<肺炎・慢性肺疾患感染性増悪 DBT>、第III相試験<市中肺炎 DBT>および第III相試験<市販 NQ 無効肺炎オープン>の3試験で、各被験者の薬物動態パラメータの算出を試みるとともに、ベイズ推定により算出した第III相試験<呼吸器感染症オープン>の各被験者の薬物動態パラメータと合わせ、より多くの被験者を対象として PK/PD パラメータと細菌学的効果(消失率)の関係を検討し、呼吸器感染症における推奨用法・用量の妥当性を確認した。

4.2 選択基準・除外基準

シタフロキサシンの臨床試験で規定した被験者の年齢基準は、「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾に準じて設定した。すなわち、比較試験では20歳以上79歳以下とし、オープン試験では高齢者での臨床評価も行う必要があると判断し、年齢上限は設定せずに20歳以上と規定した。各科領域の対象疾患に関わる症状・所見などの選択基準は、それぞれの領域で適用した臨床評価法(表2.5.4-1参照)に基づいて規定した。除外基準は、類薬の添付文書における注意喚起を踏まえて設定した被験者の安全性確保に関する事項、肝臓、腎臓あるいは心臓に基礎疾患を有する被験者で特に安全性確保が必要と判断された事項、重度の基礎疾患・合併症や直前の治療状況など有効性や安全性評価に影響を与える可能性がある事項および倫理的配慮に関する事項を規定した。併用禁止薬の規定では、一般に抗菌薬の臨床試験で規定されている事項に加えて、シタフロキサシンの吸収に影響を及ぼすと考えられる薬剤の使用を制限した。なお、シタフロキサシンとフェニル酢酸系およびプロピオン酸系の NSAID との併用

については、非臨床試験での検討結果などに基づき、2011年以降に実施した臨床試験ではその一部（ケトプロフェン、フルルビプロフェンおよびフルルビプロフェンアキセチル）を除き併用可とした。Horiらの報告³⁶⁾より、ケトプロフェンやフルルビプロフェンは類薬との併用試験において特に痙攣誘発作用が強い薬剤に分類されると判断されたことから、臨床試験の安全性確保の観点から併用禁止とした。

4.3 有効性を検討した各臨床試験での被験者構成

疾患群別の臨床効果評価対象被験者数および細菌学的効果評価対象被験者数を、表2.5.4-4に示す。なお、性感染症のうち淋菌感染症の臨床効果評価被験者12名は、パイロット試験での成績であるため別途評価し、有効性に関する全体集計に含めなかった。

シタフロキサシンの有効性評価を目的とした臨床試験の総被験者数は1096名であり、このうち臨床効果評価対象被験者数は、不採用176名を除く920名であった。シタフロキサシン投与開始時に原因菌が分離され、推移が確認された675名を細菌学的効果の評価対象とした。

表 2.5.4-4 疾患群別臨床効果・細菌学的効果評価対象被験者数

疾患群	臨床効果 評価対象被験者数	細菌学的効果 評価対象被験者数
5 群（呼吸器感染症）	389	187
6 群（尿路感染症）	318	318
15 群（耳鼻科領域感染症）	96	65
16 群（歯科・口腔外科領域感染症）	42	37
性感染症 ^{a)}	75	68
合計	920	675

a：淋菌感染症12名を除く

4.4 有効性評価

シタフロキサシンの臨床効果および細菌学的効果を表 2.5.4-5 に示す。

シタフロキサシンの有効率は 93.4%(859/920)であり、陰性化率は 90.4%(610/675)であった。各群ごとの全体の有効率および陰性化率は、いずれも 80%台であった耳鼻科領域感染症および陰性化率が 88.2%であった 5 群を除き 90%以上であった。

表 2.5.4-5 臨床効果および細菌学的効果

疾患名	臨床効果 (有効率：%)		細菌学的効果 ^{a)} (陰性化率：%)	
全疾患群 ^{b)}	859/920	93.4	610/675	90.4
5 群 (呼吸器感染症) 全体	361/389	92.8	165/187	88.2
急性上気道感染症群	33/34	97.1	16/16	100
咽喉頭炎	8/8	100	6/6	100
扁桃炎	11/12	91.7	6/6	100
急性気管支炎	14/14	100	4/4	100
肺炎	230/247	93.1	91/97	93.8
細菌性肺炎	203/218	93.1	73/79	92.4
非定型肺炎 全体	27/29	93.1	18/18	100
マイコプラズマ肺炎	17/19	89.5	12/12	100
クラミジア肺炎	4/4	—	1/1	—
レジオネラ肺炎	1/1	—	—	—
細菌 + マイコプラズマ肺炎	3/3	—	3/3	—
細菌 + クラミジア肺炎	2/2	—	2/2	—
慢性呼吸器病変の二次感染	98/108	90.7	58/74	78.4
慢性気管支炎	19/21	90.5	11/15	73.3
気管支拡張症	21/25	84.0	7/15	46.7
気管支喘息	11/11	100	6/7	85.7
肺気腫	24/27	88.9	18/18	100
陳旧性肺結核	14/14	100	10/11	90.9
肺線維症	3/4	—	3/3	—
塵肺	2/2	—	—	—
COPD	2/2	—	2/2	—
気管支拡張症 + 陳旧性肺結核	1/1	—	—	—
気管支喘息 + 陳旧性肺結核	1/1	—	1/1	—
6 群 (尿路感染症) 全体	302/318	95.0	288/318	90.6
膀胱炎	239/252	94.8	229/252	90.9
腎盂腎炎	63/66	95.5	59/66	89.4
15 群 (耳鼻科領域感染症) 全体	85/96	88.5	57/65	87.7
中耳炎	43/49	87.8	30/36	83.3
副鼻腔炎	42/47	89.4	27/29	93.1
16 群 (歯科・口腔外科領域感染症) 全体	41/42	97.6	37/37	100
歯周組織炎	17/17	100	16/16	100
歯冠周囲炎	7/7	100	4/4	—
顎炎	17/18	94.4	17/17	100
性感染症 全体 ^{b)}	70/75	93.3	63/68	92.6
非淋菌性尿道炎	31/35	88.6	24/28	85.7
非淋菌性子宮頸管炎	39/40	97.5	39/40	97.5

a : 6 群では細菌尿に対する効果、性感染症では Microbiological outcome の Eradication 率

b : 淋菌感染症を除く

4.4.1 呼吸器感染症（5 群）

4.4.1.1 有効性評価に重要と考えた原因菌の背景

臨床試験で確認された呼吸器感染症（5 群）における主要原因菌は、*H. influenzae* が最も多く、次いで *S. pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*M. (B.) catarrhalis* および *P. aeruginosa* であり、この 5 種類で全体の約 80%を占めた。これらの菌種は耳鼻科領域感染症（15 群）でも同様であり、以下、15 群で分離された菌株も含めて、原因菌の背景を分析した。

H. influenzae ではニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化は認められず、測定に供したすべてのニューキノロン系抗菌薬は強い抗菌力を示した。一方、 β -ラクタム系抗菌薬の感受性低下に影響する gLow-BLNAR、gBLNAR および β -ラクタマーゼ産生株を認め、これらの株は *H. influenzae* 全体の 55.2%（32/58）を占めた。*S. pneumoniae* の各種ニューキノロン系抗菌薬に対する感受性率は、シプロフロキサシンを除き 98.5%以上の高い値を示し、国内での *S. pneumoniae* のニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化は進行していないことが示唆された。しかし、2011～2013 年に実施した臨床試験で分離された *S. pneumoniae* 65 株のうち、標的酵素の QRDR にキノロン耐性化への関与が大きいとされているアミノ酸置換（GyrA : Ser81→Phe、ParE : Asp435→Asn あるいは ParC : Ser79→Phe）³⁷⁾ を有する株が 4 株認められたことから、今後、*S. pneumoniae* のキノロン耐性化の動向には注意が必要と考えられた。一方、ベンジルペニシリンおよびクラリスロマイシンに対する *S. pneumoniae* の感受性率はそれぞれ 60.0%および 21.5%であった。その他、呼吸器感染症における主要な原因菌の各種抗菌薬に対する耐性化は認められなかった。

シタフロキサシンは β -ラクタム系やマクロライド系抗菌薬と交差耐性を示さないため、これら抗菌薬の耐性株に対して強い抗菌力を示した。さらに、呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae* の標的酵素での QRDR 解析において、キノロン耐性への関与が高いとされているアミノ酸置換を有する株に対しても、シタフロキサシンの MIC（CLSI 法）は $\leq 0.03 \sim 0.12 \mu\text{g/mL}$ に分布し、既存のニューキノロン系抗菌薬で認められているような大幅な抗菌力低下は認められなかった。

4.4.1.2 細菌学的効果および臨床効果

シタフロキサシンの臨床試験において、原因菌の消失率は 5 群全体で 91.4%（181/198）であった。シタフロキサシンの MIC が $0.05 \mu\text{g/mL}$ 以下を示した株は全原因菌の約 90%を占め、消失率は 98.0%（148/151）であった。シタフロキサシンの MIC が $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以上では消失率は 35.3%（6/17）に低下し、このうち消失しなかった原因菌は、主に *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* であった。*S. pneumoniae* の消失率は 96.4%（53/55）であり、2 株が消失しなかった。消失しなかった *S. pneumoniae* 2 株のうち、1 株は GyrA に 2 カ所および ParE に 2 カ所の計 4 カ所にアミノ酸置換を有する高度キノロン耐性株であり、レボフロキサシンの MIC（CLSI 法）は $16 \mu\text{g/mL}$ 、シタ

フロキサシンの MIC (CLSI 法) は 0.12 µg/mL であった。また他の 1 株は、ParC の 79 位 Ser が Phe に置換したキノロン低感受性株であり、シタフロキサシンの MIC (CLSI 法) は 0.03 µg/mL 以下であった。この 2 株以外に、ParC の 79 位 Ser が Phe に置換した *S. pneumoniae* が 2 株分離され、それぞれシタフロキサシン 50 mg × 2 / 日または 100 mg × 2 / 日で消失したことから、シタフロキサシンは ParC の 1 カ所にアミノ酸置換を有する *S. pneumoniae* も消失させることができると考えられた。

また、*M. pneumoniae* 13 株、*Chlamydia pneumoniae* 1 株が分離され、いずれもシタフロキサシンの MIC は 0.06 µg/mL 以下であり、すべて消失した。

シタフロキサシンの有効率は、肺炎患者で 93.1% (230/247)、慢性呼吸器病変の二次感染患者で 90.7% (98/108)、急性上気道感染症群患者で 97.1% (33/34) であり、いずれの疾患に対しても細菌学的効果と同様に高い有効率を示した。肺炎のうちマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎およびレジオネラ肺炎と確定診断された患者はそれぞれ 22 名、6 名および 1 名であり、マイコプラズマ肺炎の 2 名を除いてすべて「有効」であった。

呼吸器感染症では実薬を対照とした二重盲検比較試験を 2 試験実施した。まず、呼吸器感染症を代表する肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染を対象に、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日の有効性をレボフロキサシンと比較した。有効率は、STFX 群で 92.5% (99/107)、LVFX 群で 92.1% (93/101) であり、有効率の差は 0.4%、その両側 90%CI の下限値は -5.6%であったことから非劣性が検証された。さらに、シタフロキサシンが *S. pneumoniae* に対して特に強い抗菌力を有することを臨床的に検証するために、主要原因菌として *S. pneumoniae* の分離頻度が高い市中肺炎を対象とし、日本呼吸器学会が肺炎球菌性肺炎の治療に推奨しているトスフロキサシンと比較した。有効率は、STFX 群で 93.3% (111/119)、TFLX 群で 89.6% (95/106) であり、有効率の差は 3.7% (両側 95%CI = -3.7%, 11.0%) であったことから非劣性が検証された。

以上より、シタフロキサシンは呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* に対して、少なくとも ParC の 1 カ所にアミノ酸置換を有するキノロン耐性株までは効果が期待できると考えられる。また、シタフロキサシンは β-ラクタム系やマクロライド系抗菌薬と交差耐性を示さず、これら他系統の抗菌薬に対する耐性菌に効果を示す。さらに、シタフロキサシンは非定型肺炎 (マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎) およびレジオネラ肺炎に対しても効果を示すなど、呼吸器感染症に対して有効性を十分発揮できる抗菌薬であると考えた。

4.4.2 尿路感染症 (6 群)

4.4.2.1 有効性評価に重要と考えた原因菌の背景

尿路感染症 (6 群) でのシタフロキサシンの臨床試験は、複雑性尿路感染症を対象疾患として実施した。

臨床試験で確認された複雑性尿路感染症の主要な原因菌は、*E. coli* および *E.*

faecalis であり、この2菌種で全体の半数を占めた。その他、coagulase-negative staphylococci、*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* がいずれも4%~7%の頻度で分離された。特に *E. coli* でキノロン耐性化が進行しており、ニューキノロン系抗菌薬に高度耐性を示す GyrA または ParC の計3ヵ所以上のアミノ酸置換を有する株が約30%を占めた。これら *E. coli* に対する既存ニューキノロン系抗菌薬の MIC (CLSI 法) は $2 \sim >128 \mu\text{g/mL}$ と耐性側に分布していた。また、*E. faecalis* や *P. aeruginosa* では現在でもニューキノロン系抗菌薬や他系統の抗菌薬に対する感受性は低い。これまで尿路感染症の治療に汎用され、高い治療効果を示してきたニューキノロン系抗菌薬に対する原因菌の耐性化は、今後深刻な問題となる可能性があることが示唆された。

このように、既存のニューキノロン系抗菌薬の耐性菌の増加が危惧される中で、19■~20■年および20■~20■年に実施したシタフロキサシンの臨床試験で分離された尿路感染症由来の全原因菌に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ はいずれも $1.56 \mu\text{g/mL}$ であった。*E. coli* に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/mL}$ から $1.56 \mu\text{g/mL}$ に上昇したが、シタフロキサシンで治療できる範囲内の感受性低下であった。

E. coli の標的酵素の QRDR 解析の結果、GyrA の Ser83 および ParC の Ser80 の2ヵ所が置換した株において、ガチフロキサシンを含む既存のニューキノロン系抗菌薬は野生株に対する抗菌力の1/8以下に活性が低下したが、シタフロキサシンの MIC (CLSI 法) は $0.06 \mu\text{g/mL}$ と野生株に対する抗菌力と同程度の抗菌力を示した。さらに、GyrA および ParC の3ヵ所以上でアミノ酸が置換した高度キノロン耐性大腸菌に対して、シタフロキサシンの MIC (CLSI 法) は $0.5 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ に分布しており、既存ニューキノロン系抗菌薬と比較してアミノ酸置換による耐性化の程度は低かった。

4.4.2.2 細菌学的効果および臨床効果

シタフロキサシンによる原因菌の消失率は、尿路感染症全体で95.8% (455/475) であった。グラム陽性菌では208株のうち *S. aureus* と *E. faecalis* の各1株が消失せず、その他のグラム陽性菌はすべて消失した。また、グラム陰性菌267株のうち消失しなかった主な原因菌は、*E. coli* 10株、*P. aeruginosa* 3株、*S. marcescens* 2株であった。

さらに、20■年から20■年に分離された *E. coli* の QRDR のアミノ酸置換数別にシタフロキサシンによる消失率を検討した結果、野生株、1ヵ所アミノ酸置換株および2ヵ所アミノ酸置換株はすべて消失 (57/57) した。ニューキノロン系抗菌薬に高度耐性を示す GyrA または ParC の3ヵ所以上でアミノ酸が置換した株の消失率は66.7% (18/27) であり、特にシタフロキサシン $100 \text{ mg} \times 2/\text{日}$ での消失率は81.2% (13/16) であった。

19■~20■年にシタフロキサシンの第III相試験<複雑性尿路感染症 DBT>を実施し、レボフロキサシンに対するシタフロキサシン $50 \text{ mg} \times 2/\text{日}$ の有効性を検証した結果、有効率は STFX 群で96.1% (98/102)、LVFX 群で82.7% (81/98) であり、STFX 群で有意に高かった。近年の尿路感染症を取り巻く環境、特に *E. coli* のニューキノ

ロン系抗菌薬に対する感受性が低下しつつあったことを考慮し、シタフロキサシンの推奨用法・用量の妥当性を再確認した。2000～2004年に実施した第Ⅲ相試験＜複雑性尿路感染症 DBT 用量比較＞の結果、有効率は 50 mg × 2 群で 91.0% (91/100)、100 mg × 2 群で 96.9% (93/96) であり、100 mg × 2 群の有効率がやや高かったが、いずれの群でも 90%以上の有効率であった。さらに、6 群全体での *E. faecalis*、*E. coli* および *P. aeruginosa* の消失率は、それぞれ 99.0% (100/101)、92.4% (122/132) および 90.9% (30/33) と高かった。

尿路感染症においては上記のように原因菌の耐性化が進行しているにもかかわらず、近年、新たな経口抗菌薬の開発は行われていない。尿路感染症を対象として実施された直近の比較試験は、レボフロキサシンを対照薬としたガチフロキサシンの二重盲検比較試験である。この試験での有効率は GFLX 群で 93.6% (88/94)、LVFX 群で 86.2% (81/94) であり³⁸⁾、ガチフロキサシンの有効率はシタフロキサシンと同程度の成績であった。しかし、この試験が行われた 1994 年当時は *E. coli* のキノロン耐性化はほとんど認められておらず、当該試験でキノロン耐性と推定された *E. coli* は、ガチフロキサシンの MIC が 3.13 µg/mL を示した 1 株のみであった。シタフロキサシンの臨床試験において、分離された *E. coli* の約 30%がキノロン耐性大腸菌であったにもかかわらず、シタフロキサシンは 90%以上の有効率を示したことから、シタフロキサシンは、ガチフロキサシン以上の有効性を示すことが示唆された。

以上より、耐性化が進行しつつある現在の治療環境においても、シタフロキサシンの複雑性尿路感染症に対する有効性は極めて高いと考える。

4.4.3 耳鼻科領域感染症（15 群）

シタフロキサシンの臨床試験で確認された耳鼻科領域感染症（15 群）の主要な原因菌は、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* であり、この 4 菌種で全原因菌の約 90%を占めた。これらの原因菌は、呼吸器感染症の主要原因菌とほぼ一致した。耳鼻科領域感染症において分離された原因菌では、シタフロキサシンの MIC が中耳炎では 0.39 µg/mL、副鼻腔炎では 0.1 µg/mL を超える菌株は検出されなかった。従って、主要原因菌のニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化はそれほど進行していないと推定された。しかし、耳鼻科領域感染症では呼吸器感染症と同様に *S. pneumoniae* のペニシリンおよびマクロライドに対する耐性化が急速に進行しており、*H. influenzae* では gLow-BLNAR、および gBLNAR など β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌が高い頻度で分離された。これら菌種のニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化率は低く、中耳炎や副鼻腔炎に対してニューキノロン系抗菌薬は最も効果が期待できる薬剤であると考えられる。

シタフロキサシン 100 mg × 2/日による原因菌の消失率は全体で 90.9% (70/77) であり、中耳炎で 87.2% (34/39)、副鼻腔炎で 94.7% (36/38) であった。主要な原因菌別の消失率は、*S. pneumoniae* で 92.9% (26/28)、*S. aureus* で 83.3% (15/18) であった。

またシタフロキサシンの有効率は、中耳炎で 87.8% (43/49) および副鼻腔炎で 89.4% (42/47) であった。

一方、ガチフロキサシンの第 III 相臨床試験での有効率は中耳炎で 75.7% (28/37) 副鼻腔炎で 88.2% (15/17) であり³⁹⁾、プルリフロキサシンの一般臨床試験での有効率は中耳炎で 70.0% (42/60) 副鼻腔炎で 86.4% (70/81) と報告されている⁴⁰⁾。シタフロキサシンの臨床試験での臨床効果判定は、耳鼻科領域感染症における一般的な判定法に準じたが、感染症の重症度判定基準は山中らの報告⁴¹⁾を参考に設定したため、判定方法や対象集団に若干の違いはあるが、ガチフロキサシンやプルリフロキサシンと同程度またはそれ以上の有効性を示すと推定された。

以上より、シタフロキサシンは中耳炎、副鼻腔炎に対して臨床使用上十分な有効性が期待できると考える。

4.4.4 歯科・口腔外科領域感染症 (16 群)

シタフロキサシンの臨床試験で確認された歯科・口腔外科領域感染症 (16 群) の主要な原因菌は、oral streptococci、*Peptostreptococcus* 属および *Prevotella* 属であり、これら 3 菌種で 85%以上を占めた。シタフロキサシンの MIC はいずれの原因菌も $\leq 0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$ に分布し、シタフロキサシンは歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌である oral streptococci および嫌気性菌に対し、強い抗菌力を示した。また、これら原因菌はシタフロキサシン投与によりすべて消失した。

シタフロキサシンの疾患別有効率は、歯周組織炎で 100% (17/17) 歯冠周囲炎で 100% (7/7) 顎炎で 94.4% (17/18) であった。1 日投与量別有効率は、50 mg \times 2 / 日で 97.0% (32/33) 100 mg \times 2 / 日で 100% (9/9) であった。

疾患別陰性化率は、歯周組織炎で 100% (16/16) 顎炎で 100% (17/17) であり、歯冠周囲炎では原因菌を検出できた 4 名すべてで陰性化した。

菌性感染症の原因菌は閉塞膿瘍から得られた検体を用いて検討されるが、一般に閉塞膿瘍は咀嚼により自壊し、膿が口腔内に排泄された状態となり、感染病巣が口腔内常在菌に汚染されやすいこと、検体採取時にも口腔内常在菌の汚染を受けやすいことなどから、原因菌の推定が難しい⁴²⁾。このため、歯冠周囲炎では原因菌が推定できなかった被験者は 4 名と少なかったものの、すべて陰性化しており、原因菌が推定できなかった被験者を含めて全員が「有効」以上であったことから、シタフロキサシンの歯冠周囲炎に対する有効性は高いと判断した。

「2.5.1 製品開発の根拠」の項で示したとおり、歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌である oral streptococci および嫌気性菌の両者に対して強い抗菌力を有する経口抗菌薬はないといっても過言ではない。以上より、シタフロキサシンはいずれの菌種に対しても強い抗菌力と高い消失率および有効性を示したことから、歯科・口腔外科領域感染症において臨床的に十分有効性を発揮できると考える。

4.4.5 性感染症

4.4.5.1 非淋菌性性感染症

非淋菌性尿道炎における有効率は 88.6% (31/35) であり、クラミジア性尿道炎で 85.2% (23/27)、非クラミジア性非 *Mycoplasma genitalium* 性尿道炎で 100% (7/7) であった。*M. genitalium* 性尿道炎患者 1 名は「著効」と判定された。

非淋菌性子宮頸管炎患者は全員がクラミジア感染であり、有効率は 97.5% (39/40) であった。

第 III 相試験〈非淋菌性性感染症オープン〉では、病原体の検索に PCR 法を用いた。PCR 法は偽陽性を示すことがあると報告されていることから^{43, 44)}、本試験では EIA 法による検索も併せて実施した。

C. trachomatis の消失率は、非淋菌性尿道炎で 96.0% (24/25)、非淋菌性子宮頸管炎で 97.5% (39/40) であった。主要薬効判定時に *C. trachomatis* が PCR 陽性であった被験者 2 名は、いずれも EIA 陰性に加えて症状・所見も消失していたことから、PCR 偽陽性の可能性が高いと考えられた。

第 III 相試験〈非淋菌性性感染症オープン〉と同様に PCR 法で *C. trachomatis* を検索したアジスロマイシンの第 III 相試験において、1000 mg 単回投与での病原体の消失率は、非淋菌性尿道炎では投与開始 15 日目で 88.1% (52/59)、投与開始 29 日目で 83.6% (46/55) であり、非淋菌性子宮頸管炎では投与開始 15 日目で 85.2% (46/54)、投与開始 29 日目で 98.1% (52/53) であった⁴⁵⁾。従って、シタフロキサシンはアジスロマイシンと同程度あるいはそれよりも高い消失率を示したと考える。

C. trachomatis に適応を持つ既存の抗菌薬は少ないことから、シタフロキサシンは非淋菌性性感染症に対する治療薬の選択肢のひとつとして医療の場に供することは十分意義があると考ええる。

4.4.5.2 淋菌性性感染症

近年、国内では淋菌感染症の治療に汎用されてきたニューキノロン系抗菌薬に対する *N. gonorrhoeae* の耐性化が進行したため、他系統の抗菌薬に対する耐性菌も含めた淋菌感染症の治療を適切に行い得る抗菌薬はもはや注射剤のみであり、既存の経口抗菌薬は淋菌感染症の治療の選択肢にはなり得ない。2002 年のサーベイランスで分離された *N. gonorrhoeae* に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ (CLSI 法) は 0.5 µg/mL であり²⁾、淋菌感染症に適正に使用できる薬剤の抗菌力と比較しても、シタフロキサシンは淋菌感染症治療に十分供し得ると考えた。シタフロキサシン 200 mg 単回経口投与による淋菌性尿道炎に対する有効性を瀬踏みに検討した結果、有効率および Eradication 率はいずれも 75.0% (9/12) であり、無効であった 3 名はいずれもキノロン耐性淋菌の感染患者であった。この 3 名を含めて、GyrA および ParC の QRDR 両方にアミノ酸置換を有するキノロン耐性淋菌 7 株 (いずれもシプロフロキサシンの MIC (CLSI 法) が 1 µg/mL 以上) が検出され、シタフロキサシンによる消失率は 57.1%

(4/7) であった。従って、シタフロキサシン 200 mg 単回投与ではキノロン耐性淋菌感染症に対する臨床効果が不十分であり、本申請では淋菌感染症を適応症としないこととした。

現在、淋菌感染症の治療に使用されている抗菌薬の多くは注射剤であることから、経口抗菌薬による治療の選択肢を広げることは重要なことであると考え。第 III 相試験<淋菌性尿道炎オープン>にて、米国 CDC が提唱する therapeutic time 理論がキノロン耐性淋菌治療にも応用できることが確認できた。従って、淋菌感染症に対してシタフロキサシンの有効性を高めるためには、十分な therapeutic time を確保できる推奨用法・用量について、さらに検討する余地があると考え。

4.4.6 他剤無効患者に対する臨床効果（全疾患群）

シタフロキサシンの投与開始前 7 日以内に抗菌化学療法が 3 日間以上行われ、その効果が認められなかった直前抗菌化学療法無効被験者に対する臨床効果を検討した。

直前抗菌化学療法無効被験者におけるシタフロキサシンの有効率は全体で 95.4% (83/87) であり、有効性解析対象被験者全体の有効率 93.4% (859/920) と同程度であった。単剤で使用された抗菌薬の系統別の有効率は、セフェム系抗菌薬およびマクロライド系抗菌薬無効被験者はともに 100% (32/32 および 24/24) であり、ニューキノロン系抗菌薬無効被験者では 80.0% (16/20) であった。また、直前抗菌化学療法として 2 剤以上の薬剤が使用された被験者では 100% (5/5) の有効率を示した。

シタフロキサシンはセフェム系やマクロライド系の抗菌薬のみならず、ニューキノロン系抗菌薬が無効であった被験者に対しても十分な効果を示した。

さらに、第 III 相試験<市販 NQ 無効肺炎オープン>では、シタフロキサシンは 90.0% (9/10) の有効率を示し、市販ニューキノロン系抗菌薬で改善しなかった発熱、白血球数増多、CRP 値上昇は、シタフロキサシンの投与によりほとんどが正常化した。

以上より、シタフロキサシンは同系統の既存のニューキノロン系抗菌薬を含め、直前抗菌化学療法の効果が無効あるいは不十分である患者に対しても効果が期待できると考えられた。

4.4.7 シタフロキサシンの有効性を評価する上で重要と判断した細菌学的効果

4.4.7.1 ニューキノロン低感受性菌に対する効果

4.4.7.1.1 類薬で高い MIC を示した主要原因菌に対する効果

2011年から2013年に実施したシタフロキサシンの臨床試験で分離され、その推移が検討された主要原因菌のうち、CLSI (2007 年) が勧告した感受性ブレイクポイント⁴⁶⁾を超える MIC を示す菌株について、シタフロキサシンによる消失率を検討した。

レボフロキサシンの感受性ブレイクポイント (MIC (CLSI 法) 1 or 2 µg/mL) を超える MIC を示す菌株の消失率は、*E. faecalis* で 90.9% (10/11)、*E. coli* で 69.2% (18/26)、

P. aeruginosa で 80.0% (4/5) であった。*S. aureus* は 4 株中 2 株が存続した。レボフロキサシンの MIC (CLSI 法) が 16 µg/mL を示した *S. pneumoniae* 1 株は存続し、標的酵素の QRDR に 4 カ所のアミノ酸置換を有していた。

シプロフロキサシンの感受性ブレイクポイント (MIC (CLSI 法) 1 µg/mL) を超える MIC を示す菌株の消失率は、*S. aureus* で 66.7% (4/6)、*S. pneumoniae* で 88.9% (16/18)、*E. faecalis* で 95.7% (22/23)、*E. coli* で 66.7% (18/27)、*P. aeruginosa* で 80.0% (4/5) であり、*K. pneumoniae* 1 株は消失した。

以上、シタフロキサシンは他のニューキノロン系抗菌薬に対して低感受性化した原因菌に対して高い消失率を示したことから、既存のニューキノロン系抗菌薬で無効または効果が不十分である患者に対しても効果が期待できると考えられる。

4.4.7.1.2 キノロン耐性 (標的酵素変異) 株に対する効果

シタフロキサシンの特長であると考えた *S. pneumoniae*、*E. coli* および *P. aeruginosa* に対する効果を、各原因菌の標的酵素の QRDR 解析結果から評価した。

解析した *S. pneumoniae* 65 株中 49 株 (75.4%) でアミノ酸置換が認められた。このうち、キノロン低度耐性への関与が示唆されている ParE の 460 位 Ile が Val に置換した株⁴⁷⁾ が全体の 64.6% (42 株) を占め、40 株が消失した。原因菌と判定された *S. pneumoniae* に対するシタフロキサシンの最も高い MIC は 0.2 µg/mL であり、MIC の高い株がほとんど認められなかったため、QRDR のアミノ酸置換部位とシタフロキサシンへの感受性および消失率との関係を明らかにすることはできなかった。しかし、ParC の 79 位 Ser が Phe に置換した株では既存のニューキノロン系抗菌薬に対する感受性は低下していたが、シタフロキサシンの MIC は野生株に対する本薬の MIC と同程度であった。このアミノ酸置換は、キノロン耐性への影響が強いと報告されており³⁷⁾、当該置換 3 株中 2 株が消失したことから、シタフロキサシンはキノロン耐性肺炎球菌感染症に対しても有効性を示すと考えられる。

香港でキノロン耐性肺炎球菌が高率に分離されたことが報告されており⁴⁸⁾、将来国内においてもキノロン耐性肺炎球菌は重大な問題となる可能性があることから、さらにキノロン高度耐性肺炎球菌に対するシタフロキサシンの抗菌力について公表論文から考察した。

沖縄地区で分離されたキノロン耐性肺炎球菌に対する各種ニューキノロン系抗菌薬の MIC 分布⁴⁹⁾ を、QRDR のアミノ酸置換部位別に分類し、表 2.5.4-6 に示す。

シタフロキサシンの臨床試験で得られた成績と同様に、本薬は既存のニューキノロン系抗菌薬と比べ、キノロン耐性肺炎球菌に対しても強い抗菌力を保持していることが示された。キノロン高度耐性株においてもシタフロキサシンの MIC (CLSI 法) は最大で 0.5 µg/mL に留まることから、本薬に対する耐性化の程度は小さいと考える。

表 2.5.4-6 沖縄地区で分離されたキノロン耐性肺炎球菌の QRDR アミノ酸置換部位別のニューキノロン系抗菌薬感受性分布

アミノ酸置換部位	分離株数	抗菌薬	MIC ^{a)} (μg/mL)											
			0.016	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
ParC or ParC ParE	5	STFX	1	1	3									
		GFLX					1	1	3					
		SPFX								4	1			
		LVFX									4	1		
GyrA ParE	3	STFX	1				2							
		GFLX					1		2					
		SPFX							2	1				
		LVFX									1	2		
GyrA ParC ParE	8	STFX				1	6	1						
		GFLX								2	6			
		SPFX								1		6	1	
		LVFX											7	1

a: CLSI 法

第 III 相試験＜複雑性尿路感染症 DBT 用量比較＞で分離された *E. coli* 84 株のうち、GyrA (Ser83、Asp87) または ParC (Ser80、Glu84) でアミノ酸が置換した株は 44 株であった。その内訳は、GyrA の Ser83 あるいは Asp87 が置換した「1 カ所置換株」が 16 株、GyrA の Ser83 および ParC の Ser80 が置換した「2 カ所置換株」が 1 株、GyrA の 2 カ所 (Ser83、Asp87) と ParC (Ser80 あるいは Glu84) が置換した「3 カ所以上置換株」が 27 株であった。

置換数別のシタフロキサシンの MIC (CLSI 法) は、野生株 40 株で ≤0.03 μg/mL、1 カ所置換株で ≤0.03 ~ 0.25 μg/mL に分布し、2 カ所置換株 1 株の MIC は 0.06 μg/mL であった。3 カ所以上置換株に対するシタフロキサシンの MIC は、0.5 ~ 8 μg/mL に分布し、他のニューキノロン系抗菌薬の MIC (CLSI 法) は 2 ~ >128 μg/mL に分布した。GyrA あるいは ParC のアミノ酸置換数の増加に伴い、いずれの抗菌薬も抗菌力が低下したが、既存のニューキノロン系抗菌薬と比較し、シタフロキサシンは GyrA および ParC の QRDR に複数のアミノ酸置換を有する *E. coli* に対しても強い抗菌力を保持していた。

シタフロキサシンの投与により、野生株、1 カ所置換株および 2 カ所置換株はすべて消失 (57/57) した。3 カ所以上置換株では、消失率は 66.7% (18/27) に低下したが、1 日投与量別の消失率は、50 mg × 2 群で 45.5% (5/11)、100 mg × 2 群で 81.3% (13/16) であり、100 mg × 2 群は 50 mg × 2 群より高い消失率を示した。

QRDR 解析を実施した *P. aeruginosa* 22 株の消失率は 77.3% (17/22) であった。このうち野生株 15 株の消失率は 80.0% (12/15) であり、QRDR にアミノ酸置換を有する 7 株の消失率は 71.4% (5/7) であった。

尿路感染症由来株の消失率は 93.8% (15/16) であり、存続した 1 株は 3 カ所置換株 (GyrA : Thr83 Ile、Asp87 Tyr、ParC : Ser87 Leu) であった。この株に対するシタフロキサシンの MIC (CLSI 法) は 2 μg/mL であった。一方、5 群および 15 群由来株の消失率は 33.3% (2/6) であり、中耳炎由来の 2 株および慢性呼吸器病変の二

次感染由来の2株が存続した。存続した4株のうち、1株でQRDRに1ヵ所のアミノ酸置換（GyrB：Ser467→Phe）が認められたが、残り3株は野生型であった。これら4株に対するシタフロキサシンのMIC（CLSI法）は0.06～0.12 µg/mLに分布した。

以上より、シタフロキサシンは、臨床試験で分離された原因菌のQRDR解析から、呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae*、尿路感染症の主要原因菌である *E. coli*、および尿路感染症由来の *P. aeruginosa* のキノロン耐性株にも効果を示すと考えられる。

4.4.7.2 他系統の抗菌薬の耐性菌に対する効果

近年、呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌およびインフルエンザ菌では、β-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に対する耐性化が進行している。これら他系統の抗菌薬と交差耐性を示さないシタフロキサシンが、どの程度有効性を発揮できるか検討した。

マクロライド耐性遺伝子（*mefA* および *ermB*）を解析した *S. pneumoniae* 65 株において、*mefA* 耐性遺伝子を保有する株は16株（24.6%）、*ermB* 耐性遺伝子を保有する株は32株（49.2%）、*mefA* および *ermB* の両耐性遺伝子を保有する株は5株（7.7%）であり、全菌株の81.5%（53/65）がマクロライド耐性遺伝子保有株であった。*ermB* 遺伝子を保有したマクロライド高度耐性株（クラリスロマイシンのMIC（CLSI法）が64 µg/mL以上）の消失率は97.1%（34/35）であった。また、クラリスロマイシン感受性ブレイクポイント（MIC（CLSI法）0.25 µg/mL）⁴⁶⁾を超えるMICを示す *S. pneumoniae* の消失率は94.0%（47/50）であった。

一方、*S. pneumoniae* 65 株を、*pbp1a*、*pbp2b* および *pbp2x* の遺伝子変異に基づき分類した結果、gPISPが49株（75.4%）、gPRSPが14株（21.5%）であり、全菌株の96.9%（63/65）が *pbp* 変異株であった。*pbp* 遺伝子変異したgPISPおよびgPRSP株の消失率は93.5%（58/62）であった。

シタフロキサシンの臨床試験で分離された *H. influenzae* 58 株に対してβ-ラクタマーゼ産生能および *ftsI* の遺伝子変異に基づき分類した結果、gLow-BLNARが8株（13.8%）、gBLNARが23株（39.7%）、gBLPACR-IIが1株であった。これらの株に対するシタフロキサシンのMIC（CLSI法）はすべて0.03 µg/mL以下であり、これらの株はすべて消失した。

以上より、シタフロキサシンは、マクロライド耐性菌やペニシリン耐性菌による感染症に対しても十分な効果を示すことが確認された。

4.5 適応菌種

シタフロキサシンの臨床試験により得られた原因菌を「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾に示された適応菌種ごとにまとめ、これらの菌種の消失率とシタフロキサシンの MIC₉₀を表 2.5.4-7 に示した。なお、参考資料ではあるが、シタフロキサシンの第 II 相試験の成績を含めた消失率も併記した。

「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾では、適応菌種として評価するために必要な臨床試験例数（菌株数）は明示されていないが、臨床で分離される頻度が 2%～3%程度の少ない菌種については、抗菌力、薬物動態から有効性が類推できるものに限り、少数例の臨床成績に基づいて適応が判断されると規定している。シタフロキサシンの臨床試験で検討された菌種のうち 20 名以上で検討され、シタフロキサシンの MIC₉₀が 0.1 µg/mL 以下であり、90%以上の消失率が得られた肺炎球菌を含むレンサ球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、クレブシエラ属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属およびプレボテラ属に対して、シタフロキサシンは臨床的に十分効果が期待できると判断した。

20 名以上で検討され、シタフロキサシンの MIC₉₀が 0.39 µg/mL 以上であった菌種はブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌および緑膿菌であった。ブドウ球菌属は、主として呼吸器感染症、尿路感染症および耳鼻科領域感染症由来株であり、シタフロキサシンの MIC₉₀は 0.39 µg/mL であったものの、消失率は 95.5%（105/110）であり、ブドウ球菌属による各種感染症に対してシタフロキサシンは臨床的に十分効果が期待できると判断した。腸球菌属および大腸菌は主に尿路感染症由来株であり、シタフロキサシンの MIC₉₀はそれぞれ 1.56 µg/mL および 0.78 µg/mL であった。サーベイランス成績¹⁻³⁾にも示されているとおり、腸球菌属は現在においても各種抗菌薬に対する感受性率は低い。また、大腸菌は徐々にキノロン系抗菌薬に対する耐性を獲得しており、今後、尿路感染症の治療において、大きな問題に発展する可能性がある。シタフロキサシンはこれらいずれの菌種に対しても良好な抗菌力を有し、特にキノロン耐性大腸菌にも効果を示した。シタフロキサシンによる消失率はいずれも 90%以上であったことから、腸球菌属および大腸菌による尿路感染症に対して本薬は臨床的に十分効果が期待できると判断した。

緑膿菌は主に尿路感染症由来であり、シタフロキサシンの MIC₉₀は 6.25 µg/mL であるものの、消失率は 90.9%（30/33）と高かった。一方、尿路感染症以外の疾患由来株は約 3 割を占め、主に慢性呼吸器病変の二次感染患者から分離された。尿路感染症以外の疾患由来株の MIC₉₀は 0.39 µg/mL であったが、消失率は 21.4%（3/14）と低かった。慢性呼吸器病変の二次感染患者においては、病巣の器質的变化に伴う薬物移行性の低下やバイオフィルム形成が影響し、消失率が低くなったものと考えた。

以上、シタフロキサシンは呼吸器感染症由来の緑膿菌に対する効果は十分でなかったが、尿路感染症由来の緑膿菌に対しては十分効果が期待できると判断した。

表 2.5.4-7 適応菌種別消失率および MIC₉₀

菌種・菌属	STFX 投与全被験者		参考資料（第Ⅱ相試験）を含む全被験者	
	消失率（％）	MIC ₉₀	消失率（％）	MIC ₉₀
ブドウ球菌属	105/110（95.5）	0.39	235/248（94.8）	0.39
レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）	60/60（100）	0.1	163/169（96.4）	0.2
肺炎球菌	79/83（95.2）	0.05	126/131（96.2）	0.1
腸球菌属	111/112（99.1）	1.56	177/179（98.9）	1.56
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	25/25（100）	≤0.025	38/39（97.4）	≤0.025
大腸菌	123/133（92.5）	0.78	197/209（94.3）	0.78
シトロバクター属	12/12（100）	0.78	22/22（100）	0.78
クレブシエラ属	52/56（92.9）	≤0.025	71/79（89.9）	0.05
エンテロバクター属	14/14（100）	0.78	29/31（93.5）	0.39
セラチア属	7/9（77.8）	50	20/24（83.3）	1.56
プロテウス属	7/8（87.5）	6.25	15/16（93.8）	1.56
モルガネラ・モルガニー	4/4	0.78	10/10（100）	0.78
インフルエンザ菌	80/80（100）	≤0.025	145/145（100）	≤0.025
緑膿菌	33/47（70.2）	6.25	70/105（66.7）	6.25
6群除く	3/14（21.4）	0.39	18/45（40.0）	0.78
6群	30/33（90.9）	6.25	52/60（86.7）	12.5
ペプトストレプトコッカス属	21/21（100）	0.1	52/53（98.1）	0.05
ブレボテラ属	33/33（100）	≤0.025	85/87（97.7）	0.05
ポルフィロモナス属	3/3	0.1	6/6（100）	0.39
フソバクテリウム属	2/2	－	4/5（80.0）	0.39
トラコーマクラミジア （クラミジア・トラコマティス）	63/65（96.9）	－	86/89（96.6）	－
肺炎クラミジア （クラミジア・ニューモニエ）	1/1	0.03	1/1	0.03
肺炎マイコプラズマ （マイコプラズマ・ニューモニエ）	13/13（100）	0.03	14/14（100）	0.03

一方、シタフロキサシンの臨床試験での検討が20名未満であった菌種は、シトロバクター属、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、ポルフィロモナス属およびフソバクテリウム属であった。

平成11年度の財団法人医療情報システム開発センターにおける厚生省委託調査⁵⁰⁾に、全国356施設で実施した微生物検査57,973株の抗生物質感受性検査データが取りまとめられている。このデータに基づき上記20名未満の各菌種の分離頻度を算出した。算出にあたっては、シタフロキサシンが経口抗菌薬であること、成人を対象としていること、およびシタフロキサシンの臨床試験での対象患者の外来・入院の構成比が5対1であることから、この調査総菌株数から小児科で分離された7,629株を除く50,344株の分離菌を母集団とし、外来患者から分離された15,092株の16.7%と入院患者から分離された35,252株の83.3%を収集したと仮定した。

上記仮定での各菌種の分離頻度を表2.5.4-8に示す。

仮定条件下での各菌種の分離頻度は、シトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属では2%前後であったが、その他の菌種・菌属ではいずれも1%未満であった。ポルフィロモナス属およびフソバクテリウム属では0.1%未満であり、極めて分離頻度が低かった。これら菌種の疫学的な分離頻度はいずれも「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾で示された2%～3%程度であったことから、分離菌株に対するシタフロキサシンのMIC₉₀、消失率および組織・体液中濃度などの成績も加味

して本薬の有効性を類推した。

表 2.5.4-8 仮定条件下での各菌種・菌属の分離頻度

菌種・菌属	財団法人医療情報システム開発センター における厚生労働省委託調査						STFX 臨床試験 における 分離頻度	
	外来		入院		仮定条件下で の分離頻度			
総数	15092		35252		18318		935	
シトロバクター属	262	1.74%	563	1.60%	310	1.69%	12	1.3%
エンテロバクター属	349	2.31%	1611	4.6%	554	3.02%	14	1.5%
セラチア属	298	1.97%	1151	3.27%	436	2.38%	9	1.0%
プロテウス属	233	1.54%	660	1.87%	302	1.65%	8	0.9%
モルガネラ属	91	0.60%	286	0.81%	123	0.67%	4	0.4%
ポルフィロモナス属	4	0.03%	3	0.01%	3	0.02%	3	0.3%
フソバクテリウム属	11	0.07%	17	0.05%	12	0.07%	2	0.2%

シタフロキサシンの臨床試験で分離されたシトロバクター属、エンテロバクター属およびモルガネラ・モルガニーに対するシタフロキサシンの MIC₉₀ はいずれも 0.78 µg/mL であった。これら菌種は尿路感染症の原因菌として検出される⁵¹⁾。これら 3 菌種はほとんどが尿路感染症由来であり、消失率はいずれも 100% (12/12、14/14 および 4/4) であった。シタフロキサシンの適応菌種として問題ないと判断した大腸菌の MIC₉₀ は、上記 3 菌種と同じ 0.78 µg/mL であり、その消失率は 92.5% (123/133) であった。従って、尿路感染症の原因菌に対する抗菌力、尿中薬物濃度および消失率を勘案すると、シトロバクター属、エンテロバクター属およびモルガネラ・モルガニーについても大腸菌と同様に臨床的な効果が期待できると判断した。

シタフロキサシンの臨床試験で分離されたセラチア属の検討株数は 9 株と少なかった。シタフロキサシンのセラチア属に対する MIC は 0.39 ~ 50 µg/mL と幅広く分布した。臨床分離株のうち、シタフロキサシンの MIC が 1.56 µg/mL および 50 µg/mL の 2 株は消失せず、0.78 µg/mL 以下の株はすべて消失した。参考成績を含むシタフロキサシンのセラチア属に対する消失率は 83.3% (20/24) であったこと、2004 年の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス^{3, 52)}において、セラチア・マルセスセンスに対するシタフロキサシンの MIC (CLSI 法) が 0.5 µg/mL 以下の株は全体の 97.2% であったことから、シタフロキサシンはセラチア属に対して 80% ~ 90% 程度の消失率を示すと考えられ、臨床的に十分効果が期待できると判断した。

シタフロキサシンの臨床試験で分離されたプロテウス属の検討株数は 8 株と少なかった。シタフロキサシンのプロテウス属に対する MIC は ≤0.025 ~ 6.25 µg/mL と幅広く分布し、6.25 µg/mL の 1 株のみが消失せず、1.56 µg/mL 以下の株はすべて消失した。近年、プロテウス属はニューキノロン系抗菌薬に耐性を示し始めており、レボフロキサシンサーベイランスグループが実施した各種抗菌薬に対する感受性サーベイランスにおいてもレボフロキサシンに対するプロテウス・ミラビリスの感受性率は、2000 年で 95.6%¹⁾、2002 年で 92.2%²⁾、2004 年には 88.8%³⁾と低下していた。このこ

とから、シタフロキサシンの MIC が $6.25 \mu\text{g/mL}$ の株はニューキノロン系抗菌薬に耐性を示す株であったと考える。2004 年のサーベイランス報告では、プロテウス・ミラビリスに対するシタフロキサシンの MIC (CLSI 法) が $1 \mu\text{g/mL}$ 以下の株は全体の 93.1%であった^{3,52)} ことから、シタフロキサシンはプロテウス属に対して 90%程度の消失率を示すと考えられ、臨床的に十分な効果が期待できると判断した。

シタフロキサシンの臨床試験で分離されたポルフィロモナス属およびフソバクテリウム属は、それぞれ 3 株および 2 株のみの分離であったが、シタフロキサシン投与によりすべて消失した。シタフロキサシンの MIC は、ポルフィロモナス属で測定できた 1 株で $0.1 \mu\text{g/mL}$ であり、フソバクテリウム属の 2 株では MIC は測定できなかった。シタフロキサシンの歯肉・抜歯創貯留液濃度は血清中濃度と同程度であり、良好な組織移行性が確認された。参考成績ではあるが、シタフロキサシンの第 II 相試験成績を加えたポルフィロモナス属 6 株はすべて消失し、フソバクテリウム属は 5 株中 4 株が消失した。シタフロキサシンの抗菌力、組織移行性を併せて考え、ポルフィロモナス属およびフソバクテリウム属による感染症に対して、シタフロキサシンは臨床的に十分効果が期待できると判断した。

非臨床試験において、シタフロキサシンは非定型病原体であるマイコプラズマ、クラミジアに加え、レジオネラに対しても強い抗菌力を示すことが確認された。非臨床試験で示されているシタフロキサシンの MIC₉₀ は、マイコプラズマ・ニューモニエで $0.03 \mu\text{g/mL}$ 、レジオネラ・ニューモフィラで $0.008 \mu\text{g/mL}$ であった。検討株数が少ないために MIC₉₀ は算出し得なかったものの、クラミジア・トラコマティス 3 株およびクラミジア・ニューモニエ 2 株に対する MIC はすべて $0.03 \mu\text{g/mL}$ であった。また、シタフロキサシンはヒト単核球系 THP-1 細胞を用いた細胞内移行性検討(2.6.2.2.5.4 細胞内移行性参照)において、レボフロキサシンと同程度の細胞内移行性が確認されたことから、マイコプラズマ、クラミジアおよびレジオネラのような細胞内寄生菌に対して効果を発揮できると考えられる。

シタフロキサシンの臨床試験でクラミジア・トラコマティスは 65 名で評価した。分離・同定は実施していないため、シタフロキサシンの MIC は測定していないが、消失率は 96.9% (63/65) であり、シタフロキサシンは十分な効果が期待できると判断した。

また、マイコプラズマ・ニューモニエが 13 株、クラミジア・ニューモニエが 1 株分離・同定され、いずれもシタフロキサシンの MIC は $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下と非臨床成績と同様の抗菌力を示したこと、およびそのすべての株が消失したことから、本菌種についても適応菌種とすることは問題ないと判断した。

レジオネラ・ニューモフィラの分離・同定には至らなかったものの、PCR 法で陽性を示した 1 名で検討し、臨床効果は「有効」であった。

以上より、ブドウ球菌属、肺炎球菌を含むレンサ球菌属、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、ブレボテラ属、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、肺炎クラミジアおよび肺炎マイコプラズマをシタフロキサシンの適応菌種として申請することとした。

4.6 有効性成績に基づく推奨用法・用量

4.6.1 推奨用法・用量

「抗菌薬臨床評価ガイドライン」¹⁵⁾では呼吸器感染症(5群)および尿路感染症(6群)を主軸の感染症として、用量検討試験や第III相比較試験の実施が規定されている。呼吸器感染症および尿路感染症は広域抗菌薬としての推奨用法・用量を判断する上で最も重要な感染症と考え、まずこの2領域の感染症について、シタフロキサシンの推奨用法・用量を考察した。

呼吸器感染症全体におけるシタフロキサシンの1日投与量別の有効率は、50 mg × 2 / 日で 92.9% (325/350)、100 mg × 2 / 日で 92.3% (36/39) であった。また、疾患群別の有効率は、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染および急性上気道感染症群のいずれの疾患群においても 90%以上であり、1日投与量別有効率にも差はなかった。

近年、抗菌薬の用法・用量設定における PK/PD 解析が重要視されていることから、呼吸器感染症におけるシタフロキサシンの推奨用法・用量を PK/PD 解析にて検討した。

市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎を対象に PK/PD パラメータと有効性との相関を検討した試験において、 AUC_{0-24h}/MIC が 100 以上または C_{max}/MIC が 5 以上で高い消失率が得られ、特に *S. pneumoniae* で AUC_{0-24h}/MIC が 100 を超えた場合と C_{max}/MIC が 5 を超えた場合の消失率は 100%(それぞれ 18/18 および 19/19) であった。呼吸器感染症患者にシタフロキサシン 50 mg × 2 / 日を投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ (n = 109) は、 AUC_{0-24h} (Mean ± SD、以下同様) が $9.38 \pm 4.24 \mu g \cdot h/mL$ 、 C_{max} が $0.57 \pm 0.21 \mu g/mL$ と算出された。従って、シタフロキサシンの MIC が 0.1 $\mu g/mL$ 以下である原因菌であれば、 AUC_{0-24h}/MIC が 100 以上あるいは C_{max}/MIC が 5 以上を確保できることから、本薬は 50 mg × 2 / 日で十分効果を示すことが推定された。

一方、呼吸器感染症を対象とした 5 試験における全原因菌の MIC 別消失率から、消失率 90%以上を期待できるシタフロキサシンの MIC (臨床的ブレイクポイント MIC) は、0.05 ~ 0.1 $\mu g/mL$ であることが推定され、上記 PK/PD 解析の結果とほぼ一致した。

呼吸器感染症の原因菌に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は 0.1 $\mu g/mL$ であり、レボフロキサシンサーベイランスグループが実施している各種抗菌薬に対するサーベイランス成績とほぼ一致したことから、シタフロキサシンの臨床試験での原因菌の分

布は、医療現場での原因菌の分布を反映していると判断した。従って、医療現場における呼吸器感染症の患者から分離される原因菌の9割は、シタフロキサシンのMICが0.1 µg/mL以下と推定され、前述のPK/PD解析の結果から、シタフロキサシンの50 mg × 2/日で十分な効果を発揮できると考えた。

さらに、レボフロキサシンを対照薬としたシタフロキサシン 50 mg × 2/日の第III相試験<肺炎・慢性肺疾患感染性増悪 DBT>およびトスフロキサシンを対照薬としたシタフロキサシン 50 mg × 2/日の第III相試験<市中肺炎 DBT>において、対照薬に対するシタフロキサシン 50 mg × 2/日の有効性の非劣性が検証されたことから、呼吸器感染症におけるシタフロキサシンの推奨用法・用量は50 mg × 2/日と判断した。

尿路感染症では、19■年から20■年にかけて実施した第III相試験<複雑性尿路感染症 DBT>でレボフロキサシンに対するシタフロキサシン 50 mg × 2/日の有効性の非劣性が検証されたものの、近年、特に *E. coli* のキノロン耐性化が進行していることから、シタフロキサシンの推奨用法・用量については、第III相試験<複雑性尿路感染症 DBT 用量比較>の成績を中心に評価した。

第III相試験<複雑性尿路感染症 DBT 用量比較>での1日投与量別の有効率および消失率は、50 mg × 2/日でそれぞれ91.0% (91/100) および93.5% (145/155)、100 mg × 2/日でそれぞれ96.9% (93/96) および96.6% (142/147) であり、いずれも90%以上の有効率および消失率であったが、100 mg × 2/日で若干高かった。1日投与量別の *E. coli* の消失率は、50 mg × 2/日で84.6% (33/39)、100 mg × 2/日で93.3% (42/45) であり、1日投与量別の有効率および消失率の差は、主に *E. coli* に対する効果を反映していると考えられた。特にキノロン耐性大腸菌を考慮した推奨用法・用量については、別途「2.5.4.6.2 有効性成績から考えられた用量調整の必要性」の項で述べる。

E. coli 以外では、尿路感染症における主要原因菌である *E. faecalis* や *P. aeruginosa* に対して、50 mg × 2/日でそれぞれ97.1% (34/35) および83.3% (5/6) の消失率が得られており、*E. coli* を含めた尿路感染症に対する一般治療において、シタフロキサシンは50 mg × 2/日で十分な治療効果を示すと考えられる。

さらに、尿路感染症における治療期間について考察した。尿路感染症を対象としたシタフロキサシンの臨床試験での投与期間は、UTI 薬効評価基準（第4版暫定案）³⁰⁾ に従い7日間とした。一方、「抗菌薬使用のガイドライン」¹⁰⁾ では、複雑性膀胱炎の場合は経口抗菌薬を7日間投与して、症状の経過や尿所見から継続投与の必要性を判断し、同一抗菌薬の投与は最長2週間で終了することが、また複雑性腎盂腎炎の場合は経口抗菌薬の投与期間は2週間を区切りとし、尿所見を指標として投与終了を判断することが推奨されている。第III相試験<複雑性尿路感染症 DBT 用量比較>における早期薬効判定（投与終了・中止時）での膿尿の正常化率は50 mg × 2/日で51.0% (51/100)、100 mg × 2/日で56.3% (54/96) であり、医療現場での実態を踏まえると半数近くの患者ではさらに投与が継続されると考えられる。また、早期薬効判定時に

膿尿が正常化した被験者での後期薬効判定時（投与終了・中止後 5～9 日）

Microbiological outcome の Eradication 率は、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日で 71.4% (35/49)、100 mg × 2 / 日で 69.2% (36/52) と用量間に差を認めず、また、膿尿が正常化していない被験者を含めた全体の Eradication 率（シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日で 56.3% (54/96)、100 mg × 2 / 日で 63.4% (59/93)）を上回った。従って、7 日間を超えてシタフロキサシンの投与を継続するか否かを、症状の経過や尿所見を指標に判断し、適切な投与期間で治療することにより、治療後の再発・再燃率を低くすることができると考えた。

呼吸器感染症および尿路感染症以外の感染症に対するシタフロキサシンの推奨用法・用量を以下に考察した。

耳鼻科領域感染症患者から分離・同定された主要原因菌は、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* であり、この 4 菌種が全原因菌の約 90% を占め、呼吸器感染症とほぼ同種の原因菌であった。また、これら原因菌に対するシタフロキサシンの MIC は *S. aureus* の 1 株を除き 0.1 µg/mL 以下であったことから、呼吸器感染症で検討した PK/PD 解析の結果も併せて耳鼻科領域感染症における推奨用法・用量を以下のとおり考察した。

呼吸器感染症における PK/PD 解析において、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日を投与した時の定常状態における薬物動態パラメータから、シタフロキサシンの MIC が 0.1 µg/mL 以下の原因菌であれば、本薬 50 mg × 2 / 日で効果を示すことが確認されている。また、シタフロキサシンの耳鼻咽喉科・歯科口腔外科組織移行性試験にて、中耳粘膜および副鼻腔粘膜へのシタフロキサシンの組織移行性は良好であることが確認された。参考ではあるが、後期第 II 相試験＜耳鼻咽喉科オープン＞において、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日での急性中耳炎および急性副鼻腔炎に対する有効率は、それぞれ 87.5% (7/8) および 81.8% (9/11) であった。以上より、局所での薬物濃度が十分確保できると考えられる急性中耳炎および急性副鼻腔炎ではシタフロキサシン 50 mg × 2 / 日が十分適用できると判断した。

第 III 相試験＜歯科・口腔外科領域感染症オープン＞における有効率は全体で 97.6% (41/42) であり、1 日投与量別では 50 mg × 2 / 日で 97.0% (32/33)、100 mg × 2 / 日で 100% (9/9) であった。また、消失率はいずれの用量においても 100% であったことから、歯科・口腔外科領域感染症に対しては、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日で十分な治療効果が期待できると判断した。

非淋菌性感染症患者ではシタフロキサシン 50 mg × 2 / 日の単一用法・用量にて検討した。*C. trachomatis* の消失率はアジスロマイシンと同程度以上と考えられ、尿道炎および子宮頸管炎に対する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。

以上より、各種感染症において、シタフロキサシンは各種原因菌に対する十分な抗

菌力を反映し、50 mg × 2 / 日で約 90%の有効率と消失率を示した。また、一部疾患に対する有効性は、PK/PD 解析により裏付けられた。以上より、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。

4.6.2 有効性成績から考えられた用量調整の必要性

4.6.2.1 他剤無効患者

シタフロキサシンは、他のニューキノロン系抗菌薬の無効被験者では 80.0%(16/20)の有効率を示し、1 日投与量別では、50 mg × 2 / 日で 75.0%(6/8)、100 mg × 2 / 日で 83.3%(10/12)であり、100 mg × 2 / 日で高い有効率を示した。さらにニューキノロン系抗菌薬の無効被験者から分離された原因菌に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は 1.56 µg/mL であり、全原因菌の MIC₉₀ (0.78 µg/mL) の 2 倍であった。

尿路感染症では、レボフロキサシンの MIC が 6.25 µg/mL 以上の原因菌が全体の 24.0%(105/437) 分離・同定された。レボフロキサシンの MIC 別に示した原因菌のシタフロキサシン 50 mg × 2 / 日での消失率は、レボフロキサシンの MIC が 6.25 µg/mL で 92.9%(13/14)、12.5 µg/mL で 69.2%(9/13)、≥25 µg/mL で 77.8%(28/36)であり、12.5 µg/mL 以上の原因菌の消失率は 75%程度に低下した。一方、シタフロキサシンの 100 mg × 2 / 日での消失率は、レボフロキサシンの MIC が 6.25 µg/mL で 83.3%(5/6)、12.5 µg/mL で 100%(10/10)、≥25 µg/mL で 84.6%(22/26)であり、レボフロキサシンの MIC が高い原因菌でも消失率には低下を認めなかった。

以上より、他剤無効患者のうち、特に他のニューキノロン系抗菌薬が無効と考えられる患者ではシタフロキサシン 100 mg × 2 / 日投与が妥当と考える。

4.6.2.2 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

4.6.2.2.1 尿路感染症

複雑性尿路感染症は再発や再燃を起こす場合が多い。第 III 相試験<複雑性尿路感染症 DBT 用量比較>でも、早期薬効判定時の陰性化率は 89.8%(176/196)、後期薬効判定時の Microbiological outcome の Eradication 率は 59.8%(113/189)であり、約 3 割の被験者において再発・再燃が認められた。後期薬効判定時に検出された菌のうち、*E. coli* は全体の約 1/4 を占めた。ニューキノロン系抗菌薬は、尿路感染症治療に汎用されており、特に先行のニューキノロン系抗菌薬治療後に再発・再燃を起こした場合には、キノロン耐性大腸菌の関与が考えられる。第 III 相試験<複雑性尿路感染症 DBT 用量比較>において、1 日投与量別の *E. coli* の消失率は、50 mg × 2 / 日で 84.6%(33/39)、100 mg × 2 / 日で 93.3%(42/45)であった。また、50 mg × 2 / 日では、シタフロキサシンの MIC が 0.78 µg/mL 以上の株で消失率の低下を認め、5 株中 4 株が存続した。*E. coli* の QRDR 解析において、ニューキノロン系抗菌薬に高度耐性を示した 3 ヲ所以上のアミノ酸置換を認めた *E. coli* 27 株に対する 1 日投与量別の消失率は、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日で 45.5%(5/11)、100 mg × 2 / 日で 81.3%(13/16)であり、

100 mg × 2 / 日での消失率が高かった。

従って、複雑性尿路感染症において再発や再燃を短期間に繰り返す場合には、シタフロキサシン 100 mg × 2 / 日投与が望ましいと考えた。また、既に「2.5.4.6.1 推奨用法・用量」の項で考察したとおり、再発・再燃を抑えるためには、症状の経過や尿所見を指標として、適切な投与期間で治療することが重要であると考えた。

また、第 III 相試験＜有熱性複雑性腎盂腎炎オープン＞では、有熱性の複雑性腎盂腎炎に対する有効性を検討した。「抗菌薬使用のガイドライン」¹⁰⁾では、複雑性腎盂腎炎のうち 38℃ 以上の有熱例では注射用抗菌薬で治療を開始することが推奨されている。シタフロキサシンは尿路感染症に対し、特に高い治療効果を示すと考えられたことから、有熱性の複雑性腎盂腎炎に対するシタフロキサシンの有効性について検討した。その結果、有効率はシタフロキサシン 100 mg × 2 / 日で 100% (20/20) であった。主症状である発熱は、投与開始翌日より解熱傾向が認められ、白血球数は投与開始後 3 日に、また CRP 値は投与終了時にほとんどの被験者で正常化した。従って、有熱性腎盂腎炎の治療にはシタフロキサシン 100 mg × 2 / 日投与が望ましいと考える。

4.6.2.2.2 耳鼻科領域感染症

後期第 II 相試験＜耳鼻咽喉科オープン＞（参考資料）での耳鼻科領域感染症に対する有効性を検討した結果、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日では急性中耳炎・急性副鼻腔炎に比べて、慢性中耳炎・慢性副鼻腔炎の急性増悪の有効率は不十分であり、少数例の検討ではあるが、100 mg × 2 / 日であれば慢性の急性増悪でも 80% 程度の有効率が期待できた。第 III 相試験＜耳鼻咽喉科領域感染症オープン＞では中耳炎と副鼻腔炎を対象疾患とし、特に慢性の急性増悪に対する 100 mg × 2 / 日の有効性について検討した。シタフロキサシンの中耳炎および副鼻腔炎に対する病態別有効率は、急性中耳炎で 87.1% (27/31)、慢性中耳炎の急性増悪で 88.9% (16/18)、急性副鼻腔炎で 90.5% (38/42)、慢性副鼻腔炎の急性増悪で 80.0% (4/5) であり、いずれの病態でも 80% 以上の有効率が得られた。原因菌のシタフロキサシンに対する感受性には、病態間の違いは認められなかった。慢性の急性増悪でシタフロキサシンの 50 mg × 2 / 日で有効率が不十分となる要因について以下のとおり考察した。

慢性中耳炎は、急性中耳炎の治療が不十分または不適切であったために遷延した場合や、急性中耳炎を繰り返し、鼓膜穿孔を来して移行する場合など、慢性化への経過はさまざまである⁵³⁾。これら慢性中耳炎を含む化膿性中耳炎に対してニューキノロン系抗菌薬経口投与の有用性は広く認められているものの、経口投与で効果のない難治例も散見され、経口投与に加えて耳科用局所抗菌薬などの併用も推奨されている^{53, 54)}。この理由として、化膿性中耳炎は骨組織に囲まれた中耳腔の感染であることから、病巣への十分な薬剤移行が得られにくい場合があり⁵⁴⁾、従って、化膿性中耳炎の治療には十分な鼓室内薬物濃度を維持することが重要であると考えられる。また、慢性

副鼻腔炎の難治化の原因のひとつに、原因菌によるバイオフィルムの形成があり⁵³⁾、局所での薬剤濃度が不十分な場合があるものと考えられる。

ガチフロキサシンの第 III 相臨床試験での有効率は中耳炎で 75.7% (28/37)、副鼻腔炎で 88.2% (15/17) であり³⁹⁾、プルリフロキサシンの一般臨床試験での有効率は中耳炎で 70.0% (42/60)、副鼻腔炎で 86.4% (70/81) であった⁴⁰⁾。

以上より、中耳炎や副鼻腔炎では経口抗菌薬で効果を示さない慢性病態も存在するため、これら疾患に対する経口抗菌薬の有効率は 80%程度に留まると考えられる。

中耳炎および副鼻腔炎の慢性の急性増悪では、シタフロキサシン 100 mg × 2 / 日で 80%以上の有効率が得られた。慢性の急性増悪を確実に治療するためには、局所で十分な薬物濃度を維持する必要があると考え、慢性中耳炎や慢性副鼻腔炎の急性増悪に対してはシタフロキサシン 100 mg × 2 / 日が望ましいと判断した。

4.6.2.2.3 呼吸器感染症

慢性呼吸器病変の二次感染では、病態の慢性経過とともに、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* に加え、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* が原因菌となる。これら原因菌は各種抗菌薬に対して低感受性であることが多く、*K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* (呼吸器感染症由来株) に対し、シタフロキサシンの MIC₉₀ はともに 0.39 µg/mL であり、他の呼吸器感染症主要原因菌と比べて高かった。また、呼吸器感染症における PK/PD 解析の結果、原因菌の MIC が 0.1 µg/mL 以下であれば、シタフロキサシン 50 mg × 2 / 日で十分治療が可能であると考えられるが、シタフロキサシンの臨床試験において、気管支拡張症では有効率および消失率ともに低かった。従って、*K. pneumoniae* や *P. aeruginosa* が原因菌となる慢性呼吸器病変の二次感染では、基礎疾患や合併症など宿主側の要因を勘案し、100 mg × 2 / 日投与を考慮する必要もあると考えた。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

5.1.1 安全性評価対象試験および評価対象被験者

国内で実施した GCP 不適合試験を除く 34 試験を評価資料、前回製造承認申請に係る GCP 不適合試験 14 試験を参考資料とし、評価資料のデータを中心に安全性を評価した。参考資料のデータは、有害事象および副作用発現状況を集計する際に評価資料のデータと併合して使用し、参考として評価した。また、QT/QTc 間隔に及ぼす影響と光線過敏性反応については、外国で実施した臨床試験成績によって評価した。

シタフロキサシンの臨床試験では「感染症被験者」または「非感染症被験者」の特性の異なる被験者を対象にしているため、安全性評価では感染症被験者と非感染症被験者に分けて集計した。評価資料とした国内臨床試験では感染症被験者 1109 名、非感染症被験者 529 名が登録され、それぞれ 1071 名、525 名を安全性評価対象とした。また、参考資料とした臨床試験では感染症被験者 1768 名、非感染症被験者 286 名が登録され、それぞれ 1666 名と 276 名を評価対象とした。なお、比較対照試験での安全性評価を行う際には第 III 相比較試験でのシタフロキサシン投与被験者 618 名と、対照薬としたレボフロキサシンが投与された被験者 237 名およびトスフロキサシンが投与された被験者 121 名を評価対象とした。

5.1.2 ニューキノロン系抗菌薬に特徴的な副作用とその評価方法

ニューキノロン系抗菌薬にみられる副作用として、胃腸障害（嘔気、嘔吐、腹痛、下痢など）、神経系障害（頭痛、めまい、不眠、痙攣など）、光線過敏症、アキレス腱炎、横紋筋融解症、低血糖、高血糖、心毒性（QT/QTc 間隔延長）、肝毒性などが報告されており、個々の薬剤によってその程度や発現頻度が異なる^{55, 56}。これらの特徴的な事象は有害事象としてデータを収集するとともに、横紋筋融解症については CK（CPK）値を、低血糖と高血糖については血糖値を、肝毒性については AST（GOT）や ALT（GPT）などの肝機能関連検査値を指標として発現状況の把握に努めた。また、主に臨床薬理試験でバイタルサインと心電図を評価した。胃腸障害のうち下痢の評価にあたっては、第 II 相終了時相談における医薬品機構からの助言に従い、第 III 相試験で下痢が発現した場合の便性状、1 日回数および血便の有無を調査した。神経系障害、特に中枢神経系への影響は第 I 相試験で脳波および重心動揺を検査して評価した。光線過敏症については、英国で臨床薬理試験を実施し、光照射による光毒性誘発能を他のニューキノロン系抗菌薬と比較した。QT/QTc 間隔延長については、米国で実施したシタフロキサシン注射剤の臨床薬理試験で 1 回 400～800 mg 1 日 2 回反復静脈内投与時の影響を評価した。

なお、一般的にニューキノロン系抗菌薬は幼若動物で関節毒性を発現することから、ノルフロキサシンを除き小児患者および妊産婦への投与は禁忌とされており、小児患者および妊産婦を対象とした臨床試験は行わなかった。

5.2 非臨床の毒性学的情報および製品品質に関する情報

非臨床試験で得られた知見のうち、QT/QTc 間隔に及ぼす影響、光毒性、幼若犬での関節毒性はヒトの安全性評価に際して考慮する必要があると考えられた。

ヒト心筋 HERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞の HERG チャネル電流に対して、シタフロキサシンは 15 µg/mL まで影響しなかった。モルモット右心室乳頭筋の活動電位に対しては 4 µg/mL (10 µM) で影響を及ぼさず、41 µg/mL (100 µM) では心筋活動電位 90%再分極時間 (APD₉₀) を延長し、123 µg/mL (300 µM) では APD₉₀ および心筋活動電位 50%再分極時間 (APD₅₀) を延長した。各種ニューキノロン系抗菌薬のモルモット右心室自由壁筋の活動電位に対する作用を比較検討したところ、シタフロキサシンの APD₉₀ 延長作用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およびガチフロキサシンよりも弱かった。カニクイザルのテレメトリ試験では、100 mg/kg 経口投与 (投与後 120 分の血清中濃度は 11.0 µg/mL) によっても QT 間隔に影響は認められなかった (2.6.2.4 安全性薬理試験、2.6.3.4 安全性薬理試験参照)。

光毒性の検討では、シタフロキサシンを単回経口投与後に UVA を照射した時の耳介皮膚への障害を指標とした場合の無毒性量は、アルビノマウスで 20 mg/kg、有色マウスで 93.8 mg/kg であった (2.6.6.8.6.1 マウス光毒性 - 耳介皮膚への障害性の検討、2.6.6.8.6.3 マウス光毒性 - 眼球への障害性の検討参照)。なお、アルビノマウスにおける 46.9 mg/kg 投与時の耳介肥厚 (浮腫) は、2 日目以降回復した (2.6.6.8.6.2 マウス光毒性 - 耳介浮腫反応の回復性の検討参照)。眼に対する影響を検討したところ、アルビノマウスでは 188 mg/kg で網膜変性がみられ、無毒性量は 93.8 mg/kg であった。有色マウスでは 188 mg/kg でも変化は認められなかった (2.6.6.8.6.3 マウス光毒性 - 眼球への障害性の検討参照)。また、耳介の炎症および網膜変性は、投薬後の UVA 照射開始を遅らせることにより発現が抑制された (2.6.6.8.6.4 マウス光毒性 - 照射時期による光毒性軽減効果の検討参照)。さらに、他のニューキノロン系抗菌薬と光毒性の程度を比較すると、ロメフロキサシン>スパルフロキサシン>エノキサシン>シタフロキサシンの順で強かった (2.6.6.8.6.1 マウス光毒性 - 耳介皮膚への障害性の検討参照)。従って、その程度は他のニューキノロン系抗菌薬と比較すると弱い部類に属し、有色動物ではこれら毒性が軽減される、あるいは発現しないと考えられた。

幼若犬に 8 日間反復経口投与した時の関節毒性 (関節軟骨の空洞形成・糜爛) の無毒性量は 4.69 mg/kg/day であった (2.6.6.8.5.1 幼若犬経口 8 日間関節毒性参照)。しかし、成熟犬の経口 8 日間反復投与関節毒性試験および成熟カニクイザル経口 52 週間反復投与毒性試験では関節毒性がみられず (2.6.6.8.5.2 成犬経口 8 日間関節毒性、2.6.6.3.4 カニクイザル経口 52 週間反復投与毒性試験参照)。成人で関節毒性が生じる可能性は極めて低いと考えられた。なお、本病変は既存のニューキノロン系抗菌薬にほぼ共通した変化であるが、その機序は明らかではない。

5.3 被験者集団の特徴および曝露の程度

感染症被験者の評価対象は 1071 名であった。平均 1 日投与量は 100 ~ <150 mg / 日が 753 名で最も多かった。投与期間は 6 ~ 7 日間投与が 984 名で最も多く、7 日間を超えて投与された被験者は認められなかった。なお、参考資料の被験者には、投与期間が 8 ~ 14 日間の被験者が 357 名含まれている。

また、非感染症被験者の評価対象は 525 名であった。平均 1 日投与量は 100 ~ <150 mg / 日が 368 名で最も多かった。投与期間は 1 ~ 2 日間投与が 422 名で最も多く、14 日間を超えて投与された被験者は認められなかった。

感染症被験者の男女比率はほぼ同率であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 592 名 (55.3%)、65 歳以上 75 歳未満が 300 名 (28.0%)、75 歳以上 80 歳未満が 162 名 (15.1%)、80 歳以上が 17 名 (1.6%) であった。基礎疾患・合併症を有する被験者は 779 名 (72.7%) であり、うち糖尿病を有する被験者は 87 名 (8.1%)、腎関連合併症を有する被験者は 70 名 (6.5%)、肝関連合併症を有する被験者は 55 名 (5.1%) であった。

非感染症被験者は男性が 494 名 (94.1%)、女性が 31 名 (5.9%) であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 495 名 (94.3%)、65 歳以上 75 歳未満が 15 名 (2.9%)、75 歳以上 80 歳未満が 8 名 (1.5%)、80 歳以上が 7 名 (1.3%) であった。

5.4 比較的良好にみられる有害事象・副作用

有害事象・副作用は、特にことわらない限り ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.9.0 の器官別大分類および基本語で記述した。

5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体で、有害事象は 1071 名中 496 名 (46.3%) に 799 件認められた。また、比較対照試験での有害事象は、シタフロキサシンが投与された感染症被験者では 618 名中 263 名 (42.6%) に 451 件、レボフロキサシン投与被験者では 237 名中 71 名 (30.0%) に 128 件、トスフロキサシン投与被験者では 121 名中 73 名 (60.3%) に 127 件認められ、シタフロキサシン投与被験者の有害事象発現率はレボフロキサシン投与被験者よりも高いものの、トスフロキサシン投与被験者を上回るものではなかった (表 2.7.4.2.1.1-1 参照)。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体で、比較的良好にみられる有害事象とその発現率は、「胃腸障害」が 21.9% (235/1071) と「臨床検査」が 20.5% (220/1071) であり、このうち主な有害事象は下痢が 15.6% (167/1071) とアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 5.9% (63/1071) であった。なお、参考資料の被験者 1666 名を含む感染症被験者 2737 名での有害事象発現率は 37.9% (1038/2737) であり、主な有害事象の内容は評価資料での成績と同様であった (付表 2.7.4-1 参照)。また、参考資料の被験者のうち、投与期間が 8 ~ 14 日間であった被験者 357 名での有害事象発現率は 38.9% (139/357) であり、有害事象の内容は全体でのものと同様であった (表

2.7.4.2.1.1-6 参照)。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体での1日投与量別有害事象は、50 mg × 2 / 日で 753 名中 353 名 (46.9%) に 585 件、100 mg × 2 / 日で 306 名中 140 名 (45.8%) に 209 件、200 mg 単回で 12 名中 3 名 (25.0%) に 5 件認められ、1日投与量の違いによる有害事象発現率の差は認めなかった(表 2.7.4.2.1.1-4 参照)。

非感染症被験者では、有害事象は 525 名中 168 名 (32.0%) に 350 件認められ、主な有害事象の内容は感染症被験者での成績と大きく異なるものではなかった(表 2.7.4.2.1.1-1 参照)。

5.4.2 比較的良好にみられる副作用

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体で、副作用は 1071 名中 359 名 (33.5%) に 523 件認められた。また、比較対照試験での副作用は、シタフロキサシンが投与された感染症被験者では 618 名中 188 名 (30.4%) に 296 件、レボフロキサシン投与被験者では 237 名中 44 名 (18.6%) に 75 件、トスフロキサシン投与被験者では 121 名中 49 名 (40.5%) に 76 件認められ、シタフロキサシン投与被験者の副作用発現率はレボフロキサシン投与被験者よりも高いものの、トスフロキサシン投与被験者を上回るものではなかった(表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体で、比較的良好にみられる副作用とその発現率は、「胃腸障害」が 17.2% (184/1071) と「臨床検査」が 16.1% (172/1071) であり、このうち主な副作用は下痢が 13.0% (139/1071)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 5.5% (59/1071) であった。なお、参考資料の被験者 1666 名を含む感染症被験者 2737 名での副作用発現率は 28.0% (767/2737) であり、主な副作用の内容は評価資料での成績と同様であった(付表 2.7.4-2 参照)。また、参考資料の被験者のうち、投与期間が 8 ~ 14 日間であった被験者 357 名での副作用発現率は 28.9% (103/357) であり、副作用の内容は全体でのものと同様であった(表 2.7.4.2.1.1-12 参照)。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体での1日投与量別副作用は、50 mg × 2 / 日で 753 名中 256 名 (34.0%) に 385 件、100 mg × 2 / 日で 306 名中 101 名 (33.0%) に 135 件、200 mg 単回で 12 名中 2 名 (16.7%) に 3 件認められ、1日投与量の違いによる副作用発現率の差は認めなかった(表 2.7.4.2.1.1-10 参照)。

非感染症被験者では、副作用は 525 名中 58 名 (11.0%) に 94 件認められ、主な副作用の内容は感染症被験者での成績と大きく異なるものではなかった(表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。

5.4.2.1 比較的良好にみられる副作用の評価：下痢

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体で、下痢は 1071 名中 139 名 (13.0%) の被験者に 141 件認められた。また、比較対照試験でのシタフロキサシン

投与被験者、レボフロキサシン投与被験者、トスフロキサシン投与被験者での下痢の発現率は、それぞれ 11.0% (68/618) 3.0% (7/237) 6.6% (8/121) であり、シタフロキサシン投与被験者での発現率は既存のニューキノロン系抗菌薬よりもやや高かった (表 2.7.4.2.1.1-13 参照)。

下痢の発現により投与を中止した被験者の割合は、シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体で 0.7% (7/1071) であった。比較対照試験ではシタフロキサシン投与被験者で 0.8% (5/618)、レボフロキサシン投与被験者で 0.8% (2/237) であり、トスフロキサシン投与被験者では認められなかった (表 2.7.4.2.1.1-13 参照)。

下痢の重症度別発現率は、軽度の下痢が 11.9% (127/1071) で大部分を占め、中等度の下痢が 1.1% (12/1071) であり、重度の下痢は認められなかった (表 2.7.4.2.1.1-14 参照)。

下痢 141 件の内訳 (MedDRA/J V.9.0 の下層語) は、軟便が 56.0% (79/141) 下痢が 44.0% (62/141) であり、下痢の半数以上は軟便であった。下層語が下痢であった 62 名での便性状は泥状便が 40.3% (25/62) 水様便が 59.7% (37/62) であり、1 日排便回数は 1~4 回が 80.6% (50/62) 5 回以上が 17.7% (11/62) 不明が 1.6% (1/62) であった。血便を伴う下痢は 2 件認められ、1 件は痔核によるものであり、他の 1 件は被験者から黒色便の訴えがあったため血便ありと判断されたものであった。下層語での下痢は投与終了・中止後 3 日以内に 82.3% (51/62) が消失・軽快しており、多くは一過性であった (表 2.7.4.2.1.1-15 参照)。

Kaplan-Meier 推定による下痢の累積発現率は、投与開始日で 1.7%、投与開始後 1 日で 6.0%、投与開始後 3 日で 11.2%、投与開始後 6 日で 13.0% に達し、下痢の約 8 割は投与開始後 3 日までに発現していた (図 2.7.4.2.1.1-2 参照)。

下痢の 1 日投与量別発現率は、50 mg × 2 / 日で 12.1% (91/753) 100 mg × 2 / 日で 15.0% (46/306) 200 mg 単回で 16.7% (2/12) であり、1 日投与量の増加に伴う発現率の上昇が認められた。下層語が下痢であった被験者でも、100 mg × 2 / 日での発現率が 50 mg × 2 / 日を上回った (表 2.7.4.2.1.1-17 参照)。

薬物動態パラメータと下痢の発現の関係を第 III 相試験 < 呼吸器感染症オープン > で検討したところ、下痢が発現した被験者では発現しなかった被験者よりも AUC_{0-24h} と C_{max} が高い傾向が認められた (表 2.7.4.2.1.1-18 参照)。また、C_{max} が 1 µg/mL 以上の被験者で発現率の上昇が認められ、AUC_{0-24h} が高いほど発現率が高い傾向にあった (表 2.7.4.2.1.1-19 参照)。

抗菌薬と整腸剤 (生菌製剤) の併用による下痢の予防効果を示唆する報告があることから^{57, 58)}、整腸剤併用試験を実施し、整腸剤 (ビオフェルミン[®]) 併用による下痢発現の予防効果を検討した。その結果、下痢の発現率、発現回数、持続日数に対する整腸剤併用による効果を確認することはできなかった。しかし、シタフロキサシン単独投与時に腸内細菌叢の減少が認められたのに対して、整腸剤併用時には嫌気性菌総菌数が保たれ、整腸剤の併用が下痢・軟便の予防に効果がある可能性が示唆され、

今後さらに整腸剤による予防・軽減の可能性を調査する必要があると考える。

第Ⅰ相試験および一部の臨床薬理試験で糞便中の *C. difficile* の有無を確認した。シタフロキサシン投与被験者で 42 名中 9 名に *C. difficile* が検出された。しかし、いずれも投与期間中には検出されず、腸内細菌叢が回復した後（投与終了後 1～3 週間）に検出されており、また、当該被験者に下痢・軟便も認められず、偽膜性大腸炎の徴候は認められなかった。一方、2004 年に分離された *C. difficile* の臨床分離株 30 株に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は 1 µg/mL であり、対照とした他のニューキノロン系抗菌薬の 16～128 倍高活性であった（2.6.2.2.2.8 グラム陽性嫌気性菌参照）。従って、シタフロキサシン投与中は腸内細菌叢が変動しているものの、*C. difficile* の二次感染リスクも低減していると考えられ、偽膜性大腸炎が発症する可能性は低いと考える。

以上、シタフロキサシンによる下痢の発現率は他のニューキノロン系抗菌薬よりもやや高いものの、多くは軽度であり、投与終了・中止後にはすべて消失・軽快が確認されていることから、重篤な症状につながる可能性は低いと考える。また、50 mg × 2 / 日投与よりも 100 mg × 2 / 日投与により、下痢の発現率はやや高くなる傾向が認められたが、100 mg × 2 / 日投与であっても忍容性が著しく低下することはなかった（2.7.4.2.1.1.3 比較的良好にみられる副作用：下痢・軟便の解析参照）。

5.4.2.2 比較的良好にみられる副作用の評価：アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体でのアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は 5.5%（59/1071）であった。また、比較対照試験でのシタフロキサシン投与被験者、レボフロキサシン投与被験者、トスフロキサシン投与被験者でのアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現率はそれぞれ 6.0%（37/618）、3.8%（9/237）、14.9%（18/121）であり、シタフロキサシン投与被験者での発現率は既存のニューキノロン系抗菌薬と同程度と考える。なお、市中肺炎患者では肝機能検査値の異常が高頻度に認められることが知られている⁵⁹⁾。トスフロキサシンを対照薬とした比較試験では市中肺炎患者のみを対象としたため、トスフロキサシン投与被験者での発現率は高くなっているものと考えられた。

薬物動態パラメータとアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加発現の関係を第Ⅲ相試験＜呼吸器感染症オープン＞で検討したところ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した被験者と発現しなかった被験者の AUC_{0-24h} と C_{max} に差はみられなかった（表 2.7.4.2.1.1-25 参照）。

アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した被験者での ALT（GPT）値を「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号）⁶⁰⁾に基づいてグレード分類した結果、シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体でグレード 3 に該当する被験者は認められず、グレード 2 が 0.4%（4/1071）、グレード 1 が 5.1%（55/1071）であった。また、比較対照試験でのシタフロキサシン投与被験者、レボフロキサシン投与被験者、トスフロキサシン投与被験者でのグレード

2に該当する被験者の割合は、それぞれ0.6%(4/618)、0.4%(1/237)、1.7%(2/121)、グレード1に該当する被験者の割合は、それぞれ5.3%(33/618)、3.4%(8/237)、13.2%(16/121)であった(表2.7.4.2.1.1-27参照)。

アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が発現した被験者59名のうち、血中ビリルビン増加が同時に発現した被験者は認められなかった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が同時に発現した被験者は59名中29名(49.2%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められた被験者は59名中11名(18.6%)、血中アルカリホスファターゼ増加が認められた被験者は59名中7名(11.9%)であった。しかし、発疹、そう痒感、嘔気、発熱、倦怠感、黄疸といった薬物性肝障害でみられる症状を副作用として併発した被験者はいなかった。また、好酸球数増加が同時に認められた被験者は59名中3名(5.1%)であり、いずれの被験者でもアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加と好酸球数増加は軽度で、重篤な肝障害の徴候は認められなかった(表2.7.4.2.1.1-28参照)。

なお、シタフロキサシンが投与された感染症被験者でのアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は、転帰が確認された被験者ではすべて消失・軽快したことが確認されている。

以上より、シタフロキサシンによるアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は既存のニューキノロン系抗菌薬と同程度で、その多くは軽度であり、重篤な肝障害に至る可能性を示唆する成績は得られていない。しかし、類薬では重篤な肝障害の副作用が報告されていることから、シタフロキサシンの投与に際しては注意する必要がある。

5.5 重篤あるいは重要な有害事象

5.5.1 死亡例

臨床試験を通じ、治験薬投与中に死亡した被験者は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象が報告された被験者のうち、シタフロキサシン投与被験者で2名、レボフロキサシン投与被験者で1名に死亡が報告された。いずれも治験薬投与終了・中止後の死亡で、原疾患あるいは基礎疾患・合併症の悪化により死亡に至ったものであり、治験薬との因果関係は否定された(付表2.7.4-3、付表2.7.4-4および付表2.7.4-5参照)。

5.5.2 その他の重篤な有害事象

シタフロキサシンが投与された感染症被験者1071名と非感染症被験者525名で、死亡以外の重篤な有害事象は8名に11件認められた(付表2.7.4-6参照)。また、比較対照試験でのレボフロキサシン投与被験者では237名中2名に2件、トスフロキサシン投与被験者では121名中1名に2件の死亡以外の重篤な有害事象が認められた(付表2.7.4-7および付表2.7.4-8参照)。

シタフロキサシン投与被験者 8 名に認められた有害事象 11 件を重篤と判定した理由は、「生命を脅かすもの」が 1 件、「永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの」が 2 件、「入院または入院期間の延長が必要であるもの」が 8 件であった。「生命を脅かすもの」は肺水腫、「永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの」は脊椎骨折および腰椎骨折であった。「入院または入院期間の延長が必要であるもの」の 8 件は、いずれも被験者が重篤な徴候を示したものではなかった。これらの有害事象はいずれもシタフロキサシン投与との因果関係が否定された。

なお、参考資料とした後期第 II 相試験〈外科オープン〉で、シタフロキサシン投与との因果関係が否定できない血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件が重篤な有害事象として報告された。薬物動態（胆嚢および胆汁中移行）の評価のため、100 mg 単回投与後に腹腔鏡下胆嚢摘出術を実施した際に、手術の侵襲から予測される上昇よりも高度な CK（CPK）値の上昇（投与翌日に 14593 IU/L）が認められたもので、特に症状の発現や腎機能障害は認められなかった。

5.5.3 他の重要な有害事象

シタフロキサシンが投与された感染症被験者のうち、重度の有害事象は 1071 名中 4 名（0.4%）に 4 件認められ、肺炎（肺炎の増悪）、抗リン脂質抗体症候群、脳梗塞および間質性肺炎（肺炎の悪化）が各 1 件であった。いずれも重篤な有害事象として報告されたものであった。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者のうち、有害事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者は 1071 名中 40 名（3.7%）であり、このうち 5 名は重篤な有害事象として報告された。非感染症被験者では 525 名中 4 名（0.8%）であり、このうち 1 名は重篤な有害事象として報告された。比較対照試験で有害事象の発現により治験薬の投与を中止した被験者は、シタフロキサシン投与被験者で 618 名中 28 名（4.5%）、レボフロキサシン投与被験者で 237 名中 7 名（3.0%）、トスフロキサシン投与被験者で 121 名中 5 名（4.1%）であった。

全試験を通して、重要な併用療法が実施された有害事象は認められなかった。

5.6 ニューキノロン系抗菌薬に特徴的な副作用の評価

5.6.1 肝毒性

1999 年に欧米で発売されたトロバフロキサシンは、上市後に重篤な肝毒性が多数報告され、販売中止あるいは使用制限の措置がとられた。トロバフロキサシンの肝障害は、一部の症例でアレルギー反応の関与が示唆されているが、その機序は明らかにされていない⁶¹⁻⁶⁴⁾。一方、シタフロキサシンの主な副作用のひとつにアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加があるが、重篤な肝障害に至った事象は認められていない。

海外でのトロバフロキサシンの報告を踏まえ、シタフロキサシンとトロバフロキサ

シンの肝臓への影響を基礎的に比較検討した（2.6.6.8.9 肝に対する影響参照）。シタフロキサシンでは、ヒト培養肝細胞を含むすべての実験系で肝細胞に形態学的変化が認められなかったのに対し、トロバフロキサシンでは複数の動物種で肝細胞の壊死がみられた。従って、シタフロキサシンの肝臓に対する作用は、トロバフロキサシンの作用とは質的に異なるものと考えられた。

5.6.2 心毒性

ニューキノロン系抗菌薬の副作用のひとつとしてQT/QTc間隔延長作用が注目されている。QT/QTc間隔延長は致命的なtorsade de pointesのリスクファクターとして知られている⁶⁵⁾。

国内で実施した第Ⅰ相試験では心電図に異常所見は認められなかった（2.7.4.4.2.1 心電図異常所見参照）。

米国で実施したシタフロキサシン注射剤の臨床薬理試験では、白人健康成人に400 mg × 2 / 日、600 mg × 2 / 日または800 mg × 2 / 日を4日間反復静脈内投与した時、投与開始後3日（4日目）のFridericia's QTc（QTcF）間隔の平均変化量（投与開始前日からの差）はそれぞれ0 msec、6 msec、10 msecであり、用量依存的なQTcF間隔の延長が認められた。投与開始前日と比較してQTcF間隔が30 msecを超える延長を示した被験者はそれぞれ11%（3/28）、25%（7/28）、33%（9/27）であった。しかし、いずれの投与量においても60 msecを超えるQTcF間隔の延長は認められず、QTcF間隔が500 msecを超える被験者も認められなかった。本治験は綿密な（thorough）QT/QTc試験として計画されたものではなかったが、国内推奨用法・用量である50 mg × 2 / 日もしくは100 mg × 2 / 日の4～8倍の投与量である400 mg × 2 / 日においても、シタフロキサシンに明らかなQT/QTc間隔延長作用は認められなかった。

以上より、国内推奨用法・用量では、シタフロキサシンはQT/QTc間隔に大きく影響することはないと判断した。

5.6.3 光線過敏症

アルビノマウスにおけるシタフロキサシンの光毒性は、ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、エノキサシンより弱いことが非臨床試験で示されており、臨床における光毒性発現の可能性について検討した（2.7.4.5.2 外因性要因参照）。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者1071名に、光線過敏性反応の有害事象は認められなかった。比較対照試験のレボフロキサシン投与被験者では237名中1名（0.4%）に1件の光線過敏性反応が認められた。その他、光線過敏症に関連する可能性のある有害事象の発現状況は、シタフロキサシン投与被験者、レボフロキサシン投与被験者、トスフロキサシン投与被験者の間で明確な違いは認められなかった。なお、レボフロキサシン投与被験者に認められた光線過敏性反応1件以外は、すべて薬剤投与との因果関係が否定された（表2.7.4.2.1.1-1および表2.7.4.2.1.1-2参照）。

また、英国で実施した臨床薬理試験において、シタフロキサシンによる光毒性誘発能の強さを、他のニューキノロン系抗菌薬と定量的に比較した。光線過敏症に対する感受性が高い白人でのシタフロキサシン 100 mg × 2 / 日投与時に軽度の光毒性誘発能が認められたが、その程度はレボフロキサシン 100 mg × 3 / 日とほぼ同程度であり、スパルフロキサシン 200 mg × 1 / 日およびエノキサシン 200 mg × 3 / 日より弱いことが示された。東洋人ではシタフロキサシン 50 mg × 2 / 日および 100 mg × 2 / 日投与時に光毒性誘発能は認められず、国内推奨用法・用量の範囲内では光線過敏症を誘発する作用が弱いことが確認された。

また、東洋人にシタフロキサシン 200 mg × 1 / 日投与時の光毒性誘発能は軽度であり、オフロキサシン 200 mg × 3 / 日（国内の通常用量）と同程度であった。一方、白人にシタフロキサシン 500 mg × 1 / 日および 500 mg × 2 / 日投与時に、重度の光毒性誘発能が認められた。同試験でロメフロキサシン 400 mg × 1 / 日投与時には中等度の光毒性誘発能が認められた。

以上より、シタフロキサシンは 500 mg × 1 / 日以上投与で紫外光により光毒性誘発能が認められた。しかし、国内推奨用法・用量での光毒性誘発能はレボフロキサシンと同程度であり、より高い血清中濃度となる 200 mg × 1 / 日でもオフロキサシン 200 mg × 3 / 日と同程度の強さであったことから、臨床上問題となる光毒性作用を示す可能性が低いことが確認された。また、感染症被験者全体では光線過敏性反応は認められなかった。関連症状では発疹が 1.1%（12/1071）であり、その他の皮膚障害および眼障害で高頻度に認められた事象はなく、発現症状およびその発現率は他のニューキノロン系抗菌薬と同程度であった。従って、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、臨床上問題になることはない判断した。

5.6.4 中枢症状

ニューキノロン系抗菌薬に特徴的な中枢神経系の副作用として、頭痛、めまい、不眠、痙攣などが挙げられる。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体では、「神経系障害」に分類される副作用が 1071 名中 30 名（2.8%）に 32 件認められた。また、比較対照試験では「神経系障害」の副作用が、シタフロキサシン投与被験者で 618 名中 19 名（3.1%）に 21 件、レボフロキサシン投与被験者で 237 名中 2 名（0.8%）に 2 件、トスフロキサシン投与被験者で 121 名中 5 名（4.1%）に 5 件認められた。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者 1071 名での主な症状は、頭痛が最も多く 22 名（2.1%）に 22 件認められ、次いで浮動性めまいが 6 名（0.6%）に 6 件認められた。この他、注意力障害、味覚異常、感覚鈍麻、傾眠が各 1 名 1 件であった。これらに重度の副作用は認められず、中等度の副作用は頭痛 2 件のみであり、20 件は軽度であった。なお、痙攣はみられなかった（表 2.7.4.2.1.1-8 参照）。

一方、「精神障害」に分類される副作用は不眠症のみであった。シタフロキサシン

が投与された感染症被験者全体で、不眠症は 1071 名中 3 名(0.3%)に 3 件認められ、いずれも軽度であった(表 2.7.4.2.1.1-8 参照)。

また、一部の臨床薬理試験では脳波と重心動揺を検査したが、異常所見は認められなかった。

以上より、シタフロキサシンの中枢神経系の副作用は、発現率および内容から臨床上問題となるものではないと考える。

5.6.5 消化器系症状

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体では、「胃腸障害」に分類される副作用が 1071 名中 184 名(17.2%)に 211 件認められた。また、比較対照試験では「胃腸障害」の副作用が、シタフロキサシン投与被験者で 618 名中 96 名(15.5%)に 115 件、レボフロキサシン投与被験者では 237 名中 20 名(8.4%)に 24 件、トスフロキサシン投与被験者では 121 名中 15 名(12.4%)に 15 件認められた。シタフロキサシン投与被験者、レボフロキサシン投与被験者、トスフロキサシン投与被験者のいずれでも最も多かった副作用は下痢であったが、「2.5.5.4.2.1 比較的良好にみられる副作用の評価：下痢」の項に記載したとおり、シタフロキサシンによる下痢は重篤な症状につながる可能性は低いと考える。また、下痢を除く「胃腸障害」の副作用は、シタフロキサシン投与被験者、レボフロキサシン投与被験者、トスフロキサシン投与被験者で、それぞれ 618 名中 28 名(4.5%)に 45 件、237 名中 13 名(5.5%)に 17 件、121 名中 7 名(5.8%)に 7 件認められ、シタフロキサシンのその他の「胃腸障害」の副作用発現率は他のニューキノロン系抗菌薬と大きな違いはないものとする(表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。

5.6.6 横紋筋融解症

ニューキノロン系抗菌薬に特徴的な副作用として、横紋筋融解症が挙げられる⁵⁶⁾。症状としては筋肉痛、脱力感、検査所見としては CK (CPK) などの筋原性酵素の急激な上昇がみられる。

シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体では、「筋骨格系および結合組織障害」に分類される副作用は 1071 名中 2 名(0.2%)に 2 件認められ、内訳は筋痛と筋緊張が各 1 名 1 件であった(表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。筋痛は中等度であり、100 mg × 2 / 日を投与開始後 1 日に発現し、投与を中止することなく発現後 6 日に消失が確認された。CK (CPK) は投与前が 149 IU/L、投与終了時が 122 IU/L であり、腎機能の悪化を示唆する所見もなく、横紋筋融解症を疑わせる事象ではなかった。筋緊張は軽度であり、投与開始後 6 日に発現し、特に処置を施すことなく発現後 5 日に消失が確認され、横紋筋融解症との関連を示唆する所見はみられなかった。

なお、比較対照試験では、シタフロキサシン投与被験者、レボフロキサシン投与被験者、トスフロキサシン投与被験者のいずれにおいても、「筋骨格系および結合組織

障害」に分類される副作用は認められなかった。

一方、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の副作用は、シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体では 1071 名中 10 名 (0.9%) に 10 件認められ、比較対照試験ではシタフロキサシン投与被験者で 618 名中 8 名 (1.3%) に 8 件、レボフロキサシン投与被験者で 237 名中 2 名 (0.8%) に 2 件認められ、トスフロキサシン投与被験者には認められなかった (表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。シタフロキサシンが投与された感染症被験者で認められた血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、いずれも筋肉痛、脱力感といった横紋筋融解症と関連する症状・所見を伴うものではなかった。

以上より、シタフロキサシンは他のニューキノロン系抗菌薬と比較して血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現率がやや高いものの、横紋筋融解症の発現リスクは類薬と大きく異なるものではないと考える。

5.6.7 低血糖・高血糖

糖尿病患者へのガチフロキサシン投与により重篤な低血糖・高血糖が現れる場合がある⁶⁶⁾。

血中ブドウ糖減少の副作用は、シタフロキサシンが投与された感染症被験者全体で 1071 名中 4 名 (0.4%) に 4 件認められ、いずれも比較対照試験で認められた。レボフロキサシン投与被験者には認められず、トスフロキサシン投与被験者では 121 名中 1 名 (0.8%) に 1 件認められた (表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。シタフロキサシン投与被験者での血中ブドウ糖減少は、いずれも糖尿病を合併していない被験者で認められ、最も低い値を示した被験者で 59 mg/dL であったが、脱力感、発汗、動悸などの低血糖症状を伴うものではなかった。

一方、血中ブドウ糖増加の副作用は認められなかった (表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。

以上より、シタフロキサシンは血糖値に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

5.6.8 その他の副作用

他のニューキノロン系抗菌薬では、ショック、アナフィラキシー様症状、中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、急性腎不全、間質性肺炎、腱障害、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、溶血性貧血、錯乱、せん妄、幻覚などが報告されているが、シタフロキサシンの臨床試験ではこれらの副作用が疑われる所見は認められなかった。

5.7 特殊集団における安全性評価

5.7.1 高齢者

高齢者でのシタフロキサシンの薬物動態は、非高齢者と比較して C_{max} の低下、 t_{max} の遅延、 AUC_{0-24h} の増加、 $t_{1/2}$ の延長、 CL_r の低下がみられており、加齢に伴う吸収・

排泄機能低下の影響を受けることが示唆された（2.7.2.3.2 内因性要因参照）

従って、高齢者にシタフロキサシンを投与する場合には用量調整を行うなど適切な投与量を選択し、慎重に投与する必要があると考える。

なお、よくみられる副作用である下痢およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、高齢者で特に高まる傾向は認められなかった。

5.7.2 腎機能障害を有する患者

腎機能低下に伴い、血清中濃度の減衰の遅延および尿中排泄の遅延が認められた（2.7.2.3.2 内因性要因参照）。 C_{\max} および t_{\max} は腎機能（ CL_{cr} ）の程度に関わらずほぼ一定であった。 AUC_{0-24h} および AUC_{0-inf} は腎機能の低下とともに増加し、 MRT_{0-inf} は延長した。また、 $t_{1/2}$ は腎機能低下とともに延長し、 CL_r/F は低下した。24 時間までの累積尿中排泄率および 48 時間までの累積尿中排泄率は腎機能の低下とともに低下した。また、母集団薬物動態パラメータを用い、共変量が変動した時の血清中濃度の変動を推定した結果、 CL_{cr} 低下時には血清中濃度の上昇が認められた。

一方、シタフロキサシンが投与された感染症被験者の副作用発現率に、 CL_{cr} の程度による差は認められなかった。

以上より、腎機能の程度による安全性への影響は明らかとなっていないが、腎機能低下によってシタフロキサシンの薬物動態は影響を受けることから、腎機能障害患者には用量調整を行うなど適切な投与量を選択し、慎重に投与する必要があると考える。

5.7.3 肝機能障害を有する患者

シタフロキサシンが投与された感染症被験者のうち、肝関連合併症を有する被験者は 55 名であり、23 名（41.8%）の被験者に 43 件の副作用が認められた。全感染症被験者での副作用発現率 33.5%（359/1071）と比較してやや高かったが、副作用の内訳に差は認められなかった。また、肝障害の著しい悪化を示唆する症状・所見は認められなかった。しかし、臨床試験では重度の肝障害を合併した患者を対象としていないため、肝障害を合併する患者に投与する場合は、症状・所見に注意する必要があると考える。

5.7.4 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用

一部のニューキノロン系抗菌薬はフェニル酢酸系またはプロピオン酸系の NSAID との併用により、痙攣を誘発することが知られている³⁶⁾。

マウスにフェンブフェンの活性代謝物である 4-ピフェニル酢酸をシタフロキサシンと併用経口投与しても痙攣誘発作用はみられず、比較した 7 種類のニューキノロン系抗菌薬の中で最も作用が弱い部類に属することが示された（2.6.6.8.3.1 マウス痙攣誘発作用 - 4-ピフェニル酢酸併用参照）。

シタフロキサシンとフェニル酢酸系またはプロピオン酸系の NSAID を併用した

110 名に認められた有害事象のうち、「精神障害」と「神経系障害」はシタフロキサシン単独投与と比較して特に発現率が高まる傾向は認められず、薬物相互作用を疑わせる知見はなかった。

5.7.5 テオフィリンとの併用

一部のニューキノロン系抗菌薬はテオフィリンの代謝を阻害することが知られている⁶⁷⁾。また、シタフロキサシンは CYP1A1 および CYP1A2 に対して弱い阻害を示す。

臨床薬理試験でシタフロキサシン 100 mg × 2 / 日とテオフィリン 200 mg × 2 / 日を併用した場合、テオフィリンの C_{max} および AUC_{0-12h} はいずれも約 10% の上昇であり、両剤の薬物相互作用は弱いことが明らかになった。

シタフロキサシンとテオフィリンを併用した 75 名に認められた有害事象のうち、テオフィリンの血清中濃度上昇によってみられる主な中毒症状である「神経系障害」の発現率には特に高い傾向は認められず、「心臓障害」に関する有害事象は認められなかった。

以上より、テオフィリンの副作用発現率はシタフロキサシンと併用することにより高まる可能性は低いと考える。

5.7.6 妊婦・産婦・授乳婦

妊婦および授乳婦は治験の対象としなかった。妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦においては安全性情報が得られていないため禁忌と考える。

5.7.7 小児

16 歳未満の小児は治験の対象としなかった。シタフロキサシンは幼若動物で関節毒性を惹起することから小児への投与は禁忌と考える。

5.7.8 てんかんなど痙攣性疾患を有する患者

副作用として痙攣は認められず、臨床上問題となる中枢神経系の副作用も認められなかった。しかし、てんかん等の痙攣性疾患を有する患者では痙攣を起こしやすいことが類薬でも知られていることから、これらの患者には慎重に投与すべきであると考ええる。

5.8 推奨用法・用量にかかわる安全性評価

5.8.1 推奨用法・用量

重篤な副作用は、投与量にかかわらず発現する頻度は低いと考えられた。

比較的良好にみられる副作用は下痢およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加に用量相関性はみられなかった。

一方、下痢はシタフロキサシン 50 mg × 2 / 日投与に比べて 100 mg × 2 / 日投与でやや発現率が高かった。さらに、第 III 相試験＜呼吸器感染症オープン＞で薬物動態パラメータと下痢の発現の関係を検討したところ、下痢が発現した被験者では発現しなかった被験者よりも C_{\max} と AUC_{0-24h} が高く、また、 C_{\max} が 1 µg/mL 以上の被験者では発現率の上昇が認められ、 AUC_{0-24h} が高いほど発現率が高まる傾向が認められた。50 mg × 2 / 日と 100 mg × 2 / 日のいずれの投与量であっても下痢が重篤な症状につながる可能性は低いと考えられ、100 mg × 2 / 日であっても忍容性が著しく低下するものではなかったが、一般治療において下痢の発現は患者の QOL にも直接影響すると考えられることから、シタフロキサシンの推奨用法・用量は 50 mg × 2 / 日とすることが妥当と判断した。

5.8.2 特殊集団での用量調整の必要性

腎機能障害者では、腎機能の低下によりシタフロキサシンの尿中排泄は低下し、 AUC_{0-24h} および AUC_{0-inf} は上昇し、 $t_{1/2}$ は延長することが示された（2.7.2.3.2 内因性要因参照）。シタフロキサシンが投与された感染症被験者の副作用発現率に、 CL_{cr} の程度による差は認められなかったが、曝露の増大に伴う副作用発現のリスクは否定できないと考える。また、母集団薬物動態解析の結果では、シタフロキサシンの薬物動態に及ぼす年齢の影響は軽微であったが、高齢者・非高齢者 PK 試験では高齢者群では非高齢者群と比較して AUC_{0-24h} の上昇、 $t_{1/2}$ の延長、 CL_r の低下が認められた。

以上より、シタフロキサシンの薬物動態は加齢に伴う排泄機能低下により影響されることが示唆され、特に腎機能障害の程度が中等度～重度（ $10 \text{ mL/min} \leq C_{cr} < 50 \text{ mL/min}$ ）の場合、用法・用量を 50 mg × 1 / 日とするなど必要に応じて用法・用量を調整すべきであるとする。なお、用法・用量の調整が必要な場合には、細粒の使用も可能である。

5.9 その他の情報

5.9.1 過量投与に対する反応

米国で実施した、健康成人を対象としたシタフロキサシン 400 mg × 2 / 日、600 mg × 2 / 日または 800 mg × 2 / 日静脈内投与の臨床薬理試験で、シタフロキサシンは 800 mg × 2 / 日まで十分な忍容性を示した。QTcF 間隔延長に用量相関性がみられたが、投与開始前日からの差の平均値は最大で 10 msec（800 mg × 2 / 日投与時）であり、60 msec を超える QTcF 間隔の延長は認められなかった。また、QTcF 間隔が 500 msec を超えた被験者もいなかった（2.5.5.6.2 心毒性参照）。

また、英国で実施した健康成人を対象としたシタフロキサシン 500 mg × 1 / 日または 500 mg × 2 / 日経口投与の臨床薬理試験では、ロメフロキサシン 400 mg × 1 / 日より強い光毒性誘発能が認められた。

なお、シタフロキサシン過量投与時の解毒法や透析の有効性に関する知見は得られ

ていない。

5.9.2 依存性、反跳現象、乱用の可能性

非臨床試験では依存性につながる可能性のある変化は認められなかった。

臨床試験では依存性、離脱症状および反跳現象に関する情報は収集していない。

5.9.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

シタフロキサシンの副作用のうち、運転および機械操作に影響があると考えられる副作用として注意力障害、浮動性めまい、感覚鈍麻、傾眠、頭位性回転性めまいなどが考えられるが、これら副作用の発現頻度は1.0%未満であり、発現頻度は低かった。

以上より、シタフロキサシンは自動車運転および機械操作に影響する可能性、または精神機能の障害を誘発する可能性は低いと考える。

5.9.4 世界における市販後試験成績

シタフロキサシンは日本を含めたいずれの国においても市販されていないため、本項に関連する成績はない。