

シタフロキサシン水和物
グレースビット[®]錠 50 mg、細粒 10%

2.6.1 緒言

第一三共株式会社

目次

2.6.1 緒言	1
1. 構造式および主薬理効果	1
2. 適応菌種および適応症	1

図の目次

図 2.6.1-1 シタフロキサシン水和物の化学構造式	1
-----------------------------------	---

2.6.1 緒言

1. 構造式および主薬理効果

シタフロキサシンは、第一製薬株式会社において新規に合成されたニューキノロン系抗菌薬であり、その水和物の化学構造は図 2.6.1-1 に示すとおりである。本薬は好気性または嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、マイコプラズマ属およびクラミジア属に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は既存のニューキノロン系抗菌薬よりも強かった。また標的酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼIVに対して既存のニューキノロン系抗菌薬に比べて高い阻害活性を示した。

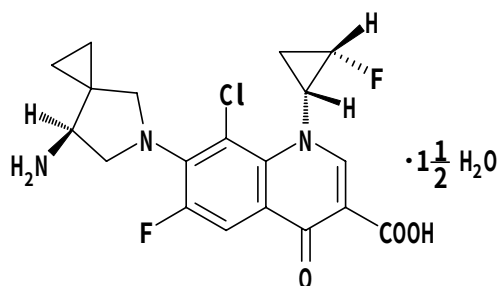


図 2.6.1-1 シタフロキサシン水和物の化学構造式

2. 適応菌種および適応症

製造販売承認申請を行う適応菌種および適応症を以下に示す。

・適応菌種

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

・適応症

咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

シタフロキサシン水和物
グレースビット[®]錠 50 mg、細粒 10%

2.6.2 薬理試験の概要文

第一三共株式会社

目 次

2.6.2 薬理試験の概要文.....	1
1. まとめ.....	1
2. 効力を裏付ける試験.....	3
3. 副次的薬理試験.....	43
4. 安全性薬理試験.....	44
5. 薬力学的薬物相互作用.....	46
6. 考察及び結論.....	47
7. 参考文献.....	49

図の目次

図 2.6.2.2-1 ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌力.....	22
図 2.6.2.2-2 ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける <i>S. pneumoniae</i> 1533254 に対する殺菌力（対照ニューキノロン系抗菌薬との比較）.....	24
図 2.6.2.2-3 <i>S. aureus</i> FDA 209-P における形態変化.....	25
図 2.6.2.2-4 <i>S. pneumoniae</i> 57664 における形態変化.....	26
図 2.6.2.2-5 <i>E. coli</i> KL-16 における形態変化.....	26
図 2.6.2.2-6 <i>P. aeruginosa</i> PAO1 における形態変化.....	27
図 2.6.2.2-7 THP-1 細胞内移行性.....	32
図 2.6.2.2-8 緑膿菌によるラット複雑性尿路感染症（バイオフィルム感染） モデルにおける治療効果.....	38
図 2.6.2.2-9 ペニシリン耐性肺炎球菌によるマウス肺炎モデルにおける治療効果.....	42
図 2.6.2.4-1 モルモット右心室自由壁筋活動電位持続時間に及ぼす影響.....	45

表の目次

表 2.6.2.2-1 好気性菌に対する抗菌活性.....	3
表 2.6.2.2-2 嫌気性菌に対する抗菌活性.....	4
表 2.6.2.2-3 ブドウ球菌属に対する抗菌活性.....	6
表 2.6.2.2-4 ストレプトコッカス属に対する抗菌活性.....	7
表 2.6.2.2-5 腸球菌属に対する抗菌活性.....	7
表 2.6.2.2-6 <i>E. avium</i> に対する抗菌活性.....	8
表 2.6.2.2-7 バンコマイシン耐性腸球菌属に対する抗菌活性.....	8
表 2.6.2.2-8 腸内細菌科に対する抗菌活性.....	9
表 2.6.2.2-9 ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する抗菌活性.....	10

表 2.6.2.2-10	ヘモフィルス属に対する抗菌活性.....	11
表 2.6.2.2-11	モラクセラ属およびナイセリア属に対する抗菌活性.....	11
表 2.6.2.2-12	グラム陽性嫌気性菌に対する抗菌活性.....	12
表 2.6.2.2-13	グラム陰性嫌気性菌に対する抗菌活性.....	12
表 2.6.2.2-14	レジオネラ属に対する抗菌活性.....	13
表 2.6.2.2-15	マイコプラズマ属に対する抗菌活性.....	14
表 2.6.2.2-16	<i>C. pneumoniae</i> に対する抗菌活性	14
表 2.6.2.2-17	<i>C. trachomatis</i> に対する抗菌活性.....	14
表 2.6.2.2-18	主要呼吸器感染症起炎菌に対する抗菌活性.....	15
表 2.6.2.2-19	ESBL 産生 <i>E. coli</i> および <i>K. pneumoniae</i> に対する抗菌活性	17
表 2.6.2.2-20	抗菌活性に及ぼす諸因子の影響（培地の影響）	18
表 2.6.2.2-21	抗菌活性に及ぼす諸因子の影響（培地 pH の影響）	18
表 2.6.2.2-22	抗菌活性に及ぼす諸因子の影響（接種菌量の影響）	19
表 2.6.2.2-23	抗菌活性に及ぼす諸因子の影響（ヒト血清添加の影響）	19
表 2.6.2.2-24	抗菌活性に及ぼす諸因子の影響（人工尿の影響）	20
表 2.6.2.2-25	抗菌活性に及ぼす諸因子の影響（金属イオンの影響）	20
表 2.6.2.2-26	試験管内 PAE	28
表 2.6.2.2-27	標的酵素に対する阻害活性	29
表 2.6.2.2-28	<i>S. aureus</i> 由来各種標的酵素に対する阻害活性.....	30
表 2.6.2.2-29	<i>S. pneumoniae</i> 由来各種標的酵素に対する阻害活性	31
表 2.6.2.2-30	<i>E. coli</i> 由来各種標的酵素に対する阻害活性	31
表 2.6.2.2-31	<i>P. aeruginosa</i> 由来各種標的酵素に対する阻害活性.....	31
表 2.6.2.2-32	ヒト由来トポイソメラーゼ II α および細菌由来酵素に対する 阻害活性の比較.....	32
表 2.6.2.2-33	自然耐性菌出現頻度	34
表 2.6.2.2-34	試験管内耐性獲得性	35
表 2.6.2.2-35	マウス敗血症モデルにおける感染防御効果.....	36
表 2.6.2.2-36	マウス腓腹筋感染モデルにおける PAE	39
表 2.6.2.2-37	マウス腓腹筋感染モデルにおける薬力学的パラメータと治療効果の相関性....	40
表 2.6.2.2-38	マウス腓腹筋感染モデルにおける治療効果の発現に要する AUC/MIC 値.....	41

薬理試験の略号一覧 (1)

項目	略号	名称
被験物質・対照物質	STFX OFLX LVFX CPFX SPFX TFLX GFLX PUFX MFLX MPIPC VCM PCG CAZ ABPC IPM	シタフロキサシン オフロキサシン レボフロキサシン シプロフロキサシン スパルフロキサシン トスフロキサシン ガチフロキサシン プルリフロキサシン モキシフロキサシン オキサシリン バンコマイシン ベンジルペニシリン セフトジジム アンピシリン イミペネム
菌名	MSSA MRSA PSSP PISP PRSP BLNAR BLPAR	メチシリン感受性 <i>Staphylococcus aureus</i> メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> ペニシリン感受性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> ペニシリン中等度耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> β -ラクタメース非産生アンピシリン耐性 <i>Haemophilus influenzae</i> β -ラクタメース産生アンピシリン耐性 <i>Haemophilus influenzae</i>
培地	HIA NA BHIA TSA MHA MHB	ハートインフュージョン寒天培地 普通寒天培地 ブレインハートインフュージョン寒天培地 トリプトソイ寒天培地 ミュラーヒント寒天培地 ミュラーヒント液体培地
その他	MIC MIC ₅₀ MIC ₉₀ CFU o.d. b.i.d. t.i.d. PAE IC ₅₀ ED ₅₀ MLD PT	最小発育阻止濃度 50%最小発育阻止濃度 90%最小発育阻止濃度 Colony forming unit 1日1回投与 1日2回投与 1日3回投与 Post-antibiotic effect 50%阻害濃度 50%有効量 最小致死菌量 ポリエチレンチューブ

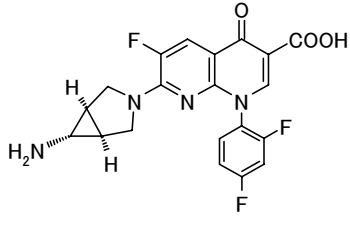
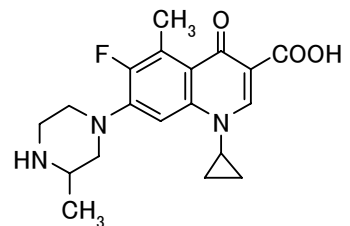
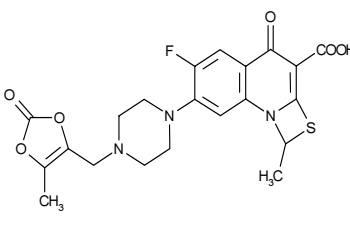
薬理試験の略号一覧 (2)

項目	略号	名称
その他	AUC	血中濃度－時間曲線下面積
	AUC/MIC	24 時間の AUC と MIC の比
	Peak/MIC	最高血中濃度と MIC の比
	Time above MIC	24 時間中の MIC 以上の血中濃度を示す時間の百分率
	Static AUC/MIC	治療 24 時間後における菌数を治療開始時の菌数に抑制する AUC/MIC
	HEK293	Human embryonic kidney cells
	HERG	Human ether-a-go-go related gene
	APD	Action potential duration (心筋活動電位持続時間)
	APD ₅₀	心筋活動電位 50%再分極時間
	APD ₉₀	心筋活動電位 90%再分極時間
	FOB	Functional observational battery

薬理試験の化学構造式一覧表 (1)

品目本体 (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	
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	
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	
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	
スパルフロキサシン (SPFX)	5-amino-1-cyclopropyl-7-(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic 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	
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	

薬理試験の化学構造式一覧表 (2)

品目本体 (略号)	化学名	構造式
トロバフロキサシン (TVFX)	(1 α ,5 α ,6 α)-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	
グレパフロキサシン (GPFX)	($\pm$)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid	
プルリフロキサシン (PUFX)	($\pm$)-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	

薬理試験の化学構造式一覧表 (3)

品目本体 (略号)	化学名	構造式
オキシサシリン (MPIPC)	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,3-dimethyl-6-[[[(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid	
ベンジル ペニシリン (PCG)	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid	
アンピシリン (ABPC)	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(<i>R</i>)-2-amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylic acid	
セフトジジム (CAZ)	1-[[[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[(<i>Z</i>)-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]pyridinium hydroxide,inner salt	
イミペネム (IPM)	[5 <i>R</i> -[5 <i>α</i> ,6 <i>α</i> (<i>R</i>)]]-6-(1-hydroxyethyl)-3-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]thio]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0] hept-2-ene-2-carboxylic acid	
バンコマイシン (VCM)	23-(aminocarbonyl)-12-[[[2-0-(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-C-methyl- α -L-lyxo-hexopyranosyl) β -D-glucopyranosyl]oxy]-8,16-dichloro-2,3,4,5,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30-hexadecahydro-5,19,34,36,38-pentahydroxy-20[[4-methyl-2-(methylamino)-1-oxopentyl]amino]-3,21,25,28,41-pentaoso-1H-6,9:15,18-dietheno-4,30-(iminomethano)-31,35-metheno-11,27,13-[1]propene[1,2]diyl[3]ylidene-13H-10,14,2,22,26,29-benzodioxatetraazacycloheptatriacontene-1-carboxylic acid	

2.6.2 薬理試験の概要文

1. まとめ

シタフロキサシンは好気性または嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、マイコプラズマ属およびクラミジア属に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有することを確認した。すなわち本薬は、臨床分離されたブドウ球菌属、ストレプトコッカス属、腸球菌属、腸内細菌科、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、モラクセラ属、ナイセリア属および嫌気性菌など 30 菌種に対して、対照ニューキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン、シプロフロキサシンおよびトスフロキサシンと比較して強い抗菌力を示した。また、呼吸器感染症主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* および *Klebsiella pneumoniae* に対して、本薬はモキシフロキサシンより強い抗菌力を示した。さらにレジオネラ属、マイコプラズマ属およびクラミジア属に対し、本薬はレボフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、ガチフロキサシン、プルリフロキサシンおよびモキシフロキサシンよりも強い抗菌力を示した。

シタフロキサシンの抗菌活性は、培地の種類、接種菌量、ヒト血清添加の影響を受けにくかったが、pH5.5 で低下する傾向が認められた。また、人工尿中において抗菌活性が低下したが、いずれも MIC の変動は 4 倍以内であった。本薬の抗菌活性は 2.5 mM の 2 価鉄、3 価鉄、アルミニウムおよび亜鉛添加により低下し、MIC は金属イオン無添加培地の 1～16 倍に上昇した。シタフロキサシンの抗菌活性に及ぼすこれらの諸因子の影響は、対照ニューキノロン系抗菌薬の抗菌活性に及ぼす影響と同程度もしくは少なかった。

ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおいて、シタフロキサシンは *Staphylococcus aureus*、*S. pneumoniae*、*Escherichia coli*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis* および *Pseudomonas aeruginosa* に対して、殺菌的に作用した。形態学的には、MIC 以上の濃度で溶菌像が観察された。また、シタフロキサシンは試験管内において post-antibiotic effect を示した。

シタフロキサシンは、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli* および *P. aeruginosa* の DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の活性を阻害し、50%阻害濃度を指標とした標準株由来酵素に対する阻害活性は、対照ニューキノロン系抗菌薬と比較して 1.5～79 倍高かった。また、本薬は、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli* および *P. aeruginosa* の各標的酵素遺伝子にキノロン耐性に関与する変異を 1 ヲ所導入した標的酵素に対しても、対照ニューキノロン系抗菌薬と比較して高い阻害活性を示すことを確認した。一方、ヒト由来類似酵素であるヒトトポイソメラーゼ II α に対するシタフロキサシンの 50%阻害濃度は、標準株由来の *E. coli* DNA ジャイレースおよび *S. aureus* トポイソメラーゼ IV と比較して 6000 倍以上高く、高い選択性を確認した。

シタフロキサシンのヒト細胞内移行性はレボフロキサシンと同程度であった。

シタフロキサシンに対する *S. aureus*、*S. pneumoniae* および *E. coli* の自然耐性菌出現頻度はレボフロキサシン、モキシフロキサシン、ガチフロキサシンおよびシプロフロキサシンと同程度あるいはそれらより低い結果であった。

増量継代による試験管内耐性獲得試験では、シタフロキサシンに対する *S. aureus*、*E. coli* および *P. aeruginosa* の耐性獲得性は、レボフロキサシンおよびシプロフロキサシンと同程度あるいはそれらより低かった。

グラム陽性菌およびグラム陰性菌によるマウス敗血症モデルの感染防御効果を検討したところ、シタフロキサシンは *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*P. aeruginosa* および *Serratia marcescens* 感染に対してレボフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシンおよびトスフロキサシンよりも高い効果を示した。

バイオフィルム感染モデルとしての *P. aeruginosa* 複雑性尿路感染症モデルに対してシタフロキサシンは、レボフロキサシンおよびシプロフロキサシンよりも有意に高い治療効果を示した。

マウス腓腹筋感染モデルを用いた薬力学的試験において、シタフロキサシンの感染治療効果は薬力学的パラメータのなかで AUC/MIC と最も高い相関を示すことが確認された。また、シタフロキサシンは *in vivo* PAE を示した。さらに、*S. pneumoniae* によるマウス肺炎モデルにおいて、シタフロキサシンおよび対照ニューキノロン系抗菌薬のヒト血中 AUC と同程度の AUC をマウスに曝露したところ、シタフロキサシンはレボフロキサシン、トスフロキサシンおよびシプロフロキサシンよりも有意に高い治療効果を示した。

安全性薬理試験の結果、シタフロキサシンは中枢神経系、呼吸循環器系、消化器系、腎機能あるいは視覚機能に対して問題となる作用は示さなかった。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 抗菌スペクトル

..... 添付資料番号 4.2.1.1-1

2.1.1 好気性菌に対する抗菌スペクトル

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により、好気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌の標準菌株に対するシタフロキサシン（STFX）の最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、既存ニューキノロン系抗菌薬であるオフロキサシン（OFLX）、レボフロキサシン（LVFX）、シプロフロキサシン（CPFX）、スパルフロキサシン（SPFX）およびトスフロキサシン（TFLX）の MIC と比較した。その結果を表 2.6.2.2-1 に示す。

表 2.6.2.2-1 好気性菌に対する抗菌活性

菌 株	MIC (μg/mL)					
	STFX	OFLX	LVFX	CPFX	SPFX	TFLX
<i>S. aureus</i> FDA 209-P	0.006	0.20	0.10	0.05	0.025	0.025
<i>S. aureus</i> SMITH	≤0.003	0.10	0.05	0.05	0.012	0.006
<i>S. epidermidis</i> 56500	0.05	0.78	0.39	0.39	0.10	0.10
<i>S. pyogenes</i> G-36	0.025	1.56	0.78	0.78	0.39	0.10
<i>S. mitis</i> IID 685	0.025	0.78	0.39	0.78	0.20	0.10
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.025	1.56	0.39	0.39	0.10	0.05
<i>E. faecalis</i> ATCC 19433	0.10	3.13	1.56	1.56	0.39	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.006	0.10	0.05	0.05	0.05	0.025
<i>E. coli</i> NIHJ	≤0.003	0.025	0.012	≤0.003	0.006	≤0.003
<i>E. coli</i> KL-16	0.006	0.05	0.025	0.006	0.012	0.012
<i>S. flexneri</i> 2a 5503	0.006	0.05	0.025	0.012	0.012	0.012
<i>S. enteritidis</i> IID 604	0.012	0.10	0.05	0.012	0.025	0.025
<i>H. alvei</i> IID 978	0.006	0.025	0.012	0.006	0.025	0.012
<i>C. freundii</i> IID 976	0.006	0.05	0.025	0.012	0.012	0.006
<i>P. vulgaris</i> 08601	0.006	0.025	0.012	0.012	0.10	0.025
<i>P. rettgeri</i> 08500	3.13	3.13	3.13	0.78	1.56	1.56
<i>P. inconstans</i> 08303	0.025	0.20	0.10	0.012	0.05	0.025
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.025	0.10	0.05	0.025	0.20	0.10
<i>M. morgani</i> IID 602	0.012	0.10	0.05	0.012	0.10	0.05
<i>K. pneumoniae</i> TYPE 1	0.025	0.10	0.05	0.025	0.05	0.05
<i>K. oxytoca</i> 07600	0.006	0.05	0.025	0.006	0.05	0.012
<i>E. cloacae</i> 03400	≤0.003	0.05	0.025	0.006	0.012	0.006
<i>E. aerogenes</i> ATCC 8329	≤0.003	0.025	0.012	≤0.003	0.012	0.006
<i>S. marcescens</i> 10100	0.025	0.20	0.10	0.05	0.20	0.05
<i>Y. enterocolitica</i> TE 591	≤0.003	0.05	0.025	0.006	0.006	0.006
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	0.10	0.78	0.39	0.10	0.39	0.10
<i>P. putida</i> IID 5121	0.20	1.56	0.78	0.20	0.39	0.20
<i>B. cepacia</i> IID 1340	1.56	>6.25	6.25	6.25	6.25	3.13
<i>S. maltophilia</i> IID 1275	0.10	0.78	0.39	1.56	0.20	0.20
<i>F. meningosepticum</i> ATCC 13253	0.78	1.56	0.78	1.56	0.10	0.39
<i>A. baumannii</i> ATCC 19606	0.10	0.78	0.39	1.56	0.05	0.10
<i>A. faecalis</i> ATCC 19108	0.05	0.78	0.39	0.39	0.20	0.20
<i>A. xylosoxidans</i> ATCC 27061	0.78	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25

接種菌量：約 10⁵ CFU/mL

シタフロキサシンは好気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌活性は *Proteus rettgeri* 08500 株、*Proteus inconstans* 08303 株、*Flavobacterium meningosepticum* ATCC 13253 株および *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 株を除くとオフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシン、シプロフロキサシンおよびトスフロキサシンより高かった。[概要表 2.6.3.2 (1) 参照]

2.1.2 嫌気性菌に対する抗菌スペクトル

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により、嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌の標準菌株に対するシタフロキサシンの抗菌活性を測定し、対照ニューキノロン系抗菌薬と比較した。その結果を表 2.6.2.2-2 に示す。

シタフロキサシンは嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、その MIC はいずれも 0.78 µg/mL 以下であり、オフロキサシン、レボフロキサシン、スパルフロキサシン、シプロフロキサシンおよびトスフロキサシンより高い抗菌活性を示した。[概要表 2.6.3.2 (1) 参照]

表 2.6.2.2-2 嫌気性菌に対する抗菌活性 (1/2)

菌株	MIC (µg/mL)					
	STFX	OFLX	LVFX	CPFX	SPFX	TFLX
<i>C. symbiosum</i> ATCC 14940	0.78	25	12.5	25	25	6.25
<i>C. oroticum</i> ATCC 13619	0.39	12.5	12.5	25	12.5	3.13
<i>C. indolis</i> ATCC 25771	0.39	50	25	100	12.5	6.25
<i>C. ramosum</i> VPI 679	0.78	25	12.5	12.5	3.13	1.56
<i>C. ramosum</i> JCM 1298	0.78	12.5	6.25	12.5	3.13	1.56
<i>C. difficile</i> ATCC 9689	0.20	12.5	6.25	12.5	6.25	1.56
<i>C. perfringens</i> JCM 1290	≤ 0.05	0.78	0.39	0.39	0.20	0.20
<i>C. septicum</i> JCM 8144	≤ 0.05	0.78	0.20	0.39	0.39	0.20
<i>E. moniliforme</i> VPI 5518	0.10	1.56	0.78	0.39	0.39	0.20
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	≤ 0.05	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>E. limosum</i> ATCC 8486	0.10	3.13	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i> VPI 5045	0.78	50	25	50	12.5	3.13
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	0.20	12.5	6.25	1.56	0.78	0.39
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	≤ 0.05	1.56	0.78	1.56	1.56	0.20
<i>P. intermedius</i> VPI 3372	0.10	3.13	1.56	1.56	1.56	0.39
<i>L. acidophilus</i> JCM 1132	0.78	> 100	100	100	50	6.25

接種菌量：約 10⁵ CFU/mL

表 2.6.2.2-2 嫌気性菌に対する抗菌活性 (2/2)

菌株	MIC (μg/mL)					
	STFX	OFLX	LVFX	CPFX	SPFX	TFLX
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	≤ 0.05	1.56	0.78	3.13	1.56	0.39
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	0.10	12.5	6.25	6.25	1.56	0.78
<i>B. uniformis</i> ATCC 8492	0.20	6.25	3.13	6.25	1.56	1.56
<i>B. vulgatus</i> JCM 5826	0.20	3.13	1.56	25	0.78	0.78
<i>B. distasonis</i> JCM 5825	0.10	6.25	3.13	6.25	3.13	1.56
<i>B. thetaiotaomicro</i> JCM 5827	0.39	12.5	6.25	25	3.13	1.56
<i>F. necrophorum</i> JCM 3718	≤ 0.05	6.25	3.13	1.56	3.13	0.20
<i>F. nucleatum</i> JCM 8532	≤ 0.05	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39
<i>F. nucleatum</i> IPP 143	0.78	> 100	50	100	50	12.5
<i>F. varium</i> ATCC 8501	0.78	25	25	50	25	6.25
<i>F. mortiferum</i> ATCC 9817	0.10	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>P. bivia</i> JCM 6331	0.20	6.25	3.13	12.5	3.13	3.13
<i>P. corporis</i> JCM 8529	≤ 0.05	1.56	0.78	0.78	1.56	0.39
<i>P. melaninogenica</i> JCM 6325	≤ 0.05	1.56	0.78	0.78	1.56	0.39
<i>P. gingivalis</i> JCM 8525	≤ 0.05	0.78	0.39	0.78	0.78	0.20
<i>P. asaccharolytica</i> JCM 6326	≤ 0.05	1.56	0.78	1.56	3.13	0.39
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	≤ 0.05	0.78	0.39	0.20	0.20	0.39

接種菌量：約 10⁵ CFU/mL

2.2 臨床分離株に対する抗菌活性

.....添付資料番号 4.2.1.1-2～3

2004 年に分離された臨床分離株に対するシタフロキサシンの抗菌活性を、日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法で測定し、レボフロキサシン、シプロフロキサシンおよびトスフロキサシンのそれと比較した。ただし、*Neisseria gonorrhoeae* に関しては、NCCLS 標準法¹⁾に準じた寒天平板希釈法にて測定した。また、*Streptococcus agalactiae*、*Enterococcus avium*、バンコマイシン耐性 *Enterococcus*、*Klebsiella oxytoca*、*Shigella* species、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Burkholderia cepacia*、*Alcaligenes xylosoxidans* および嫌気性菌に関しては、2002 年～2005 年に分離された臨床分離株に対する本薬の抗菌活性を NCCLS 標準法^{1,2)} および CLSI 標準法³⁾ に準じた微量液体希釈法にて測定し、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、ガチフロキサシン (GFLX) およびプルリフロキサシン (PUFX) のそれと比較した。菌種ごとの各薬剤の MIC の範囲 (range)、用いた菌株の 50%および 90% の発育を阻止する MIC (MIC₅₀ および MIC₉₀) を表 2.6.2.2-3～17 に示す。なお、用いた株が 10 株に満たない菌種については MIC 一覧を表示した。接種菌量は特に記載しない限り約 10⁵ CFU/mL である。[概要表 2.6.3.2 (2) および (3) 参照]

2.2.1 ブドウ球菌属 (スタフィロкокカス属)

ブドウ球菌属に対して、シタフロキサシンは供試ニューキノロン系抗菌薬中最も高い抗菌活性を示した。メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA ; 1126 株) に

対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であり、本薬はトスフロキサシンと同程度、レボフロキサシンの 4 倍、シプロフロキサシンの 16 倍高活性を示した。一方、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA ; 1169 株) に対しては、いずれの供試薬も MSSA と比較して抗菌活性が低下する傾向が認められた。シタフロキサシンの MIC₉₀ は 8 $\mu\text{g/mL}$ であり、対照ニューキノロン系抗菌薬と比較して 8~16 倍以上の高活性を示した。メチシリン感受性コアグララーゼ陰性 *staphylococcus* (719 株) に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であり、本薬はトスフロキサシンの 8 倍、レボフロキサシンおよびシプロフロキサシンの 16 倍高活性を示した。また、メチシリン耐性コアグララーゼ陰性 *staphylococcus* (1029 株) に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であり、対照ニューキノロン系抗菌薬と比較して 32~128 倍高活性を示した。

表 2.6.2.2-3 ブドウ球菌属に対する抗菌活性

菌 種 (株 数)	薬 剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		MIC range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
メチシリン感受性 <i>S. aureus</i> (MSSA) (1126)	STFX	≤ 0.06	~ 16	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	≤ 0.06	~ >64	0.12	0.25
	CPFX	≤ 0.06	~ >64	0.25	1
	TFLX	≤ 0.06	~ >32	≤ 0.06	≤ 0.06
	MPIPC	≤ 0.12	~ 2	0.25	0.25
メチシリン耐性 <i>S. aureus</i> (MRSA) (1169)	STFX	≤ 0.06	~ 32	0.5	8
	LVFX	≤ 0.06	~ >64	8	>64
	CPFX	≤ 0.06	~ >64	64	>64
	TFLX	≤ 0.06	~ >32	8	>32
	MPIPC	4	~ >8	>8	>8
メチシリン感受性コアグララーゼ陰性 <i>staphylococcus</i> (719)	STFX	≤ 0.06	~ 2	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	≤ 0.06	~ >64	0.12	1
	CPFX	≤ 0.06	~ >64	0.12	1
	TFLX	≤ 0.06	~ >32	≤ 0.06	0.5
	MPIPC	≤ 0.12	~ 0.25	≤ 0.12	≤ 0.12
メチシリン耐性コアグララーゼ陰性 <i>staphylococcus</i> (1029)	STFX	≤ 0.06	~ 4	0.12	0.25
	LVFX	≤ 0.06	~ >64	2	8
	CPFX	≤ 0.06	~ >64	4	32
	TFLX	≤ 0.06	~ >32	4	8
	MPIPC	0.5	~ >8	8	>8

2.2.2 ストレプトコッカス属

ストレプトコッカス属に対しシタフロキサシンは高い抗菌活性を示し、0.5 $\mu\text{g/mL}$ で供試したすべての *Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes* および *S. agalactiae* の発育を阻止した。シタフロキサシンの MIC₉₀ は *S. pneumoniae* (1010 株) および *S. pyogenes* (676 株) で ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 、*S. agalactiae* (25 株) で 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。本薬は対照ニューキノロン系抗菌薬と比較して *S. pneumoniae* でトスフロキサシンの 2~16 倍、*S. pyogenes* で 8~32 倍および *S. agalactiae* で 16~64 倍の高活性を示した。

示した。

表 2.6.2.2-4 ストレプトコッカス属に対する抗菌活性

菌 種 (株 数)	薬 剤	MIC (μg/mL)				
		MIC range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (1010)	STFX	≤0.06	～	0.25	≤0.06	≤0.06
	LVFX	≤0.06	～	16	0.5	1
	CPFX	≤0.06	～	16	0.5	1
	TFLX	≤0.06	～	4	≤0.06	0.12
<i>S. pyogenes</i> (676)	STFX	≤0.06	～	0.25	≤0.06	≤0.06
	LVFX	≤0.06	～	16	0.5	1
	CPFX	≤0.06	～	16	0.25	2
	TFLX	≤0.06	～	8	≤0.06	0.5
<i>S. agalactiae</i> ^a (25)	STFX	≤0.06	～	0.5	≤0.06	0.5
	LVFX	0.5	～	32	1	32
	CPFX	0.5	～	32	1	32
	TFLX	0.12	～	8	0.5	8
	GFLX	0.25	～	8	0.5	8
	PUFX	0.25	～	16	0.5	16

a : *S. agalactiae* の接種菌量は約 5×10^4 CFU/well

2.2.3 腸球菌属（エンテロコッカス属）

腸球菌属に対して、シタフロキサシンは供試ニューキノロン系抗菌薬中最も高い抗菌活性を示した。シタフロキサシンの *Enterococcus faecalis* (987 株) に対する MIC₉₀ は 2 μg/mL であり、本薬はトスフロキサシンの 8 倍、レボフロキサシンおよびシプロフロキサシンの 16 倍の高活性を示した。一方、シタフロキサシンの *Enterococcus faecium* (663 株) に対する MIC₉₀ は 4 μg/mL であり、本薬はトスフロキサシンの 4 倍、レボフロキサシンの 16 倍、シプロフロキサシンの 32 倍以上の高活性を示した。

表 2.6.2.2-5 腸球菌属に対する抗菌活性

菌 種 (株 数)	薬 剤	MIC (μg/mL)				
		MIC range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. faecalis</i> (987)	STFX	≤0.06	～	8	0.12	2
	LVFX	0.25	～	>64	1	32
	CPFX	0.12	～	64	1	32
	TFLX	≤0.06	～	>32	0.25	16
<i>E. faecium</i> (663)	STFX	≤0.06	～	32	1	4
	LVFX	0.25	～	>64	32	64
	CPFX	0.12	～	>64	32	>64
	TFLX	≤0.06	～	>32	8	16

E. avium (5 株) に対するシタフロキサシンの MIC は ≤0.06 あるいは 0.12 μg/mL と供試ニューキノロン系抗菌薬中最も低く、本薬は対照ニューキノロン系抗菌薬の 2～8 倍以上の高活性を示した。

表 2.6.2.2-6 *E. avium* に対する抗菌活性

菌株	MIC (μg/mL)					
	STFX	LVFX	TFLX	CPFX	GFLX	PUFX
1DI20100146	≤0.06	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
1DI20100147	≤0.06	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
1DI20100148	≤0.06	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5
1DI20100149	≤0.06	0.5	0.12	0.5	0.25	0.5
1DI20100150	0.12	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

接種菌量：約 5×10^4 CFU/well

バンコマイシン (VCM) 耐性 (MIC ≥ 32 μg/mL) *E. faecalis* (5 株) に対するシタフロキサシンの MIC は ≤ 0.06 あるいは 2 μg/mL と供試薬中最も低く、本薬は対照ニューキノロン系抗菌薬の 2～32 倍以上の高活性を示した。また、バンコマイシン耐性 *E. faecium* (2 株) および *E. gallinarum* (1 株) に対してもシタフロキサシンは供試ニューキノロン系抗菌薬中最も低い MIC を示した。

表 2.6.2.2-7 バンコマイシン耐性腸球菌属に対する抗菌活性

菌種	菌株	MIC (μg/mL)						
		STFX	LVFX	TFLX	CPFX	GFLX	PUFX	VCM
<i>E. faecalis</i>	1DI20100151	2	32	>16	32	16	>32	64
	1DI20100152	2	32	>16	32	16	>32	32
	1DI20100153	≤0.06	0.5	0.12	0.5	0.25	1	>128
	1DI20100154	2	32	>16	32	16	32	64
	1DI20100155	2	32	>16	32	16	32	128
<i>E. faecium</i>	1DI20100156	4	64	>16	64	32	>32	128
	1DI20100157	1	8	8	8	8	2	64
<i>E. gallinarum</i>	1DI20100158	2	64	>16	64	16	>32	64

接種菌量：約 5×10^4 CFU/well

2.2.4 腸内細菌科

シタフロキサシンの MIC₉₀ は *Escherichia coli* (1105 株) で 1 μg/mL、*Klebsiella pneumoniae* (1010 株) で ≤ 0.06 μg/mL、*K. oxytoca* (25 株) で 0.5 μg/mL、*Salmonella* sp. (320 株) で ≤ 0.06 μg/mL、*Shigella* sp. (20 株) で ≤ 0.06 μg/mL、*Proteus mirabilis* (677 株) で 0.5 μg/mL、インドール陽性 *Proteus* (764 株) 0.25 μg/mL (このうち、*Morganella morganii* (399 株) 0.12 μg/mL)、*Serratia marcescens* (811 株) 0.25 μg/mL、*Citrobacter* sp. (791 株) で 0.5 μg/mL および *Enterobacter* sp. (1029 株) で 0.12 μg/mL であった。本薬の腸内細菌科菌種に対する抗菌活性は、供試ニューキノロン系抗菌薬中最も高いものであった。特にシタフロキサシンは対照ニューキノロン系抗菌薬と比較して *E. coli* で 8～64 倍以上、*P. mirabilis* で 8～16 倍およびインドール陽性 *Proteus* で 8 倍の高活性を示した。

表 2.6.2.2-8 腸内細菌科に対する抗菌活性

菌 種 (株 数)	薬 剤	MIC (μg/mL)			
		range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i> (1105)	STFX	≤0.06	～ 8	≤0.06	1
	LVFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	8
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	32
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	>32
<i>K. pneumoniae</i> (1010)	STFX	≤0.06	～ 16	≤0.06	≤0.06
	LVFX	≤0.06	～ 64	≤0.06	0.25
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	0.12
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	0.12
<i>K. oxytoca</i> ^a (25)	STFX	≤0.06	～ 0.5	≤0.06	0.5
	LVFX	≤0.06	～ 8	≤0.06	4
	CPFX	≤0.06	～ 16	≤0.06	4
	TFLX	≤0.06	～ 4	≤0.06	4
	GFLX	≤0.06	～ 8	≤0.06	4
	PUFX	≤0.06	～ 4	≤0.06	2
<i>Salmonella</i> sp. (320)	STFX	≤0.06	～ 0.5	≤0.06	≤0.06
	LVFX	≤0.06	～ 8	≤0.06	0.12
	CPFX	≤0.06	～ 8	≤0.06	≤0.06
	TFLX	≤0.06	～ 4	≤0.06	≤0.06
<i>Shigella</i> sp. ^a (20)	STFX	≤0.06	～ 0.5	≤0.06	≤0.06
	LVFX	≤0.06	～ 4	≤0.06	0.25
	CPFX	≤0.06	～ 4	≤0.06	0.12
	TFLX	≤0.06	～ 4	≤0.06	0.12
	GFLX	≤0.06	～ 2	≤0.06	0.25
	PUFX	≤0.06	～ 1	≤0.06	≤0.06
<i>P. mirabilis</i> (677)	STFX	≤0.06	～ 64	≤0.06	0.5
	LVFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	4
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	4
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	8
インドール陽性 <i>Proteus</i> (764)	STFX	≤0.06	～ 64	≤0.06	0.25
	LVFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	2
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	2
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	2
うち <i>M. organii</i> (399)	STFX	≤0.06	～ 4	≤0.06	0.12
	LVFX	≤0.06	～ 64	≤0.06	1
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	0.5
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	2
<i>S. marcescens</i> (811)	STFX	≤0.06	～ 16	≤0.06	0.25
	LVFX	≤0.06	～ 64	0.12	1
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	1
	TFLX	≤0.06	～ >32	0.12	1
<i>Citrobacter</i> sp. (791)	STFX	≤0.06	～ 16	≤0.06	0.5
	LVFX	≤0.06	～ >64	0.12	1
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	1
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	1
<i>Enterobacter</i> sp. (1029)	STFX	≤0.06	～ 64	≤0.06	0.12
	LVFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	0.5
	CPFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	0.25
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	0.25

a : *K. oxytoca* および *Shigella* sp.の接種菌量は約 5×10⁴ CFU/well

2.2.5 ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

尿路感染症 (UTI) および呼吸器感染症 (RTI) 由来 *Pseudomonas aeruginosa* (UTI ; 835株, RTI;1049株) に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は、それぞれ 8 および 2 µg/mL であり、本薬は対照ニューキノロン系抗菌薬と比較すると、それぞれ 4～8 倍および 2～4 倍高活性を示した。

Acinetobacter sp. (834 株) に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は 0.25 µg/mL であり、トスフロキサシンと同程度、レボフロキサシンの 4 倍、シプロフロキサシンの 8 倍高活性を示した。*S. maltophilia* (25 株)、*B. cepacia* (25 株) および *A. xylosoxidans* (25 株) に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は、それぞれ 0.5、1 および 2 µg/mL であり、本薬は対照ニューキノロン系抗菌薬と比較すると、それぞれ 2～16 倍、4～8 倍および 8～16 倍以上の高活性を示した。

表 2.6.2.2-9 ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する抗菌活性

菌 種 (株 数)	薬 剤	MIC (µg/mL)			
		range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. aeruginosa</i> from UTI (835)	STFX	≤0.06	～ 32	0.12	8
	LVFX	≤0.06	～ >64	1	64
	CPFX	≤0.06	～ >64	0.25	32
	TFLX	≤0.06	～ >32	0.25	>32
<i>P. aeruginosa</i> from RTI (1049)	STFX	≤0.06	～ 16	0.12	2
	LVFX	≤0.06	～ >64	0.5	8
	CPFX	≤0.06	～ >64	0.12	4
	TFLX	≤0.06	～ >32	0.12	4
<i>Acinetobacter</i> sp. (834)	STFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	0.25
	LVFX	≤0.06	～ >64	≤0.06	1
	CPFX	≤0.06	～ >64	0.12	2
	TFLX	≤0.06	～ >32	≤0.06	0.25
<i>S. maltophilia</i> ^a (25)	STFX	≤0.06	～ 1	0.12	0.5
	LVFX	0.25	～ 8	0.5	2
	CPFX	0.5	～ 16	1	4
	TFLX	≤0.06	～ 4	0.25	1
	GFLX	0.12	～ 8	0.5	2
	PUFX	1	～ 32	2	8
<i>B. cepacia</i> ^a (25)	STFX	≤0.06	～ 1	0.25	1
	LVFX	0.25	～ 8	1	4
	CPFX	0.25	～ 8	1	4
	TFLX	0.12	～ 8	1	4
	GFLX	0.25	～ 16	1	8
	PUFX	0.5	～ 32	1	4
<i>A. xylosoxidans</i> ^a (25)	STFX	0.12	～ 2	0.25	2
	LVFX	1	～ 32	2	16
	CPFX	1	～ 64	2	16
	TFLX	1	～ >16	4	>16
	GFLX	1	～ 32	2	16
	PUFX	2	～ 32	4	16

a : *S. maltophilia*, *B. cepacia* および *A. xylosoxidans* の接種菌量は約 5×10⁴ CFU/well