

## 2.6 耐性獲得性

### 2.6.1 自然耐性菌出現頻度

..... 添付資料番号 4.2.1.1-12～14

シタフロキサシンに対する *S. aureus* 209-P 株、*S. pneumoniae* 60 株、*S. pneumoniae* 1026523 株および *E. coli* JCM 1649 株の自然耐性菌出現頻度を、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を対照薬として比較した。すなわち、1～64 MIC の供試薬剤含有寒天培地に、約  $10^{10}$ ～ $10^{11}$  CFU/mL に調製した菌液を塗布し、35°C、48 時間 (*S. pneumoniae* では 72 時間) 培養後の発育集落数を計測 (A) した。同時に薬剤不含有培地上の発育集落数を計測 (B) し、式  $F=A/B$  から自然耐性菌出現頻度 (F) を算出した。その結果を表 2.6.2.2-33 に示す。

*S. aureus* 209-P 株に 2 MIC の薬剤を作用させた場合、シタフロキサシンの自然耐性菌出現頻度は検出限界 ( $6.0 \times 10^{-11}$ ) 以下と低かった。これはガチフロキサシンと同程度、他の対照ニューキノロン系抗菌薬より 1000 倍程度低い頻度であった。

*S. pneumoniae* に 4、8 および 16 MIC の薬剤を作用させた場合、シタフロキサシンの自然耐性菌出現頻度は対照ニューキノロン系抗菌薬より低かった。特に 8 MIC の薬剤を作用させた場合、本薬の自然耐性菌出現頻度は対照ニューキノロン系抗菌薬より 10 倍程度低かった。また、16 MIC の薬剤を作用させた場合は本薬の自然耐性菌出現頻度は検出限界 (*S. pneumoniae* 60 株;  $5.7 \times 10^{-12}$ , *S. pneumoniae* 1026523 株;  $8.5 \times 10^{-11}$ ) 以下となり、対照ニューキノロン系抗菌薬より 100 倍から 1000 倍程度低かった。

*E. coli* JCM 1649 株に 2 MIC の薬剤を作用させた場合、シタフロキサシンの自然耐性菌出現頻度はレボフロキサシンよりは高いものの、他の対照ニューキノロン系抗菌薬より低かった。また、4 MIC の薬剤を作用させた場合は本薬の自然耐性菌出現頻度はレボフロキサシンの 10 倍、他の対照ニューキノロン系抗菌薬より 40 倍程度低かった。すなわち、シタフロキサシンの自然耐性菌出現頻度は対照ニューキノロン系抗菌薬と同程度あるいはそれよりも低頻度であった。[概要表 2.6.3.2 (12)～(14) 参照]

表 2.6.2.2-33 自然耐性菌出現頻度

菌株	薬剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	自然耐性菌出現頻度		
			1 × MIC	2 × MIC	4 × MIC
<i>S. aureus</i> 209-P	STFX	0.015	$8.6 \times 10^{-5}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	LVFX	0.25	$7.8 \times 10^{-5}$	$4.1 \times 10^{-8}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	MFLX	0.06	$1.4 \times 10^{-4}$	$3.1 \times 10^{-8}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	GFLX	0.12	$4.3 \times 10^{-7}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	CPFEX	0.25	$6.9 \times 10^{-6}$	$5.0 \times 10^{-8}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
<i>E. coli</i> JCM 1649	STFX	0.008	$1.3 \times 10^{-8}$	$4.7 \times 10^{-11}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$
	LVFX	0.03	$6.4 \times 10^{-9}$	$5.0 \times 10^{-10}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$
	MFLX	0.03	$2.2 \times 10^{-8}$	$1.7 \times 10^{-9}$	$< 2.4 \times 10^{-11}$
	GFLX	0.015	$2.1 \times 10^{-8}$	$1.7 \times 10^{-9}$	$9.4 \times 10^{-11}$
	CPFEX	0.008	$2.4 \times 10^{-8}$	$2.0 \times 10^{-9}$	$1.3 \times 10^{-9}$
<i>S. pneumoniae</i> 60 <sup>a</sup>	STFX	0.06	$2.8 \times 10^{-8}$	$1.6 \times 10^{-9}$	$< 5.7 \times 10^{-12}$
	LVFX	2	$3.7 \times 10^{-8}$	$3.2 \times 10^{-8}$	$6.0 \times 10^{-9}$
	MFLX	0.25	$6.2 \times 10^{-8}$	$2.5 \times 10^{-8}$	$1.7 \times 10^{-8}$
	GFLX	0.5	$4.6 \times 10^{-8}$	$2.3 \times 10^{-8}$	$4.3 \times 10^{-9}$
	CPFEX	4	$5.1 \times 10^{-8}$	$2.9 \times 10^{-8}$	$8.4 \times 10^{-10}$
<i>S. pneumoniae</i> 1026523 <sup>b</sup>	STFX	0.06	$3.4 \times 10^{-8}$	$5.1 \times 10^{-9}$	$< 8.5 \times 10^{-11}$
	LVFX	2	$1.0 \times 10^{-7}$	$4.4 \times 10^{-8}$	$5.9 \times 10^{-9}$
	MFLX	0.25	$3.4 \times 10^{-8}$	$4.2 \times 10^{-8}$	$1.8 \times 10^{-8}$
	GFLX	0.25	$3.4 \times 10^{-7}$	$8.9 \times 10^{-8}$	$4.6 \times 10^{-8}$
	CPFEX	4	$1.0 \times 10^{-7}$	$1.0 \times 10^{-7}$	$6.9 \times 10^{-9}$

a : *S. pneumoniae* ATCC49619 より作出した ParC に 1 カ所のアミノ酸置換を有する実験室株

b : ParC に 1 カ所のアミノ酸置換を有する臨床分離株

## 2.6.2 試験管内耐性獲得性

.....添付資料番号 4.2.1.1-15

*S. aureus* FDA 209-P 株、*E. coli* KL-16 株および *P. aeruginosa* PAO1 株を用いて、増量継代による試験管内耐性獲得試験を実施した。すなわち、MHB で 2 倍段階希釈した薬液に約  $10^5 \sim 10^6$  CFU/mL になるように菌液を接種し、35°C、約 20 時間培養後、MIC を判定した (1 代目)。薬剤無添加対照と同様の増殖が認められた最大濃度の薬剤含有菌液について、新たに調製した薬剤の 2 倍段階希釈系列に接種し、35°C、約 20 時間培養後、MIC を判定する操作を 1 日 1 回の割合で 9 日間繰り返し、MIC の推移により耐性獲得性を検討した。その結果を表 2.6.2.2-34 に示す。シタフロキサシン

に対する耐性獲得性は、*S. aureus* FDA 209-P ではレボフロキサシンと同程度、シプロフロキサシンより低く、グラム陰性菌で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であった。[概要表 2.6.3.2 (15) 参照]

表 2.6.2.2-34 試験管内耐性獲得性

薬剤	<i>S. aureus</i> FDA 209-P			<i>E. coli</i> KL-16			<i>P. aeruginosa</i> PAO1		
	MIC (µg/mL)		比	MIC (µg/mL)		比	MIC (µg/mL)		比
	1代目	10代目		1代目	10代目		1代目	10代目	
STFX	0.025	0.05	2	0.012	0.10	8	0.10	0.20	2
LVFX	0.39	0.78	2	0.05	0.20	4	0.39	0.78	2
CPFx	0.20	3.13	16	0.012	0.20	16	0.10	0.20	2

## 2.7 実験感染に対する防御効果および治療効果

### 2.7.1 マウス敗血症モデルにおける感染防御効果

.....添付資料番号 4.2.1.1-16

動物：Slc:ddY 系マウス、雄性、5 週齢、1 群 10 匹

被験物質：シタフロキサシン、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、スパルフロキサシン

敗血症モデル：菌液を 0.2 mL/マウスの割合に腹腔内接種した。

用量設定：薬剤ごとに最高投与量を設定し、50%有効量 (ED<sub>50</sub>) 算出に至適と考えられた公比 ( $\sqrt{2}$ 、 $\sqrt{3}$  または 2) で 5 用量設定した。ただし、MRSA 感染モデルでは 200 mg/kg (100 mg/kg を 2 回投与) を、MRSA 以外の感染モデルでは 100 mg/kg を投与量の上限とした。MRSA 感染モデルではレボフロキサシンおよびシプロフロキサシンは 200 mg/kg 投与群のみを設定した。

薬剤投与：感染直後に薬剤懸濁液を 0.1 mL/10g (体重) の割合で単回経口投与した。

ただし、MRSA 感染モデルでは感染直後および 2 時間後の 2 回経口投与した。

効果判定：感染 7 日後の生存率を基にプロビット法により ED<sub>50</sub> および 95%信頼区間を算出した。

結果を表 2.6.2.2-35 に示す。シタフロキサシンは *in vitro* 抗菌力を反映する感染防御効果を示し、その効果はグラム陽性菌およびグラム陰性菌 (*E. coli* を除く) による敗血症モデルにおいて、供試薬中最も強かった。[概要表 2.6.3.2 (16) 参照]

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

菌株	接種菌量 (CFU/マウス)	薬剤	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	95%信頼区間 (mg/kg)
<i>S. aureus</i> (MSSA) 3-037114	$5.9 \times 10^8$ (2.7 MLD) <sup>a</sup>	STFX	0.031	10.49	8.72 - 12.52
		LVFX	0.25	18.67	15.32 - 22.33
		CPFX	1	49.36	40.08 - 61.41
		TFLX	0.063	11.77	6.59 - 16.11
		SPFX	0.063	18.17	11.96 - 28.70
<i>S. aureus</i> (MRSA) 2-037004	$1.2 \times 10^8$ (4.3 MLD)	STFX	1	77.62	54.00 - 99.28
		LVFX	16	>200.00	算出されず
		CPFX	64	>200.00	算出されず
		TFLX	8	>200.00	算出されず
		SPFX	8	>200.00	算出されず
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP) 29-037288	$2.8 \times 10^7$ (4.4 MLD)	STFX	0.063	10.79	6.53 - 20.07
		LVFX	1	38.95	30.74 - 47.10
		CPFX	0.5	>100.00	算出されず
		TFLX	0.25	15.15	9.92 - 21.81
		SPFX	0.5	25.80	18.88 - 35.14
<i>S. pneumoniae</i> (PRSP) 29-033890	$6.0 \times 10^6$ (3.0 MLD)	STFX	0.063	6.32	3.79 - 9.09
		LVFX	2	54.98	38.20 - 89.91
		CPFX	2	>100.00	算出されず
		TFLX	0.25	13.42	10.28 - 17.50
		SPFX	1	25.10	18.09 - 36.88
<i>E. coli</i> 5-037042	$3.2 \times 10^8$ (4.8 MLD)	STFX	0.031	10.84	8.73 - 13.97
		LVFX	0.25	10.50	8.21 - 13.52
		CPFX	0.125	17.62	9.85 - 89.63
		TFLX	0.063	7.85	5.98 - 10.38
		SPFX	0.063	6.92	5.68 - 8.42
<i>P. aeruginosa</i> 5-037096	$6.7 \times 10^6$ (6.7 MLD)	STFX	0.125	10.70	8.41 - 13.36
		LVFX	0.5	19.46	15.36 - 24.55
		CPFX	0.125	13.86	10.98 - 17.60
		TFLX	0.125	12.95	10.03 - 17.15
		SPFX	0.5	18.27	14.24 - 24.40
<i>S. marcescens</i> 23-037520	$8.9 \times 10^6$ (10.3 MLD)	STFX	0.25	14.26	11.25 - 17.25
		LVFX	2	23.91	19.32 - 29.65
		CPFX	2	39.65	30.54 - 51.06
		TFLX	2	46.52	35.00 - 63.97
		SPFX	2	39.36	31.35 - 49.10

a: 接種菌量が最小致死菌量 (MLD) の何倍かを示す

## 2.7.2 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

.....添付資料番号 4.2.1.1-17

動物：Crj:CD (SD) IGS 系ラット、雌性、7 週齢、1 群 5 匹

被験物質：シタフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン

菌株：*P. aeruginosa* 910735

複雑性尿路感染症モデル:膀胱内異物として螺旋形に加工したポリエチレンチューブ (PT) を経尿道的に膀胱内に留置し、PT 留置 4 日後に経尿道的に膀胱内に供試菌株 ( $3.2 \times 10^6$  CFU/ラット) を接種した。

用量設定：シタフロキサシンが腎、膀胱および PT のいずれにも除菌効果を示すと考えられる用量を最高用量とし、公比 4 でさらに 2 用量設定した (0.625、2.5 および 10 mg/kg/日)。レボフロキサシンおよびシプロフロキサシンも同用量を設定した。

薬剤投与：感染 2 日後から 1 日 1 回連続 3 日間経口投与した。

効果判定：最終投与翌日（感染 5 日後）に腎、膀胱内菌数および PT 付着菌数を測定し、治療効果の指標とした。

結果を図 2.6.2.2-8 に示す。シタフロキサシンは 2.5 および 10 mg/kg/日の用量において、無処置群に比較して有意に腎内菌数 (2.5 mg/kg/日： $P=0.0051$  および 10 mg/kg/日： $P=0.0015$ )、膀胱内菌数 ( $P<0.0001$  および  $P<0.0001$ ) および PT 付着菌数 ( $P<0.0001$  および  $P<0.0001$ ) を減少させた。薬剤間比較では、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に比較して有意に膀胱内菌数 (2.5 mg/kg/日： $P=0.0366$  および  $P=0.0024$ ) ならびに PT 付着菌数 (2.5 mg/kg/日： $P=0.0002$  および  $P<0.0001$ 、10 mg/kg/日： $P=0.0178$  および  $P=0.0071$ ) を減少させた。本モデルでは、感染 2 日後には PT 表面に接種菌によるバイオフィルムが観察される。レボフロキサシンおよびシプロフロキサシンでは 10 mg/kg/日投与においても、PT 付着菌が残存したが、シタフロキサシンは 10 mg/kg/日投与により PT 付着菌数を検出限界以下に減少させた。[概要表 2.6.3.2 (17) 参照]

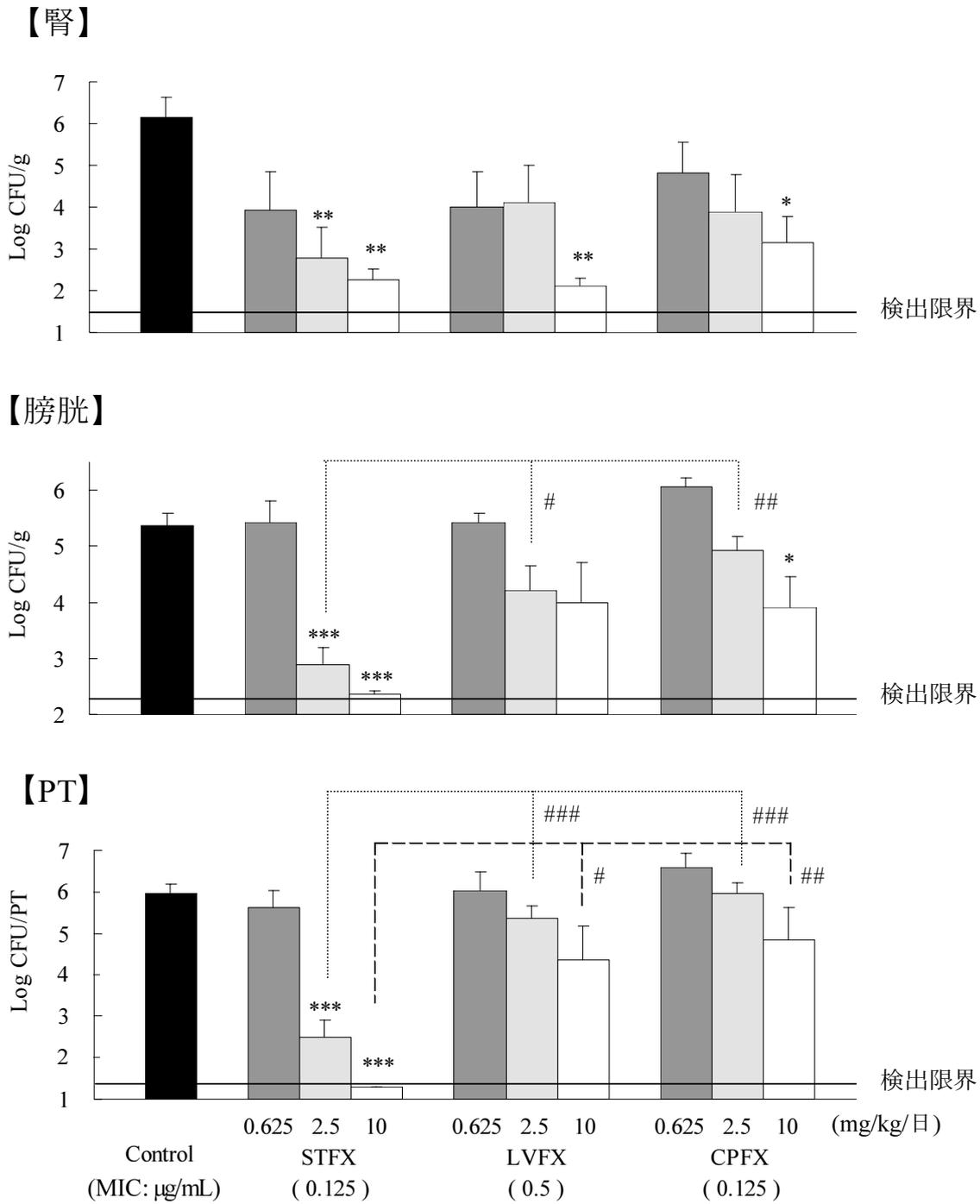


図 2.6.2.2-8 緑膿菌によるラット複雑性尿路感染症（バイオフィーム感染）モデルにおける治療効果

常用対数変換後の菌数の平均および標準誤差を示す（検出限界；腎：1.48 Log CFU/g、膀胱：2.30 Log CFU/g、PT：1.30 Log CFU/PT）。無処置群と治療群の常用対数変換後の腎、膀胱内およびPT付着菌数の差をDunnett検定により1群5例で比較した（\*： $P < 0.05$ 、\*\*： $P < 0.01$ 、\*\*\*： $P < 0.001$  vs 無処置群）。シタフロキサシン投与群で無処置群と有意差が認められた用量に関して、薬剤間の同用量投与群間の差をTukey検定により比較した（#： $P < 0.05$ 、##： $P < 0.01$ 、###： $P < 0.001$  vs シタフロキサシン投与群）。

## 2.8 実験動物における薬力学的試験

## 2.8.1 マウス腓腹筋感染モデルにおける PAE

.....添付資料番号 4.2.1.1-18

動物：Slc:ICR 系マウス、雌性、6 週齢、1 群 2 匹（腓腹筋として 4 検体）

被験物質：シタフロキサシン

菌株：*S. aureus* ATCC29213、*E. coli* ATCC25922

腓腹筋感染モデル：サイクロフォスファミドを腹腔内投与したマウスの両側の腓腹筋に、*S. aureus* ( $1.2 \times 10^6$  CFU/muscle) あるいは *E. coli* ( $2.1 \times 10^6$  CFU/muscle) を接種した。

薬剤投与：感染 2 時間後に単回皮下投与した。

薬物動態解析：感染動物血漿中のシタフロキサシン濃度をバイオアッセイ法で測定した成績から、薬剤濃度が供試菌株に対する MIC 以下に減衰する時間を算出した（添付資料番号 4.2.1.1-29 参照）。

PAE の判定：薬剤投与後、経時的に腓腹筋を採取し、腓腹筋内菌数を測定した。血漿中のシタフロキサシン濃度が供試菌株に対する MIC 以下に減衰する時点から、菌数が 1 Log CFU/muscle 増加するまでの時間を算出した。この時間と無処置群の菌数が 1 Log CFU/muscle 増加するまでの時間の差を PAE とした。

結果を表 2.6.2.2-36 に示す。シタフロキサシンは、*S. aureus* および *E. coli* によるマウス腓腹筋感染モデルにおいて PAE を示した。[概要表 2.6.3.2 (18) 参照]

表 2.6.2.2-36 マウス腓腹筋感染モデルにおける PAE

菌株	MIC (μg/mL)	投与量 (mg/kg)	PAE (h)
<i>S. aureus</i> ATCC29213	0.016	4.27	6.98
<i>E. coli</i> ATCC25922	0.008	1.20	2.25

## 2.8.2 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

.....添付資料番号 4.2.1.1-19～20

動物：CrIj:CD1(ICR)系マウス、雌性、5 週齢または Slc:ICR 系マウス、雌性、6 週齢、1 群 2 匹（腓腹筋として 4 検体）

被験物質：シタフロキサシン

菌株：*S. pneumoniae* (2 株)、*S. aureus* (2 株)、*E. coli* (2 株)、*K. pneumoniae* (1 株)、*P. aeruginosa* (2 株)

腓腹筋感染モデル：サイクロフォスファミドを腹腔内投与したマウスの両側の腓腹筋に、供試菌株を約  $10^6$  CFU/muscle の割合で接種した。

薬剤投与：シタフロキサシンを感染 2 時間後、8 時間後、14 時間後および 20 時間後（6 時間間隔）、あるいは感染 2 時間後および 14 時間後（12 時間間隔）に皮

下投与した。

薬力学的パラメータ: バイオアッセイ法で測定した感染動物血漿中のシタフロキサシン濃度の成績から、AUC/MIC (24 時間の AUC と MIC の比)、Peak/MIC (最高血中濃度と MIC の比) および 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) の値を算出した (添付資料番号 4.2.1.1-29 参照)。

治療効果: 投与開始 24 時間後の腓腹筋内菌数を指標とした。

相関性の解析: 各薬力学的パラメータと治療効果の相関性は寄与率 ( $R^2$ ) を指標に判定した。

結果を表 2.6.2.2-37 に示す。マウス腓腹筋感染モデルにおいて、シタフロキサシンの治療効果は、供試したいずれの菌種においても AUC/MIC と最も高い相関性を示した。[概要表 2.6.3.2 (19) 参照]

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

菌種	菌株数	寄与率 ( $R^2$ )		
		AUC/MIC	Peak/MIC	Time above MIC
<i>S. pneumoniae</i>	2 株	0.8904	0.8752	0.5957
<i>S. aureus</i>	2 株	0.7502	0.5761	0.5894
<i>E. coli</i>	2 株	0.8754	0.6557	0.7715
<i>K. pneumoniae</i>	1 株	0.8491	0.6609	0.7271
<i>P. aeruginosa</i>	2 株	0.8004	0.7421	0.7227

### 2.8.3 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 static AUC/MIC 値

.....添付資料番号 4.2.1.1-19~20

動物: Crlj:CD1(ICR)系マウス、雌性、5 週齢または Slc:ICR 系マウス、雌性、6 週齢、1 群 2 匹 (腓腹筋として 4 検体)

被験物質: シタフロキサシン

菌株: *S. pneumoniae* (2 株)、*S. aureus* (2 株)、グラム陰性菌 (5 株: *E. coli* 2 株、*K. pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株)

腓腹筋感染モデル: サイクロフォスファミドを腹腔内投与したマウスの両側の腓腹筋に、供試菌株を約  $10^6$  CFU/muscle の割合で接種した。

薬剤投与: シタフロキサシンを感染 2 時間後、8 時間後、14 時間後および 20 時間後 (6 時間間隔)、あるいは感染 2 時間後および 14 時間後 (12 時間間隔) に皮下投与した。

薬力学的パラメータ: バイオアッセイ法で測定した感染動物血漿中のシタフロキサシン濃度の成績から、AUC/MIC 値を算出した (添付資料番号 4.2.1.1-29 参照)。

治療効果: 腓腹筋内菌数を測定し、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 (static AUC/MIC) 値を算出した。

結果を表 2.6.2.2-38 に示す。マウスを用いた腓腹筋感染モデルにおいて、シタフロキサシンの治療効果の発現に要する static AUC/MIC 値 (平均値) は、いずれも 31.37 以下であり、これはグラム陽性菌からグラム陰性菌までをカバーする広域スペクトラムな特性を示す値であった。[概要表 2.6.3.2 (20) 参照]

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

菌種	菌株数	Static AUC/MIC (平均値)
<i>S. pneumoniae</i>	2 株	19.80
<i>S. aureus</i>	2 株	31.37
グラム陰性菌 <sup>a</sup>	5 株	25.78

a : *E. coli* (2 株)、*K. pneumoniae* (1 株)、*P. aeruginosa* (2 株)

#### 2.8.4 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ヒト血中 AUC シミュレーションによる治療効果

.....添付資料番号 4.2.1.1-21

動物 : CBA/JNCrj 系マウス、雄性、5 週齢、1 群 8 匹

被験物質 : シタフロキサシン、レボフロキサシン、トスフロキサシン、シプロフロキサシン

菌株 : ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) 033806

肺炎モデル :  $2.0 \times 10^6$  CFU /マウスの割合で供試菌株を点鼻接種した。

用量設定 : 臨床における常用量および最高用量を経口投与したときのヒト血中 AUC と同程度の AUC がマウスに曝露される用量とした。すなわち、ヒト常用量および最高用量の AUC を想定したマウスにおける投与量は、シタフロキサシンでそれぞれ 60 および 120 mg/kg/日、レボフロキサシンで 100 および 200 mg/kg/日、トスフロキサシンで 70 および 90 mg/kg/日とした。シプロフロキサシンは、供試菌株に対する MIC がブレイクポイント以上であることから、最高投与量を想定した用量 (200 mg/kg/日) のみ設定した。

薬剤投与 : 感染 2 時間後および 6 時間後の 2 回、経口投与した。

効果判定 : 感染翌日の肺内菌数を測定し、治療効果の指標とした。

結果を図 2.6.2.2-9 に示す。シタフロキサシンは、臨床での常用量および最高用量経口投与時の血中 AUC をマウスに曝露することにより、いずれの用量においても無処置群に比較して有意に肺内菌数を減少させた (60 mg/kg/日 :  $P=0.0014$ 、120 mg/kg/日 :  $P<0.0001$ )。また、想定最高用量投与群では、シタフロキサシンはレボフロキサシン ( $P=0.0032$ )、トスフロキサシン ( $P=0.0073$ ) およびシプロフロキサシン ( $P=0.0182$ ) よりも有意に肺内菌数を減少させ、高い治療効果を示した。[概要表 2.6.3.2 (21) 参照]

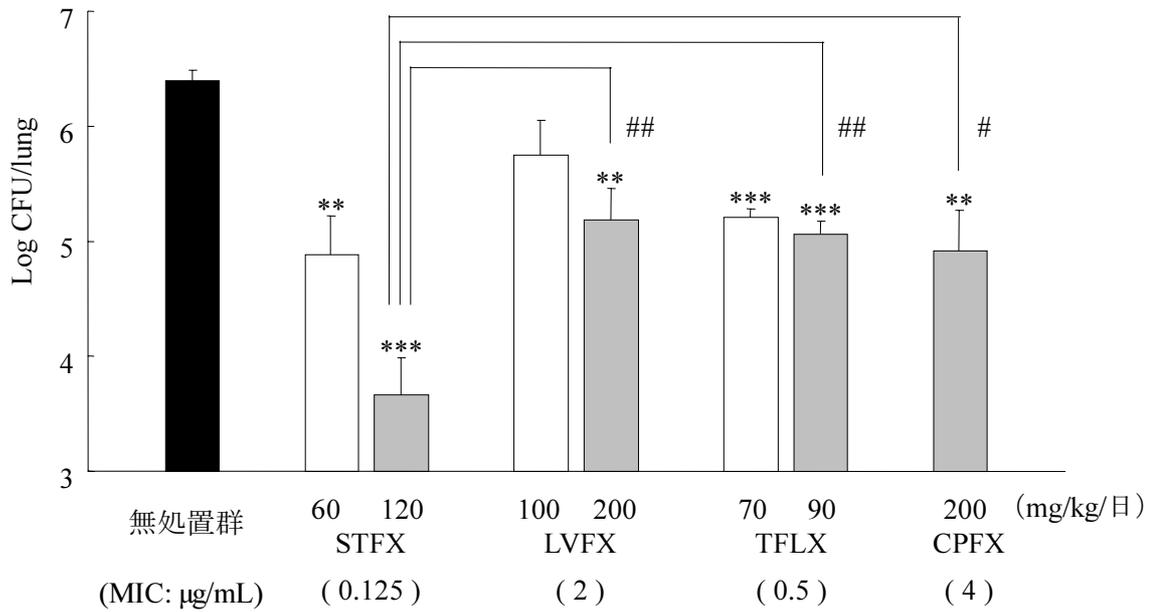


図 2.6.2.2-9 ペニシリン耐性肺炎球菌によるマウス肺炎モデルにおける治療効果

常用対数変換後の肺あたりの菌数の平均および標準誤差を示す。無処置群と治療群の肺内菌数の差をシプロフロキサシンでは Student t 検定を、その他の薬剤では Dunnett 検定により、1 群 8 例で比較した。ただし、シタフロキシンの常用量を想定した投与群 (60 mg/kg/日) では、誤投与 (気管内投与) によるものと考えられる死亡例が 1 例認められたため、本群のみ 7 例とした (\*\* :  $P < 0.01$ 、\*\*\* :  $P < 0.001$  vs 無処置群)。薬剤間の比較は、常用量あるいは最高用量を想定した投与群間の肺内菌数の差を Tukey 検定により比較した (# :  $P < 0.05$ 、## :  $P < 0.01$  vs シタフロキサシン投与群)。

### 3. 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

## 4. 安全性薬理試験

..... 添付資料番号 4.2.1.3-1~11

シタフロキサシンの 60、200 および 600 mg/kg 経口投与はラットの一般症状および神経行動学的機能に対して影響を及ぼさなかった (FOB 法)。また、10、30 および 100 mg/kg 経口投与はカニクイザルの一般症状、運動量、体温、血漿中ヒスタミン濃度、呼吸数、血液ガスパラメータ (動脈血 pH、動脈血ガス分圧)、ヘモグロビン酸素飽和度、血圧 (収縮期圧、拡張期圧、平均血圧)、心拍数ならびに心電図パラメータに対して影響を及ぼさなかった (テレメトリー法)。この時の血清中 DU-6859 濃度は、投与 60 分後において、それぞれ  $1873 \pm 673.6$ ,  $4102 \pm 3423$  および  $6183 \pm 3470$  ng/mL、120 分後では  $1661 \pm 713.4$ ,  $4520 \pm 3069$  および  $11000 \pm 1301$  ng/mL (平均値  $\pm$  標準偏差) であった。

シタフロキサシンの 56.3 および 188 mg/kg 経口投与は一般薬理試験ガイドライン A 項目、すなわち、マウスの一般症状 (Irwin 法)、自発運動量 (回転カゴ法)、ヘキソバルビタール麻酔時間、痛覚 (酢酸ライジング法およびテールピンチ法)、誘発痙攣 (電撃およびペンチレンテトラゾール誘発痙攣) および胃腸管輸送能 (炭末法)、ラットの尿量・尿中電解質排泄、ウサギの体温に対して影響を及ぼさなかった。563 mg/kg では自発運動量低下および体温低下が認められたが、他の試験項目に対しては影響を及ぼさなかった。シタフロキサシンは 5.63 および 18.8 mg/kg の静脈内投与によりネコの自発脳波に対して影響を及ぼさなかった。イヌにおいては 1.88 mg/kg 以上の静脈内投与、28.1 あるいは 30 mg/kg の 30 分間静脈内持続注入により、ヒスタミン遊離に起因すると考えられる血圧低下等の循環作用および一般症状変化が認められた。しかし、本作用は上述のようにサルにおいては認められず、イヌが高感受性を示す動物種差の大きな作用と考えられた。モルモット摘出回腸の静止時筋緊張および各種自律神経作動薬による収縮反応に対して、シタフロキサシンは  $9.38 \times 10^{-7}$  および  $9.38 \times 10^{-6}$  g/mL で影響を及ぼさず、 $9.38 \times 10^{-5}$  g/mL ではアセチルコリン、ニコチン、セロトニンあるいは塩化バリウムにより誘発される収縮反応を抑制した。

ヒト心筋 HERG (Human ether-a-go-go related gene) 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 5 および 15  $\mu$ g/mL で影響を及ぼさず、50  $\mu$ g/mL 以上で抑制作用を示し、HERG チャネル電流を 25% 抑制する濃度は 102  $\mu$ g/mL (約 250  $\mu$ M) と算出された。また、モルモット右心室乳頭筋の活動電位に対しては 10  $\mu$ M で影響を及ぼさず、100  $\mu$ M では APD<sub>90</sub> (90%再分極レベルにおける活動電位持続時間) を、300  $\mu$ M では APD<sub>90</sub> および APD<sub>50</sub> 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 APD<sub>90</sub> 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いことが示された (図 2.6.2.4-1)。また、上述の通り、カニクイザルのテレメトリー試験において、シタフロキサシンの 10、30 および 100 mg/kg 経口投与は QT 延長を誘発しな

かった。

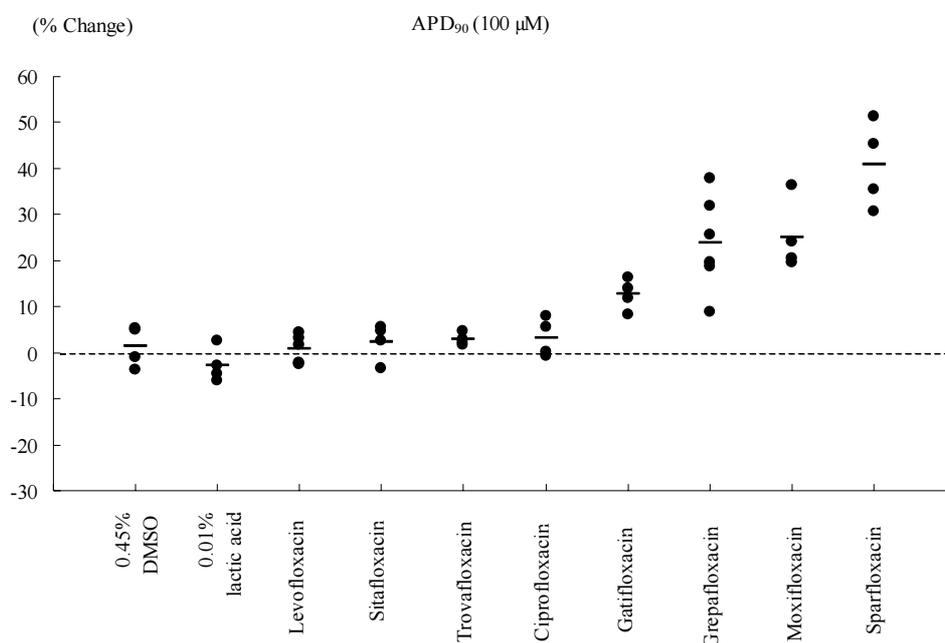


図 2.6.2.4-1 モルモット右心室自由壁筋活動電位持続時間に及ぼす影響

平均値および個別データ (n=4-6)

(図中 ● : 個別データ、— : 平均値)

ネコの脳波を指標にシタフロキサシンおよびシプロフロキサシンの痙攣誘発作用を比較検討したところ、両薬物は静脈内持続注入によりてんかん性脳波を誘発した。しかし、その閾値用量はシタフロキサシン (>59.0 mg/kg) よりもシプロフロキサシン (35.8 mg/kg) で低く、シタフロキサシンの痙攣誘発作用はシプロフロキサシンよりも弱いことが示された。また、シプロフロキサシンと異なり、シタフロキサシンの痙攣誘発作用は4-ビフェニル酢酸（非ステロイド系抗炎症薬フェンブフェンの活性代謝物）の前処置によって増強されなかった。

シタフロキサシンは 600 および 1200 mg/kg の 4 週間反復経口投与により有色ラットの網膜電位図に影響を及ぼさなかった。

シタフロキサシンは 300 mg/kg の 7 日間反復経口投与により、通常の腸内細菌叢を有するマウスにおいて下痢、盲腸内容物水分含量の増加および盲腸肥大を誘発したが、これらの変化は無菌マウスにおいては認められなかった。すなわち、本薬により誘発される下痢は他の抗菌薬と同様に、その抗菌活性に起因する腸内細菌叢の乱れによるものと推察された。

以上より、臨床においてシタフロキサシンが中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能あるいは網膜に対して問題となる副作用を引き起こす可能性は低いものと推察された。

## 5. 薬力学的薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

## 6. 考察および結論

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2002年～2005年に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、呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis* および *K. 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。これらの抗菌力を1998年～2000年の臨床分離株に対する結果と比較すると、*E. coli* および *P. mirabilis* を除くほとんどの菌種において本薬および対照ニューキノロン系抗菌薬の MIC<sub>90</sub> に顕著な変動は認められず、本薬の抗菌力が保持されていることを確認した。一方、*E. coli* および *P. mirabilis* に対する本薬の MIC<sub>90</sub> は上昇しているものの、2002年～2005年に分離された株に対してもそれぞれ1および0.5 μg/mLであり、依然として強い抗菌力を有することを確認した。また、本薬は、抗菌力に及ぼす諸因子の影響を受けにくいことから、生体内においても安定した抗菌作用が期待される。さらに、シタフロキサシンは、レボフロキサシンと同様に良好な細胞内移行性を示し、細胞内寄生菌に対する有効性が期待される。本薬の作用は殺菌的であり、このことは *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* を用いたヒト血清中濃度シミュレーションモデルおよび形態学的観察において確認した。また、本薬は試験管内 PAE を示すことを *S. aureus*、*E. coli* および *P. aeruginosa* で確認した。

*In vivo* では、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に対し、シタフロキサシンは *in vitro* 抗菌力を反映する感染防御効果を示し、*P. aeruginosa* によるラット複雑性尿路感染症モデルに対しては、レボフロキサシンおよびシプロフロキサシンより有意に高い治療効果を示した。さらに、マウス腓腹筋感染モデルおよび *S. pneumoniae* によるマウス肺炎モデルを用いた薬力学試験の成績から、シタフロキサシンの臨床における有効性が示唆された。また、本薬は *in vivo* においても PAE を示すことを確認した。

以上の抗菌作用は標的酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV 阻害によって発揮されると考えられる。本薬の両酵素に対する阻害活性を、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli* および *P. aeruginosa* 由来酵素を用いて検討した結果、その阻害活性は対照ニューキノロン系抗菌薬より高かった。また、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、対照ニューキノロン

系抗菌薬と比較して同程度もしくは低かった。2種の標的酵素に対する阻害濃度が低く、比較的近似していることが耐性菌出現頻度の低さに寄与していると考えられる。

安全性薬理試験において確認されたシタフロキサシンの最も顕著な作用は、イヌにおいて認められたヒスタミン遊離作用ならびにそれにも基づく循環作用（血圧低下）および一般症状変化であった。しかし、本作用はサルにおいては認められず、動物種差の大きな作用と考えられ、ヒトにおいて問題となる作用ではないと判断された。その他、痙攣誘発作用はシプロフロキサシンよりも弱く、非ステロイド系抗炎症薬の併用により増強されないこと、網膜に対して影響を及ぼさないことが示された。また、臨床において比較的高頻度で認められる下痢および軟便は、本薬が好気性菌群のみならず偏性嫌気性菌群に対しても強い抗菌力を有し、通常腸内細菌叢を乱すことに起因するものと推察された。さらに、心電図QT延長リスクはスパルフロキサシン、モキシフロキサシン、グレパフロキサシンあるいはガチフロキサシンと比較して小さいことが示唆された。以上、下痢または軟便などの消化器症状に留意する必要があるものの、シタフロキサシンが臨床的に問題となる副作用を引き起こす可能性は小さいと判断された。

以上の薬理学的評価より、シタフロキサシンは既存キノロン薬より強い*in vitro*抗菌力および標的酵素阻害活性を示すこと、その作用が殺菌的であること、および*in vivo*においてその*in vitro*抗菌力を反映する感染防御・治療効果を示すことを明らかにした。また、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能あるいは網膜に対して問題となる作用を示さないことが明らかとなり、本薬は臨床において有用な抗菌薬となりうると考えられた。

## 7. 参考文献

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-sixth edition. M7-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard—sixth edition. M11-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth informational supplement. M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 4) 猿渡克比孔、伊藤直美、長沢正夫、中里博子、古賀宏延、渡辺講一他. *Legionella* に対する新しい薬剤感受性用培地 (B-SYE 寒天培地) について. CHEMOTHERAPY 1984; 32: 718-23.
- 5) Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, Miyazaki Y, Maesaki S, Tomono K, et al. In vitro activity of Telithromycin (HMR3647), a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1381-2.
- 6) クラミジア MIC 測定法—日本化学療法学会標準法— (1991年改訂版) . CHEMOTHERAPY 1992; 40: 303-7.