

2.2.2 ステップ6（第Ⅰ相試験＜50 mg、1日2回＞）

.....添付資料番号 5.3.3.1-2

シタフロキサシンを1回50 mg 1日2回7日間食後反復投与（計13回）した。

2.2.2.1 血清中濃度および尿中排泄率

血清中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。

投与開始日および投与開始後6日（7日目）の C_{max} （Mean $\pm$ SD、以下同様）は $0.38 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$ および $0.50 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-12h} は $2.20 \pm 0.29 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および $2.71 \pm 0.35 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。反復投与により血清中濃度の上昇がみられたが、 C_{12h} は投与開始後1日（2日目）以降はほぼ一定の推移を示した。

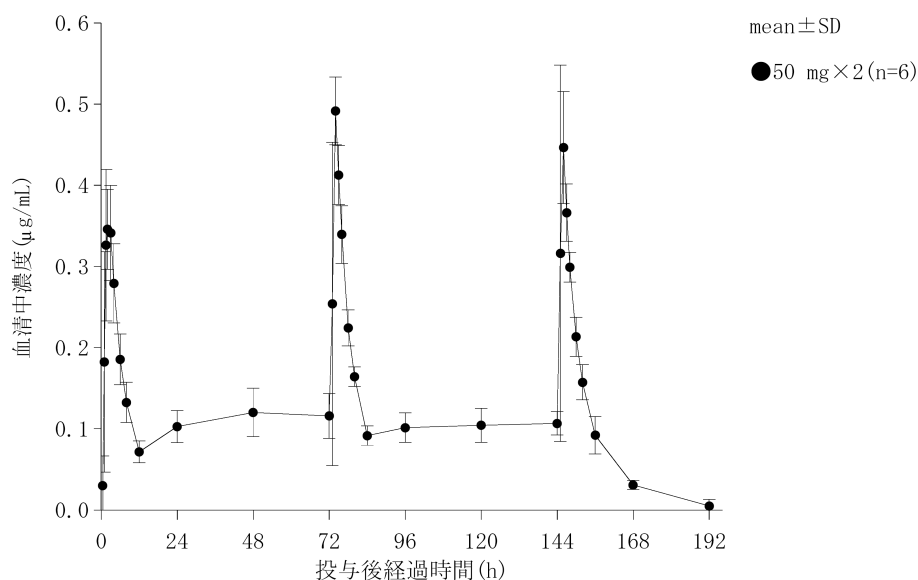
最終投与後48時間までの累積尿中排泄率は総投与量の $77.0 \pm 7.5\%$ であった。

図 2.7.2.2-7 反復投与時の血清中濃度推移：第Ⅰ相試験＜50 mg、1日2回＞

表 2.7.2.2-4 反復投与時の薬物動態パラメータ（血清）：第Ⅰ相試験＜50 mg、1日2回＞

（ノンコンパートメント解析）

投与	被験者数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	C_{12h} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{0-inf} (h)	Vd_z/F (L)	CL_{ss}/F (L/h)
1日目 第1回	6	0.38 0.04	2.3 0.9	0.07 0.01	2.20 0.29	—	—	—	—
7日目	6	0.50 0.10	1.8 0.8	0.09 0.02	2.71 0.35	5.1 1.2	7.8 1.5	135.7 28.5	18.7 2.5

上段：Mean 下段：SD

2.2.2.2 腸内細菌叢の変動

腸内細菌叢の変動を図 2.7.2.2-8 に示す。

6 名全員で投与中に総菌数が減少した。嫌気性菌の *Bacteroides* spp. は、投与中に総菌数とほぼ一致した推移を示し、投与開始後 2 日（3 日目）には投与開始前の約 100 分の 1 にまで減少したが、投与開始後 4 日（5 日目）には投与開始前の約 10 分の 1 程度まで回復した。その他の嫌気性菌も減少したが、投与終了後 7 日には回復傾向が認められた。Yeast 以外の好気性菌は投与中に減少したが、投与終了後 7 日には回復傾向が認められた。*C. difficile* は分離されず、D-1 抗原も検出されなかった。

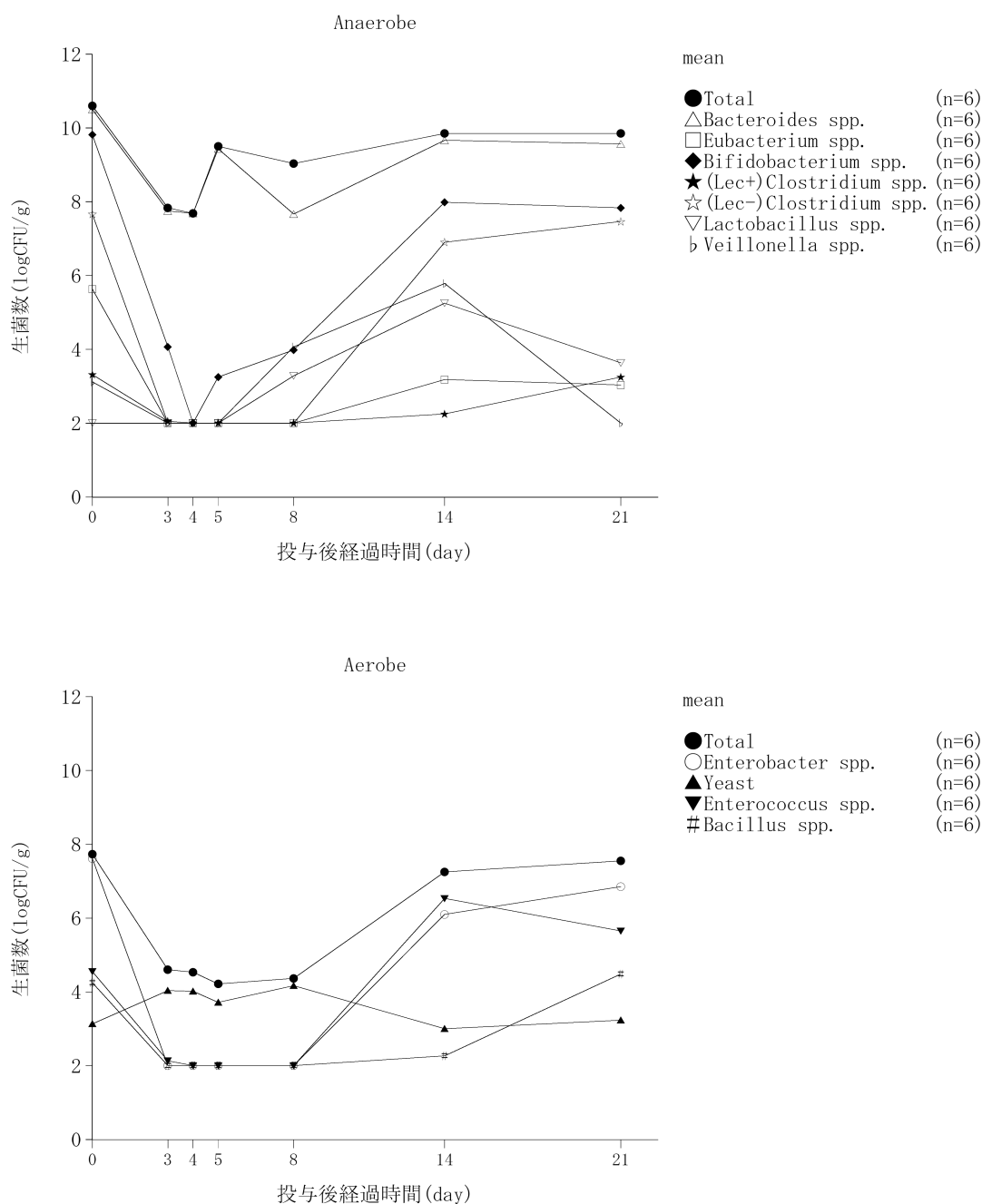


図 2.7.2.2-8 反復投与時の腸内細菌叢の変動：第Ⅰ相試験＜50 mg、1 日 2 回＞

2.2.3 ステップ7（第Ⅰ相試験＜100 mg、1日2回＞）

.....添付資料番号 5.3.3.1-3

シタフロキサシンを1回100 mg 1日2回7日間食後反復投与（計13回）した。

2.2.3.1 血清中濃度および尿中排泄率

血清中濃度推移を図 2.7.2.2-9 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。

投与開始日および投与開始後6日（7日目）の C_{max} （Mean $\pm$ SD、以下同様）は $0.84 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ および $1.09 \pm 0.29 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-12h} は $4.34 \pm 0.61 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および $5.90 \pm 0.84 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。反復投与により血清中濃度の上昇がみられたが、 C_{12h} は投与開始後1日（2日目）以降はほぼ一定の推移を示した。

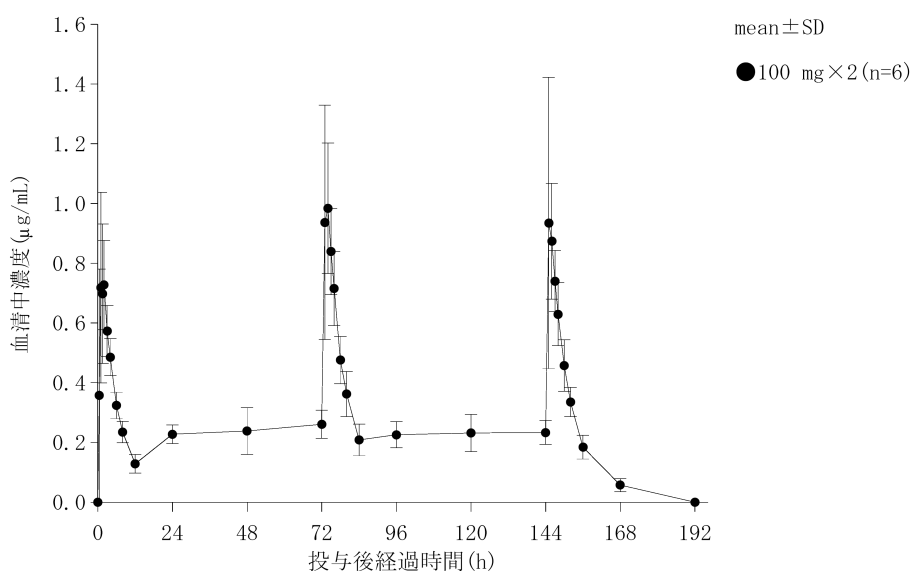
最終投与後48時間までの累積尿中排泄率は総投与量の $63.1 \pm 7.4\%$ であった。

図 2.7.2.2-9 反復投与時の血清中濃度推移：第Ⅰ相試験＜100 mg、1日2回＞

表 2.7.2.2-5 反復投与時の薬物動態パラメータ（血清）：第Ⅰ相試験＜100 mg、1日2回＞

（ノンコンパートメント解析）

投与	被験者数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	C_{12h} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{0-inf} (h)	Vd_z/F (L)	CL_{ss}/F (L/h)
1日目 第1回	6	0.84 0.16	1.6 0.8	0.13 0.03	4.34 0.61	—	—	—	—
7日目	6	1.09 0.29	1.5 0.8	0.18 0.04	5.90 0.84	4.6 0.7	7.1 1.3	115.2 29.9	17.3 2.5

上段：Mean 下段：SD

2.2.3.2 腸内細菌叢の変動

腸内細菌叢の変動を図 2.7.2.2-10 に示す。

6 名全員で投与中に総菌数が減少した。嫌気性菌は、投与開始後 2 日（3 日目）に検出限界付近まで減少したが、投与終了後 7 日までに回復傾向が認められた。Yeast 以外の好気性菌も投与 3 日目に検出限界付近まで減少したが、投与終了後 7 日までに回復傾向が認められた。*C. difficile* および D-1 抗原が 3 名から分離・検出された。分離・検出時期は、投与終了後 7 日（2 名）、投与終了後 14 日（3 名）および投与終了後 21 日（2 名）であり、腸内細菌叢の回復後であった。

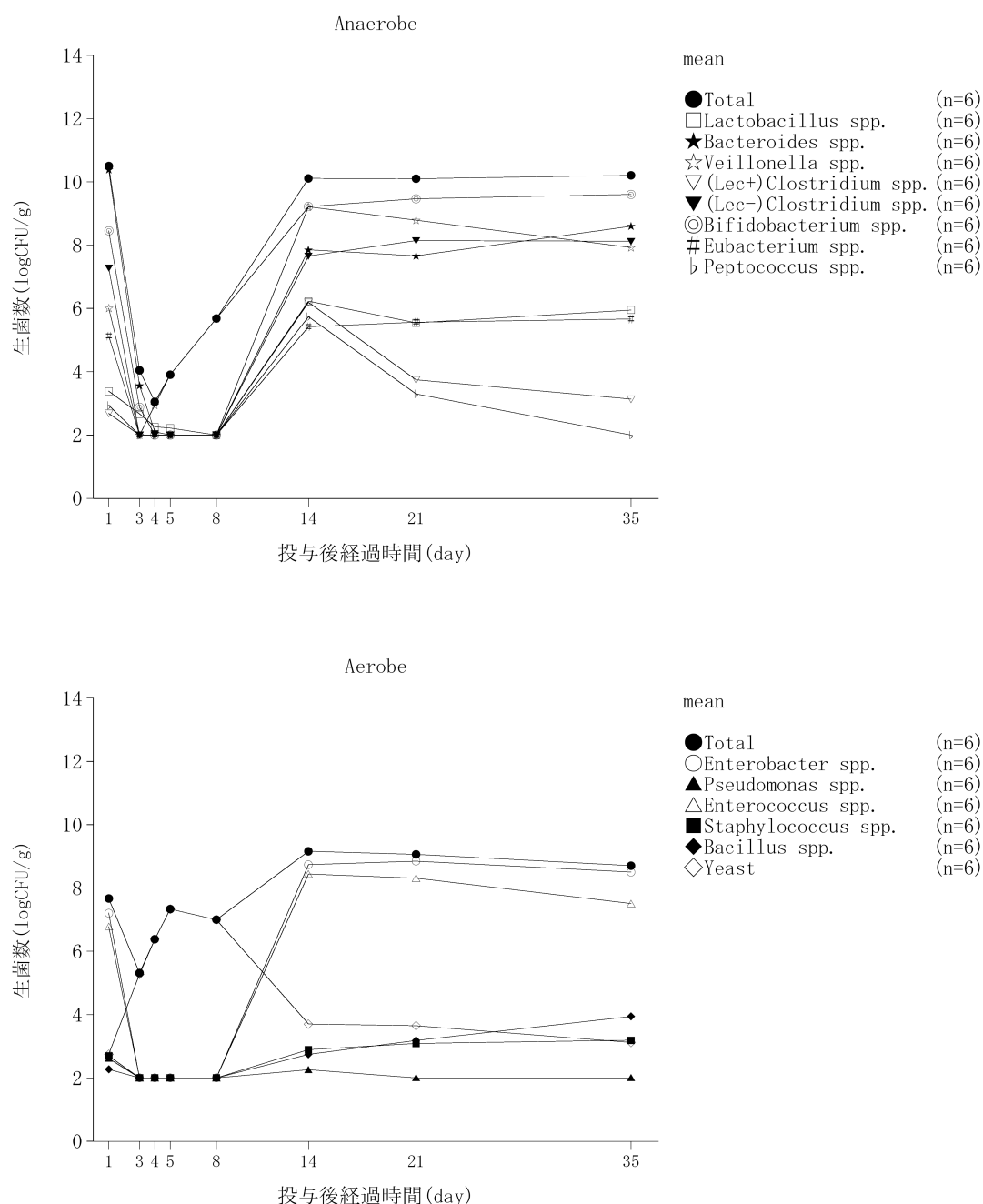


図 2.7.2.2-10 反復投与時の腸内細菌叢の変動：第 I 相試験＜100 mg、1 日 2 回＞

2.3 高齢者を対象とした薬物動態の検討

2.3.1 健康高齢者（高齢者・非高齢者 PK 試験）

.....添付資料番号 5.3.3.3-2

高齢者（67～80 歳）および非高齢者（25～35 歳）における 100 mg 単回投与時の血清中濃度推移を図 2.7.2.2-11 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。

高齢者では非高齢者と比較して $C_{\max}$ の低下、 $t_{\max}$ の遅延、 AUC_{0-24h} の上昇、 $t_{1/2}$ の延長、 CL_r の低下が認められた。投与後 48 時間までの累積尿中排泄率には両者に大きな差は認められなかった。 CL_r は高齢者では非高齢者と比べ有意に低下した（ t 検定、 $P = 0.008$ ）。

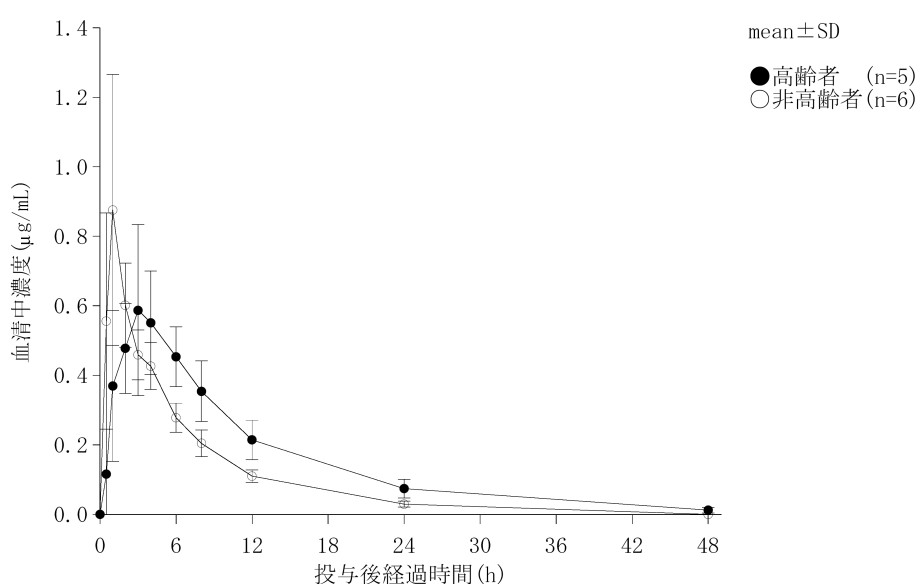


図 2.7.2.2-11 高齢者および非高齢者における血清中濃度推移：高齢者・非高齢者 PK 試験

表 2.7.2.2-6 高齢者および非高齢者における薬物動態パラメータ：高齢者・非高齢者 PK 試験

(ノンコンパートメント解析)

群	被験者数	$C_{\max}$ (μg/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg·h/mL)	$t_{1/2}^a$ (h)	48 時間までの 累積尿中排泄量 (mg)	CL_r (mL/min)
高齢者 (67～80 歳)	5	0.61 0.23	3.8 1.5	6.35 1.51	6.0 1.2	43.4 ^{b)}	105.7 ^{b)}
非高齢者 (25～35 歳)	6	0.91 0.38	0.9 0.2	4.86 0.82	3.3 1.2	48.2 ^{b)}	156.9 ^{b)}

上段：Mean 下段：SD

a：1-コンパートメントモデル解析より算出 b：SD 算出せず

2.3.2 高齢患者（高齢者 PK 試験）

.....添付資料番号 5.3.3.3-1

慢性呼吸器疾患で入院中の高齢患者（69～95 歳）で、抗菌薬による治療を必要としていない者を対象にシタフロキサシン 50 mg または 100 mg を単回投与した。 $C_{\max}$ の平均は $0.55 \mu\text{g/mL}$ および $1.08 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の平均は $4.16 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ および $10.22 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

2.4 腎機能障害者を対象とした検討（腎機能障害者 PK 試験）

.....添付資料番号 5.3.3.2-1

腎機能障害被験者（軽度障害群： $60 \text{ mL/min} \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 90 \text{ mL/min}$ 、中等度障害群： $30 \text{ mL/min} \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 60 \text{ mL/min}$ 、重度障害群： $10 \text{ mL/min} \leq \text{CL}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL/min}$ ）にシタフロキサシン 50 mg を空腹時単回投与時の血清中濃度推移を図 2.7.2.2-12 に、累積尿中排泄率を図 2.7.2.2-13 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7～表 2.7.2.2-9 に示す。

腎機能の低下に伴い、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（ CL_{cr} ）の程度に関わらずほぼ一定であった。 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ および $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は腎機能の低下とともに上昇し、 $\text{MRT}_{0-\text{inf}}$ は延長した。また、 $t_{1/2}$ は腎機能の低下とともに延長し、 CL_t/F は低下した。24 時間および 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。

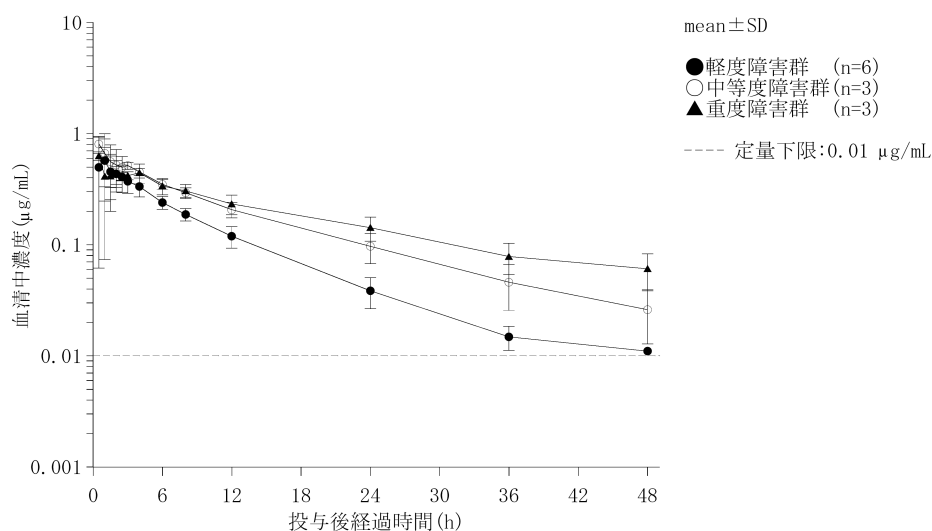


図 2.7.2.2-12 腎機能障害被験者における血清中濃度推移：腎機能障害者 PK 試験

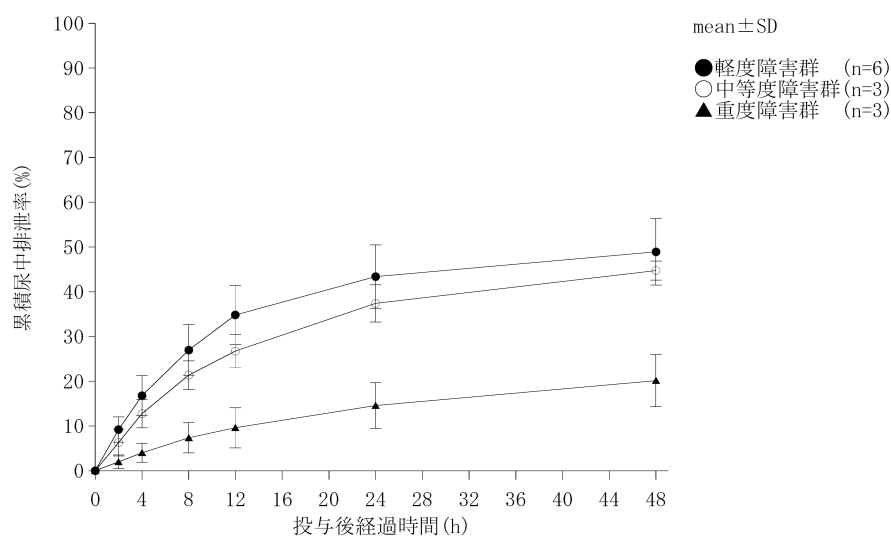


図 2.7.2.2-13 腎機能障害被験者における累積尿中排泄率：腎機能障害者 PK 試験

表 2.7.2.2-7 腎機能障害被験者における薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析、血清）：腎機能障害者 PK 試験

群	被験者数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	MRT_{0-inf} (h)
軽度障害群	6	0.63	1.7	7.5	4.18	4.66	9.8
		0.35	1.1	1.3	0.91	0.95	2.2
中等度障害群	3	0.75	1.5	11.5	6.29	8.04	15.0
		0.22	1.3	2.2	1.21	1.92	2.6
重度障害群	3	0.60	1.8	16.3	6.33	9.95	23.3
		0.06	1.9	2.1	0.67	1.92	4.4

上段：Mean 下段：SD

表 2.7.2.2-8 腎機能障害被験者における薬物動態パラメータ（2-コンパートメントモデル解析、血清）：腎機能障害者 PK 試験

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

上段：Mean 下段：SD

表 2.7.2.2-9 腎機能障害被験者における薬物動態パラメータ（尿）：

腎機能障害者 PK 試験

群	被験者数	累積尿中排泄率（%）	
		0-24 時間	0-48 時間
軽度障害群	6	43.4	48.9
		7.1	7.4
中等度障害群	3	37.4	44.7
		4.2	2.2
重度障害群	3	14.5	20.1
		5.1	5.8

上段：Mean 下段：SD

2.5 腎排泄挙動に関する検討（健康成人腎排泄挙動試験）

.....添付資料番号 5.3.3.1-6

健康成人男性にシタフロキサシン 100 mg を空腹時単回投与した時の血清中濃度および尿中濃度を測定し、糸球体ろ過、尿細管における分泌・再吸収を解析することにより、シタフロキサシンの腎排泄挙動を推定した。AUC_{0-inf}（Mean ± SD、以下同様）は $6.22 \pm 1.74 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、CL_r/F は $17.7 \pm 7.3 \text{ L/h}$ 、MRT_{0-inf} は 6.9 ± 1.0 時間であった。分泌に関する尿細管最大分泌速度は $1.27 \pm 0.82 \mu\text{g/min}$ 、ミカエリスメンテン定数は $3.90 \pm 2.58 \mu\text{M}$ 、糸球体ろ過速度に対する腎クリアランスの比（蛋白結合率によりフリー体換算）は 3.72 ± 0.71 であった。シタフロキサシン 100 mg 投与時の腎排泄は糸球体ろ過に比べて尿細管からの分泌の方が大きかった。

2.6 マスバランスの検討（英国マスバランス試験）

.....添付資料番号 5.3.3.1-7

¹⁴C 標識シタフロキサシン 100 mg を健康白人男性に投与し、血清、尿および糞中の放射能濃度を測定して薬物動態（マスバランス）を検討した。

血液中放射能濃度は投与後 4 時間まで測定可能であったが、測定可能であった時点では血液中放射能濃度は血清中放射能濃度とほぼ同程度であった。投与後 72 時間までに放射能の 80.3% が尿中に、22.5% が糞中に排泄され、投与した放射能の 102.8% が体外へ排泄された。

2.7 組織・体液中移行

2.7.1 中耳粘膜、上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、口蓋扁桃（耳鼻咽喉科・歯科口腔外科組織移行性試験）

.....添付資料番号 5.3.3.2-2

シタフロキサシン 100 mg 単回投与時の組織中濃度（Mean ± SD、以下同様）は、中耳粘膜が投与後 2.7～3.1 時間で $0.82 \pm 0.73 \mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜が投与後 2.0～3.0 時間で $0.56 \pm 0.31 \mu\text{g/g}$ 、篩骨洞粘膜が投与後 2.3～4.0 時間で $0.96 \pm 0.61 \mu\text{g/g}$ であった。組織中濃度の対血清中濃度比は、中耳粘膜が 1.4 ± 0.7 、上顎洞粘膜が 1.1 ± 0.8 、篩骨

洞粘膜が 1.6 ± 0.5 であった。

シタフロキサシン 50 mg 単回投与時の口蓋扁桃組織中濃度は投与後 2.0～3.8 時間で $0.63 \pm 0.20 \mu\text{g/g}$ であった。組織中濃度の対血清中濃度比は 1.8 ± 0.4 であった。

2.7.2 歯肉・拔牙創貯留液（耳鼻咽喉科・歯科口腔外科組織移行性試験）

.....添付資料番号 5.3.3.2-2

シタフロキサシン 50 mg 単回投与時の組織中濃度（Mean $\pm$ SD、以下同様）は、投与後 2.6～3.7 時間で歯肉組織が $0.57 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ 、拔牙創貯留液が $0.32 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ であった。組織中濃度の対血清中濃度比は歯肉組織が 1.3 ± 0.4 、拔牙創貯留液が 0.8 ± 0.5 であった。

2.7.3 髄液（髄液中移行性試験）

.....添付資料番号 5.3.3.2-3

シタフロキサシン 50 mg あるいは 100 mg を単回投与時の髄液中濃度はいずれも定量限界未満であった。シタフロキサシン 50 mg $\times$ 2/日 6 日間反復投与時の髄液中濃度は最終投与後 1.9～4.5 時間で $0.04 \sim 0.14 \mu\text{g/mL}$ であり、対血清中濃度比は $0.10 \sim 0.21$ であった。

2.8 代謝物の検討

2.8.1 代謝物の構造解析

.....添付資料番号 5.3.2.2-1

¹⁴C 標識したシタフロキサシン 100 mg を健康白人男性に投与した時の血液、血清、尿および糞試料を用い、ヒトにおける代謝物の構造解析を行った。ヒトにおけるシタフロキサシンの推定代謝経路を図 2.7.2.2-14 に示す。

¹⁴C 標識したシタフロキサシン投与後 3 時間のヒト血清中には未変化体のみが検出された。投与後 0～24 時間の尿試料に未変化体以外に M-7 が検出された。さらに、M-1、M-5、M-6、M-9、M-10、M-11 の存在が推定された。投与後 0～24 時間および 24～48 時間の糞試料中に未変化体、M-2、M-3、M-7 が検出された。

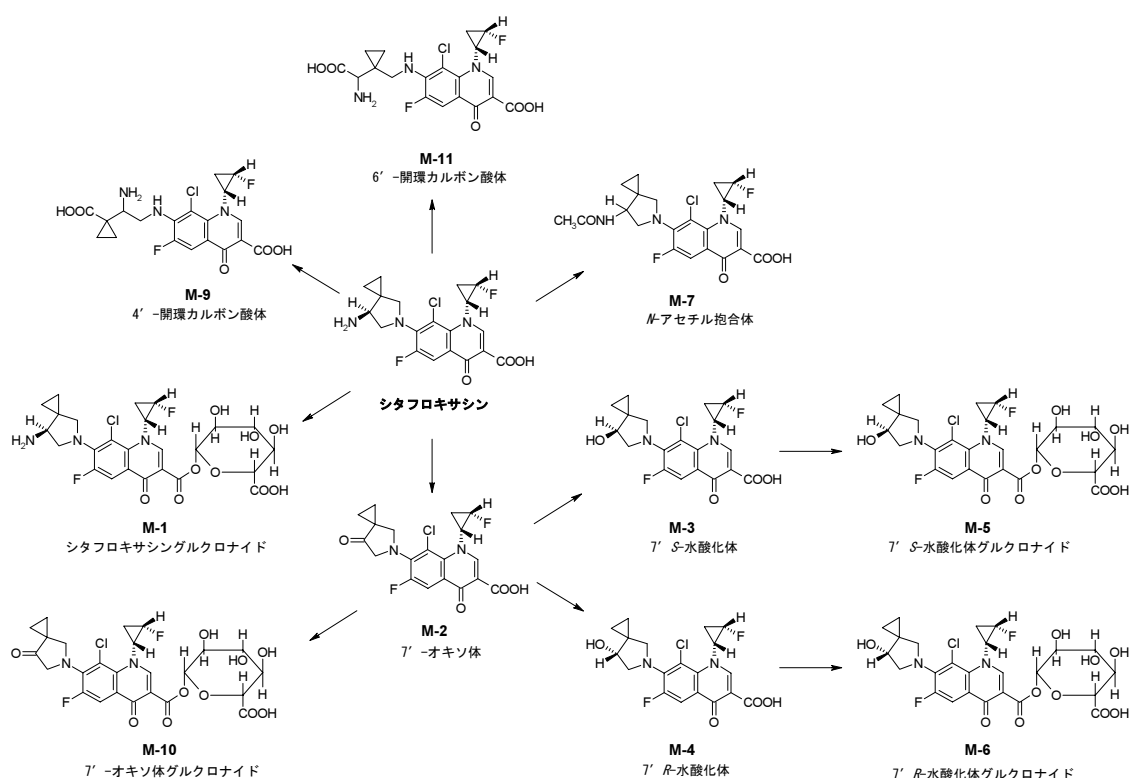


図 2.7.2.2-14 ヒトにおけるシタフロキサシンの推定代謝経路

エステル型グルクロナイドである M-1、M-5 および M-6 は標準物質の合成が困難であったため、代謝物濃度測定時には生体試料をアンモニア水と反応させることにより、それぞれ相当するアミド体に変換後測定した。

2.8.2 マスバランス試験の試料を用いた検討（英国マスバランス試験）

.....添付資料番号 5.3.3.1-7

^{14}C 標識シタフロキサシン 100 mg を健康白人男性に空腹時単回投与した時の血清中の総放射能は、99%以上が未変化体由来であり、M-1、M-2 および M-3 は極微量であった。尿中への総放射能の排泄率は 80.3%であり、未変化体の排泄率（77.0%）とほぼ同じであった。M-1 の尿中排泄率は 1.9%であり、他の代謝物（M-3、M-5 および M-7）は微量検出されたのみであった。

2.8.3 血清中・尿中代謝物の検討（薬物動態に及ぼす影響（Al・Mg 併用）＜新製剤＞）

.....添付資料番号 5.3.3.4-1

シタフロキサシン 100 mg を健康成人男性に空腹時単回投与（単独投与）した時の血清中代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

血清中代謝物濃度を検討した結果、M-1、M-2 および M-5 が測定可能であったが、いずれの代謝物も未変化体と比較して低値であった。また、尿中では M-1、M-2、M-3、M-5、M-7 が確認され、M-1 および M-2 の投与後 48 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率は、それぞれ 2.24%および 0.04%（モル換算）であった。