

.....添付資料番号 5.3.4.1-4

そこで、白人および東洋人を対象として、シタフロキサシン 200 mg × 1/日を6日間経口投与した際の光毒性誘発能の評価ならびに血漿中濃度と光毒性との関連性の検討を目的として本試験を実施した。

表 2.7.6.27-1 に治験方法の概略を示す。

表 2.7.6.27-1 治験方法の概略：英国第Ⅰ相試験＜光毒性 200 mg＞（1/3）

184

表 2.7.6.27-1 試験方法の概略：英国第Ⅰ相試験＜光毒性 200 mg＞（2/3）

対象（つづき）	(2) 尿中薬物反応が陽性の者 (3) スクリーニング前 4 ヶ月以内に試験参加歴がある者 (4) 以前にシタフロキサシンの試験参加歴がある者 (5) 3 ヶ月以内に献血した者またはスクリーニング前 12 ヶ月以内に 1100 mL を超える献血をした者 (6) 複数の薬剤アレルギーの既往のある者、またはキノロン系抗菌薬や賦形剤に対してアレルギーのある者 (7) 1 週間のアルコール摂取量が男性は 28 unit、女性は 21 unit を超える者、またはアルコール依存症または薬物中毒の既往歴のある者 (8) 1 日に 5 本以上のタバコを喫煙する者 (9) 肝炎、B 型肝炎または C 型肝炎のキャリア、HIV 抗体陽性、または HIV にかかるハイリスク集団に属するものと認められる者 (10) 神経系、消化器、腎、肝、循環器系、精神疾患、肺、代謝、内分泌、血液系、皮膚疾患またはその他の重大な疾患の既往歴のある者 (11) 試験薬投与開始前 14 日以内に全身性および局所用の医療用医薬品の処方を受けた者 (12) 試験薬投与開始前 7 日以内に全身性および局所用の一般用医薬品（パラセタモールは除く）を使用した者 (13) 試験薬投与開始前 4 週間以内に臨床的に重大な疾患に罹患した者 (14) 1 日に 5 本以上のカフェイン飲料を飲む者 (15) 妊娠中または授乳中の者 (16) 試験薬投与開始前 30 日以内に代謝経路に影響があることが知られている薬剤を使用した者 (17) 臨床的に重大なアレルギー疾患を有する者（発症していない花粉症患者は除く） (18) 複数の入れ墨により、皮膚反応が明瞭にならないまたは皮膚テストに必要な皮膚表面が得られない者 (19) 5 分間安静後の臥位血圧が、145/90 mmHg より高いまたは 90/45 mmHg より低い者 (20) 5 分間安静後の臥位脈拍数が、40～90 拍／分の範囲外の者 (21) ALT (GPT) が 60 U/L、AST (GOT) が 63 U/L、γ-GTP が 96 U/L を超える者 (22) 専門医、試験責任医師が試験参加を不適当と判断した者																																				
被験者数	1. 計画時：26～36 名（10～14 名の白人、16～22 名の東洋人） 2. 解析時：登録被験者数 39 名																																				
試験デザイン	プラセボおよび陽性対照ランダム化評価者盲検平行群間比較試験																																				
用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">グループ</th><th rowspan="2">人種</th><th colspan="3">投与スケジュール</th></tr> <tr> <th>15:00</th><th>3:00</th><th>9:00</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td><td>東洋人</td><td>STFX 200 mg (4 × 50 mg 錠)</td><td>プラセボ (4 錠)</td><td>プラセボ (2 錠)</td></tr> <tr> <td>B</td><td>東洋人</td><td>OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠 + プラセボ 2 錠)</td><td>OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠 + プラセボ 2 錠)</td><td>OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠)</td></tr> <tr> <td>C</td><td>東洋人</td><td>プラセボ (4 錠)</td><td>プラセボ (4 錠)</td><td>プラセボ (2 錠)</td></tr> <tr> <td>D</td><td>白人</td><td>OFLX 200 mg (4 × 100 mg 錠)</td><td>OFLX 200 mg (4 × 100 mg 錠)</td><td>プラセボ (2 錠)</td></tr> <tr> <td>E</td><td>白人</td><td>プラセボ (4 錠)</td><td>プラセボ (4 錠)</td><td>プラセボ (2 錠)</td></tr> </tbody> </table> すべて経口投与				グループ	人種	投与スケジュール			15:00	3:00	9:00	A	東洋人	STFX 200 mg (4 × 50 mg 錠)	プラセボ (4 錠)	プラセボ (2 錠)	B	東洋人	OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠 + プラセボ 2 錠)	OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠 + プラセボ 2 錠)	OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠)	C	東洋人	プラセボ (4 錠)	プラセボ (4 錠)	プラセボ (2 錠)	D	白人	OFLX 200 mg (4 × 100 mg 錠)	OFLX 200 mg (4 × 100 mg 錠)	プラセボ (2 錠)	E	白人	プラセボ (4 錠)	プラセボ (4 錠)	プラセボ (2 錠)
グループ	人種	投与スケジュール																																			
		15:00	3:00	9:00																																	
A	東洋人	STFX 200 mg (4 × 50 mg 錠)	プラセボ (4 錠)	プラセボ (2 錠)																																	
B	東洋人	OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠 + プラセボ 2 錠)	OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠 + プラセボ 2 錠)	OFLX 200 mg (2 × 100 mg 錠)																																	
C	東洋人	プラセボ (4 錠)	プラセボ (4 錠)	プラセボ (2 錠)																																	
D	白人	OFLX 200 mg (4 × 100 mg 錠)	OFLX 200 mg (4 × 100 mg 錠)	プラセボ (2 錠)																																	
E	白人	プラセボ (4 錠)	プラセボ (4 錠)	プラセボ (2 錠)																																	
投与期間	6 日間																																				
評価項目	1. 光毒性 - 最小発赤線量：発赤（紅斑）が認められた最小照射量 - 光毒性指数（PI）：投与前の最小発赤線量の中央値／投与後の最小発赤線量の中央値 - 照射光反応度 - 健康成人に UVA、UVB および可視光を含む 7 波長の光（295～430 nm の範囲）を照射し、発赤を誘発する最小の照射量を求めた。試験薬の投与前後の最小発赤線量から光毒性指数を算出し、薬剤間で比較した。 2. 安全性 - 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 3. 薬物動態 - 血漿中濃度																																				

表 2.7.6.27-1 治験方法の概略：英国第Ⅰ相試験＜光毒性 200 mg＞（3/3）

評価 スケジュール	項目	Screen -ing	Day 1 pre -dose	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 21 post -trial
	問診	●	●	/	/	/	/	/	/	●	●
	バイタルサイン／体温	●	●	/	● ^{a)}	● ^{a)}	● ^{a)}	● ^{a)}	● ^{a)}	●	●
	体重	●	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	心電図	●	●	/	/	/	/	/	/	●	●
	臨床検査	●	●	/	/	/	/	/	/	●	●
	妊娠テスト	●	●	/	/	/	/	/	/	/	●
	DOA screen	●	●	/	/	/	/	/	/	/	/
	アルコールテスト	●	●	/	/	/	/	/	/	/	/
	ポルフィリン、他	●	/	/	/	/	/	/	●	/	/
	薬物動態	●	● ^{a)}	● ^{b)}	● ^{b)}	● ^{b)}	● ^{b)}	● ^{b)}	● ^{a,c)}	/	/
	光過敏性テスト	●	/	/	/	/	/	●	●	●	●
	有害事象	/	← 毎日調査 →								

a : 15:00 の投与前 b : 15:00 の 1.5 時間 c : 投与前（15:00 投与）1、1.5、2、8、12 時間

統計解析手法 薬物動態について、要約統計量を算出した。最小発赤線量に Mann Whitney 検定を用いた。

27.2 被験者の内訳

登録被験者数は 39 名であり、36 名が完了した。内訳は、東洋人のグループでは、シタフロキサシン 200 mg × 1 / 日群が 10 名、オフロキサシン 200 mg × 3 / 日群が 8 名、プラセボ群が 6 名であった。白人のグループでは、オフロキサシン 400 mg × 2 / 日群が 9 名、プラセボ群が 6 名であった。

27.3 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.27-2 に示す。

東洋人のグループの各群において体重、身長、BMI に違いは認められなかった。また、白人のグループの各群においても同様に違いは認められなかった。しかし、白人の方が、東洋人よりも体重が重く、身長が高い傾向が認められた。

表 2.7.6.27-2 被験者背景：英国第Ⅰ相試験＜光毒性 200 mg＞

人種		東洋人			白人	
薬剤		STFX 200 mg × 1 / 日	OLFX 200 mg × 3 / 日	プラセボ	OLFX 400 mg × 2 / 日	プラセボ
		n = 10	n = 8	n = 6	n = 9	n = 6
性別	男	4	3	1	4	2
	女	6	5	5	5	4
年齢 (歳)	Mean	27	31	30	31	30
	SD	4.7	7.3	6.7	8.5	8.1
体重 (kg)	Mean	58.0	55.1	55.4	71.3	72.3
	SD	8.5	8.1	6.6	13.5	9.4
身長 (m)	Mean	1.64	1.63	1.63	1.70	1.65
	SD	0.09	0.10	0.08	0.13	0.06
BMI	Mean	21.6	20.7	20.8	24.7	26.7
	SD	2.2	1.5	1.8	2.8	2.6

27.4 光毒性評価の結果

投与群ごとの光毒性指数の要約を表 2.7.6.27-3 に示す。

東洋人における光毒性指数（中央値）は、 335 ± 30 nm では、シタフロキサシン 200 mg $\times$ 1/日群が 1.70、オフロキサシン 200 mg $\times$ 3/日群が 1.70、プラセボ群が 1.00 であり、プラセボ群に比べて軽度上昇が認められた。 365 ± 30 nm では、シタフロキサシン 200 mg $\times$ 1/日群が 2.60、オフロキサシン 200 mg $\times$ 3/日群が 2.95、プラセボ群が 1.20 であり、プラセボ群に比べて軽度上昇が認められた。 400 ± 30 nm では、すべての投与群で 1.00 であった。

白人における光毒性指数（中央値）は、 335 ± 30 nm では、オフロキサシン 400 mg $\times$ 2/日群が 2.90、プラセボ群が 1.10 であり、プラセボ群に比べて軽度上昇が認められた。 365 ± 30 nm の波長では、オフロキサシン 400 mg $\times$ 2/日群が 4.25、プラセボ群が 1.15 であり、プラセボ群に比べて中等度上昇が認められた。 400 ± 30 nm では、オフロキサシン 400 mg $\times$ 2/日群が 1.20、プラセボ群が 1.00 であり、差は認められなかった。

表 2.7.6.27-3 光毒性指数の要約：英国第 I 相試験＜光毒性 200 mg＞

投与群		波長 (nm)		
		335 ± 30	365 ± 30	400 ± 30
STFX 200 mg $\times$ 1 (東洋人、n = 9)	Mean $\pm$ SD	1.67 ± 0.61	3.24 ± 1.85	1.53 ± 0.75
	Median	1.70	2.60	1.00
OFLX 200 mg $\times$ 3 (東洋人、n = 8)	Mean $\pm$ SD	1.61 ± 0.34	3.11 ± 1.24	1.09 ± 0.42
	Median	1.70	2.95	1.00
プラセボ (東洋人、n = 6)	Mean $\pm$ SD	1.00 ± 0.18	1.13 ± 0.10	1.08 ± 0.20
	Median	1.00	1.20	1.00
OFLX 400 mg $\times$ 2 (白人、n = 8)	Mean $\pm$ SD	2.88 ± 1.43	4.59 ± 2.87	1.16 ± 0.17
	Median	2.90	4.25	1.20
プラセボ (白人、n = 6)	Mean $\pm$ SD	1.27 ± 0.47	1.37 ± 0.65	1.07 ± 0.16
	Median	1.10	1.15	1.00

光毒性指数：<1.4 (absent)、1.4-3.0 (mild)、>3.0-6.0 (moderate)、>6.0 (severe)

27.5 薬物動態の結果

シタフロキサシン 200 mg $\times$ 1/日群は、投与開始後 2 日に定常状態に達した。最終投与時の AUC_{0-12h} は 6.84 ± 1.48 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $C_{\max}$ は 1.17 ± 0.37 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{\max}$ （中央値）は 2.0 時間であった。また、光毒性指数と $C_{\max}$ に関連性は認められなかった。

27.6 安全性の結果

27.6.1 死亡

本治験では死亡は認められなかった。

27.6.2 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

27.6.3 重要な有害事象

シタフロキサシン 200 mg × 1/日群で 1 名に中等度のかゆみを伴う発疹（顔面）が 1 件認められた。因果関係はありと判断され治験薬投与を中止した。なお本事象は、光線過敏症に伴う事象ではないと判断された。

27.6.3 有害事象

シタフロキサシン 200 mg × 1/日群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 10 名中 2 名に 4 件認められた。内訳は下痢、夜間頻尿、皮膚炎および発疹が各 1 名であった。

オフロキサシン 200 mg × 3/日群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 8 名中 1 名に 1 件認められ、浮動性めまいであった。

プラセボ群（東洋人）では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 6 名中 1 名に 2 件認められた。内訳は浮動性めまいおよび無力症であった。

オフロキサシン 400 mg × 2/日群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 9 名中 4 名に 4 件認められた。内訳は頻尿が 2 名、発疹および羞明が各 1 名であった。

プラセボ群（白人）では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6 名中 3 名に 5 件認められた。内訳は頻尿が 2 件、皮膚乾燥、筋硬直および四肢痛が各 1 名であった。

27.6.4 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査および尿検査について、治験薬投与および投与量に関連した平均値の変動は認められなかった。

27.6.5 バイタルサインの評価

脈拍数、血圧などバイタルサインに問題となる所見は認められなかった。

27.6.6 心電図の評価

心電図に問題となる所見は認められなかった。

27.7 結論

シタフロキサシン 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した東洋人において、軽度の光毒性誘発能が認められたが、オフロキサシンと同程度であった。また、光毒性誘発能

と血漿中シタフロキサシン濃度には明確な関連性は認められなかった。

本治験においては、重篤な有害事象は認められず、ほとんどの有害事象が軽度から中等度であった。

.....添付資料番号 5.3.4.1-5

以上のことから、1回400 mg、600 mg、800 mg 1日2回4日間反復静脈内投与時の薬物動態および安全性の検討を行った。

表 2.7.6.28-1 に治験方法の概略を示す。

治験の目的	健康成人を対象として DU-6859a を 400 mg、600 mg および 800 mg 1 日 2 回 4 日間反復静脈内投与時の薬物動態パラメータの線形性を確認する。また、光毒性、QT 間隔延長、肝毒性および糖代謝に対する影響についても検討する。
治験責任医師名 治験実施医療機関	██████████ ██████████
治験期間	20██年 █月 █日（最初の被験者の登録日）～20██年 █月 █日（最後の被験者の最終観察日）
対象	1. 選択基準 (1) 年齢 18 歳以上 55 歳以下の白人で BMI が 19 以上 29 以下の者 (2) 妊娠の可能性のある女性は、登録前の妊娠検査が陰性で、スクリーニング時より最終観察時（最終投与後約 10 日）まで避妊し、投与終了後検査時の妊娠検査を受ける者 (3) 既往歴、問診、心電図および臨床検査から健康であると確認できる者 (4) 文書同意が可能な者 2. 除外基準 (1) 投与開始前 14 日以内に全身性または局所性の医療用医薬品（H₂ ブロッカーを含む）および漢方薬を使用したもの。投与開始前 48 時間以内に日焼け止めを使用した者 (2) 投与開始前 7 日以内に制酸剤およびカルシウム、マグネシウム、アルミニウム製剤を含む全身性または局所性の一般用医薬品を使用した者（治験担当医師が治験に影響せず、被験者の安全性が確保されると判断した場合を除く） (3) 投与開始前 30 日以内に主要な臓器に影響を与えることが知られている薬剤（バルビツール酸、麻薬系、フェノチアジン系およびシメチジンなど）を使用した者 (4) 投与開始前 56 日以内に献血したものまたは初回投与 7 日以内に成分献血をした者 (5) 投与開始前 1 ヶ月以内に治験に参加した者 (6) 授乳中の女性 (7) 複数の薬剤に対するアレルギーの既往がある者。シタフロキサシンまたはシタフロキサシンと化学的に関連のある薬剤（ナリジクス酸や他のキノロン剤など）にアレルギーのある者 (8) 臨床的に重要なアレルギー性疾患の既往歴がある者（発症していない的花粉症患者を除く） (9) スクリーニング時の 5 分間安静後の仰臥位および座位の血圧が 150/90 mmHg より高い、または 100/50 mmHg 未満の者 (10) スクリーニング時の 5 分間安静後の仰臥位および座位の脈拍数が 40～100 拍／分の範囲外のもの

表 2.7.6.28-1 治験方法の概略：米国第Ⅰ相試験＜注射剤 400 mg-800 mg、1 日 2 回＞（2/2）

対象（つづき）	(11) 1 週間のアルコール消費量が男性では 28 unit より多い者、女性では 21 unit より多い者。過去 2 年間にアルコール依存症または薬物中毒の既往歴のある者（1 unit はビール 1 pint、ワイン 4 ounce、スピリッツ 1 ounce） (12) 喫煙量が 1 日に 15 本を超える者またはニコチン含有製品を使用している者 (13) 神経系、消化器系、腎、肝、心臓、精神疾患、肺、代謝、内分泌、血液、その他重大な疾患の合併または既往歴がある者 (14) スクリーニング前 4 週間に臨床的に重大な疾患にかかったもの (15) 血清肝炎、A 型肝炎、HBs 抗原、HCV 抗体キャリアまたは HIV に感染している者 (16) 治験責任医師が本治験参加に不適当と判断した者 (17) QT 間隔の延長または低カリウム血症の既往歴がある者 (18) 光過敏症または薬物性光毒性反応の既往歴があるもの	
被験者数	1. 計画時：28 名 2. 解析時：登録被験者数 28 名	
治験デザイン	漸増法を用いたオープン試験	
用法・用量	第Ⅰ期：シタフロキサシン 1 回 400 mg 1 日 2 回静脈内投与（2 時間持続投与） 第Ⅱ期：シタフロキサシン 1 回 600 mg 1 日 2 回静脈内投与（2 時間持続投与） 第Ⅲ期：シタフロキサシン 1 回 800 mg 1 日 2 回静脈内投与（2 時間持続投与）	
投与期間	1 期につき 4 日間反復投与と 3 日間の休薬	
評価項目	1. 薬物動態 薬物動態パラメータの線形性 2. 安全性 有害事象 ^{a)} 、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、糖代謝、光毒性	
評価スケジュール	薬物動態	採血：各期 1 回目投与前、投与開始後 2、2.5、3、4.5、7、9.5、12 時間 4、6 回目投与前 8 回目投与前、投与開始後 2、2.5、3、4.5、7、9.5、12 時間
	臨床検査	血液一般検査、血液生化学検査、尿検査：第Ⅰ期投与前日 各期 1 回目投与開始後 2 時間、8 回目投与後 2、36 時間、事後検査 肝機能：第Ⅱ、第Ⅲ期 1 回目投与後約 48 時間 バイタルサイン：第Ⅰ期投与前日 各期 1、8 回目投与開始後 2 時間、事後検査 心電図 12 誘導：第Ⅰ期投与前日（30 分間隔で 8 時点） 各期 1、8 回目投与開始後 1、1.5、2、2.5、3、4、7、12 時間、事後検査 ホルター：第Ⅰ期 1 回目投与開始前 24 時間～投与開始時 各期 1、7 回目投与時から 24 時間、事後検査 糖代謝：各期 1、8 回目投与開始時、投与開始後 0.5、1、2、3、5、12 時間 尿蛋白定量 蓄尿：各期 0～24、72～96、96～120 時間 体重：第Ⅰ期投与前日、事後検査
統計解析手法	1. 薬物動態 第Ⅰ期を対照として C_{max} 、 $C_{max\ ss}$ 、 $AUC_{24\ ss}$ について分散分析を行った。対数変換した C_{max} 、 $C_{max\ ss}$ 、 $AUC_{24\ ss}$ から得られた第Ⅰ期に対する第Ⅱ期および第Ⅲ期の比の最小 2 乗平均の 90%信頼区間を求め、80%～125%の範囲に収まったときに線形と判断した。 2. 安全性 集計のみ実施した。	

a：有害事象は MedDRA Ver 6.1 を用いて読替えを行った。

28.1.1 被験者数の設定根拠

被験者数設定にあたり統計学的な検討は行っていない。

28.1.2 用法・用量の設定根拠

これまでに 400 mg × 2/日までの静脈内投与における薬物動態パラメータの線形性は検討されているが、耐性菌による感染症治療にはさらに高い投与量が必要であると考えられる。さらに、多くの第Ⅰ相試験で安全性は確認されているものの、より高

用量の投与に際して、QT 間隔延長、肝毒性、糖代謝および光毒性に関する詳細な検討が必要であると考えた。

以上のことから、1 回 400 mg、600 mg、800 mg 1 日 2 回 4 日間反復静脈内投与により検討を行った。

28.2 被験者の内訳

本治験の登録被験者は 28 名であった。被験者 1 名が第 III 期の 4 日目に有害事象（側腹部痛）にて治験を中止した。その他の 27 名の被験者は治験を完了した。

28.3 解析対象

薬物動態解析対象集団は 28 名とした。ただし、第 III 期を完了しなかった被験者 1 名については、第 I 期および第 II 期のデータのみ採用した。

安全性解析対象集団は 28 名とした。

28.4 被験者背景

被験者の内訳は、男性 25 名、女性 3 名であった。被験者の年齢は 19～55 歳、身長は 164～193 cm、体重は 59.2～107.5 kg であった。

28.5 薬物動態の結果

シタフロキサシンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.28-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.28-2 に示した。

400 mg × 2/日投与の 4 回目、6 回目および 8 回目投与前の血漿中濃度はそれぞれ 0.92 ± 0.22 μg/mL、 1.00 ± 0.27 μg/mL および 0.94 ± 0.24 μg/mL であった。600 mg × 2/日投与ではそれぞれ 1.55 ± 0.31 μg/mL、 1.64 ± 0.36 μg/mL および 1.59 ± 0.33 μg/mL であり、800 mg × 2/日投与ではそれぞれ 2.32 ± 0.54 μg/mL、 2.45 ± 0.52 μg/mL および 2.39 ± 0.52 μg/mL であった。すべての投与量において 4 回目投与で定常状態に達した。

投与量の増加が 1 : 1.5 : 2 (400 mg : 600 mg : 800 mg) に対して、1 回目投与後の $C_{\max}$ は 1 : 1.5 : 2.1、8 回目投与後の $C_{\max ss}$ は 1 : 1.5 : 2.2、 $AUC_{24h ss}$ は 1 : 1.6 : 2.3 の割合で増加した。400 mg、600 mg および 800 mg 1 日 2 回投与において $C_{\max}$ 、 $C_{\max ss}$ および $AUC_{24h ss}$ は線形性を示した。また、CL の平均値は各投与量で同様の値を示した。

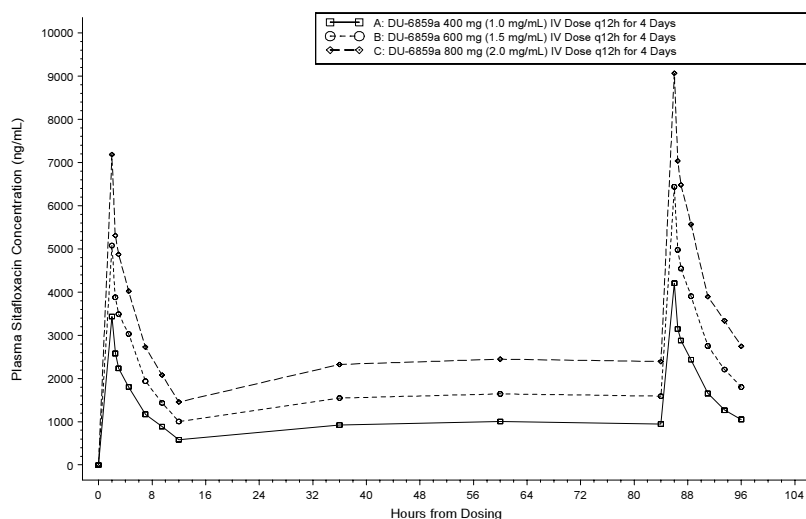


図 2.7.6.28-1 血漿中薬物濃度推移：米国第Ⅰ相試験＜注射剤 400 mg-800 mg、1 日 2 回＞

表 2.7.6.28-2 薬物動態パラメータ：米国第Ⅰ相試験＜注射剤 400 mg-800 mg、1 日 2 回＞

パラメータ	Mean ± SD			Mean ratio (%)	90%CI (%)
	400 mg × 2/日	600 mg × 2/日	800 mg × 2/日		
$C_{max}^{a)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	3.44 ± 0.68	5.08 ± 1.01	7.18 ± 1.29	98.6 ^{c)} 104.3 ^{d)}	94.4, 103.1 ^{c)} 99.8, 109.0 ^{d)}
$AUC_{0-t}^{a)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	17.23 ± 3.07	27.32 ± 5.12	38.09 ± 6.42	—	—
$C_{max}^{b)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	4.20 ± 0.88	6.44 ± 0.99	9.07 ± 1.61	103.0 ^{c)} 108.0 ^{d)}	99.7, 106.4 ^{c)} 104.5, 111.6 ^{d)}
$C_{min}^{b)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.94 ± 0.24	1.58 ± 0.34	2.39 ± 0.53	—	—
$AUC_{(0-t)ss}^{b)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	24.16 ± 4.50	39.12 ± 6.60	56.36 ± 9.59	—	—
$AUC_{24h}^{b)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	48.32 ± 9.01	78.24 ± 13.20	112.7 ± 19.18	108.4 ^{c)} 116.4 ^{d)}	105.8, 111.0 ^{c)} 113.6, 119.3 ^{d)}
CL (L/h)	17.1 ± 3.1	15.7 ± 2.4	14.6 ± 2.4	—	—
$t_{max}^{b)}$ (h)	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	—	—

a : 1 回目投与後

b : 8 回目投与後

c : 400 mg × 2/日と 600 mg × 2/日の比較

d : 400 mg × 2/日と 800 mg × 2/日の比較

28.6 安全性の結果

28.6.1 死亡

本治験では死亡は認められなかった。

28.6.2 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は認められなかった。

28.6.3 有害事象・副作用の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.28-3 に示す。

有害事象は全体では 28 名中 20 名 (71.4%) に 83 件、400 mg × 2/日投与では 28 名中 9 名 (32.1%) に 25 件、600 mg × 2/日投与では 28 名中 11 名 (39.3%) に 25 件、800 mg × 2/日投与では 28 名中 9 名 (32.1%) に 33 件に認められた。

主な有害事象は軟便 (7 名 21 件) および紅斑 (4 名 4 件) であった。すべての有害事象は軽度または中等度であった。

83 件中 37 件の有害事象が治験薬との因果関係は否定できないと判断された。被験者 1 名が第 III 期の 4 日目に有害事象 (側腹部痛) にて治験を中止したが、治験薬との因果関係はないと判断された。紅斑 4 件中 600 mg × 2/日投与で認められた顔面の紅斑 2 件は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。残り 2 件は 800 mg × 2/日投与で発現したが、治験薬との因果関係はないと判断された。いずれも治験薬の投与を中止するほどの事象ではなかった。

表 2.7.6.28-3 有害事象発現状況：米国第 I 相試験

＜注射剤 400 mg-800 mg、1 日 2 回＞

評価被験者数	28	
投与量	被験者数 (%)	件数
400 mg × 2/日	9 (32)	25
600 mg × 2/日	11 (39)	25
800 mg × 2/日	9 (32)	33
合計	20 (71)	83

28.6.4 バイタルサインの評価

血圧および体温は低下傾向、脈拍数は増加傾向であったが、変化量は小さく、臨床問題となる所見は認められなかった。

28.6.5 心電図の評価

投与 1 日目および 4 日目における心電図データの比較を表 2.7.6.28-4 に示す。

12 誘導心電図を用いて心電図の評価を行った。その結果 PR および QRS 間隔には

臨床上問題となる変化は認められなかった。心拍数の減少（2～4 拍／分）が認められたが、用量相関性はなく、臨床上問題となるものではないと考えられた。

Fridericia corrected QT interval (= QT/RR^{0.33}) (QTcF) 間隔のベースラインからの平均変化量は 400 mg × 2／日投与、600 mg 投与および 800 mg × 2／日投与において、投与 1 日目ではそれぞれ -2 msec、-1 msec および 9 msec、投与 4 日目では 0 msec、6 msec および 10 msec であった。QTcF 間隔の平均変化量は投与量に応じて増加した。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投与 4 日目でそれぞれ 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 間隔の延長を示した被験者は認められず、QTcF 間隔が 500 msec を超える被験者も認められなかった。

表 2.7.6.28-4 投与開始前の心電図データとの比較: 米国第 I 相試験<注射剤 400 mg-800 mg、1 日 2 回>

投与 1 日目	1 日投与量		
	400 mg × 2	600 mg × 2	800 mg × 2
被験者数	28	28	28
平均心拍数の変化量 (bpm)	-3	-3	-4
異常値を示した被験者数 (%)	2 (7)	4 (14)	3 (11)
平均 PR 間隔の変化量 (msec)	-1	3	3
異常値を示した被験者数	0	0	0
平均 QRS 間隔の変化量 (msec)	-1	-4	-4
異常値を示した被験者数	0	0	0
平均 QT 間隔の変化量 (msec)	3	5	15
QT>500 msec を示した被験者数	0	0	0
平均 QTcF 間隔の変化量 (msec)	-2	-1	9
平均 QTcF 間隔 最大値の変化量 (msec)	14	16	26
QTcF 間隔>500 msec を示した被験者数	0	0	0
QTcF 間隔 30-60 msec 変化した被験者数 (%)	1 (4)	3 (11)	11 (39)
QTcF 間隔>60 msec 変化した被験者数	0	0	0

投与 4 日目	1 日投与量		
	400 mg × 2	600 mg × 2	800 mg × 2
被験者数	28	28	27
平均心拍数の変化量 (bpm)	-4	-2	-4
異常値を示した被験者数 (%)	3 (11)	2 (7)	2 (7)
平均 PR 間隔の変化量 (msec)	2	3	4
異常値を示した被験者数	0	0	0
平均 QRS 間隔の変化量 (msec)	-2	0	-1
異常値を示した被験者数	0	0	0
平均 QT 間隔の変化量 (msec)	8	11	18
QT>500 msec を示した被験者数	0	0	0
平均 QTcF 間隔の変化量 (msec)	0	6	10
平均 QTcF 間隔 最大値の変化量 (msec)	16	21	24
QTcF>500 msec を示した被験者数	0	0	0
QTcF 間隔 30-60 msec 変化した被験者数 (%)	3 (11)	7 (25)	9 (33)
QTcF 間隔>60 msec 変化した被験者数	0	0	0

28.7 結論

健康成人を対象とし、シタフロキサシン 400 mg、600 mg および 800 mg を 1 日 2 回 4 日間反復静脈内投与した時の薬物動態パラメータの線形性および光毒性、QT 間隔延長、肝毒性、糖代謝に対する影響について検討した。

薬物動態では $C_{\max}$ 、 $C_{\max ss}$ および $AUC_{24h ss}$ は線形性を示した。

安全性面では 800 mg 1 日 2 回投与まで十分な忍容性を示し、光毒性、肝毒性および糖代謝において特に問題となる事象は認められなかった。QTcF 間隔の平均変化量は投与量に応じて増加し、800 mg 投与時の投与 4 日目に 10 msec の延長が認められた。

29. DU-6859a 第 III 相臨床試験 肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪（慢性気道感染症の感染性増悪、慢性呼吸器疾患の二次感染）を対象とした二重盲検比較試験

.....添付資料番号 5.3.5.1（5 群）-1

第 II 相試験までの成績から、シタフロキサシンは軽症から中等症の呼吸器感染症に対して 1 回 50 mg 1 日 2 回の投与で十分な臨床効果を示すと判断した。一方、シタフロキサシンの副作用の発現率は比較的高かったが、その内容は市販のニューキノロン系抗菌薬で既知のものであった。

本試験では、肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪（慢性気道感染症の感染性増悪、慢性呼吸器疾患の二次感染）に対するシタフロキサシンの臨床効果が、レボフロキサシンに劣らないことを検証した。また、副作用発現率をもとに安全性を比較評価した。

29.1 試験方法

表 2.7.6.29-1 に試験方法の概略を示す。

表 2.7.6.29-1 試験方法の概略：第 III 相試験＜肺炎・慢性肺疾患感染性増悪 DBT＞（1/3）

試験の目的	肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪（慢性気道感染症の感染性増悪、慢性呼吸器疾患の二次感染）に対する DU-6859a の臨床効果と安全性を levofloxacin（LVFX）を対照薬とした二重盲検無作為化比較試験により比較検討する。
試験責任医師名 試験実施医療機関	、他 77 名 、他 65 施設
試験期間	19 年 月 日（最初の被験者の登録日）～20 年 月 日（最後の被験者の最終観察日）
対象	- 対象疾患 - 一般細菌感染による（または推定される）軽症～中等症の下記感染症 - 肺炎（マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、肺化膿症・膿胸を除く） - 慢性肺疾患の感染性増悪 - 慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫、陳旧性肺結核、肺線維症などの感染性増悪（ただし、びまん性汎細気管支炎、および基礎疾患として広汎な病変を有する慢性呼吸器疾患は除く） - 患者背景・治療歴に関する選択基準 - 同意の能力を有し、同意書に自署できる - 年齢が満 20 歳以上、79 歳以下である（なお、性別、入院・外来は問わない） - 自覚症状などの表現ができる - てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往歴がない - キノロン系抗菌薬に起因すると考えられるアレルギー既往歴または臨床的に有意な副作用の既往歴がない - 試験薬投与開始前 1 ヶ月以内にレボフロキサシンの投与歴がない - 試験薬投与開始前 6 ヶ月以内に他のすべての薬剤、医療機器などの開発試験への参加歴がない - シタフロキサシンの開発試験への参加歴がない - 臨床症状・所見に関する選択基準 （肺炎） - 胸部 X 線写真あるいは胸部 CT 検査等の画像検査で、急性に新たに出現した肺炎様陰影を認める - 血液検査にて、白血球増多、好中球増多または桿状核球 10%以上の好中球核左方移動、CRP 増加（1.0 mg/dL 以上）、赤沈値亢進など、いずれかの急性炎症所見を認める 上記 2 項目を満たし、かつ下記の 4 項目の 2 つ以上を満たす

表 2.7.6.29-1 治験方法の概略：第 III 相試験＜肺炎・慢性肺疾患感染性増悪 DBT＞（2/3）

対象（つづき）	(1) 37°C 以上の発熱症状を認めたもの (2) 咳嗽、膿性痰（P または PM 痰）の喀出、胸痛、呼吸困難など、いずれかの呼吸器症状を認めたもの (3) 湿性ラ音を認めたもの (4) 喀痰などの臨床検体から、原因菌と推定される微生物が確認されたものか、確認される可能性の高い良質の検体が得られたもの （慢性肺疾患の感染性増悪） (1) 病歴や胸部 X 線などによって急性気管支炎や肺炎を除外し、慢性肺疾患の存在が確認されている (2) 咳嗽・痰の新たな出現、あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化を認める (3) CRP の増加（0.7 mg/dL 以上、あるいは施設上限値を越える）。迅速判断のため、定性検査を実施する場合は、少なくとも陽性を呈することを確認する。この場合でも定量検査は必ず実施すること なお、下記の条件を満たしていることが望ましい (1) 原因菌が明確であるもの (2) 37°C 以上の発熱を認めたもの (3) 末梢白血球数増多（8,000/mm³ 以上、あるいは施設上限値を超えるもの） 4. 除外基準 (1) 治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬が投与され、明らかな症状・所見の改善が認められている患者 (2) 副腎皮質ステロイド（全身投与または吸入）の継続治療が必要な患者 (3) 患者が女性である場合、妊娠している患者または治験薬投与期間中に妊娠する可能性が否定できない患者、および母乳育児をしている患者 (4) 予後不良と想定される患者および感染症の経過や治療効果に重大な影響を及ぼす基礎疾患・合併症を有する患者 (5) 活動性の肺結核の患者 (6) 重症感染症患者 (7) 中等度以上の腎機能障害が認められている患者 (8) 中等度以上の肝機能障害が継続的に認められている患者（ただし、治験薬投与開始時における一過性のトランスアミナーゼ上昇は除外条件とはしないが、確実な追跡を実施することとした） (9) 多くの併用薬を使用しており、治験薬の有効性、安全性の評価が困難な患者 (10) その他、治験責任医師または治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者
被験者数	1. 計画時：260 名（STFX 群 130 名、LVFX 群 130 名） 2. 解析時：登録被験者数 260 名（STFX 群 129 名、LVFX 群 131 名）
治験デザイン	二重盲検法を用いた同時実薬対照無作為化比較試験
用法・用量	STFX 群：シタフロキサシン 1 回 50 mg 1 日 2 回経口投与 LVFX 群：レボフロキサシン 1 回 100 mg 1 日 3 回経口投与
投与期間	7 日間
評価項目	1. 有効性 1.1 主要解析項目 投与終了・中止時の有効率 1.2 副次解析項目 投与終了・中止時の主要背景因子別有効率、症状所見の改善率、投与終了・中止時有効被験者での抗菌薬治療実施率、投与開始後 3 日有効率、直前抗菌薬化学療法無効被験者の有効率、陰性化率、主要原因菌別消失率、投与終了・中止後の抗菌薬治療未実施被験者での投与終了・中止後 7 日の治癒率および再発率 2. 安全性^{a)} 副作用発現率、臨床検査値異常変動発現率、臨床検査値の推移、主要背景因子別 AST（GOT）・ALT（GPT）の前後差
評価スケジュール	表 2.7.6.29-2 参照

a：随伴症状および臨床検査値異常変動は MedDRA/J V.9.0 を用いて読替えを行い、臨床検査異常変動発現率は副作用発現率に含めて再集計した。

表 2.7.6.29-1 治験方法の概略：第 III 相試験＜肺炎・慢性肺疾患感染性増悪 DBT＞（3/3）

統計解析手法	1. 背景因子 χ^2 検定*、Wilcoxon 順位和検定 2. 有効性 2.1 主要解析項目 投与群間の差（STFX 群－LVFX 群）の点推定値とその両側 90%信頼区間を算出した。その下限値が-10%以上の場合、シタフロキサシンはレボフロキサシンに臨床的に劣らないとした。χ^2 検定*を用いて各投与群の有効率の群間比較を行い、各群の有効率の両側 95%信頼区間を算出した。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）とした。 2.2 副次解析項目 各投与群の点推定値とその両側 95%信頼区間を算出した。また、群間比較には χ^2 検定*を用いた。 3. 安全性 副作用発現率と臨床検査値異常変動発現率の点推定値とその両側 95%信頼区間を算出した。また、群間比較には χ^2 検定*または Wilcoxon 順位和検定を用いた。臨床検査値の推移は、投与開始前を基準とした Wilcoxon 符号付順位検定または McNemar 検定を行った（ただし、検定の P 値は記述的指標として扱った）。その他の項目は集計のみ実施した。 *：分割表のセル内期待度数 5 未満かつ 10 行 2 列以上の場合は、Fisher の直接確率計算法を用いた。
--------	--

表 2.7.6.29-2 評価スケジュール：第 III 相試験＜肺炎・慢性肺疾患感染性増悪 DBT＞

観察・検査項目			実施時期		
			投与開始前	投与開始後 3 日	投与終了 ・中止時
患者背景			●		
自覚症状			●	●	●
他覚所見			●	◎	●
有害事象発現の有無				随時観察	
胸部 X 線撮影			●	◎ ^{a)}	●
細菌学的検査			●	◎	●
臨床検査	血液一般検査	CRP	●	◎	●
		赤沈（1 時間値）	●	○	○
		白血球数および白血球分類（好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球）	●	◎	●
		赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数	●	○	●
	肝機能検査	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、 γ -GTP、ALP、LAP、総ビリルビン、直接ビリルビン、中性脂肪	●	○	●
	腎機能検査	BUN、血清クレアチニン	●	○	●
	尿検査	糖（定性）、蛋白（定性）	○	○	○
	その他	血清電解質（Na、K、Cl）	○	○	○
		CK（CPK）	●	○	●
		血糖 ^{a)}	○	○	○
		マイコプラズマ抗体価	★		★
		クラミジア抗体価 ^{b)}			
		寒冷凝集反応	○		○
	動脈血液ガス（PaO ₂ 、PaCO ₂ ）				

●：必ず実施する。◎：可能な限り実施する。★：肺炎患者で必ず実施する。○：必要に応じて実施する。

a：血糖値については、採血時の食後経過時間を記録し、異常の有無を判定する。

b：可能な限り種特異的抗体検査を行うこととするが、CF 抗体検査でも可。

c：慢性肺疾患の感染性増悪患者では不要

29.1.1 被験者数の設定根拠

本治験では、後期第Ⅱ相試験までとは異なる基準により臨床効果を判定した。後期第Ⅱ相試験までに登録された被験者データから本治験の選択・除外基準に合致する被験者データを抽出し、投与期間を7日間までとして、本治験の基準に従って臨床効果を再判定した。肺炎および慢性肺疾患の感染性増悪に対する有効率は、STFX 群でそれぞれ 92.7%、80.4%、LVFX 群でそれぞれ 88.3%、80.0%となった。有効率は従来の基準に従った場合に比べ、STFX 群および LVFX 群のいずれでも肺炎で約 3%、慢性肺疾患の感染性増悪で約 5%低下したものの、臨床効果判定の合致率が 86%～97%であったことから、本治験の基準に従った判定結果を用いて被験者数を設定することに支障はないと判断した。

肺炎および慢性肺疾患の感染性増悪患者の比率を 1 : 1 と設定した場合、本治験の期待有効率は、STFX 群で 86.7%、LVFX 群で 84.2%と算出された。目標被験者数は、広津の報告に基づき、シタフロキサシンがレボフロキサシンに臨床的に劣らないとする差を 10%として設定した。 $\alpha = 0.05$ 、 $1 - \beta = 0.8$ として非劣性を検証するために必要な被験者数は、1 群 98 名と算出された。選択・除外基準違反による除外率を 5%、脱落率を 15%と仮定し、疾患群の集積比率のばらつきを考慮して、目標被験者数を 1 群 130 名の計 260 名と設定した。

29.1.2 用法・用量の設定根拠

シタフロキサシンの後期第Ⅱ相試験までの呼吸器感染症での臨床効果を、本治験の選択基準・評価基準に合わせて判定した。呼吸器感染症全体での有効率は約 83%であり、投与量別の有効率は 50 mg × 2/日で約 86%、100 mg × 2/日で約 80%と投与量間の有効率に大きな差は認められず、従来の判定結果と同程度の有効率を示した。

本治験の対象被験者に対して 50 mg × 2/日で十分な臨床効果が期待できること、また後期第Ⅱ相試験までの副作用発現率が 100 mg × 2/日に比べ 50 mg × 2/日で低かったことを勘案し、本治験のシタフロキサシンの用法・用量を 50 mg × 2/日と設定した。

レボフロキサシンの用法・用量は常用量の 100 mg × 3/日とした。

投与期間は、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」で原則 7 日間投与とされていること、また本治験開始前に実施したシタフロキサシンおよびレボフロキサシンの臨床試験における 7 日以上 14 日以内投与被験者の投与終了時と投与後 7 日の臨床効果の間に大きな乖離が認められなかったことから、7 日間とした。