

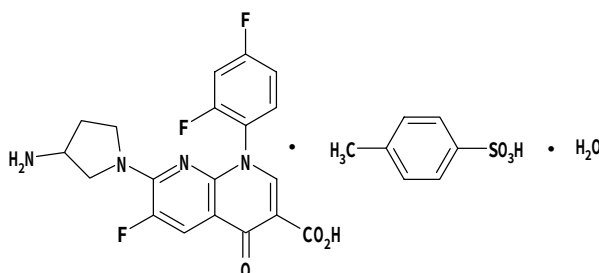
オゼックス細粒小児用 15%

2.6.1 緒言

富山化学工業株式会社

2.6.1 緒言

トスフロキサシントシル酸塩水和物（図 2.6.1-1）は富山化学工業株式会社において創製された合成抗菌薬であり、国内では平成 2 年（1990 年）1 月に経口用錠剤（T-3262 錠）として、海外では 1991 年に韓国において承認され、成人の感染症に広く使用されているフルオロキノロン系抗菌薬である。また、 β -ラクタム系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬の耐性菌に対しても良好な抗菌活性を示すことから、呼吸器感染症学会の治療ガイドラインにおいて、肺炎球菌性肺炎治療の推奨薬とされている。



(±)-7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 *p*-トルエンスルホン酸塩一水和物

図 2.6.1-1 トスフロキサシントシル酸塩水和物

本剤は細菌特有の DNA トポイソメラーゼ IV 及び DNA ジャイレースに作用して、DNA の複写を阻害することで選択毒性を示し、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する。近年、小児における呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症の主要な原因菌であり耐性菌の増加が問題となっている *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* 及び *Moraxella catarrhalis* に対しても、他のフルオロキノロン系抗菌薬及び β -ラクタム系抗菌薬に比べ強い抗菌活性を示す。また、T-3262 錠は 6 年間の再審査期間を終了し、有効性・安全性が充分確認されていること、T-3262 錠市販後調査では 16 歳未満の小児の使用例における副作用・頻度は成人とほぼ同様であったこと、T-3262 錠承認申請時に実施した幼若動物を用いた関節毒性試験において、その作用が既存のフルオロキノロン系抗菌薬と同等もしくは弱かったことから、本剤の小児用製剤の開発を目指し、以下の非臨床試験を実施した。

本剤は T-3262 錠の承認申請時に単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、光毒性及び光アレルギー性試験、細胞毒性試験並びにその他の毒性に関する試験（幼若動物を用いた関節毒性試験、肝・腎毒性試験及び眼毒性試験）、薬理作用、吸収・分布・代謝・排泄等の非臨床試験が既に実施されていることから、今回、効力を裏付ける試験として 1) 小児由来 *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌活性、2) 小児由来 *Haemophilus influenzae* に対する抗菌活性、3) 小児由来 *Moraxella catarrhalis* に対する抗菌活性、4) 生育曲線に及ぼす影響、5) 自然耐性菌出現頻度、6) 試験管内耐性獲得、7) *Streptococcus pneumoniae* 及び *Haemophilus influenzae* における mutant prevention concentration、8) マウス実験肺炎モデルに対する治療効果を、安全性薬理試験として 1) 覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響、2) hERG 電流に及ぼす影響を、毒性試験として 1) 幼若ラットを用いた単回投与毒性試験及び 1 ヶ月間反復投与毒性試験、2) 幼若イヌを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験、3) イヌを用いた血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響を実施した。

オゼックス細粒小児用 15%

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.3 薬理試験概要表

富山化学工業株式会社

【目次】

2.6.2	薬理試験の概要文	3
1.	まとめ	3
1.1	効力を裏付ける試験	3
1.2	副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験	5
2.	効力を裏付ける試験	9
2.1	抗菌スペクトル	9
2.2	小児由来臨床分離株に対する抗菌活性	13
2.2.1	小児由来 <i>Streptococcus pneumoniae</i> に対する抗菌活性	13
2.2.2	小児由来 <i>Haemophilus influenzae</i> に対する抗菌活性	20
2.2.3	小児由来 <i>Moraxella catarrhalis</i> に対する抗菌活性	28
2.3	臨床分離 <i>Vibrio cholerae</i> O1 に対する抗菌活性	29
2.4	臨床第Ⅲ相試験で分離された原因菌に対する抗菌活性	30
2.5	臨床分離株に対する抗菌活性	34
2.6	生育曲線に及ぼす影響	46
2.7	自然耐性菌出現頻度	48
2.8	試験管内耐性獲得	49
2.9	Mutant prevention concentration (MPC)	50
2.10	マウス実験肺炎モデルに対する治療効果	51
3.	副次的薬理試験	52
4.	安全性薬理試験	52
4.1	覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	52
4.2	hERG 電流に及ぼす影響	52
5.	薬力学的薬物相互作用試験	52
6.	考察及び結論	52
6.1	効力を裏付ける試験	52
6.2	副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験	55
7.	図表	55
8.	参考文献	55
2.6.3	薬理試験概要表	58
1.	薬理試験 一覧表	58
2.	効力を裏付ける試験	59
3.	副次的薬理試験	59
4.	安全性薬理試験	59
5.	薬力学的薬物相互作用試験	59

※ 略号表は「2.1目次」のあとに添付した。

2.6.2 薬理試験の概要文

1. まとめ

効力を裏付ける試験，副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験の概要を以下に示す。なお，効力を裏付ける試験及び T-3262 錠承認時概要における濃度及び投与量は全てトスフロキサシン換算で記載し，安全性薬理試験ではトスフロキサシントシル酸塩水和物の用量として記載した。

1.1 効力を裏付ける試験

(1) 抗菌スペクトル

トスフロキサシンは *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., enterococci 及び *Bacillus anthracis* などのグラム陽性菌，Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* 等ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌を含むグラム陰性菌並びに偏性嫌気性菌，更に *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* 及び *Legionella* spp.に対する幅広い抗菌スペクトルを示した。

(2) 臨床分離株に対する抗菌活性

- 1) 20■■■～20■■■年に分離された小児由来臨床分離 penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP), penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) 及び penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) に対するトスフロキサシンの MIC₉₀ はいずれも 0.25 µg/mL で，レボフロキサシン，シプロフロキサシン及びノルフロキサシンの 1/4～1/64，セフジトレン，セフジニル及びセフカペンの 1/2～1/64 であり，強い抗菌活性を示した。PSSP では，β-ラクタマーゼ阻害剤配合剤のクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の MIC₉₀ の 4 倍であったが，PISP 及び PRSP では，それぞれ 1/4 及び 1/8 であった。Cefdinir-resistant PRSP (CFDN の MIC: ≥2 µg/mL) に対するトスフロキサシンの MIC₉₀ は 0.25 µg/mL で，対照薬のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/4～1/32，セフジトレン，セフジニル及びセフカペンの 1/8～1/64 であり，強い抗菌活性を示した。また，clavulanic acid/amoxicillin-intermediate 及び -resistant PRSP (CVA/AMPC の MIC: ≥4 µg/mL，AMPC として) に対するトスフロキサシンの MIC は 0.125～0.25 µg/mL で，対照薬のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/4～1/128，β-ラクタム系抗菌薬の 1/2～1/128 で，強い抗菌活性を示した。
- 2) 20■■■～20■■■年に分離された小児由来臨床分離 β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS) 及び β-lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) に対するトスフロキサシンの MIC₉₀ はともに 0.0078 µg/mL であり，レボフロキサシン，シプロフロキサシン及びノルフロキサシンと同程度～1/8，セフジトレン，セフジニル，セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/16～1/2048 であった。β-Lactamase-positive ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR) 及び β-lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPACR) に対するトスフロキサシンの MIC range はそれぞれ 0.0039～0.125 µg/mL 及び 0.0039～0.0156 µg/mL であり，他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度～1/16，セフジトレン，セフジニル，セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/16～1/2048 であった。また，cefdinir-nonsusceptible BLNAR (CFDN の MIC: ≥2

μg/mL)及びclavulanic acid/amoxicillin-resistant BLNAR (CVA/AMPCのMIC: ≥ 8 μg/mL, AMPCとして)に対するトスフロキサシンのMIC₉₀はいずれも 0.0078 μg/mLで、フルオロキノロン系抗菌薬と同程度 $\sim 1/8$ 、セフジトレン、セフジニル、セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/32 $\sim 1/2048$ であった。

- 3) 2011年に分離された小児由来臨床分離*Moraxella catarrhalis*に対するトスフロキサシンのMIC₉₀は 0.0156 μg/mLであり、レボフロキサシン、シプロフロキサシン及びノルフロキサシンの 1/2 $\sim 1/16$ 、セフジトレン、セフジニル及びセフカペンの 1/32 $\sim 1/64$ 、クラブラン酸/アモキシシリン (1:14) の 1/32 であった。
- 4) 臨床分離*Vibrio cholerae* O1 に対するトスフロキサシンのMIC₉₀は 0.05 μg/mLで、シプロフロキサシンと同値で、オフロキサシンの 1/4 で強い抗菌活性を示した。
- 5) 臨床第Ⅲ相試験において分離された原因菌 154 株中、分離株数が多かった *S. pneumoniae*, *H. influenzae*及び*M. catarrhalis*に対するトスフロキサシンのMIC₉₀はそれぞれ、0.12, ≤ 0.06 及び ≤ 0.06 μg/mLで、レボフロキサシン及びノルフロキサシンと同程度 $\sim 1/64$ 、セフジトレン及びセフカペンの $\leq 1/4 \sim \leq 1/64$ 、クラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の $\leq 1/8 \sim \leq 1/256$ であった。
- 6) その他のグラム陽性及びグラム陰性の各種新鮮臨床分離株に対するトスフロキサシンのMIC₉₀はそれぞれ、0.05 $\sim >25$ 及び 0.78 ~ 12.5 μg/mLであり、強い抗菌活性を示した。

(3) 生育曲線に及ぼす影響

トスフロキサシンは PRSP に対し 1 MIC (0.125 μg/mL) 以上で、BLNAR に対し 2 MIC (0.0156 μg/mL) 以上で殺菌的作用を示した。

(4) 自然耐性菌出現頻度

トスフロキサシンの 4 ~ 16 MIC作用時における*S. pneumoniae*及び*H. influenzae*の自然耐性菌出現頻度は、それぞれ、 $<9.3 \times 10^{-10}$ 及び $<8.4 \times 10^{-10}$ で、レボフロキサシンと同様に低かった。

(5) 試験管内耐性獲得

トスフロキサシンの *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する試験管内耐性獲得の程度は 1 ~ 2 倍で、レボフロキサシンと同程度であった。

(6) Mutant prevention concentration (MPC)

S. pneumoniae 及び *H. influenzae* におけるトスフロキサシンの mutant prevention concentration (MPC) は 0.4 及び 0.07 μg/mL で、レボフロキサシン (1 及び 0.1 μg/mL) , ガチフロキサシン (0.4 及び 0.08 μg/mL) 及びモキシフロキサシン (0.3 及び 0.2 μg/mL) と同程度若しくは低かった。

(7) マウス実験肺炎モデルに対する治療効果

PRSP によるマウス実験的肺炎モデルにおけるトスフロキサシンの治療効果はレボフロキサシン、アジスロマイシン及びセフカペンより強かった。

1.2 副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験

本剤の心電図 QT 間隔に及ぼす影響を検討するため、心血管系に対する作用について安全性薬理試験を実施した。試験は「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」[平成 9 年 (1997 年) 3 月 26 日, 厚生省令第 21 号]を遵守し, 「安全性薬理試験ガイドラインについて」[平成 13 年 (2001 年) 6 月 21 日, 医薬審発第 902 号]に準拠して実施した。その結果, トスフロキサシントシル酸塩水和物は 100 mg/kg までの経口投与で覚醒イヌの血圧, 心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかった。また, hERG 電流に及ぼす影響の検討では, 10 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ (溶解最大濃度) で抑制がみられたが, 約 5% のわずかな作用であった。

なお, T-3262 錠承認時概要として, 本剤の一般薬理試験及び痙攣誘発試験の成績を表 2.6.2-1, 表 2.6.2-2 及び表 2.6.2-3 に示す。

表 2.6.2-1 トスフロキサシントシル酸塩水和物の一般薬理試験成績 (1)

評価対象となる組織	動物種	投与経路	投与量 ^{a)} 又は添加濃度 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系	マウス	経口	100, 300, 1000, 3000, 6000, 10000	6000 mg/kg 以上で自発運動及び身繕い行動の軽度抑制 (Irwin の変法)
	マウス	経口	3, 10, 30, 100, 300, 1000	Animex 法により観察した自発運動量に影響なし
	マウス	経口	100, 300, 1000	回転籠法により観察した自発運動量に影響なし
	マウス	経口	100, 300, 1000	回転棒法により観察した協調運動能に影響なし
	マウス	経口	100, 300, 1000	ペントバルビタール (50 mg/kg) 投与による睡眠時間に影響なし
	マウス	経口	100, 300, 1000	電撃ショック, ペンテトラゾール (170 mg/kg) 及びストリキニーネ (1.5 mg/kg) 投与による痙攣に影響なし
	マウス	経口	100, 300, 1000	0.7% 酢酸投与によるライジング数に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	正常体温 (直腸温) に影響なし
	マウス	経口	100, 300, 1000	レセルピン (5 mg/kg) 投与による体温下降及び眼瞼下垂に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	条件回避反応に影響なし
	ネコ	静脈内	1, 3, 10, 30	10 mg/kg 以上で脳波抑制パターンの出現
	イヌ	経口	30, 100, 300	催吐作用なし
	ラット	静脈内	3, 10, 30	脊髄反射 (単シナプス及び多シナプス反射) に影響なし
呼吸・循環器系	イヌ	静脈内	1, 3, 10	3 mg/kg で後肢血流量増加, 3 mg/kg 以上で呼吸数増加, 血圧低下 (タキフィラキシー現象あり), 心拍数減少, T 波増高, 10 mg/kg で QRS 低電位化, RR 間隔延長, 後肢血流量減少
	ウサギ	静脈内	3, 10, 30	呼吸数, 血圧, 心拍数及び心電図に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	血圧及び心拍数に影響なし
	モルモット	In vitro	1, 10, 100 $\mu\text{g/mL}$	摘出心房の心拍数及び心収縮力に影響なし
	ウサギ	In vitro	10, 100, 1000 $\mu\text{g/mL}$	耳介血管灌流量に影響なし

2.6.2 薬理試験の概要

評価対象 となる組織	動物種	投与経路	投与量 ^{a)} 又は 添加濃度 (mg/kg)	特記すべき所見
腎/泌尿器系	ラット	経口	100, 300, 1000	300 mg/kgで尿量増加, 300 mg/kg以上でNa ⁺ 及びK ⁺ 排泄増加
	ラット	経口	100, 300, 1000	フェノール・スルホンフタレイン排泄に影響なし

a)：特にことわりがない限り，単回投与。

表 2.6.2-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の一般薬理試験成績 (2)

評価対象となる組織	動物種	投与方法	投与量 ^{a)} 又は添加濃度 (mg/kg)	特記すべき所見
自律神経系	イヌ	静脈内	1	血圧に対し、自律神経作動薬（ノルアドレナリン、イソプレナリン、アセチルコリン及びヒスタミン）との相互作用なし
	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	100 µg/mLで摘出下行大動脈のノルアドレナリン収縮を抑制
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	100 µg/mLでアセチルコリン及びヒスタミンによる摘出回腸の収縮を軽度抑制 10 µg/mL以上でニコチン及び塩化バリウムによる摘出回腸の収縮を軽度抑制
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	摘出輸精管の単独作用及びアドレナリンによる収縮に影響なし
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	摘出気管の単独作用及びアドレナリンによる弛緩に影響なし
	マウス	経口	100, 300, 1000	1000 mg/kgで瞳孔を軽度縮小
	ネコ	静脈内	1, 3, 10, 30	瞬膜収縮に影響なし
胃腸管系	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	100 µg/mLで摘出胃及び回腸運動をわずかに亢進、摘出結腸運動を抑制
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	10 µg/mL以上で摘出回腸収縮
	ラット	経口	100, 300, 1000	1000 mg/kgで胃排出能抑制
	マウス	経口	100, 300, 1000	小腸輸送能に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	胃粘膜障害作用なし
	ラット	十二指腸内	100, 300, 1000	1000 mg/kgで胃液量減少、(酸産出量減少)、酸濃度に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	胆汁分泌に影響なし
生殖器	ラット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	10 µg/mL以上で摘出非妊娠子宮及び摘出妊娠子宮の単独運動亢進並びにオキシトシンによる収縮を亢進
血液	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	100 µg/mLで微溶血
	ラット	経口	100, 300, 1000	単回投与及び5日間連続投与ともに出血時間に影響なし
	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	単回投与及び5日間連続投与ともにプロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間に影響なし
	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100 µg/mL	100 µg/mLでコラーゲン凝集を軽度抑制、ADP凝集に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	単回投与及び5日間連続投与ともにADP凝集及びコラーゲン凝集に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	単回投与及び5日間連続投与ともに血糖に影響なし
その他	ラット	静脈内	3, 10, 30	神経刺激及び筋直接刺激による単収縮に影響なし
	ウサギ	点眼	100, 1000, 10000 µg/mL	角膜反射に影響なし
	ラット	経口	100, 300, 1000	1000 mg/kgでカラゲニン浮腫を軽度抑制

a)：特にことわりがない限り、単回投与。

表 2.6.2- 3 トスフロキサシントシル酸塩水和物の痙攣誘発試験成績

評価対象となる薬理作用	動物種	投与方法	投与量 ^{a)} 又は 添加濃度 (mg/kg)	特記すべき所見
GABA受容体 結合に対する 作用	マウス (脳シナ プス膜)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁸ , 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ mol/L 単独及びNSAID (10 ⁻⁴ mol/L) との 併用	GABA受容体阻害 IC ₅₀ 値(×10 ⁻⁶ mol/L) 被験物質 NSAID — ASP FBF IDM BPAA T-3262 570 >1000 >1000 >1000 120 ENX 140 83 1.3 0.53 0.011 NFLX 14 14 0.12 0.19 <0.01 OFLX 1000 760 36 120 0.83 ASP (アスピリン), FBF (フェンブフェン), IDM (インドメサシン), BPAA (ビフェニル 酢酸)
痙攣誘発作用	マウス	経口	T-3262 40, 200, 1000 ENX 40, 200 NFLX 40, 200, 1000 OFLX 40, 200, 1000 NA 40, 200, 1000 フェンブフェン又 はビフェニル酢酸 (100 mg/kg, 経 口) との併用	T-3262 痙攣誘発なし ENX 40 mg/kg以上で痙攣誘発 NFLX 40 mg/kg以上 (ビフェニル酢酸併用) 又 は200 mg/kg以上 (フェンブフェン併用) で痙攣誘発 OFLX 痙攣誘発なし NA 痙攣誘発なし
			【単独投与】 (μg/mouse) T-3262 12.5, 50, 200 ENX 8.75~25 NFLX 3.125~12.5 OFLX 17.5~50 NA 50, 200 PCG 25~100	50%痙攣誘発用量(μg/mouse) 被験物質 間代性痙攣 強直性痙攣 T-3262 約200 >200 ENX 10.8 13.2 NFLX 3.80 4.39 OFLX 22.5 23.4 NA >200 >200 PCG 20.5 41.9
		脳室内	【併用投与】 (μg/mouse) T-3262 12.5, 50, 200 ENX 0.0175~0.07 NFLX 0.025~0.07 OFLX 6.25~25 ビフェニル酢酸 (100 mg/kg, 経口) との併用	50%痙攣誘発用量(μg/mouse) 被験物質 間代性痙攣 強直性痙攣 T-3262 92.5 >200 ENX 0.033 0.038 NFLX 0.028 0.036 OFLX 7.75 10.1

a)：特にことわりがない限り，単回投与。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 抗菌スペクトル^{1, 2)}

【方法】各種好気性, 通性嫌気性及び偏性嫌気性のグラム陽性, 陰性菌及び*Bacillus anthracis* に対するトスフロキサシン及び対照薬の抗菌活性を日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法^{3, 4)}に準じて測定した。*Chlamydia* spp.に対する抗菌活性は日本化学療法学会標準法のクラミジアMIC測定法⁵⁾に準じて測定した。*M. pneumoniae*に対する抗菌活性は微量液体希釈法(フェノールレッド法)⁶⁾で測定した。*Legionella* spp.に対する抗菌活性は日本化学療法学会標準法を参考とし, 微量液体希釈法⁷⁾で測定した。

【成績】好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌 10 菌種 11 株に対するトスフロキサシンの MIC は 0.0125～1.56 µg/mL, 好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌 20 菌種 21 株に対するトスフロキサシンの MIC は 0.00313～1.56 µg/mL, 偏性嫌気性グラム陽性菌 12 菌種 13 株に対するトスフロキサシンの MIC は 0.1～3.13 µg/mL, 偏性嫌気性グラム陰性菌 7 菌種 7 株に対するトスフロキサシンの MIC は 0.025～0.78 µg/mL で, 比較したフルオロキノロン系抗菌薬と同様に幅広い抗菌スペクトルを示した(表 2.6.2- 4, 表 2.6.2- 5, 表 2.6.2- 6, 表 2.6.2- 7)。*C. pneumoniae* 及び *C. trachomatis* に対するトスフロキサシンの MIC はそれぞれ 0.125 及び 0.063 µg/mL であり, 比較した他のフルオロキノロン系抗菌薬より強い抗菌活性を示した (表 2.6.2- 8)。*M. pneumoniae* 及び *Legionella* spp.に対するトスフロキサシンの MIC は 0.25～0.5 µg/mL 及び 0.0039～0.0156 µg/mL で, 比較したフルオロキノロン系抗菌薬と同様に強い抗菌活性を示した (表 2.6.2- 9, 表 2.6.2- 10)。

更に, T-3262 錠炭疽菌, 炭疽症の追加申請時概要より, *Bacillus anthracis* に対するトスフロキサシンの MIC は 0.012 µg/mL で, シプロフロキサシン, ノルフロキサシン及びオフロキサシンの 1/4～1/16 であった(表 2.6.2- 11, CTD1.13 の T-3262 錠炭疽菌, 炭疽症の追加申請時概要参照)。

2.6.2 薬理試験の概要

表 2.6.2- 4 抗菌スペクトルー好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌ー

菌株	MIC (μg/mL)							
	TFLX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX	CAM	TEL	TC
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.025	0.2	0.1	0.05	0.39	0.39	0.1	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.05	0.2	0.1	0.05	0.2	0.2	0.025	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> JCM 2414	0.2	0.78	0.2	0.1	0.78	0.2	0.05	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.1	0.78	0.2	0.1	0.39	0.05	0.0125	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 12344	0.1	0.39	0.2	0.1	0.2	0.0125	0.0125	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.78	0.78	0.78	0.2	1.56	0.78	0.05	25
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC 13712	0.1	0.39	0.2	0.1	0.39	0.39	0.05	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.0125	0.05	0.025	0.025	0.05	0.1	0.05	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC 27010	0.05	0.1	0.05	0.05	0.05	0.0125	0.00625	0.39
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC 373	0.2	0.39	0.39	0.2	0.39	0.00313	≤0.00078	0.2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	1.56	1.56	0.39	0.39	1.56	0.0125	0.00625	0.78

接種菌量：10⁶ CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法³⁾

参考文献 1 の表 1 より抜粋し改変

表 2.6.2- 5 抗菌スペクトルー好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌ー

菌株	MIC (μg/mL)							
	TFLX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX	CAM	TEL	TC
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.00625	0.0125	0.00625	0.0125	0.00625	6.25	1.56	12.5
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	0.025	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1	0.05	0.78
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.0125	0.025	0.025	0.025	0.0125	50	25	1.56
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> JCM 1652	0.0125	0.025	0.025	0.05	0.0125	25	1.56	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> IID 605	0.0125	0.05	0.025	0.05	0.025	100	25	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC 12681	0.0125	0.025	0.025	0.05	0.00625	100	12.5	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	0.05	0.05	0.05	0.1	0.025	> 100	25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.00313	0.00625	0.00625	0.00625	0.00625	3.13	1.56	0.78
<i>Serratia marcescens</i> IID 5218	0.1	0.1	0.2	0.2	0.05	100	>100	25
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.05	0.05	0.05	0.2	0.025	> 100	>100	50
<i>Proteus vulgaris</i> IID 874	0.05	0.025	0.1	0.1	0.0125	100	50	3.13
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC 13501	0.025	0.0125	0.0125	0.025	0.00625	100	50	25
<i>Morganella morganii</i> IID 602	0.05	0.05	0.1	0.1	0.025	> 100	50	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.39	1.56	1.56	3.13	0.39	> 100	>100	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 13275	0.2	0.78	0.78	0.78	0.1	> 100	12.5	50
<i>Burkholderia cepacia</i> NBRC 14074	0.78	3.13	3.13	1.56	1.56	100	12.5	100
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC 13692	0.39	1.56	0.78	0.39	3.13	> 100	50	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC 12552	0.05	0.39	0.1	0.1	0.39	12.5	12.5	3.13
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC 13111	1.56	0.78	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56	6.25
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC 14018	0.78	0.78	0.39	0.39	1.56	0.0125	0.00625	0.78
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 19424	0.00313	0.00625	0.00313	0.00625	0.00625	0.1	0.05	0.2

接種菌量：10⁶ CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法³⁾

参考文献 1 の表 1 より抜粋し改変

2.6.2 薬理試験の概要

表 2.6.2- 6 抗菌スペクトルー偏性嫌気性グラム陽性菌ー

菌株	MIC (μg/mL)							TC
	TFLX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX	CAM	TEL	
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	0.1	3.13	0.39	0.39	1.56	0.2	0.0125	0.1
<i>Finegoldia magna</i> ATCC 15794	0.2	0.78	0.2	0.2	0.78	1.56	0.025	1.56
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6425	0.78	0.39	0.2	0.39	0.78	0.05	0.0125	0.39
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6473	0.1	0.78	0.39	0.05	1.56	0.0125	0.00625	0.39
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM 5829	0.39	0.39	0.39	0.2	0.78	0.00625	0.00625	0.39
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM 5830	0.39	0.39	0.39	0.2	0.78	0.00625	0.00625	0.39
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM 6437	0.39	0.78	0.39	0.39	1.56	0.00625	0.00625	0.39
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	0.78	1.56	0.78	0.78	1.56	0.0125	0.00313	3.13
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC 15700	3.13	6.25	1.56	0.78	12.5	0.0125	0.00625	3.13
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC 15697	3.13	3.13	1.56	0.78	3.13	0.0125	0.00625	6.25
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707	3.13	3.13	1.56	0.78	6.25	0.0125	0.00625	1.56
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO 14293	0.78	6.25	0.78	0.78	6.25	0.2	0.025	3.13
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.2	0.2	0.39	0.78	0.78	0.78	0.1	0.2

接種菌量：10⁸ CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法⁴⁾

参考文献 1 の表 2 より抜粋し改変

表 2.6.2- 7 抗菌スペクトルー偏性嫌気性グラム陰性菌ー

菌株	MIC (μg/mL)							TC
	TFLX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX	CAM	TEL	
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM 8525	0.025	0.025	0.025	0.05	0.025	6.25	6.25	0.78
<i>Prevotella intermedia</i> JCM 7365	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	0.1	0.2	1.56
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	0.39	0.78	0.39	0.39	1.56	0.1	0.1	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.2	0.78	0.2	0.1	1.56	0.39	1.56	0.39
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29148	0.39	3.13	0.78	0.78	12.5	1.56	1.56	0.39
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	0.78	3.13	0.78	0.78	12.5	0.2	0.39	0.39
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM 8532	0.39	0.78	0.39	0.2	6.25	12.5	6.25	0.1

接種菌量：10⁸ CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法⁴⁾

参考文献 1 の表 2 より抜粋し改変

表 2.6.2- 8 *Chlamydia* spp.に対する抗菌活性

菌株	MIC (μg/mL)				
	TFLX	LVFX	CPFX	CAM	MINO
<i>C. pneumoniae</i> TW-183	0.125	0.5	1.0	0.016	0.016
<i>C. trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.063	0.5	1.0	0.016	0.016

宿主細胞：HeLa229

接種菌量：10⁴ inclusion forming unit (IFU)/well

測定法：クラミジア MIC 測定法⁵⁾

参考文献 2 の表 1 より抜粋し改変

表 2.6.2- 9 *Mycoplasma pneumoniae* に対する抗菌活性

菌株	MIC (μg/mL)					
	TFLX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX	CAM
<i>M. pneumoniae</i> IID 813	0.25	0.5	0.125	0.0625	1	0.0078
<i>M. pneumoniae</i> IID 814	0.5	0.5	0.125	0.125	1	0.0156
<i>M. pneumoniae</i> IID 815	0.5	0.5	0.125	0.125	1	0.0156
<i>M. pneumoniae</i> IID 817	0.25	0.5	0.125	0.0625	1	0.0078
<i>M. pneumoniae</i> IID 995	0.5	0.5	0.125	0.125	1	0.0078

測定法：微量液体希釈法（フェノールレッド法）⁶⁾

培地：30% Mycoplasma Supplements S, 0.5%ブドウ糖及び0.002%フェノールレッド加 PPLO 液体培地

参考文献 1 の表 4 より抜粋し改変

表 2.6.2- 10 *Legionella* spp.に対する抗菌活性

菌株	MIC (μg/mL)							
	TFLX	LVFX	GFLX	MFLX	CPFX	EM	CAM	RFP
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33152	0.0078	0.0156	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.0078	0.000125
<i>L. bozemanii</i> ATCC 33217	0.0039	0.0078	0.0078	0.0078	0.0078	0.0078	0.0039	0.0000625
<i>L. micdadei</i> ATCC 33218	0.0039	0.0078	0.0078	0.0156	0.0156	0.0625	0.0078	0.000125
<i>L. dumoffii</i> ATCC 33279	0.0156	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0039	0.000125
<i>L. longbeachae</i> ATCC 33462	0.0078	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.125	0.0313	0.000125
<i>L. jordanis</i> ATCC 33623	0.0156	0.0156	0.0156	0.0313	0.0156	0.0625	0.0078	0.000125

測定法：微量液体希釈法⁷⁾

培地：BSYE 液体培地；1% Yeast extract, 1% ACES, 0.25% KOH, 0.5% L-グルタミン酸ナトリウム, 1.5% 可溶性スターチをオートクレーブ滅菌後, レジオネラアガーエンリッチメントを加え, 1 mol/L KOH で pH6.90±0.10 に調整

参考文献 1 の表 5 より抜粋し改変

表 2.6.2- 11 *Bacillus anthracis* に対する抗菌活性

菌株	MIC (μg/mL)			
	TFLX	CPFX	NFLX	OFLX
<i>Bacillus anthracis</i>	0.012	0.05	0.20	0.20

接種菌量：10⁶ CFU/mL測定法：寒天平板希釈法³⁾

CTD1.13 の T-3262 錠炭疽菌, 炭疽症の追加申請時概要参照

2.2 小児由来臨床分離株に対する抗菌活性

2.2.1 小児由来 *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌活性

添付資料 S1 (4.2.1.1.1)

【方法】20■■～20■■年に分離された小児由来 *S. pneumoniae* に対するトスフロキサシン及び対照薬の抗菌活性を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法^{8, 9, 10)} に準じて測定した。

【成績】小児由来 *S. pneumoniae* に対するトスフロキサシン及び対照薬の MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ 若しくは MIC を表 2.6.2- 12～表 2.6.2- 14 に, MIC 累積百分率を図 2.6.2- 1～図 2.6.2- 5 に示した。

(1) *S. pneumoniae*

小児由来臨床分離 *S. pneumoniae* 108 株に対するトスフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.0625～0.25 µg/mL, 0.125 µg/mL 及び 0.25 µg/mL で, その MIC₉₀ はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/4～1/32, セフジトレン, セフジニル及びセフカペンの 1/4～1/32, クラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/8 であった。

(2) Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)

小児由来臨床分離 PSSP 30 株に対するトスフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.125～0.25 µg/mL, 0.125 µg/mL 及び 0.25 µg/mL で, その MIC₉₀ はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/8～1/64, セフジトレン, セフジニル及びセフカペンの 1/2～1/8, クラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 4 倍であった。

(3) Penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP)

小児由来臨床分離 PISP 44 株に対するトスフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.125～0.25 µg/mL, 0.125 µg/mL 及び 0.25 µg/mL で, その MIC₉₀ はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/4～1/32, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/4～1/32 であった。

(4) Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)

小児由来臨床分離 PRSP 34 株に対するトスフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.0625～0.25 µg/mL, 0.125 µg/mL 及び 0.25 µg/mL で, その MIC₉₀ はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/4～1/32, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/8～1/64 であった。

(5) Cefdinir-resistant PRSP (CFDN の MIC: ≥2 µg/mL)

小児由来臨床分離 CFDN-resistant PRSP 33 株に対するトスフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.0625～0.25 µg/mL, 0.125 µg/mL 及び 0.25 µg/mL で, その MIC₉₀ はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/4～1/32, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/8～1/64 であった。

(6) Clavulanic acid / amoxicillin-intermediate 及び -resistant PRSP (CVA/AMPC の MIC: ≥4 µg/mL, AMPC として)

2.6.2 薬理試験の概要

小児由来臨床分離 CVA/AMPC-intermediate 及び-resistant PRSP 3 株に対するトスフロキサシンの MIC range は 0.125～0.25 µg/mL で、レボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/4～1/128, セフトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン (1:14) の 1/2～1/128 であった。

表 2.6.2- 12 小児由来臨床分離 *Streptococcus pneumoniae* に対するトスフロキサシンの抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	108	TFLX	0.0625	–	0.25	0.125	0.25
		LVFX	0.5	–	2	1	1
		CPFX	0.5	–	4	1	2
		NFLX	4	–	32	8	8
		CDTR	0.0156	–	8	0.5	1
		CFDN	0.0625	–	32	2	8
		CFPN	0.0078	–	16	0.5	2
		CVA/AMPC ^{d)}	0.0078	–	8	0.25	2
Penicillin-susceptible ^{a)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	30	TFLX	0.125	–	0.25	0.125	0.25
		LVFX	1	–	2	1	2
		CPFX	0.5	–	4	1	2
		NFLX	4	–	32	4	16
		CDTR	0.0156	–	1	0.125	0.5
		CFDN	0.0625	–	2	0.25	2
		CFPN	0.0078	–	4	0.25	1
		CVA/AMPC ^{d)}	0.0078	–	0.125	0.0313	0.0625
Penicillin-intermediate ^{b)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	44	TFLX	0.125	–	0.25	0.125	0.25
		LVFX	1	–	2	1	1
		CPFX	0.5	–	2	1	2
		NFLX	4	–	16	8	8
		CDTR	0.125	–	8	0.5	1
		CFDN	0.25	–	32	2	8
		CFPN	0.125	–	16	0.5	2
		CVA/AMPC ^{d)}	0.0625	–	2	0.25	1
Penicillin-resistant ^{c)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	34	TFLX	0.0625	–	0.25	0.125	0.25
		LVFX	0.5	–	2	1	1
		CPFX	0.5	–	4	1	2
		NFLX	4	–	16	8	8
		CDTR	0.125	–	4	1	2
		CFDN	0.25	–	16	8	16
		CFPN	0.25	–	8	1	2
		CVA/AMPC ^{d)}	0.0313	–	8	1	2

a) PCG MIC: ≤0.0625 μg/mL, b) PCG MIC: 0.125-1 μg/mL, c) PCG MIC: ≥2 μg/mL

d) CVA/AMPC (1:14), MIC は AMPC としての数値

耐性基準は CLSI の 2007 年の Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S17⁹⁾ に準じた。MIC 測定法：微量液体希釈法⁸⁾

培地：5% 馬溶血液加 CAMHB

接種菌量：1.3～4.8×10⁵ CFU/mL

添付資料 4.2.1.1.1 の表 2 を改変

表 2.6.2- 13 CFDN 耐性 PRSP に対するトスフロキサシンの抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
CFDN-resistant ^{a)} PRSP ^{b)}	33	TFLX	0.0625	–	0.25	0.125	0.25
		LVFX	0.5	–	2	1	1
		CPFX	0.5	–	2	1	2
		NFLX	4	–	16	8	8
		CDTR	0.125	–	4	1	2
		CFDN	4	–	16	8	16
		CFPN	0.5	–	8	1	2
		CVA/AMPC ^{c)}	0.5	–	8	1	2

a) CFDN MIC: ≥ 2 μg/mL, b) PCG MIC: ≥ 2 μg/mL, c) CVA/AMPC(1:14), MIC は AMPC としての数値
 耐性基準はCLSIの2007年のPerformance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S17⁹⁾に準じた。
 MIC測定法：微量液体希釈法⁸⁾
 培地：5%馬溶血液加 CAMHB
 接種菌量： $1.4 \sim 4.5 \times 10^5$ CFU/mL

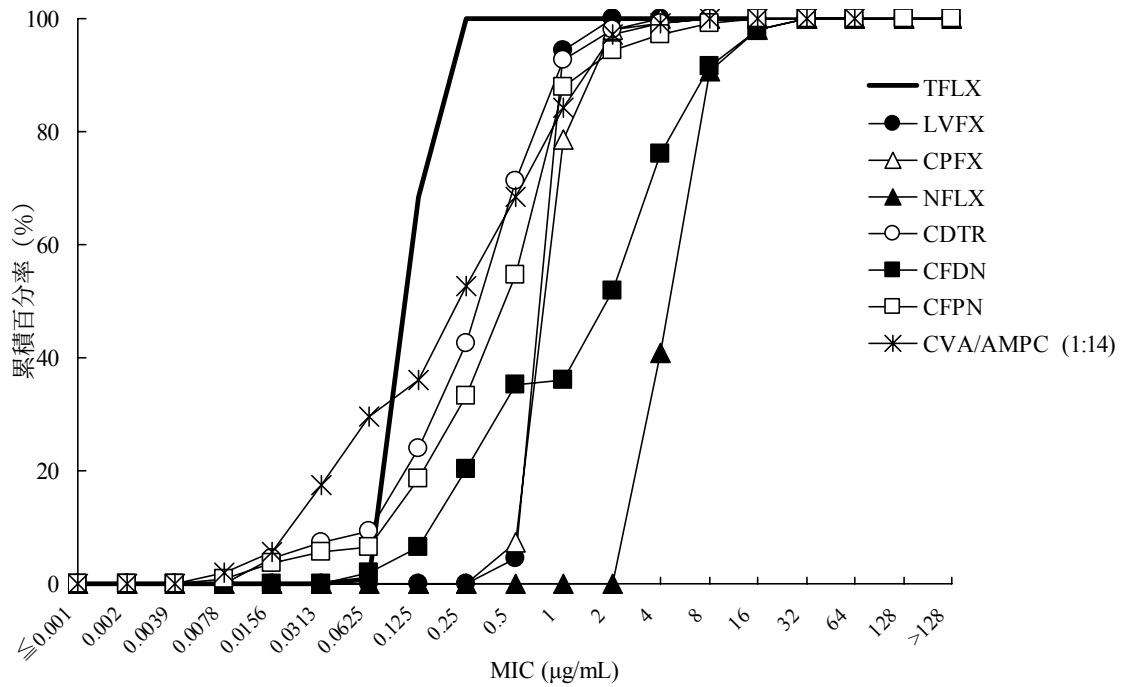
添付資料 4.2.1.1.1 の表 2 を改変

表 2.6.2- 14 CVA/AMPC 中等度耐性及び耐性 PRSP に対するトスフロキサシンの抗菌活性

試験菌	薬剤	MIC (μg/mL)		
		D-4370	D-4372	D-4408
CVA/AMPC-intermediate and -resistant ^{a)} PRSP ^{b)}	TFLX	0.25	0.25	0.125
	LVFX	1	2	1
	CPFX	1	2	2
	NFLX	8	8	16
	CDTR	0.5	1	2
	CFDN	4	8	16
	CFPN	0.5	1	8
	CVA/AMPC ^{c)}	4	4	8

a) CVA/AMPC MIC (1:14): ≥ 4 μg/mL (AMPC として), b) PCG MIC: ≥ 2 μg/mL,
 c) CVA/AMPC (1:14), MIC は AMPC としての数値
 耐性基準はCLSIの2007年のPerformance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S17⁹⁾に準じた。
 MIC測定法：微量液体希釈法⁸⁾
 培地：5%馬溶血液加 CAMHB
 接種菌量： $1.8 \sim 2.2 \times 10^5$ CFU/mL

添付資料 4.2.1.1.1 の表 2 を改変

図 2.6.2- 1 小児由来 *S. pneumoniae* 108 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

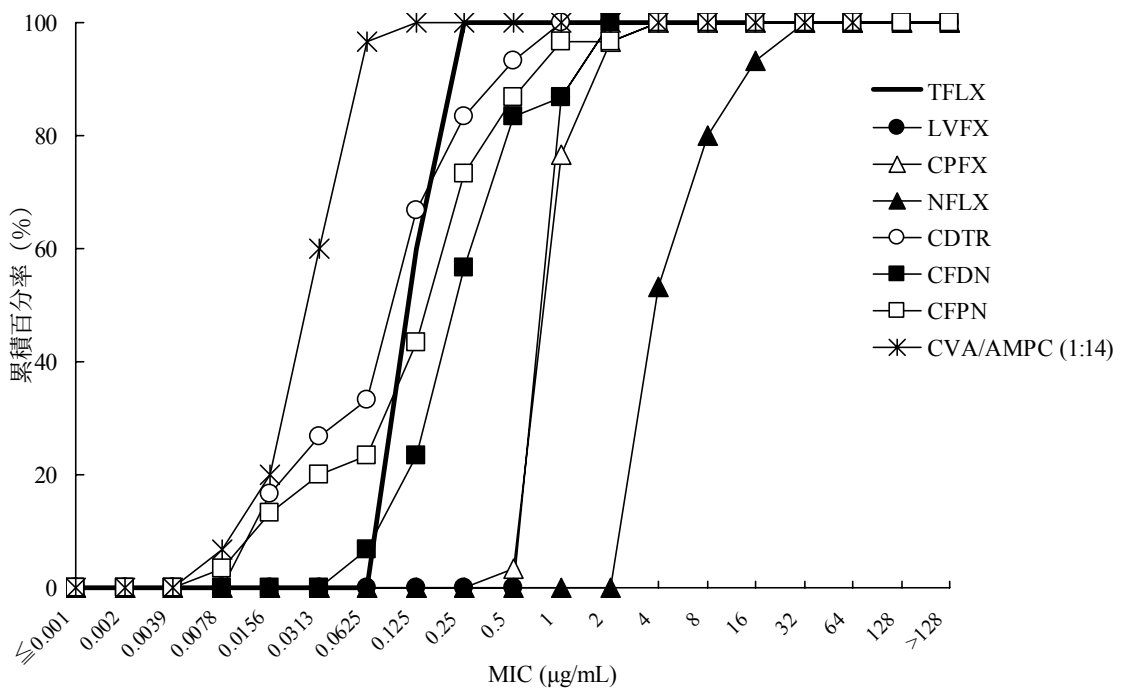


図 2.6.2- 2 小児由来 PSSP 30 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

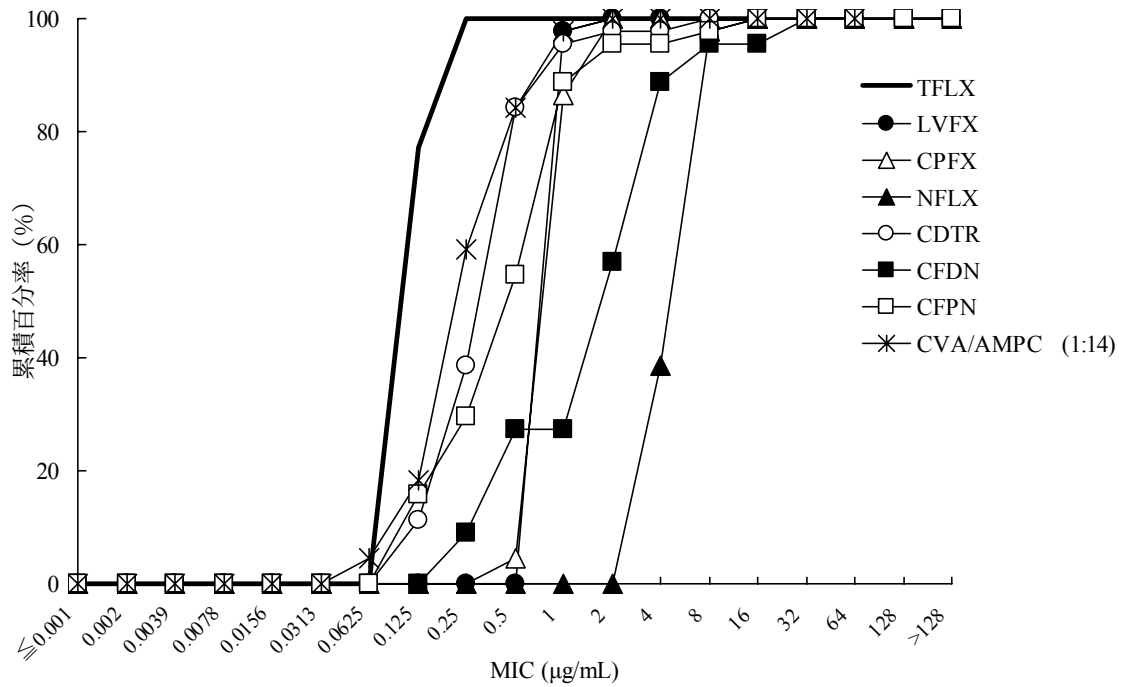


図 2.6.2- 3 小児由来 PISP 44 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

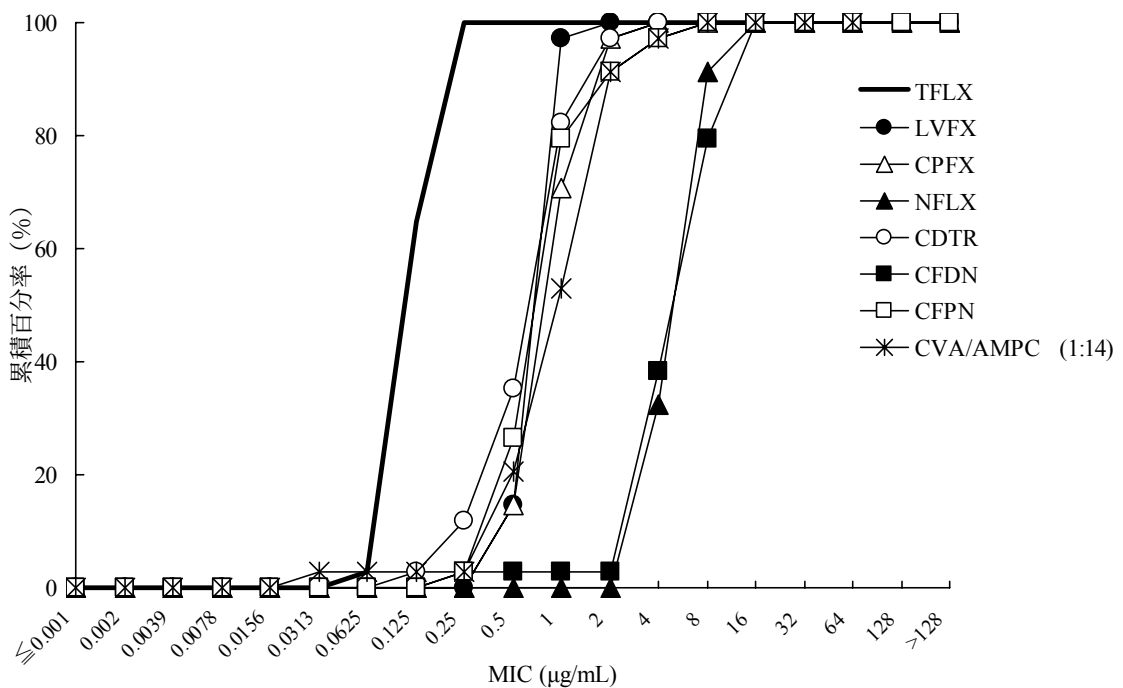


図 2.6.2- 4 小児由来 PRSP 34 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

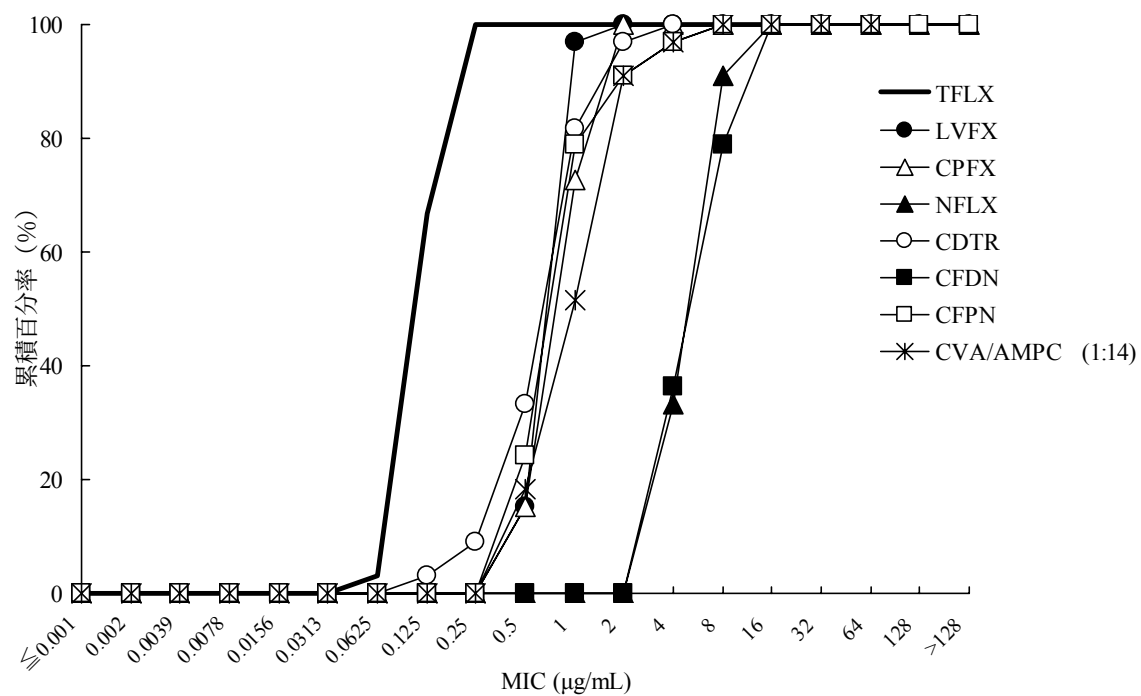


図 2.6.2- 5 小児由来 CFDN-resistant PRSP 33 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

2.2.2 小児由来 *Haemophilus influenzae* に対する抗菌活性

添付資料 S1 (4.2.1.1.1)

【方法】20■■～20■■年に分離された小児由来 *H. influenzae* に対するトスフロキサシン及び対照薬の抗菌活性をCLSIの微量液体希釈法^{8, 10, 11)}に準じて測定した。

【成績】小児由来 *H. influenzae* に対するトスフロキサシン及び対照薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀若しくはMICを表 2.6.2- 15～表 2.6.2- 18に, MIC累積百分率を図 2.6.2- 6～図 2.6.2- 10に示した。

(1) *H. influenzae*

小児由来臨床分離 *H. influenzae* 120 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.002～0.125 µg/mL, 0.0039 µg/mL及び 0.0078 µg/mLで, そのMIC₉₀はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/2～1/8, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/32～1/1024 であった。

(2) β-Lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS)

小児由来臨床分離BLNAS 49 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.0039～0.125 µg/mL, 0.0039 µg/mL及び 0.0078 µg/mLで, そのMIC₉₀はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/2～1/8, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/16～1/256 であった。

(3) β-Lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR)

1) BLNAR

小児由来臨床分離BLNAR 57 株に対するトスフロキサシンのMIC rangeは 0.002～0.0156 µg/mL, MIC₅₀及びMIC₉₀はともに 0.0078 µg/mLで, そのMIC₉₀はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度～1/8, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/32～1/2048 であった。

2) Cefdinir-nonsusceptible BLNAR (CFDN の MIC: ≥2 µg/mL)

小児由来臨床分離CFDN-nonsusceptible BLNAR 54 株に対するトスフロキサシンのMIC rangeは 0.002～0.0156 µg/mL, MIC₅₀及びMIC₉₀はともに 0.0078 µg/mLで, そのMIC₉₀はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度～1/8, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/32～1/2048 であった。

3) Clavulanic acid / amoxicillin-resistant BLNAR (CVA/AMPC MIC: ≥8 µg/mL, AMPC とし て)

小児由来臨床分離CVA/AMPC-resistant BLNAR 32 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.002～0.0078 µg/mL, 0.0039 µg/mL及び 0.0078 µg/mLで, そのMIC₉₀はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度～1/8, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/32～1/2048 であった。

(4) β -Lactamase-positive ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR)

小児由来臨床分離 BLPAR 8 株に対するトスフロキサシンの MIC range は 0.0039～0.125 $\mu\text{g/mL}$ で、レボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度～1/16, セフトレレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 16～1/2048 であった。

(5) β -Lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPACR)

小児由来臨床分離 BLPACR 6 株に対するトスフロキサシンの MIC range は 0.0039～0.0156 $\mu\text{g/mL}$ で、レボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度～1/8, セフトレレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/8～1/2048 であった。

表 2.6.2- 15 小児由来臨床分離 *Haemophilus influenzae* に対するトスフロキサシンの抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)			
			Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Haemophilus influenzae</i>	120	TFLX	0.002	– 0.125	0.0039	0.0078
		LVFX	0.0078	– 0.125	0.0156	0.0156
		CPFX	0.0039	– 0.125	0.0078	0.0156
		NFLX	0.0313	– 2	0.0313	0.0625
		CDTR	0.0039	– 0.5	0.125	0.25
		CFDN	0.0625	– 16	2	8
		CFPN	0.0039	– 4	1	4
		CVA/AMPC ^{e)}	0.25	– 32	4	8
β-Lactamase-negative, ampicillin-susceptible ^{a)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	49	TFLX	0.0039	– 0.125	0.0039	0.0078
		LVFX	0.0078	– 0.125	0.0156	0.0156
		CPFX	0.0039	– 0.0625	0.0078	0.0156
		NFLX	0.0313	– 0.25	0.0313	0.0625
		CDTR	0.0039	– 0.25	0.0156	0.125
		CFDN	0.0625	– 8	0.25	2
		CFPN	0.0039	– 2	0.0156	1
		CVA/AMPC ^{e)}	0.25	– 2	0.5	2
β-Lactamase-negative, ampicillin-resistant ^{b)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	57	TFLX	0.002	– 0.0156	0.0078	0.0078
		LVFX	0.0078	– 0.0313	0.0156	0.0156
		CPFX	0.0039	– 0.0313	0.0078	0.0078
		NFLX	0.0313	– 0.0625	0.0625	0.0625
		CDTR	0.0625	– 0.5	0.125	0.25
		CFDN	1	– 16	4	16
		CFPN	0.5	– 4	2	4
		CVA/AMPC ^{e)}	2	– 32	8	16
β-Lactamase-positive, ampicillin-resistant ^{c)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR)	8	TFLX	0.0039	– 0.125	–	–
		LVFX	0.0156	– 0.125	–	–
		CPFX	0.0078	– 0.125	–	–
		NFLX	0.0313	– 2	–	–
		CDTR	0.0039	– 0.125	–	–
		CFDN	0.125	– 8	–	–
		CFPN	0.0078	– 1	–	–
		CVA/AMPC ^{e)}	1	– 2	–	–
β-Lactamase-positive, amoxicillin/clavulanic acid-resistant ^{d)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR)	6	TFLX	0.0039	– 0.0156	–	–
		LVFX	0.0156	– 0.0313	–	–
		CPFX	0.0039	– 0.0156	–	–
		NFLX	0.0313	– 0.0625	–	–
		CDTR	0.0625	– 0.25	–	–
		CFDN	2	– 8	–	–
		CFPN	1	– 2	–	–
		CVA/AMPC ^{e)}	4	– 16	–	–

a) ABPC MIC: ≤1 μg/mL, b) ABPC MIC: ≥2 μg/mL, c) CVA/AMPC MIC: ≤2/4 μg/mL

d) CVA/AMPC MIC: ≥4/8 μg/mL, e) CVA/AMPC (1:14), MIC は AMPC としての数値

耐性基準はCLSIの2007年のPerformance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S17¹¹⁾に準じた。MIC測定法：微量液体希釈法⁸⁾

培地：Haemophilus Test Medium (HTM)

接種菌量：2.0～8.9×10⁵ CFU/mL

添付資料 4.2.1.1.1 の表 2 を改変

表 2.6.2- 16 小児由来臨床分離 BLPAR に対するトスフロキサシンの抗菌活性

試験菌	薬剤	MIC (μg/mL)							
		I-2195	I-2202	I-2215	I-2242	I-2295	I-2296	I-2297	I-2298
BLPAR ^{a)}	TFLX	0.125	0.0156	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039	0.0039
	LVFX	0.125	0.0313	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156
	CPFX	0.125	0.0313	0.0078	0.0078	0.0078	0.0078	0.0078	0.0078
	NFLX	2	0.125	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313
	CDTR	0.0078	0.0156	0.125	0.0156	0.0039	0.0039	0.0039	0.0156
	CFDN	0.5	1	8	0.5	0.125	0.25	0.25	0.25
	CFPN	0.0156	0.0625	1	0.0625	0.0156	0.0078	0.0078	0.0156
	CVA/AMPC ^{b)}	1	2	2	1	1	1	2	1

a) CVA/AMPC MIC: $\leq 2/4$ μg/mL, b) CVA/AMPC (1:14), MIC は AMPC としての数値

耐性基準は CLSI の 2007 年の Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S17¹¹⁾ に準じた。

MIC 測定法：微量液体希釈法⁸⁾

培地：Haemophilus Test Medium (HTM)

接種菌量： $2.6 \sim 5.7 \times 10^5$ CFU/mL

添付資料 4.2.1.1.1 の表 2 を改変

表 2.6.2- 17 小児由来臨床分離 BLPACR に対するトスフロキサシンの抗菌活性

試験菌	薬剤	MIC (μg/mL)					
		I-2166	I-2206	I-2241	I-2243	I-2357	I-2378
BLPACR ^{a)}	TFLX	0.0078	0.0156	0.0039	0.0078	0.0039	0.0078
	LVFX	0.0313	0.0313	0.0156	0.0156	0.0156	0.0313
	CPFX	0.0156	0.0156	0.0039	0.0078	0.0078	0.0156
	NFLX	0.0625	0.0625	0.0313	0.0625	0.0313	0.0625
	CDTR	0.25	0.125	0.125	0.0625	0.25	0.25
	CFDN	4	8	2	2	4	4
	CFPN	2	2	1	2	2	2
	CVA/AMPC ^{b)}	16	16	8	8	4	16

a) CVA/AMPC MIC: $\geq 4/8$ μg/mL, b) CVA/AMPC (1:14), MIC は AMPC としての数値

耐性基準は CLSI の 2007 年の Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S17¹¹⁾ に準じた。

MIC 測定法：微量液体希釈法⁸⁾

培地：Haemophilus Test Medium (HTM)

接種菌量： $2.3 \sim 4.8 \times 10^5$ CFU/mL

添付資料 4.2.1.1.1 の表 2 を改変

表 2.6.2- 18 各種薬剤耐性（非感受性）BLNAR に対するトスフロキサシンの抗菌活性

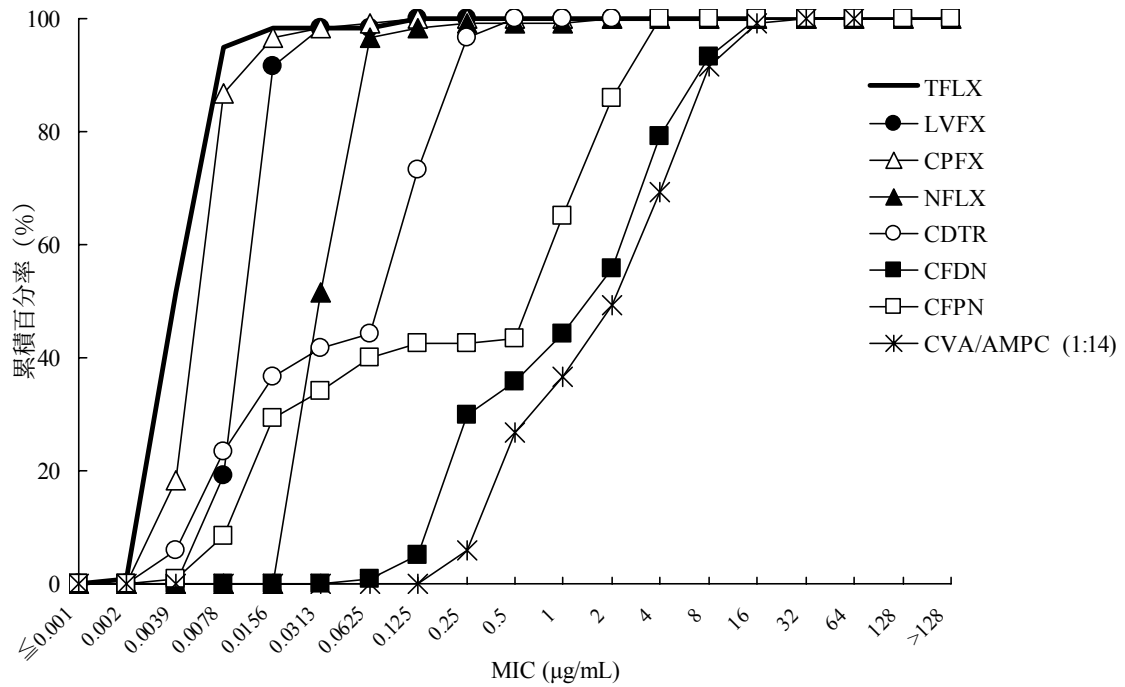
試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)			
			Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
CFDN-nonsusceptible ^{a)} BLNAR ^{b)}	54	TFLX	0.002	–	0.0156	0.0078
		LVFX	0.0078	–	0.0313	0.0156
		CPFX	0.0039	–	0.0313	0.0078
		NFLX	0.0313	–	0.0625	0.0625
		CDTR	0.0625	–	0.5	0.25
		CFDN	2	–	16	4
		CFPN	0.5	–	4	2
		CVA/AMPC ^{d)}	2	–	32	8
CVA/AMPC-resistant ^{c)} BLNAR ^{b)}	32	TFLX	0.002	–	0.0078	0.0039
		LVFX	0.0078	–	0.0156	0.0156
		CPFX	0.0039	–	0.0156	0.0078
		NFLX	0.0313	–	0.0625	0.0313
		CDTR	0.125	–	0.25	0.125
		CFDN	2	–	16	4
		CFPN	1	–	4	2
		CVA/AMPC ^{d)}	8	–	32	8

a) CFDN MIC: ≥ 2 μg/mL, b) ABPC MIC: ≥ 2 μg/mLc) CVA/AMPC MIC: $\geq 4/8$ μg/mL, d) CVA/AMPC (1:14), MIC は AMPC としての数値耐性基準は CLSI の 2007 年の Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S17¹¹⁾ に準じた。MIC測定法：微量液体希釈法⁸⁾

培地：Haemophilus Test Medium (HTM)

接種菌量： $2.1 \sim 8.8 \times 10^5$ CFU/mL

添付資料 4.2.1.1.1 の表 2 を改変

図 2.6.2- 6 小児由来 *H. influenzae* 120 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

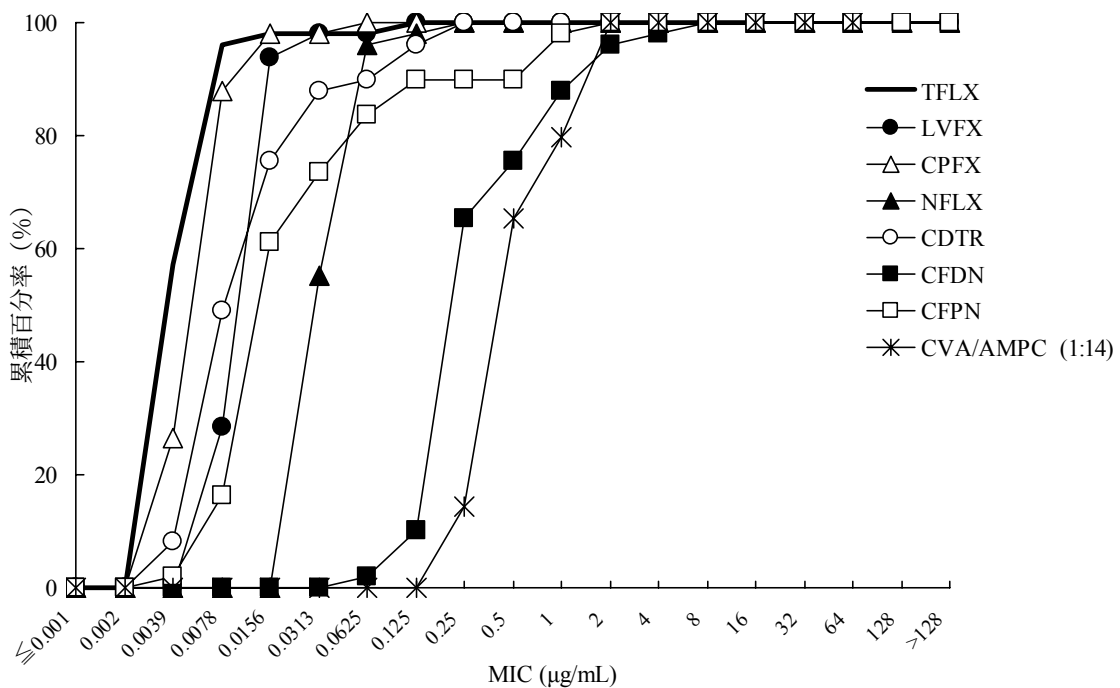


図 2.6.2- 7 小児由来 BLNAS 49 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

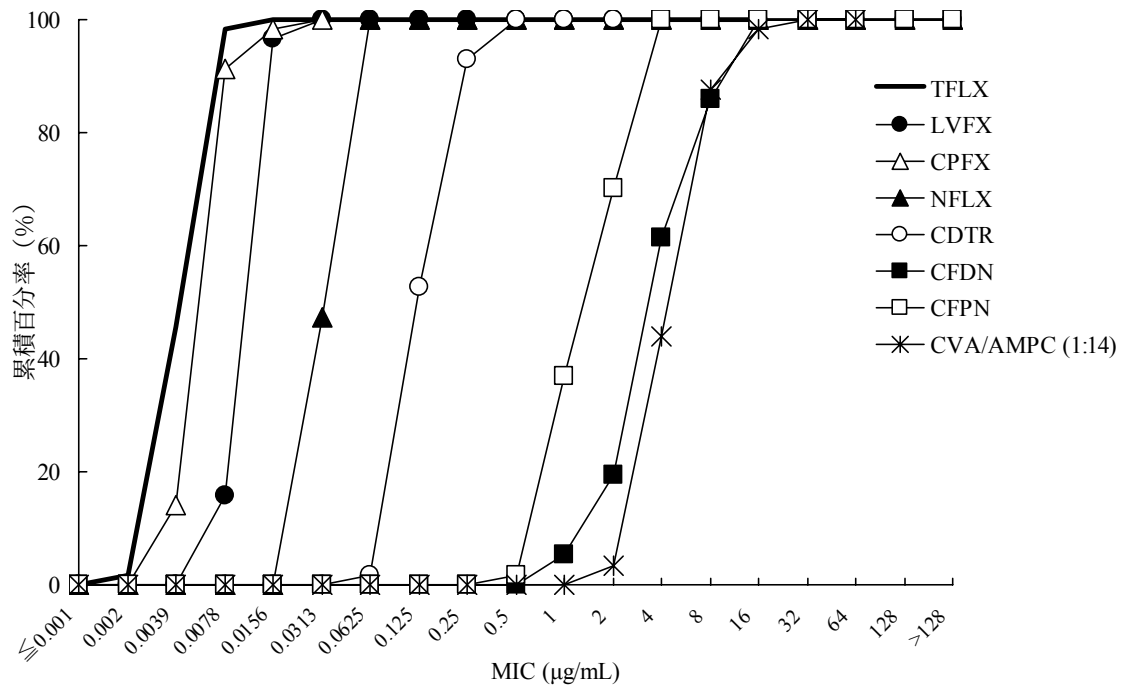


図 2.6.2- 8 小児由来 BLNAR 57 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

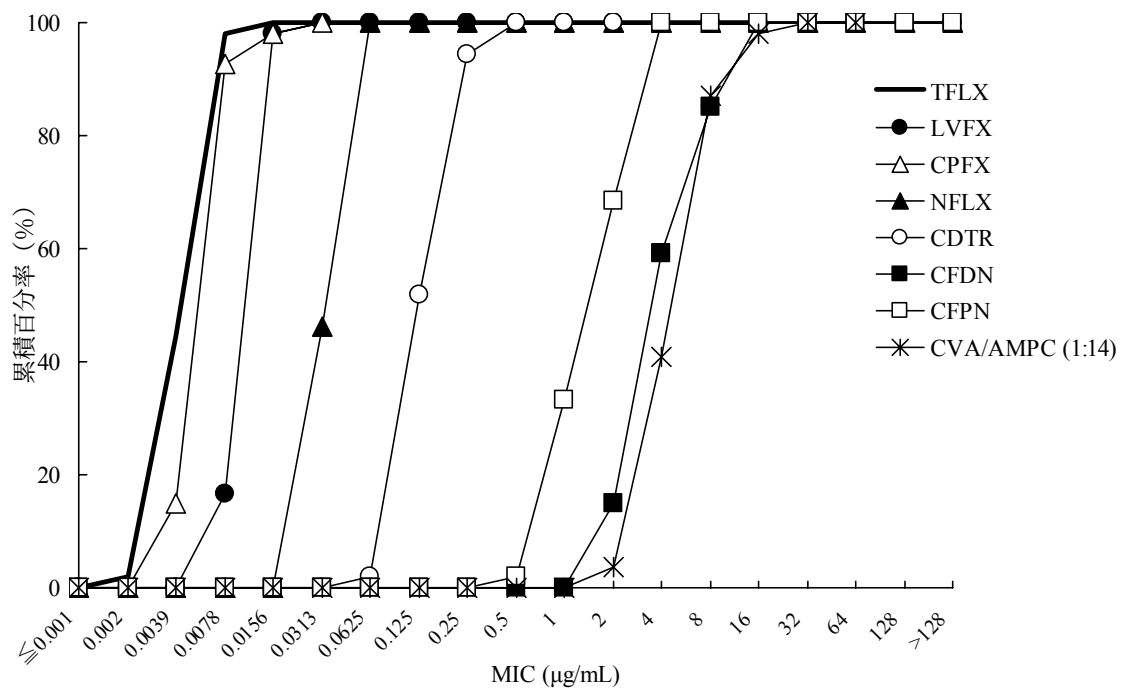


図 2.6.2- 9 小児由来 CFDN-nonsusceptible BLNAR 54 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

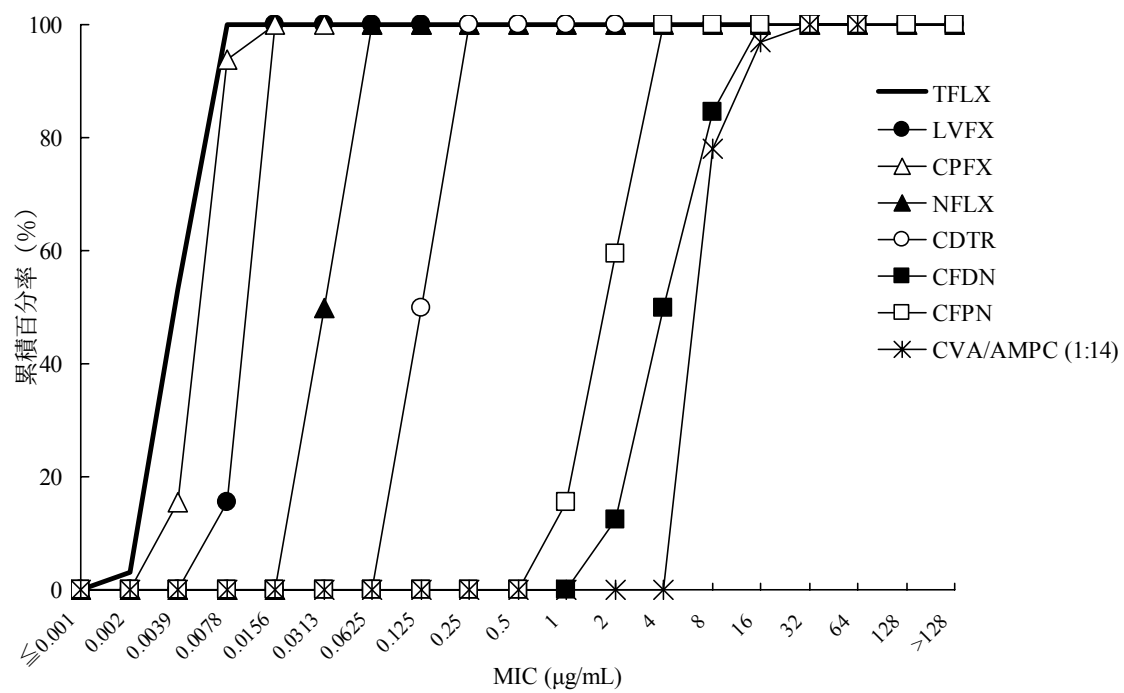


図 2.6.2- 10 小児由来 CVA/AMPC-resistant BLNAR 32 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.1 の図 1 を改変

2.2.3 小児由来 *Moraxella catarrhalis* に対する抗菌活性

添付資料 S2 (4.2.1.1.2)

【方法】2011年に分離された小児由来臨床分離 *Moraxella catarrhalis* に対するトスフロキサシン及び対照薬の抗菌活性をCLSIの微量液体希釈法^{8, 12, 13)}に準じて測定した。

【成績】小児由来臨床分離 *Moraxella catarrhalis* 97 株に対するトスフロキサシンのMIC rangeは 0.0039～0.0625 µg/mL, MIC₅₀及びMIC₉₀はともに 0.0156 µg/mLで、そのMIC₉₀はレボフロキサシン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬の 1/2～1/16, セフジトレン, セフジニル, セフカペン及びクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の 1/32～1/64 であった (表 2.6.2- 19及び図 2.6.2- 11)。

表 2.6.2- 19 小児由来臨床分離 *Moraxella catarrhalis* に対するトスフロキサシンの抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Moraxella catarrhails</i>	97	TFLX	0.0039	–	0.0625	0.0156	0.0156
		LVFX	0.0078	–	1	0.0313	0.0625
		CPFX	0.0078	–	0.5	0.0313	0.0313
		NFLX	0.0625	–	2	0.125	0.25
		CDTR	0.0156	–	1	0.5	0.5
		CFDN	0.0625	–	1	0.25	0.5
		CFPN	0.0156	–	1	0.5	1
		CVA/AMPC ^{a)}	0.0156	–	0.5	0.25	0.5

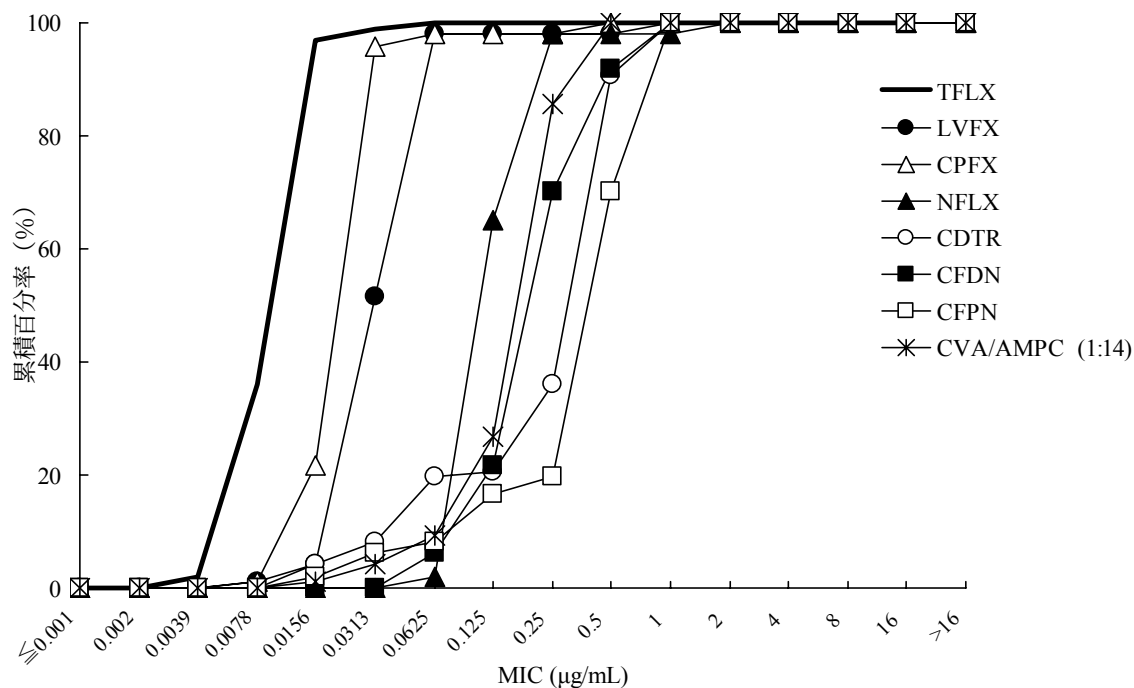
a) CVA/AMPC (1:14), MIC は AMPC としての数値

MIC測定法：微量液体希釈法⁸⁾

培地：CAMHB

接種菌量：3.8～8.8×10⁶ CFU/mL

添付資料 4.2.1.1.2 の表 1 を改変

図 2.6.2- 11 小児由来 *M. catarrhalis* 97 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1 を改変

2.3 臨床分離 *Vibrio cholerae* O1 に対する抗菌活性

CTD1.13 の T-3262 錠コレラ（コレラ菌）の追加申請時概要参照

【方法】臨床分離コレラO1 菌（*Vibrio cholerae* O1）9 株に対するトスフロキサシン及び対照薬の抗菌活性を日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法³⁾に準じて測定した。

【成績】臨床分離コレラO1 菌（*Vibrio cholerae* O1）9 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ $\leq 0.006 \mu\text{g/mL} \sim 0.05 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.006 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.05 \mu\text{g/mL}$ で, そのMIC₉₀はシプロフロキサシンと同値で, オフロキサシンの 1/4 で強い抗菌活性を示した。（表 2.6.2- 20）。

表 2.6.2- 20 *Vibrio cholerae* O1 9 株に対する抗菌活性

試験菌 (株数)	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Vibrio cholerae</i> O1 (9)	TFLX	$\leq 0.006 - 0.05$	≤ 0.006	0.05
	CPFX	$\leq 0.006 - 0.05$	≤ 0.006	0.05
	OFLX	0.025 - 0.2	0.025	0.2
	NA	0.1 - 6.25	0.39	6.25

接種菌量： 10^6 CFU/mL

測定法：寒天平板希釈法³⁾

CTD1.13 の T-3262 錠コレラ（コレラ菌）の追加申請時概要参照

2.4 臨床第Ⅲ相試験で分離された原因菌に対する抗菌活性

【方法】本剤の臨床第Ⅲ相試験[小児肺炎試験 (E5) 及び小児中耳炎試験 (E6)]において分離された原因菌 154 株に対するトスフロキサシン及び対照薬の抗菌活性を、CLSI の微量液体希釈法にて測定した。

【成績】各原因菌 154 株に対するトスフロキサシン及び対照薬のMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀を表 2.6.2- 21に示した。臨床試験において, 分離株数が多かった*S. pneumoniae*, *H. influenzae*及び*M. catarrhalis*に対するトスフロキサシンのMIC rangeはそれぞれ, $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, MIC₅₀及びMIC₉₀はともに, それぞれ $0.12 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ で, そのMIC₉₀は, レボフロキサシン及びノルフロキサシンと同程度 $\sim 1/64$, セフトレン及びセフカペンの $\leq 1/4 \sim \leq 1/64$, クラバン酸/アモキシシリン (1:14)の $\leq 1/8 \sim \leq 1/256$ であった。

表 2.6.2- 21 治験において分離された原因菌に対する抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
			Range		MIC ₅₀ ^{c)}	MIC ₉₀ ^{c)}
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	TFLX	≤ 0.06		—	—
	2	LVFX	0.25		—	—
	2	NFLX	1	— 2	—	—
	2	CDTR	0.5		—	—
	2	CFPN	1		—	—
	2	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	0.5		—	—
	1	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	1		—	—
	2	AZM	2		—	—
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	TFLX	0.12	— 0.5	—	—
	5	LVFX	0.5	— 2	—	—
	5	NFLX	2	— 16	—	—
	5	CDTR	≤ 0.06		—	—
	5	CFPN	≤ 0.06		—	—
	5	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	≤ 0.06		—	—
	5	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	≤ 0.06		—	—
	5	AZM	≤ 0.06	— 0.12	—	—

(1/4)

a) MIC は AMPC としての数値

b) CVA/AMPC (1:14)は中耳炎試験での分離菌に対してのみ測定.

c) 5 株以下はMIC₅₀及びMIC₉₀を算出せず, —で表示.

MIC 測定法: CLSI

表 2.6.2- 21 治験において分離された原因菌に対する抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC ₅₀ ^{c)}	MIC ₉₀ ^{c)}
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	61	TFLX	≤0.06	–	0.25	0.12	0.12
	61	LVFX	0.5	–	1	1	1
	61	NFLX	2	–	16	4	8
	61	CDTR	≤0.06	–	1	0.25	0.5
	61	CFPN	≤0.06	–	2	0.5	1
	61	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	≤0.06	–	2	0.25	1
	39	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	≤0.06	–	2	0.12	1
	61	AZM	0.12	–	>16	> 16	> 16
Penicillin-susceptible ^{d)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	21	TFLX	≤0.06	–	0.25	0.12	0.12
	21	LVFX	0.5	–	1	1	1
	21	NFLX	2	–	16	4	8
	21	CDTR	≤0.06	–	0.5	0.12	0.25
	21	CFPN	≤0.06	–	1	0.12	0.5
	21	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	≤0.06			≤0.06	≤0.06
	16	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	≤0.06			≤0.06	≤0.06
	21	AZM	0.12	–	>16	> 16	> 16
Penicillin-intermediate ^{e)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	31	TFLX	≤0.06	–	0.12	≤0.06	0.12
	31	LVFX	0.5	–	1	0.5	1
	31	NFLX	2	–	8	4	8
	31	CDTR	≤0.06	–	1	0.5	0.5
	31	CFPN	0.12	–	2	0.5	1
	31	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	≤0.06	–	1	0.25	1
	19	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	≤0.06	–	1	0.5	1
	31	AZM	1	–	>16	> 16	>16
Penicillin-resistant ^{f)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	9	TFLX	≤0.06	–	0.12	0.12	0.12
	9	LVFX	0.5	–	1	1	1
	9	NFLX	4	–	8	4	8
	9	CDTR	0.25	–	1	0.5	1
	9	CFPN	0.5	–	1	1	1
	9	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	0.5	–	2	1	2
	4	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	1	–	2	–	–
	9	AZM	1	–	>16	> 16	>16

(2/4)

a) MIC は AMPC としての数値

b) CVA/AMPC (1:14)の MIC は中耳炎試験での分離菌に対してのみ測定.

c) 5 株以下はMIC₅₀及びMIC₉₀を算出せず, –で表示.

d) PCG の MIC: ≤0.06 μg/mL, e) PCG の MIC: 0.12-1 μg/mL, f) PCG の MIC: ≥2 μg/mL

MIC 測定法: CLSI

表 2.6.2- 21 治験において分離された原因菌に対する抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC ₅₀ ^{c)}	MIC ₉₀ ^{c)}
<i>Haemophilus influenzae</i>	71	TFLX	≤0.06	–	0.25	≤0.06	≤0.06
	71	LVFX	≤0.06	–	0.25	≤0.06	≤0.06
	71	NFLX	≤0.06	–	2	≤0.06	≤0.06
	71	CDTR	≤0.06	–	0.5	≤0.06	0.25
	71	CFPN	≤0.06	–	4	0.25	4
	71	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	0.25	–	16	2	8
	43	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	0.12	–	16	2	16
	71	AZM	≤0.06	–	16	1	2
β-Lactamase-negative, ampicillin-susceptible ^{g)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	54	TFLX	≤0.06	–	0.12	≤0.06	≤0.06
	54	LVFX	≤0.06	–	0.12	≤0.06	≤0.06
	54	NFLX	≤0.06	–	0.25	≤0.06	≤0.06
	54	CDTR	≤0.06	–	0.5	≤0.06	0.25
	54	CFPN	≤0.06	–	4	≤0.06	2
	54	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	0.25	–	16	0.5	4
	34	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	0.12	–	16	1	4
	54	AZM	≤0.06	–	4	1	2
β-Lactamase-negative, ampicillin-resistant ^{h)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	12	TFLX	≤0.06			≤0.06	≤0.06
	12	LVFX	≤0.06			≤0.06	≤0.06
	12	NFLX	≤0.06			≤0.06	≤0.06
	12	CDTR	0.12	–	0.5	0.25	0.5
	12	CFPN	2	–	4	2	4
	12	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	8	–	16	8	16
	6	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	8	–	16	8	16
	12	AZM	0.5	–	4	2	2
β-Lactamase-positive, ampicillin-resistant ^{h)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR)	3	TFLX	≤0.06	–	0.25	–	–
	3	LVFX	≤0.06	–	0.25	–	–
	3	NFLX	≤0.06	–	2	–	–
	3	CDTR	≤0.06			–	–
	3	CFPN	≤0.06			–	–
	3	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	1	–	2	–	–
	1	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}		2		–	–
	3	AZM	0.5	–	16	–	–
β-Lactamase-positive, amoxicillin/clavulanic acid-resistant ⁱ⁾ <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR)	2	TFLX	≤0.06			–	–
	2	LVFX	≤0.06			–	–
	2	NFLX	≤0.06			–	–
	2	CDTR	0.25			–	–
	2	CFPN	2	–	4	–	–
	2	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	8	–	16	–	–
	2	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}		16		–	–
	2	AZM	0.5	–	4	–	–

(3/4)

a) MIC は AMPC としての数値

b) CVA/AMPC (1:14)の MIC は中耳炎試験での分離菌に対してのみ測定.

c) 5 株以下はMIC₅₀及びMIC₉₀を算出せず, –で表示.

g) ABPC の MIC: ≤2 μg/mL, h) ABPC の MIC: ≥4 μg/mL, i) CVA/AMPC(1:2)の MIC: ≥4/8 μg/mL

MIC 測定法: CLSI

表 2.6.2- 21 治験において分離された原因菌に対する抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)		
			Range	MIC ₅₀ ^{c)}	MIC ₉₀ ^{c)}
<i>Moraxella catarrhalis</i>	14	TFLX	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	14	LVFX	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	14	NFLX	0.12 – 0.25	0.12	0.25
	14	CDTR	≤0.06 – 1	0.5	1
	14	CFPN	≤0.06 – 1	0.5	1
	14	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	≤0.06 – 0.25	0.25	0.25
	9	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	≤0.06 – 0.5	0.25	0.5
	14	AZM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	TFLX	2	–	–
	1	LVFX	16	–	–
	1	NFLX	16	–	–
	1	CDTR	> 64	–	–
	1	CFPN	128	–	–
	1	CVA/AMPC (1:2) ^{a)}	> 64	–	–
	1	CVA/AMPC (1:14) ^{a, b)}	> 64	–	–
	1	AZM	> 64	–	–

(4/4)

a) MIC は AMPC としての数値

b) CVA/AMPC (1:14)の MIC は中耳炎試験での分離菌に対してのみ測定.

c) 5 株以下はMIC₅₀及びMIC₉₀を算出せず, –で表示.

MIC 測定法: CLSI

2.5 臨床分離株に対する抗菌活性¹⁾

【方法】成人由来を含むその他の各種新鮮臨床分離株に対するトスフロキサシン及び対照薬の抗菌活性を、日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法⁴⁾に準じて測定した。

【成績】各種新鮮臨床分離株に対する抗菌活性の成績は以下に示した。なお、各種新鮮臨床分離株に対するトスフロキサシン及び対照薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀を表 2.6.2- 22に、MIC累積百分率を図 2.6.2- 12～図 2.6.2- 25に示した。

(1) Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)

MSSA 90 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ 0.0125～6.25 µg/mL, 0.05 µg/mL及び 0.1 µg/mLで、そのMIC₉₀はモキシフロキサシン及びテリスロマイシンと同値で、その他の対照薬の 1/2～< 1/1024 であった。

(2) LVFX-susceptible and -intermediate, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

(LVFX-susceptible and -intermediate MRSA)

LVFX-susceptible及び-intermediate MRSA 45 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ 0.025～6.25 µg/mL, 1.56 µg/mL及び 6.25 µg/mLで、そのMIC₉₀はシプロフロキサシンの 1/4 で、レボフロキサシンと同値、ガチフロキサシン及びモキシフロキサシンの 2 及び 4 倍であった。クラリスロマイシン及びテリスロマイシンのMIC₉₀は >100 µg/mLであった。

(3) LVFX-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LVFX-resistant MRSA)

LVFX-resistant MRSA 41 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ 6.25～> 25 µg/mL, > 25 µg/mL及び > 25 µg/mLであった。ガチフロキサシン及びモキシフロキサシンのMIC₉₀は 50 µg/mLで、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン及びテリスロマイシンのMIC₉₀は > 100 µg/mLであった。

(4) Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE)

MSSE 15 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ 0.05～0.1 µg/mL, 0.05 µg/mL及び 0.05 µg/mLで、そのMIC₉₀は対照薬の 1/2～1/4 で最も低かった。

(5) Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)

MRSE 15 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ 0.05～3.13 µg/mL, 1.56 µg/mL及び 3.13 µg/mLで、そのMIC₉₀はレボフロキサシン及びシプロフロキサシンと同値、ガチフロキサシン及びモキシフロキサシンのそれぞれ 2 及び 4 倍であった。クラリスロマイシン及びテリスロマイシンのMIC₉₀は > 100 µg/mLであった。

(6) Coagulase negative staphylococci (CNS)

CNS 17 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ 0.025～12.5 µg/mL, 0.05 µg/mL及び 3.13 µg/mLで、そのMIC₉₀はクラリスロマイシンの 1/8 で、レボフロキサシン及びシプロフロキサシンと同値、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン及び

テリスロマイシンのそれぞれ 2, 4 及び 16 倍であった。

(7) *Streptococcus pyogenes*

S. pyogenes 64 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.025~0.39 µg/mL, 0.1 µg/mL及び 0.39 µg/mLで, そのMIC₉₀はレボフロキサシン, シプロフロキサシン及びクラリスロマイシンのそれぞれ 1/4, 1/2 及び 1/2 で, ガチフロキサシン及びモキシフロキサシンと同値, テリスロマイシンの 16 倍であった。

(8) *Streptococcus agalactiae*

S. agalactiae 18 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.1~25 µg/mL, 0.2 µg/mL及び 0.39 µg/mLで, そのMIC₉₀はクラリスロマイシン及びテリスロマイシンの 16 倍, モキシフロキサシンの 2 倍で, ガチフロキサシン及びシプロフロキサシンと同値, レボフロキサシンの 1/2 であった。

(9) *Escherichia coli*

E. coli 112 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.00313 ~> 25 µg/mL, 0.025 µg/mL及び 12.5 µg/mLで, そのMIC₉₀はガチフロキサシンの 2 倍で, その他のフルオロキノロン系抗菌薬と同値であった。

(10) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 35 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.00625~1.56 µg/mL, 0.05 µg/mL及び 0.78 µg/mLで, そのMIC₉₀はレボフロキサシン及びシプロフロキサシンの 2 倍, ガチフロキサシン及びモキシフロキサシンと同値であった。

(11) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 54 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.025~6.25 µg/mL, 0.2 µg/mL及び 3.13 µg/mLで, そのMIC₉₀はシプロフロキサシンの 2 倍, ガチフロキサシンと同値, レボフロキサシン及びモキシフロキサシンの 1/2 及び 1/4 であった。

(12) Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

IPM-resistant *P. aeruginosa* 16 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.025~6.25 µg/mL, 0.2 µg/mL及び 3.13 µg/mLで, そのMIC₉₀はシプロフロキサシンの 2 倍, レボフロキサシン, ガチフロキサシン及びモキシフロキサシンの 1/2 であった。

(13) *Bacteroides fragilis*

B. fragilis 40 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.2 ~25 µg/mL, 0.78 µg/mL及び 6.25 µg/mLで, そのMIC₉₀はモキシフロキサシンと同値, レボフロキサシン, ガチフロキサシン及びシプロフロキサシンの 1/4, 1/2 及び 1/8 であった。

(14) *Prevotella* spp.

Prevotella spp. 38 株に対するトスフロキサシンのMIC range, MIC₅₀及びMIC₉₀は, それぞれ 0.05~12.5 µg/mL, 1.56 µg/mL及び 3.13 µg/mLで, そのMIC₉₀は最も低く, フルオロキノロン

系抗菌薬の 1/4 又は 1/8 であった。

表 2.6.2- 22 各種臨床分離株に対する抗菌活性

試験菌株	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible ^{a)} <i>Staphylococcus aureus</i>	90	TFLX	0.0125	–	6.25	0.05	0.1
		LVFX	0.05	–	12.5	0.2	0.78
		GFLX	0.05	–	6.25	0.1	0.2
		MFLX	0.0125	–	1.56	0.05	0.1
		CPFX	0.1	–	50	0.39	1.56
		CAM	0.1	–	>100	0.2	>100
		TEL	0.025	–	>100	0.05	0.1
Levofloxacin-susceptible and intermediate ^{b)} , methicillin-resistant ^{c)} <i>Staphylococcus aureus</i> (LVFX-susceptible and -intermediate MRSA)	45	TFLX	0.025	–	6.25	1.56	6.25
		LVFX	0.1	–	6.25	3.13	6.25
		GFLX	0.05	–	3.13	1.56	3.13
		MFLX	0.05	–	1.56	1.56	1.56
		CPFX	0.2	–	50	12.5	25
		CAM	0.39	–	>100	>100	>100
		TEL	0.05	–	>100	>100	>100
Levofloxacin-resistant ^{d)} methicillin-resistant ^{c)} , <i>Staphylococcus aureus</i> (LVFX-resistant MRSA)	41	TFLX	6.25	–	>25	>25	>25
		LVFX	12.5	–	>100	50	>100
		GFLX	3.13	–	>100	12.5	50
		MFLX	1.56	–	100	6.25	50
		CPFX	25	–	>100	>100	>100
		CAM	1.56	–	>100	>100	>100
		TEL	0.05	–	>100	>100	>100
Methicillin-susceptible ^{e)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	15	TFLX	0.05	–	0.1	0.05	0.05
		LVFX	0.1	–	0.39	0.2	0.2
		GFLX	0.05	–	0.2	0.1	0.1
		MFLX	0.05	–	0.1	0.05	0.1
		CPFX	0.1	–	0.39	0.2	0.2
		CAM	0.1	–	0.2	0.2	0.2
		TEL	0.05	–	0.1	0.05	0.1
Methicillin-resistant ^{f)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	15	TFLX	0.05	–	3.13	1.56	3.13
		LVFX	0.2	–	3.13	1.56	3.13
		GFLX	0.1	–	1.56	0.78	1.56
		MFLX	0.05	–	0.78	0.39	0.78
		CPFX	0.1	–	3.13	1.56	3.13
		CAM	0.1	–	>100	25	>100
		TEL	0.05	–	>100	0.2	>100
Coagulase negative staphylococci (CNS)	17	TFLX	0.025	–	12.5	0.05	3.13
		LVFX	0.1	–	12.5	0.2	3.13
		GFLX	0.05	–	3.13	0.1	1.56
		MFLX	0.025	–	3.13	0.1	0.78
		CPFX	0.05	–	50	0.2	3.13
		CAM	0.05	–	25	0.2	25
		TEL	0.025	–	0.2	0.1	0.2

1/2

a) MIPIC MIC: ≤ 3.13 μg/mL, b) LVFX MIC: ≤ 6.25 μg/mL, c) MIPIC MIC: ≥ 6.25 μg/mL,d) LVFX MIC: ≥ 12.5 μg/mL, e) MIPIC MIC: ≤ 0.39 μg/mL, f) MIPIC MIC: ≥ 0.78 μg/mL

参考文献 1 の表 6 より抜粋し改変

表 2.6.2- 22 各種臨床分離株に対する抗菌活性(続き)

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Streptococcus pyogenes</i>	64	TFLX	0.025	–	0.39	0.1	0.39
		LVFX	0.1	–	1.56	0.39	1.56
		GFLX	0.1	–	0.39	0.2	0.39
		MFLX	0.05	–	0.39	0.1	0.39
		CPFX	0.1	–	1.56	0.2	0.78
		CAM	0.0125	–	>100	0.025	0.78
		TEL	0.00625	–	12.5	0.0125	0.025
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18	TFLX	0.1	–	25	0.2	0.39
		LVFX	0.39	–	25	0.39	0.78
		GFLX	0.2	–	3.13	0.2	0.39
		MFLX	0.1	–	1.56	0.1	0.2
		CPFX	0.2	–	25	0.2	0.39
		CAM	0.025	–	0.05	0.025	0.025
		TEL	0.00625	–	0.025	0.0125	0.025
<i>Escherichia coli</i>	112	TFLX	0.00313	–	>25	0.025	12.5
		LVFX	0.0125	–	100	0.05	12.5
		GFLX	0.00313	–	50	0.05	6.25
		MFLX	0.0125	–	100	0.05	12.5
		CPFX	0.00313	–	100	0.0125	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	TFLX	0.00625	–	1.56	0.05	0.78
		LVFX	0.025	–	3.13	0.1	0.39
		GFLX	0.0125	–	3.13	0.1	0.78
		MFLX	0.025	–	3.13	0.1	0.78
		CPFX	0.00625	–	3.13	0.05	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54	TFLX	0.025	–	6.25	0.2	3.13
		LVFX	0.1	–	6.25	0.78	6.25
		GFLX	0.05	–	12.5	0.78	3.13
		MFLX	0.1	–	25	1.56	12.5
		CPFX	0.025	–	6.25	0.2	1.56
Imipenem -resistant ^{g)} <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	TFLX	0.025	–	6.25	0.2	3.13
		LVFX	0.025	–	6.25	0.78	6.25
		GFLX	0.05	–	6.25	0.78	6.25
		MFLX	0.05	–	12.5	1.56	6.25
		CPFX	0.0125	–	3.13	0.2	1.56
<i>Bacteroides fragilis</i>	40	TFLX	0.2	–	25	0.78	6.25
		LVFX	0.78	–	50	1.56	25
		GFLX	0.2	–	50	0.39	12.5
		MFLX	0.2	–	25	0.39	6.25
		CPFX	1.56	–	>100	6.25	50
<i>Prevotella</i> spp.	38	TFLX	0.05	–	12.5	1.56	3.13
		LVFX	0.1	–	25	1.56	25
		GFLX	0.05	–	12.5	0.78	12.5
		MFLX	0.05	–	25	0.78	12.5
		CPFX	0.39	–	50	3.13	12.5

2/2

g) IPM MIC: ≥ 12.5 μg/mL

参考文献 1 の表 6 より抜粋し改変

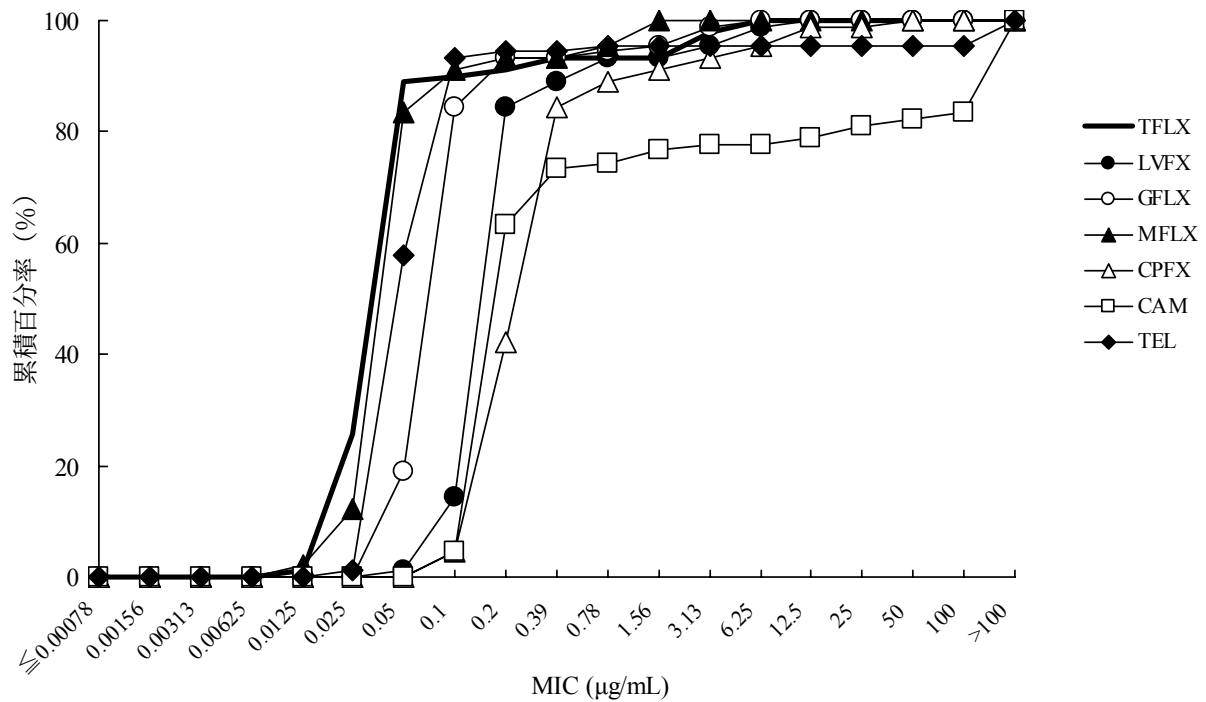


図 2.6.2- 12 MSSA 90 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

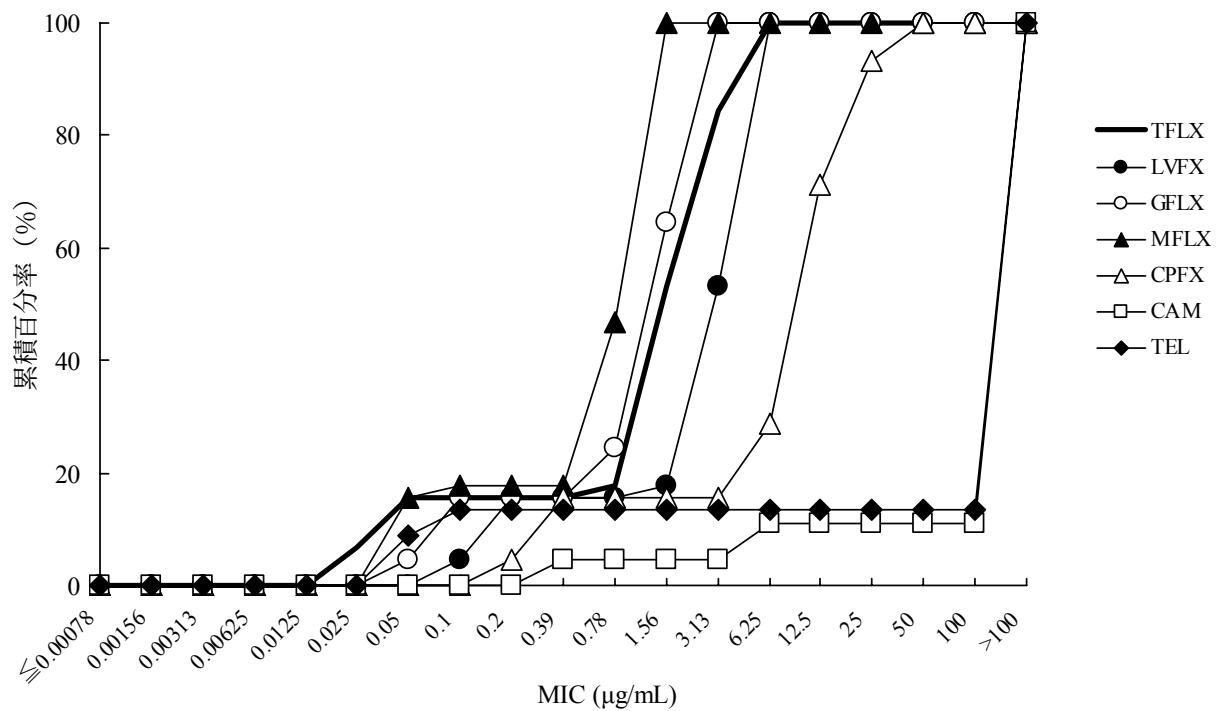


図 2.6.2- 13 LVFX-susceptible 及び-intermediate MRSA 45 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

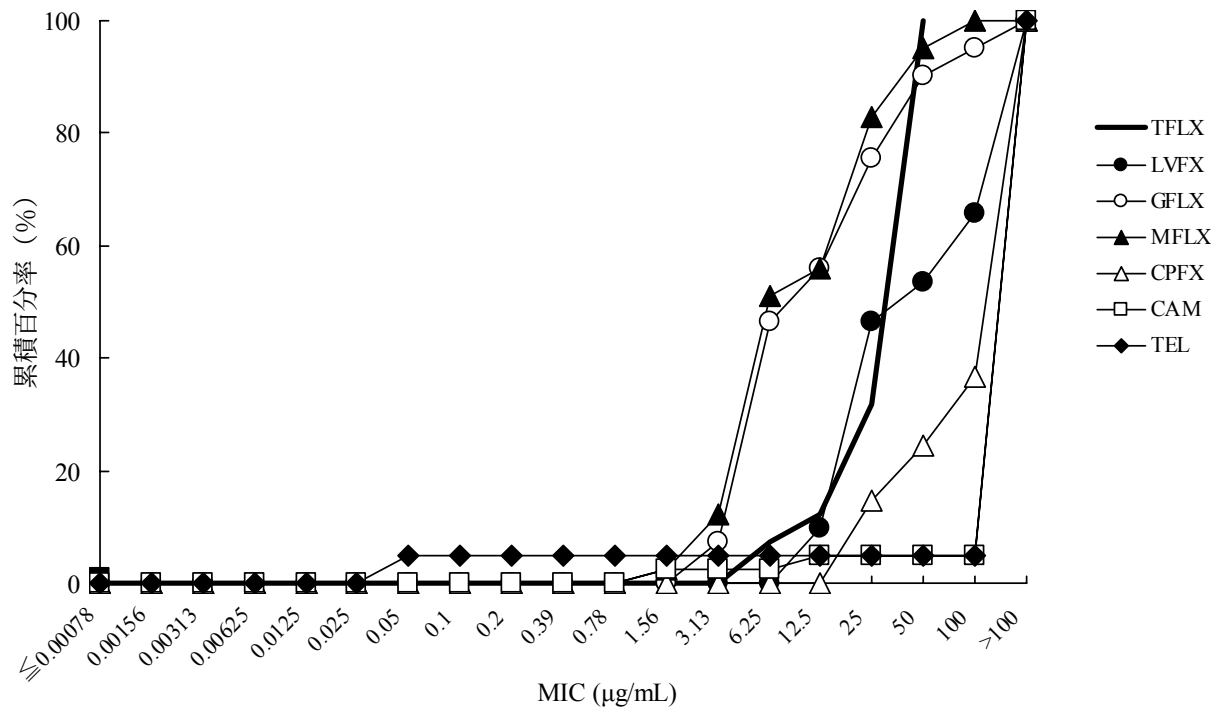


図 2.6.2- 14 LVFX-resistant MRSA 41 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

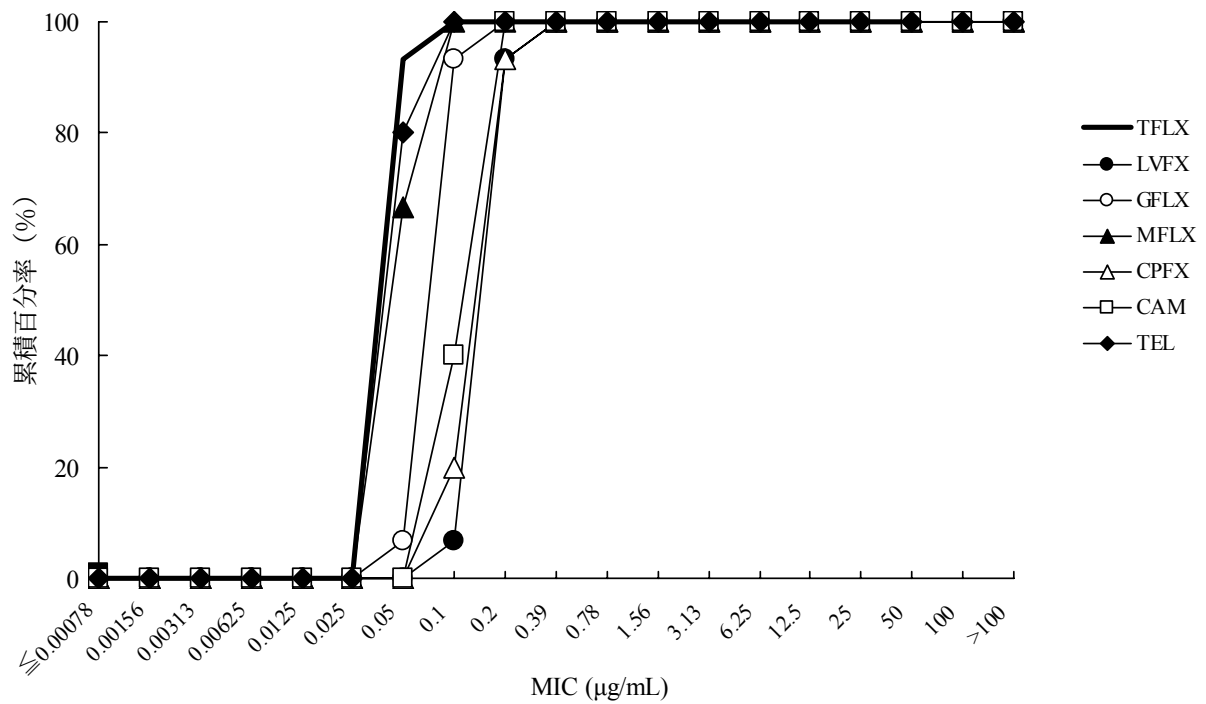


図 2.6.2- 15 MSSE 15 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

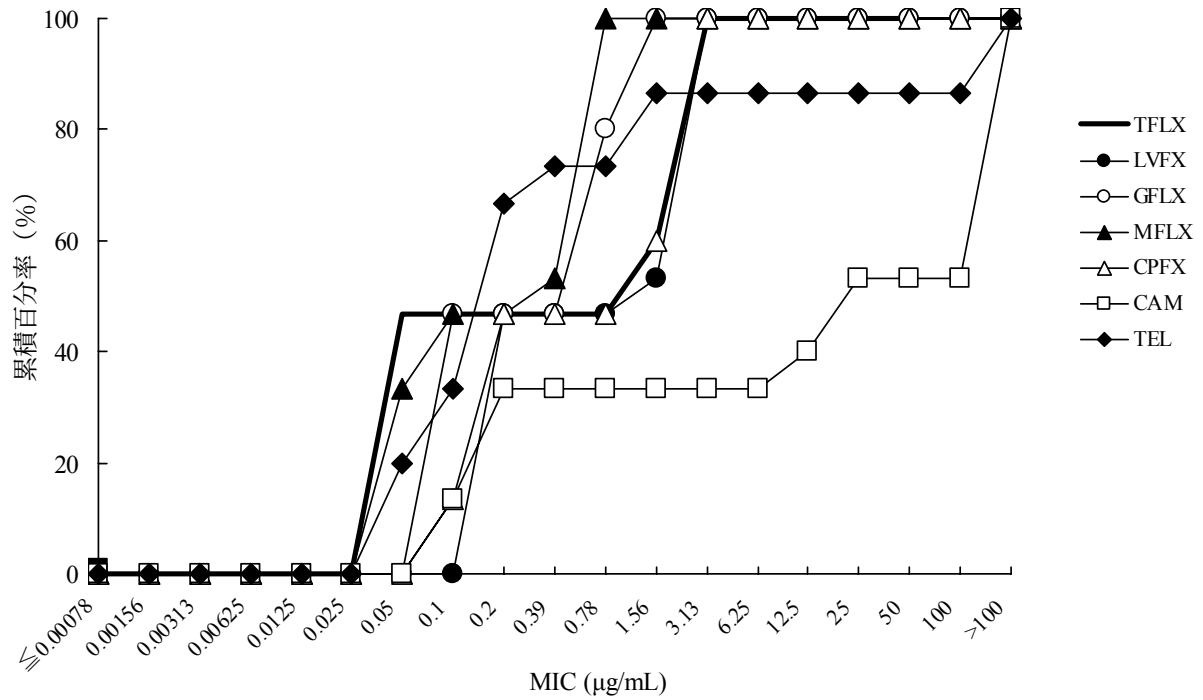


図 2.6.2- 16 MRSE 15 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

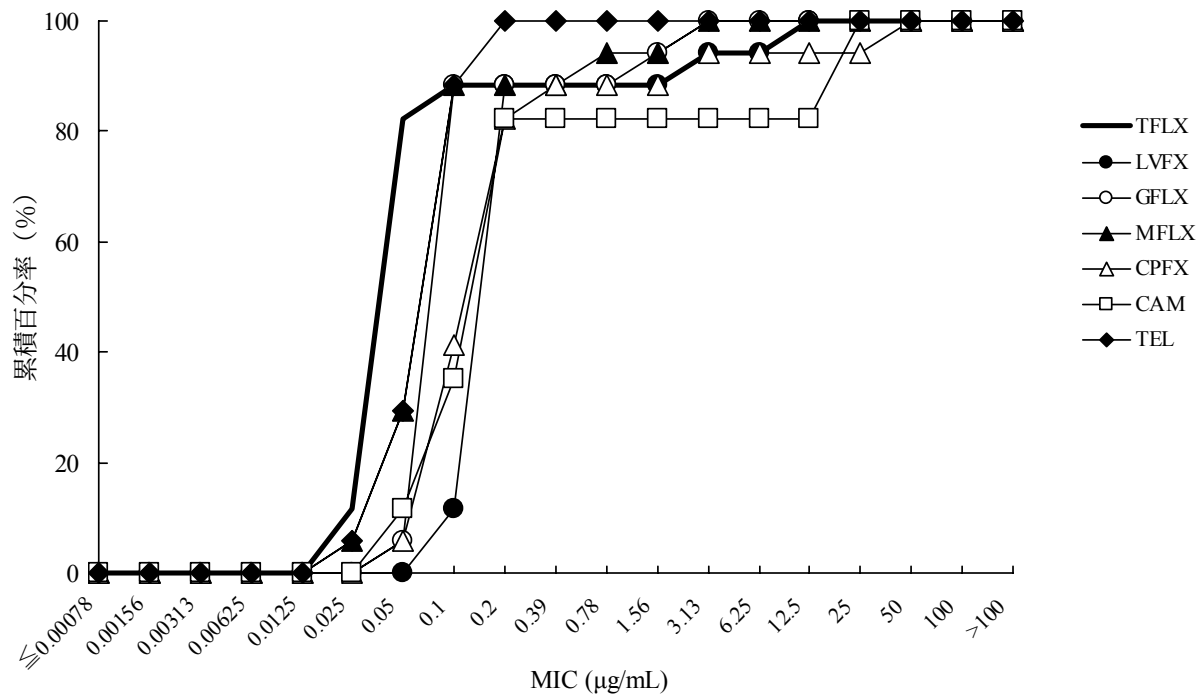


図 2.6.2- 17 CNS 17 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

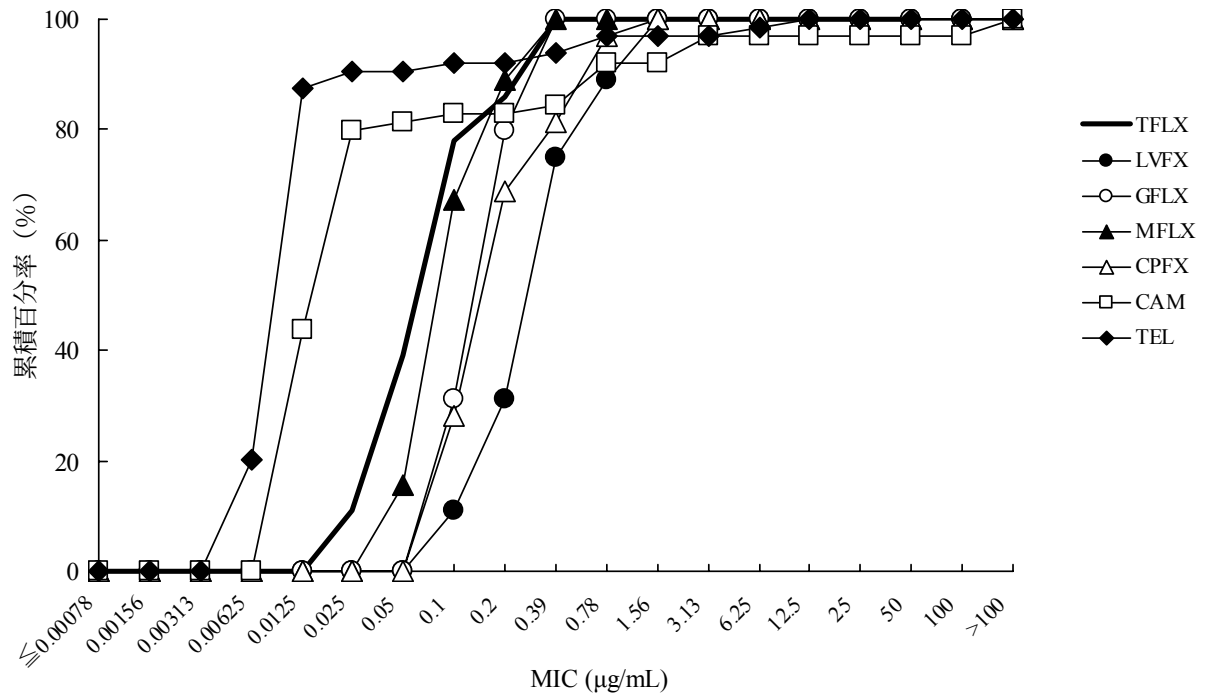


図 2.6.2- 18 *S. pyogenes* 64 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

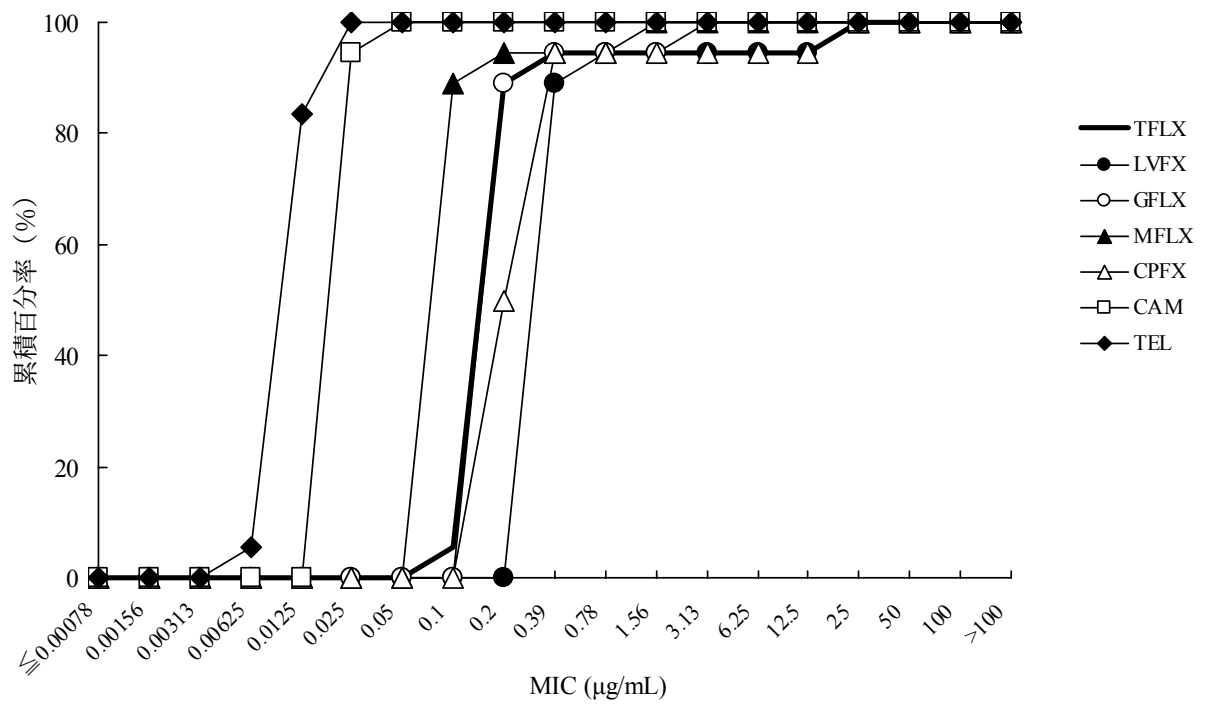


図 2.6.2- 19 *S. agalactiae* 18 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

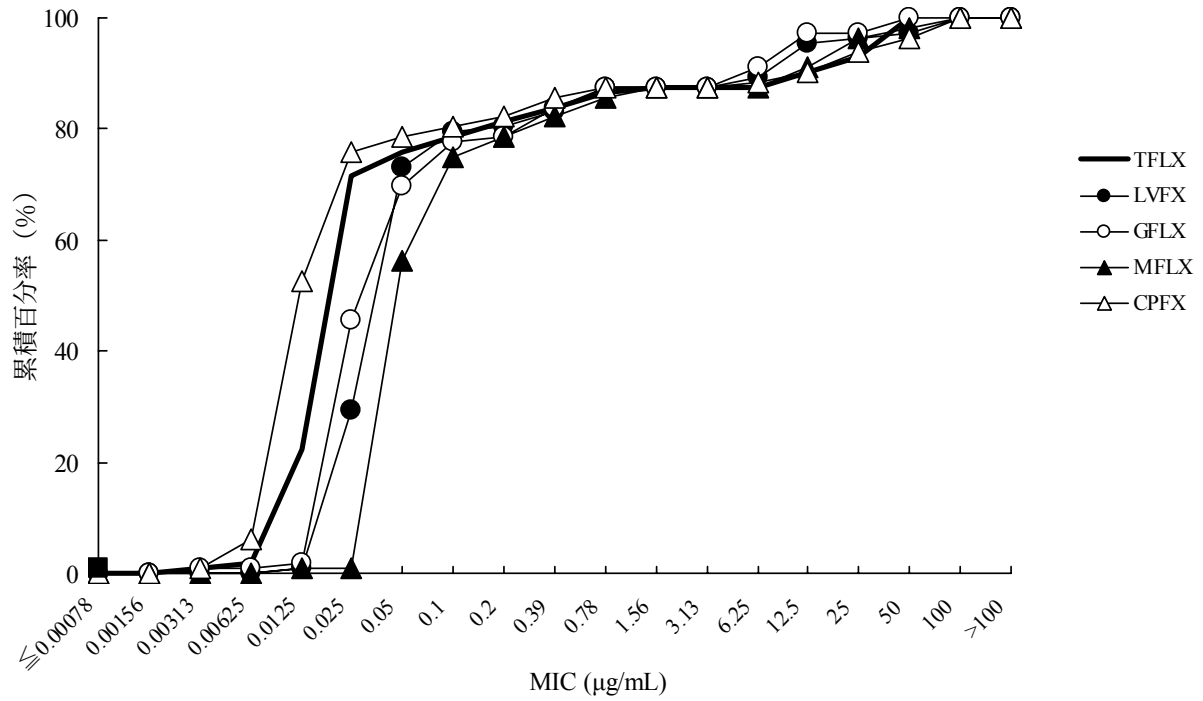


図 2.6.2- 20 *E. coli* 112 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

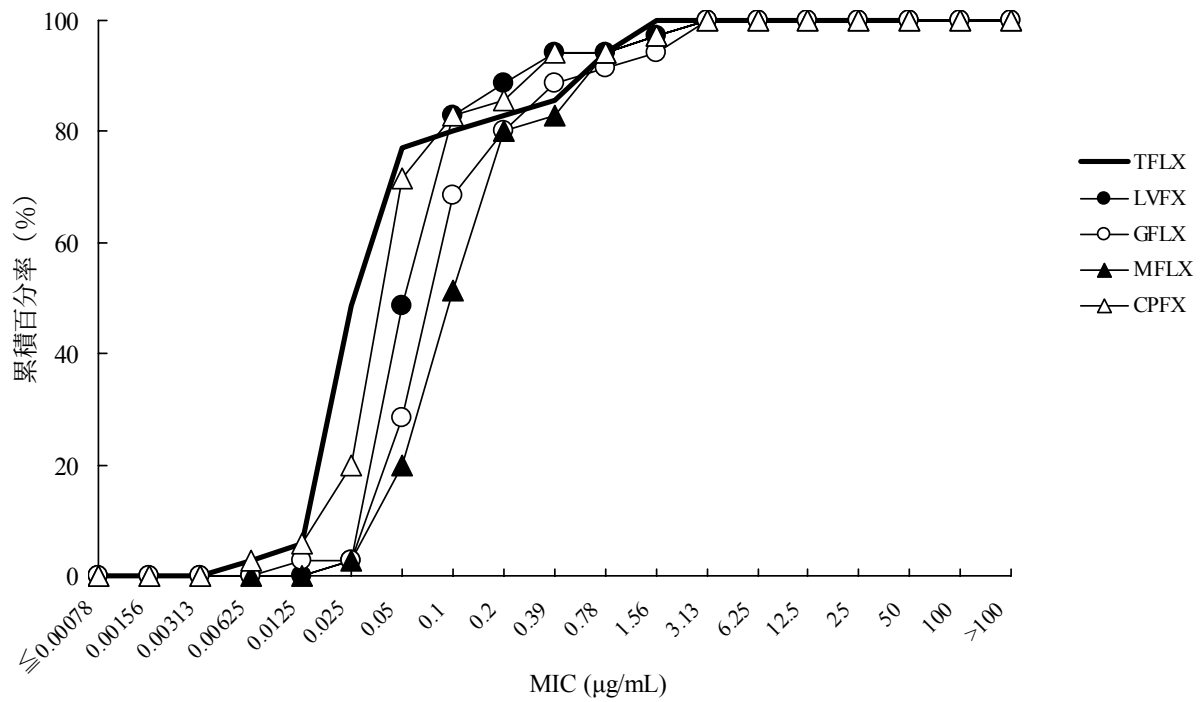


図 2.6.2- 21 *K. pneumoniae* 35 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

2.6.2 薬理試験の概要

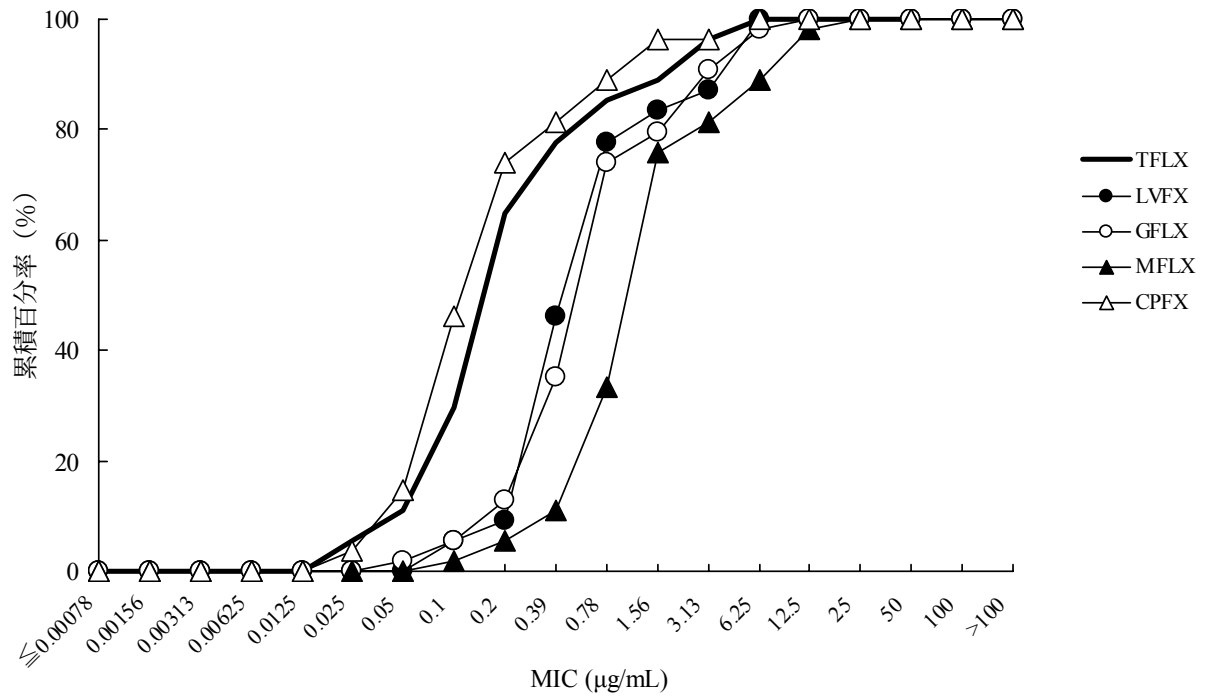


図 2.6.2- 22 *P. aeruginosa* 54 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

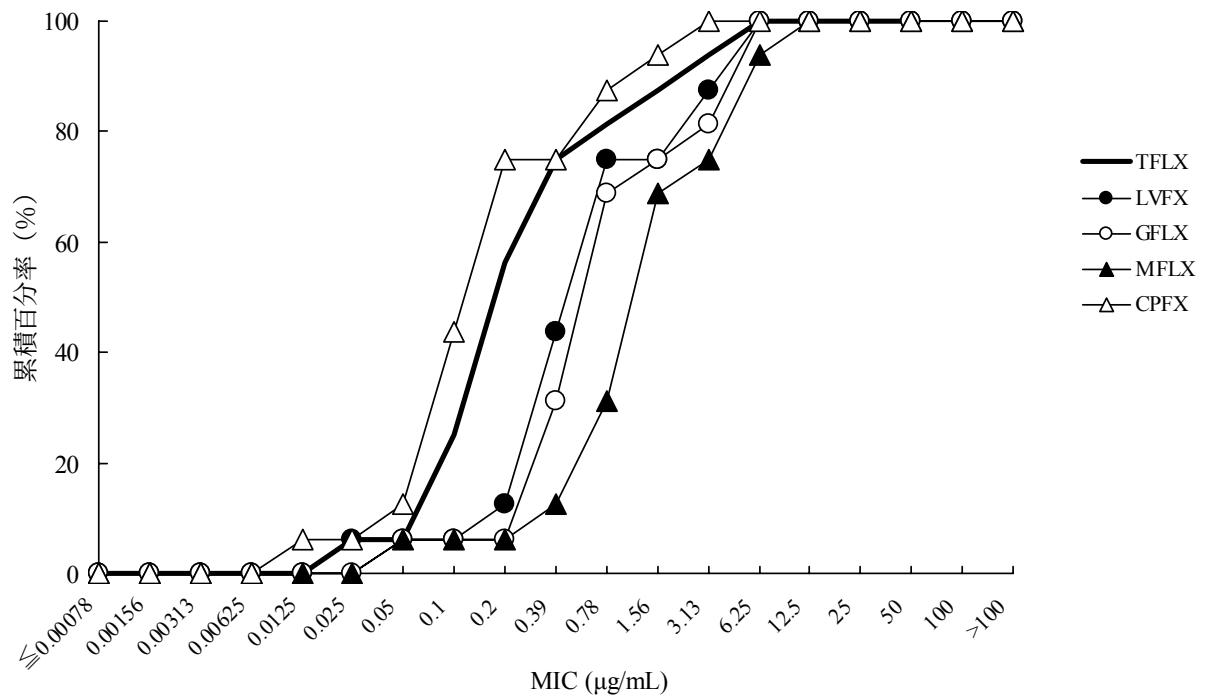


図 2.6.2- 23 Imipenem-resistant *P. aeruginosa* 16 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

2.6.2 薬理試験の概要

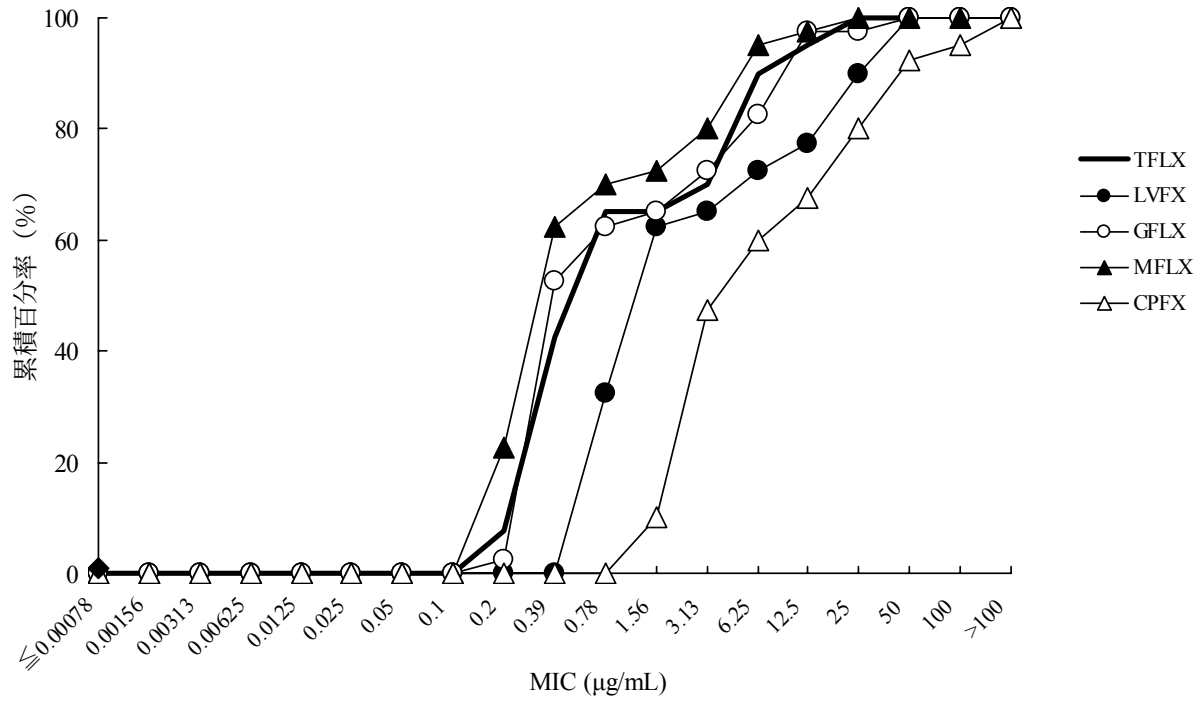


図 2.6.2- 24 *B. fragilis* 40 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

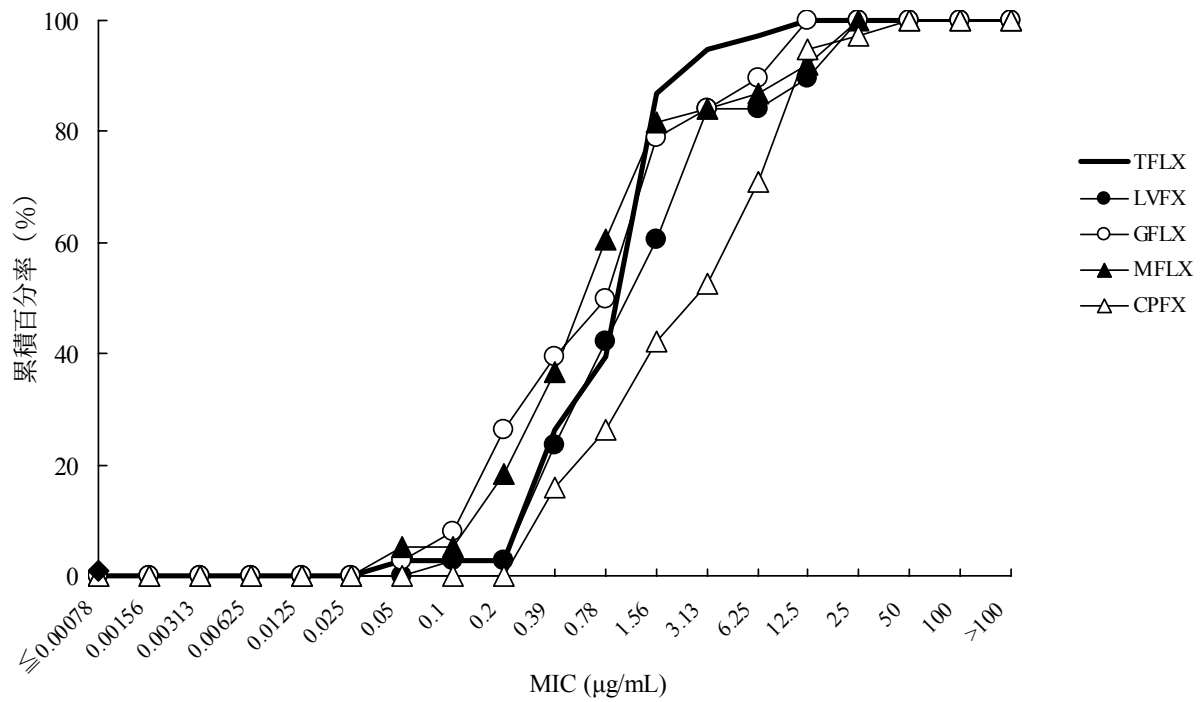


図 2.6.2- 25 *Prevotella* spp. 38 株の MIC 累積百分率

参考文献 1 より抜粋し改変

2.6 生育曲線に及ぼす影響

添付資料 S3 (4.2.1.1.3)

【方法】 Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) D-979 及び β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) I-1053 に 1/4, 1/2, 1, 2 及び 4 MIC のトスフロキサシン, レボフロキサシン及びセフカペンを作用させ, 経時的に生菌数を測定した。

【成績】 トスフロキサシンは *S. pneumoniae* D-979 に対し 1 MIC (0.125 $\mu\text{g/mL}$) 以上で, *H. influenzae* I-1053 に対し 2 MIC (0.0156 $\mu\text{g/mL}$) 以上で, レボフロキサシン及びセフカペンと同様に殺菌的作用を示した。また, その作用はレボフロキサシンと同様に濃度依存的であった (図 2.6.2- 26, 図 2.6.2- 27)。

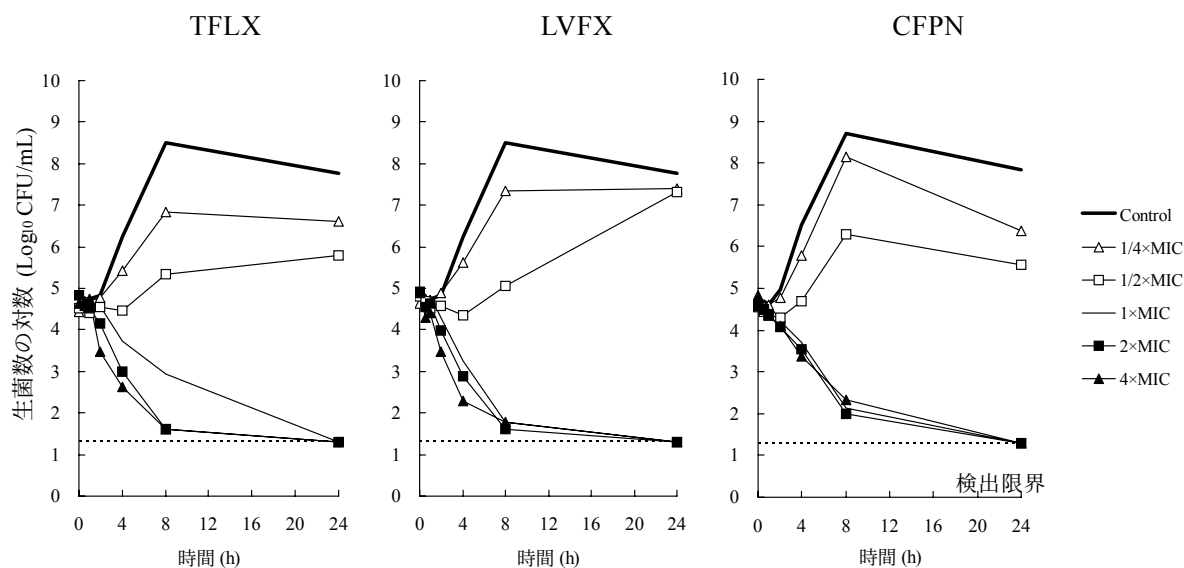


図 2.6.2- 26 *S. pneumoniae* D-979 (PRSP)の生育曲線に及ぼすトスフロキサシン，レボフロキサシン及びセフカペンの影響

MIC (μg/mL) : トスフロキサシン (0.125), レボフロキサシン (1), セフカペン (1)
添付資料 4.2.1.1.3 の図 1 より改変

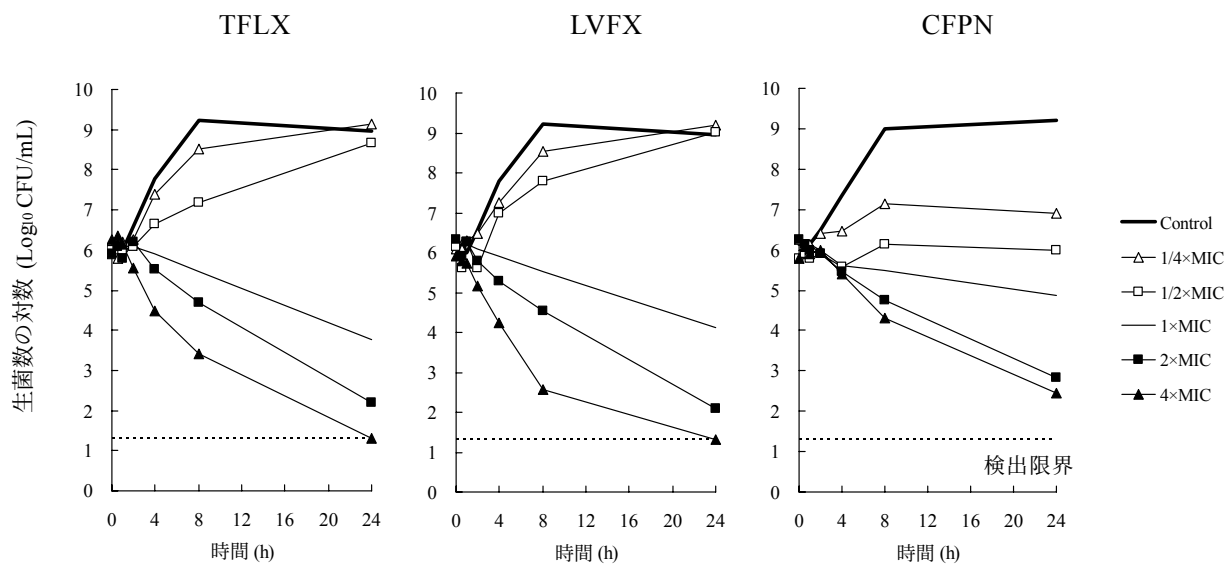


図 2.6.2- 27 *H. influenzae* I-1053 (BLNAR)の生育曲線に及ぼすトスフロキサシン，レボフロキサシン及びセフカペンの影響

MIC (μg/mL) : トスフロキサシン (0.0078), レボフロキサシン (0.0156), セフカペン (8)
添付資料 4.2.1.1.3 の図 2 より改変

2.7 自然耐性菌出現頻度

添付資料 S4 (4.2.1.1.4)

【方法】4, 8 及び 16 MICのトスフロキサシン及びレボフロキサシン存在下での*S. pneumoniae* ATCC 49619 及び*H. influenzae* ATCC 49247 の自然耐性菌出現頻度を測定した。すなわち, *S. pneumoniae*は5%綿羊脱繊維血液加MHAにて, *H. influenzae*は5%馬脱繊維血液加BHIA (チョコレート寒天培地) にて, 37°C, 20~21 時間培養後, 滅菌生理食塩液に懸濁し, 約 10^9 CFU/mLの菌液を調製した。この菌液及び適宜希釈した菌液のそれぞれ 0.2 mLを 4, 8 及び 16MICの各薬物を含む 5%綿羊脱繊維血液加MHA若しくは 5%馬脱繊維血液加BHIA (チョコレート寒天培地) 平板上に塗布した。37°C, 43~45 時間培養後に出現したコロニー数から下式に基づき自然耐性菌出現頻度を算出した。

$$\text{自然耐性菌出現頻度} = \text{出現コロニー数 (CFU/mL)} / \text{接種菌数 (CFU/mL)}$$

【成績】*S. pneumoniae* ATCC 49619 に各濃度のトスフロキサシンを作用させた時の自然耐性菌出現頻度はいずれも $<9.3 \times 10^{-10}$ であり, レボフロキサシンと同様に検出限界以下であった。また, *H. influenzae* ATCC 49247 に各濃度のトスフロキサシンを作用させた時の自然耐性菌出現頻度はいずれも $<8.4 \times 10^{-10}$ であり, レボフロキサシンと同様に検出限界以下であった (表 2.6.2- 23)。

表 2.6.2- 23 自然耐性菌出現頻度

菌株	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$) ^{a)}	選択濃度	自然耐性菌出現頻度 ^{b)}
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	TFLX	0.1	4 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
			8 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
			16 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
	LVFX	0.78	4 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
			8 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
			16 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	TFLX	0.00625	4 MIC	$<8.4 \times 10^{-10}$
			8 MIC	$<8.4 \times 10^{-10}$
			16 MIC	$<8.4 \times 10^{-10}$
	LVFX	0.0125	4 MIC	$<8.4 \times 10^{-10}$
			8 MIC	$<8.4 \times 10^{-10}$
			16 MIC	$<8.4 \times 10^{-10}$

a); 測定法: 寒天平板希釈法³⁾, 接種菌量: *S. pneumoniae*; 6.40×10^6 CFU/mL, *H. influenzae*; 4.90×10^6 CFU/mL
b); 3 回実施して得られた自然耐性菌出現頻度の範囲を示す。

添付資料 4.2.1.1.4 の表 2, 3 を改変

2.8 試験管内耐性獲得

添付資料 S5 (4.2.1.1.5)

【方法】*S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 に対するトスフロキサシン及びレボフロキサシンの MIC を微量液体希釈法^{14, 15)}で測定した。肉眼的に薬物を含まないウェルと同程度の生育を示した最高薬物濃度の培養液を、滅菌生理食塩液で約 10^7 CFU/mL に適宜希釈して接種菌液とし、MIC を測定した。同様の操作を 7 回繰り返し、7 代継代までの菌の MIC を測定して、各薬物の MIC 上昇の程度を調べた。

【成績】7 回継代後の菌に対するトスフロキサシンの MIC は、*S. pneumoniae* ATCC 49619 では 2 倍の上昇、*H. influenzae* ATCC 49247 では同等であり、レボフロキサシンの 1~2 倍と同程度であった。両菌株に対するトスフロキサシンの試験管内耐性獲得の程度はレボフロキサシンと同程度であった (図 2.6.2-28)。

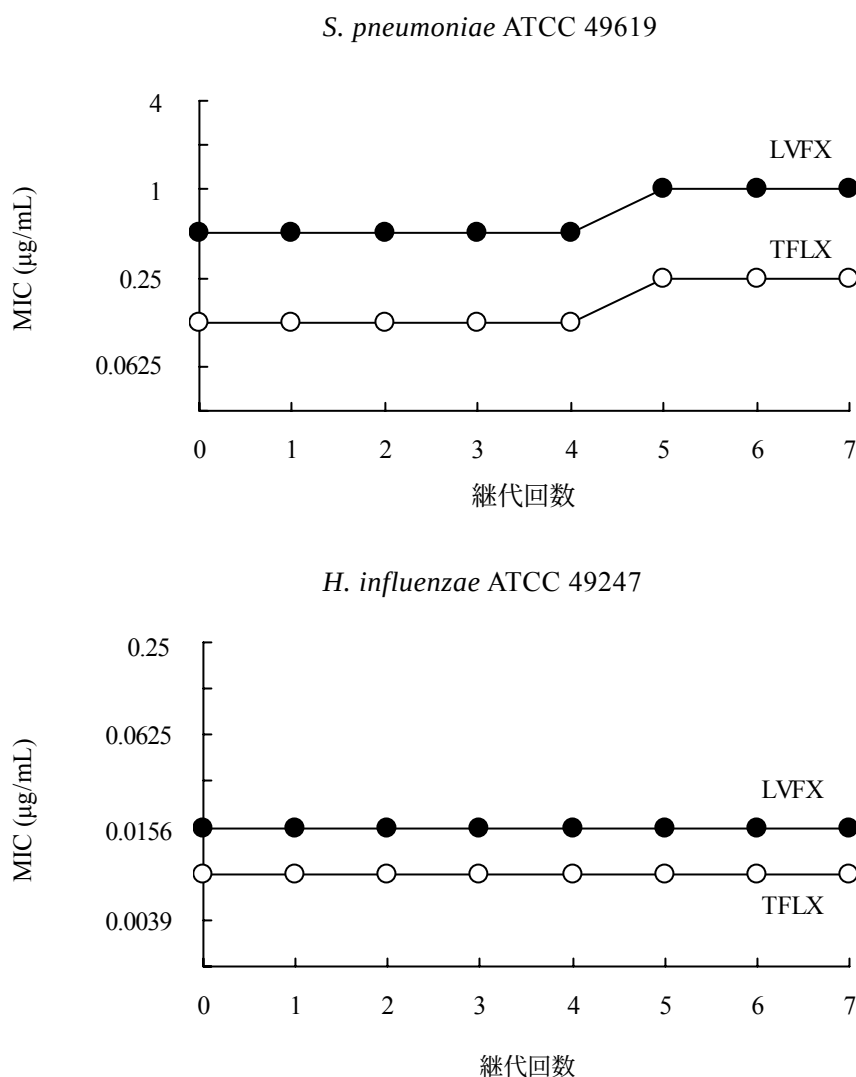


図 2.6.2-28 継代培養法による耐性化

感受性測定用培地：*S. pneumoniae*；5%馬溶血液加 CAMHB*H. influenzae*；*Haemophilus* Test Medium (HTM)

添付資料 4.2.1.1.5 の図 1 を改変

2.9 Mutant prevention concentration (MPC)

添付資料 S6 (4.2.1.1.6)

【方法】 *S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 を用い、トスフロキサシン、レボフロキサシン、ガチフロキサシン及びモキシフロキサシンの mutant prevention concentration (MPC) を測定した。すなわち、薬物を含む感受性測定寒天平板に約 10^{11} CFU/mL に調製した菌液の 0.15 mL を接種し、37°C で 72 時間培養後、コロニーが出現しない最小濃度を MPC とした。

【成績】 *S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 におけるトスフロキサシンの mutant prevention concentration (MPC) はそれぞれ、0.4 及び 0.07 µg/mL で、レボフロキサシン (1 及び 0.1 µg/mL)、ガチフロキサシン (0.4 及び 0.08 µg/mL) 及びモキシフロキサシン (0.3 及び 0.2 µg/mL) と同程度若しくは低かった。(表 2.6.2- 24)。

表 2.6.2- 24 *S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 に対する MPC

菌株	MIC (µg/mL)/MPC (µg/mL)			
	TFLX	LVFX	GFLX	MFLX
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.07 / 0.4	0.5 / 1	0.2 / 0.4	0.07 / 0.3
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	0.003 / 0.07	0.008 / 0.1	0.004 / 0.08	0.008 / 0.2

接種菌量：MIC； 10^6 CFU/mLMPC；*S. pneumoniae* ATCC 49619： 1.14×10^{10} CFU/plate*H. influenzae* ATCC 49247： 1.26×10^{10} CFU/plateMIC測定法：寒天平板希釈法³⁾感受性測定用培地：*S. pneumoniae* ATCC 49619：5% 綿羊脱繊維血液加 MHA*H. influenzae* ATCC 49247：5% Fildes Enrichment 加 MHA

添付資料 4.2.1.1.6 の表 2 より抜粋し改変

2.10 マウス実験肺炎モデルに対する治療効果

添付資料 S7 (4.2.1.1.7)

【方法】ブレインハートインフュージョン液体培地 (BHIB) を用い、37°C で 6 時間振盪培養した penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) D-979 を麻酔下のマウスに経鼻的に接種した。感染 18 時間後よりトスフロキサシン、レボフロキサシン、アジスロマイシン及びセフカペンの 5 mg/kg を 4 時間間隔で 1 日 3 回、2 日間経口投与した。最終投与の 19 時間後に、各群におけるマウスの生死を観察し、死亡率を求めるとともに、肺を採取し、生菌数を測定した。

【成績】コントロール群における死亡率は 10% であったのに対し、トスフロキサシン投与群における死亡率はレボフロキサシン及びセフカペンと同様に 0% であった。アジスロマイシン投与群では 30% の死亡率であった。トスフロキサシン投与群における肺内生菌数は $<4.22 \text{ Log}_{10} \text{ CFU/g of lung}$ であり、レボフロキサシン、アジスロマイシン及びセフカペン投与群に比べて有意に少なく (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$ 及び $p < 0.001$)、トスフロキサシンはレボフロキサシン、アジスロマイシン及びセフカペンより強い治療効果を示した (表 2.6.2- 25)。

表 2.6.2- 25 *S. pneumoniae* D-979 (PRSP) によるマウス実験肺炎モデルに対する治療効果

群	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	死亡率 (%)	肺内生菌数 ($\text{Log}_{10} \text{ CFU/g of lung}$)
コントロール	—	10	$8.39 \pm 0.696^{***}$
TFLX	0.0625	0	$< 4.22 \pm 1.77$
LVFX	0.5	0	$7.73 \pm 1.85^{**}$
AZM	>128	30	$7.75 \pm 0.725^*$
CFPN-PI ^{a)}	1	0	$8.02 \pm 0.884^{***}$

動物：ICR マウス、雄性、4.5 週齢、10 匹/群

感染：Penicillin-resistant *S. pneumoniae* D-979 $6.44 \times 10^7 \text{ CFU/20 } \mu\text{L}$ /マウス 経鼻感染

治療：感染 18 時間後より TFLX, LVFX, AZM 及び CFPN の 5 mg/kg (いずれも活性本体として) を 1 日 3 回 (4 時間間隔)、2 日間経口投与した。なお、コントロール群には 0.5% メチルセルロースを 10 mL/kg 経口投与した。

評価：最終投与 19 時間後にマウスの生死を観察し、死亡率を求めた。また、最終投与 19 時間後にマウスをエーテル麻酔下にて放血死させ、肺を採取し生菌数を測定した。

肺内生菌数：平均 $\pm$ 標準偏差

検定：*： $p < 0.05$, **： $p < 0.01$, ***： $p < 0.001$ 対 TFLX (Dunnett 検定)

MIC測定法：微量液体希釈法¹⁵⁾

a): MIC 及び投与量は CFPN としての数値

添付資料 4.2.1.1.7 の表 1 より抜粋し改変

3. 副次的薬理試験

該当資料なし。

4. 安全性薬理試験

トスフロキサシントシル酸塩水和物の心電図 QT 間隔に及ぼす影響を検討するため、心血管系に対する作用 (覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響並びに hERG 電流に及ぼす影響) について検討した。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の投与経路は、臨床適用経路である経口とした。投与量は、投与後の血漿中濃度が臨床用量での C_{max} を十分に上回ることが期待される用量として 100 mg/kg を最高用量とした。また、hERG 試験では、溶解可能最大濃度である 20 $\mu\text{mol/L}$ (トスフロキサシンとして 8.1 $\mu\text{g/mL}$) を最高濃度に設定し、使用の際には DMSO に溶解して用いた。

4.1 覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響

添付資料 S8 (4.2.1.3.1)

覚醒イヌ (雄性, 4 匹) に 7 又は 8 日間の投与間隔を設け、媒体 (空カプセル) 及びトスフロキサシントシル酸塩水和物の 30 及び 100 mg/kg を経口投与し、20 時間後までテレメトリ法により血圧、心拍数及び心電図を測定した。

結果を概要表 2.6.3.4 (試験番号 T64) に示す。トスフロキサシントシル酸塩水和物は 100 mg/kg までの経口投与で血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数及び心電図パラメータ (PR, QRS, QT 及び QTc) に影響を及ぼさなかった。

4.2 hERG 電流に及ぼす影響

添付資料 S9 (4.2.1.3.2)

hERG 遺伝子 (human ether-a-go-go related gene) を安定発現させた HEK293 細胞を用い、ホールセルクランプ法により hERG 電流を測定した。

結果を概要表 2.6.3.4 (試験番号 B060134) に示す。トスフロキサシントシル酸塩水和物の 10 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ で hERG 電流の抑制がみられたが、いずれの濃度でも約 5% のわずかな作用であった。対照のモキシフロキサシンでは、10, 30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ 7.8, 17.9 及び 36.5% の抑制がみられた。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

6. 考察及び結論

6.1 効力を裏付ける試験

トスフロキサシンは、1990 年に経口剤として上市され、呼吸器及び泌尿器科領域をはじめ、

各科領域における感染症治療薬としてその有用性が報告されている¹⁶⁾。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌並びにクラミジアにまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、各種新鮮臨床分離株に対して優れた抗菌活性を示すことから、重症化につながる可能性が高い肺炎等の抗菌薬治療において、empiric therapyの選択肢の一つとして使用されてきた。

S. pneumoniae, *H. influenzae*及び*M. catarrhalis*は、小児における肺炎及び中耳炎の主要原因菌であり、近年、PISP, PRSP及びBLNAR等耐性菌の分離頻度が高く^{17, 18)}、問題となっている。

CLSIの2008年のガイドライン¹⁹⁾では、*S. pneumoniae*に対し、髄膜炎原因菌と非髄膜炎原因菌とを区別し、耐性基準を設定している。非髄膜炎においては、PCGのMICが2 µg/mL以下をPSSP, 4 µg/mLをPISP, 8 µg/mL以上をPRSPとしている。しかし、この基準でPSSPとされる株でも、既にPBPに変異を有しており、ペニシリンだけでなく、他のβ-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に高率で耐性を示すことが報告されており^{17, 20, 21, 22, 23)}、多剤耐性化が臨床的な問題となっている。特に、日本ではマクロライド耐性菌が多く、臨床分離*S. pneumoniae*の80.0%が、さらにはPRSPの92.7%がマクロライド系抗菌薬に耐性を示すことが報告されている²⁴⁾。

*H. influenzae*では経口抗菌薬の投与にもかかわらず改善しない遷延例や、感染を繰り返す反復例といった急性中耳炎の難治化が問題となっており、その要因のひとつとして本菌を含む原因菌の薬剤耐性化が考えられている²⁵⁾。特にBLNARは年々増加傾向にあり²⁶⁾、ampicillinだけでなく、他のβ-ラクタム系抗菌薬に対しても感受性が低下していることから、現在、その増加が臨床的に危惧されている。高度耐性化しているインフルエンザ菌感染症に対するβ-ラクタム系抗菌薬、特に血中濃度や組織内移行性が上昇しにくい経口β-ラクタム系抗菌薬での治療は困難な状況になりつつある。また、*M. catarrhalis*では、ほぼ100%がβ-lactamase産生菌との報告がある²⁷⁾。

フルオロキノロン系抗菌薬であるトスフロキサシンは、β-ラクタム系及びマクロライド系抗菌薬の耐性菌に対して交叉耐性を示さず、これらの原因菌に対し良好な抗菌活性を示すため、日本呼吸器学会の治療ガイドラインでは、成人領域においてガチフロキサシンなどとともにPSSPだけでなくPRSPによる細菌性肺炎の治療薬として推奨されている²⁸⁾。

小児由来のPISP, PRSP及びBLNARに対するトスフロキサシンのMIC₉₀はそれぞれ、0.25, 0.25 及び 0.0078 µg/mLで、類薬であるレボフロキサシンの1/2~1/4, β-ラクタム系抗菌薬のセフトレン, セフジニル及びセフカペンの1/4~1/2048, β-ラクタマーゼ阻害剤の配合剤であるクラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の1/4~1/2048と強い抗菌活性を示し、これら耐性菌に対する有用性が期待された。小児由来*M. catarrhalis*に対するMIC₉₀は0.0156 µg/mLで、類薬であるレボフロキサシンの1/4, β-ラクタム系抗菌薬のセフトレン, セフジニル及びセフカペンの1/32~1/64, クラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の1/32であった。また、本剤の臨床第Ⅲ相試験において分離された原因菌154株中、分離頻度が高かった*S. pneumoniae*, *H. influenzae*及び*M. catarrhalis*に対するトスフロキサシンのMIC₉₀はそれぞれ、0.12, ≤0.06 及び ≤0.06 µg/mLで、レボフロキサシン及びノルフロキサシンと同程度~1/64, セフトレン及びセフカペンの≤1/4~≤1/64, クラブラン酸/アモキシシリン(1:14)の≤1/8~≤1/256であった。

また、トスフロキサシンのPRSP及びBLNARに対する作用は、それぞれ1 MIC (0.125 µg/mL) 以上及び2 MIC (0.0156 µg/mL) 以上で殺菌的であった。

*B. anthracis*及び*V. cholerae*は、それぞれ炭疽症^{29, 30)}及びコレラ³¹⁾の起因菌であり、日本で

は発症症例が少ない感染症であるが、いずれの疾患も重篤であり、発症後早期の治療が重要である。*B. anthracis*及び臨床分離*V. cholerae*に対するトスフロキサシンの抗菌活性は、いずれもシプロフロキサシンと同等若しくは強く、既に成人においては適応症を取得していることから、小児における有用性が期待された。

トスフロキサシンの作用機序は、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に細菌のDNA合成に関与するDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVの阻害³²⁾であることが報告されている。近年、DNAジャイレース若しくはトポイソメラーゼIVに変異を有する耐性株が臨床の場より分離され、その増加が懸念されている³³⁾が、試験管内耐性獲得試験及び自然耐性菌出現頻度の結果より、*S. pneumoniae*及び*H. influenzae*のトスフロキサシンに対する耐性化の程度は類薬であるレボフロキサシンと同程度で低かった。また、*S. pneumoniae* ATCC 49619 及び*H. influenzae* ATCC 49247 におけるトスフロキサシンのMPCはそれぞれ、0.4 及び 0.07 µg/mLで、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度若しくは低かった。Hommaら³⁴⁾は、*S. pneumoniae*を用いたIVPMの検討より、フルオロキノロン系抗菌薬の耐性化抑制の指標はfree AUC/MPC及びfree C_{max}/MPCであり、それぞれ 13.4 及び 1.2 以上の場合、耐性化が認められなかったことを報告している。T-3262 10%(free base)細粒の小児臨床試験での 4 mg/kg、1 日 2 回投与時の 1 日AUC及びC_{max}は 15.16 µg·hr/mL及び 0.96 µg/mLであり、*S. pneumoniae*におけるfree AUC/MPC及びfree C_{max}/MPC (トスフロキサシンの蛋白結合率: 37.4%) はそれぞれ、23.7 及び 1.50 と、前述の報告³⁴⁾で耐性菌を出現させないとする値より大きかった。なお、*H. influenzae*におけるfree AUC/MPC及びfree C_{max}/MPCはそれぞれ 136 及び 8.59 で、いずれも*S. pneumoniae*の 5.7 倍程度大きかった。これらのことから、本剤の使用による耐性菌出現の可能性は低いと考えられた。

トスフロキサシンは*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*等によるマウス全身及び呼吸器感染モデル等に対して類薬であるオフロキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、エノキサシンより優れた治療効果を示すことが報告されている³⁵⁾。今回実施したPRSPによるマウス実験肺炎モデルにおいても、トスフロキサシンは感染菌に対する良好な抗菌活性及び体内動態³⁶⁾を反映し、レボフロキサシン、アジスロマイシン及びセフカペンより強い治療効果を示したことから、PRSPに対する治療薬としての有用性が示唆された。

一般に、フルオロキノロン系抗菌薬の治療効果の指標はfree AUC/MICであり、*S. pneumoniae*では 30 以上で、グラム陰性菌では 100 以上で臨床効果を発揮するとされており^{37, 38)}、*S. pneumoniae*によるcommunity-acquired pneumonia (CAP) でのレボフロキサシン及びガチフロキサシンの臨床試験では、free AUC/MICが 34 以上で、細菌学的効果は 100%であった³⁹⁾ことが報告されている。T-3262 10%(free base)細粒の 4 mg/kg投与時のfree AUC/MICが 30 及び 100 となるMIC閾値は、それぞれ 0.316 µg/mL及び 0.0949 µg/mLである。PRSPやBLNARなど耐性菌を含む小児由来新鮮臨床分離*S. pneumoniae*, *H. influenzae*及び*M. catarrhalis*に対するトスフロキサシンのMIC₉₀はそれぞれ 0.25, 0.0078 及び 0.0156 µg/mLであり、いずれもMIC閾値を下回っていることから、これらを原因菌とする肺炎及び中耳炎において、良好な臨床効果を示すことが期待された。

以上、トスフロキサシンはPRSPやBLNAR等の耐性菌を含む*S. pneumoniae*, *H. influenzae*及び*M. catarrhalis*に対し、*in vitro*並びに*in vivo*で強い抗菌活性を示すこと、*B. anthracis*及び*V. cholerae*に対し強い抗菌活性を示すことから、小児における肺炎及び中耳炎、並びに炭疽症及びコレラ菌感染症に対する有用性が期待された。

6.2 副次的及び安全性薬理試験並びに薬力学的薬物相互作用試験

トスフロキサシントシル酸塩水和物を小児製剤として開発するにあたり、フルオロキノロン系抗菌薬のクラス・エフェクトとして、心電図QT間隔の延長作用が知られていること^{40,41)}から、本剤の心血管系に対する作用について検討した。

トスフロキサシントシル酸塩水和物は、覚醒イヌへの100 mg/kgまでの経口投与で血圧、心拍数及び心電図パラメータ (PR, QRS, QT及びQTc) に影響を及ぼさなかった。イヌに100 mg/kgを経口投与した時の C_{max} は3.36 µg/mLであり (T-3262 錠承認時概要)、小児にトスフロキサシンとして4 mg/kg及び6 mg/kgを経口投与した時の曝露 (C_{max} でそれぞれ0.96 及び1.48 µg/mL) と比較してそれぞれ3.5 及び2.3 倍で心血管系に影響はみられなかった。また、hERG電流に及ぼす影響の検討では、10 µmol/L以上で抑制がみられたが、溶解最大濃度である20 µmol/L (トスフロキサシンとして8.1 µg/mL、小児に4 及び6 mg/kgを経口投与した時の C_{max} と比較してそれぞれ8.4 及び5.5 倍) で約5%のわずかな作用であった。対照のモキシフロキサシンでは、10, 30 及び100 µmol/L (成人に400 mgを経口投与した時の血漿中 C_{max} のそれぞれ約1, 3 及び10 倍) でそれぞれ7.8, 17.9 及び36.5%のhERG電流抑制がみられた。以上の結果より、本剤の心電図QT間隔に及ぼす影響は軽度であり、臨床使用において重篤な心血管系の有害事象が発現する可能性は低いものと考えられた。

7. 図表

薬理試験の概要文中に図表を含めた。

8. 参考文献

- 1) 高畑 正裕, 福田 淑子, 二口 直子, 杉浦 陽子, 久田 晴美, 水永 真吾, 他. Garenoxacin の *in vitro* 抗菌活性. 日化療会誌 2007; 55 (S-1), 1-20.
- 2) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, Nakajima M, Matsushima T. In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 1331-4.
- 3) 日本化学療法学会. 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 1981; 29: 76-9.
- 4) 日本化学療法学会. 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法. Chemotherapy 1979; 27: 559-61.
- 5) 日本化学療法学会. 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.
- 6) 山本 孝志: マイコプラズマ実験法. 尾形 学 監修, マイコプラズマとその実験法, 近代出版, 東京, 1988; pp 331-457.
- 7) 猿渡 克比孔. レジオネラの薬剤感受性測定法. 臨床と微生物 1998; 25: 25-8.
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. 2006; M7-A7 26 (2)
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial

- Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. 2007; M100-S17 27 (1): 126-8.
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. 2007; M100-S17 27 (1): 142-3.
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. 2007; M100-S17 27 (1): 120-2.
- 12) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. 2008; M100-S18 28 (1): 142-3.
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. 2006 M45-A26 (19) 28-9.
- 14) 日本化学療法学会. 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告（1989年）. Chemotherapy 1990; 38: 102-5.
- 15) 日本化学療法学会. 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告（1992年）. Chemotherapy 1993; 41: 183-9.
- 16) 島田 馨. Tosufloxacin tosylate. Jpn J Antibiotics 1990; 43: 583-602
- 17) Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. J. Antimicrob. Chemother. 2002; 50 (Suppl 1): 25-37.
- 18) 西村 忠郎, 鈴木 賢二, 小田 恂, 小林 俊光, 夜陣 紘治, 山中 昇, 他. 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染症研究会会誌 2004; 22: 12-23.
- 19) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement. 2008; M100-S18 28 (1): 126-8.
- 20) 賀来 満夫, 金光 敬二, 國島 広之, 井上 松久, 小松 真由美, 北川 美穂. 肺炎球菌およびインフルエンザ菌における薬剤耐性の検討. 一開業医および大学病院臨床分離株での比較— 化学療法の領域 2007; 23: 1318-25.
- 21) 宮下 修行, 深野 浩史, 松島 敏春. 市中肺炎の診断. 薬局 2004; 55: 11-9.
- 22) 朝野 和典. 耐性菌抑制のためのキノロン薬, テリスロマイシンの投与適応. 治療 2005; 87 (Suppl): 1283-6.
- 23) Ubukata K. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. J. Infect. Chemother 2003; 9: 285-91.
- 24) 山口 恵三, 古谷 信彦, 岩田 守弘, 渡邊 直樹, 上原 信之, 保嶋 実, 他. 呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力（2004年度）. 日化療会誌 2005; 53: 627-40.
- 25) 山中 昇, 保富 宗城. 難治化する急性中耳炎 — 難治化の要因とその対策 —. 感染症誌 2003; 77: 595-605.
- 26) Nariai A. Prevalence of b-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus influenzae* type b strains obtained from children with lower respiratory tract infections. J. Infect. Chemother 2007; 13: 396-9.
- 27) 岸本 寿男. 肺炎の治療—市中肺炎. 臨床と研究 2001; 78: 1025-30.

- 28) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人気道感染症診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 東京, 2003
- 29) 内田 郁夫. 炭疽菌. 臨床と微生物 1992; 19: 435-9.
- 30) Ingresby TV, Henderson D, Bartlett JB, Ascher MS, Eitzen E, Friedlander AM, *et al.* Anthrax as a biological weapon. JAMA 1999; 281: 1735-45.
- 31) 松原 義雄. 腸チフス, パラチフス, コレラ. 日本臨床 1983; 41(春季臨時増刊号): 4-10.
- 32) Onodera Y, Uchida Y, Tanaka M, Sato K. Dual inhibitory activity of sitafloxacin (DU-6859a) against DNA gyrase and topoisomerase IV of *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 533-6.
- 33) Canton R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 944-52.
- 34) Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3810-5.
- 35) 藤巻 一雄, 能見 寿彦, 浜名 洋子, 三橋 進, 井上 松久. T-3262 のin vitro及びin vivoにおける細菌学的評価. Chemotherapy 1988; 36 (S-9): 1-18.
- 36) 保田 隆, 渡辺 泰雄, 南 新三郎, 熊野 克彦, 高木 伸一, 恒田 礼子, 他. 新ピリドン酸系抗菌剤T-3262 の各種動物における吸収・分布・代謝及び排泄. Chemotherapy 1988; 36 (S-9): 149-57.
- 37) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1-12.
- 38) Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 3): S233-7.
- 39) Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-7.
- 40) Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 557-9.
- 41) Kang J, Wang L, Chen XL, Triggie DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. Mol Pharmacol 2001; 59: 122-6.

2.6.3 薬理試験概要表

1. 薬理試験 一覧表

一覧表（効力を裏付ける試験）

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

試験の種類	試験菌種	試験系	実験施設	試験番号	記載箇所	
					Section	Index
1) 小児由来臨床分離株に対する抗菌活性	小児由来 <i>S. pneumoniae</i> 及び <i>H. influenzae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_076	4.2.1.1.1	S1
	小児由来 <i>M. catarrhalis</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_102	4.2.1.1.2	S2
2) 生育曲線に及ぼす影響	PRSP, BLNAR	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_105	4.2.1.1.3	S3
3) 自然耐性菌出現頻度	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_088	4.2.1.1.4	S4
4) 試験管内耐性獲得	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_090	4.2.1.1.5	S5
5) Mutant prevention concentration (MPC)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_079	4.2.1.1.6	S6
6) マウス実験肺炎モデルに対する治療効果	PRSP	<i>in vivo</i>	富山化学工業	53_091	4.2.1.1.7	S7

一覧表（安全性薬理試験）

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Section	Index
心血管系に対する作用 覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	ビーグル イヌ (覚醒)	強制経口	富山化学工業	T64	4.2.1.3.1	S8
hERG電流に及ぼす影響	HEK293細胞 (hERG発現)	<i>in vitro</i>		B060134	4.2.1.3.2	S9

2. 効力を裏付ける試験

非臨床試験成績概要文（2.6.2.2）中に図表を含めた。

3. 副次的薬理試験

該当資料なし。

4. 安全性薬理試験

心血管系に対する作用

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

評価対象となる 薬理作用	動物種/ 系統	投与方法	投与量 ^a 又は添加濃度 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験 番号
覚醒イヌの血圧, 心 拍数及び心電図に及 ぼす影響	ビーグル イヌ (覚醒)	強制経口	0, 30, 100	4M	100 mg/kg まで血圧 (収縮期, 拡張期, 平均), 心拍数及び 心電図パラメータ (PR, QRS, QT及びQTc) に影響なし。	適	T64
hERG電流に及ぼす 影響	HEK293細胞 (hERG 発現)	<i>in vitro</i>	<u>トスフロキサシントシル酸 塩水和物</u> 1, 3, 10, 20 µmol/L <u>MFLX</u> 10, 30, 100 µmol/L	—	<u>トスフロキサシントシル酸塩水和物</u> 1及び3 µmol/LでhERG電流への影響なし。 10及び20 µmol/Lでそれぞれ5.1及び4.5%抑制。 <u>MFLX</u> 10, 30及び100 µmol/Lでそれぞれ7.8, 17.9及び36.5%抑制	適	B060134

a: 特にことわりがない限り単回投与

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。