

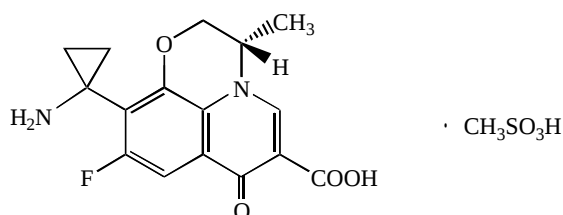
パシル点滴静注液 300 mg , 同 500 mg , 同 1000 mg
パズクロス注 300 , 同 500 , パズクロス点滴静注液 1000 mg
(パズフロキサシンメシル酸塩注射液)

2.6.1 緒言

富山化学工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社

2.6.1 緒言

パズフロキサシンメシル酸塩（開発コード：T-3762）（図 2.6.1- 1）は富山化学工業株式会社において創製され、富山化学工業株式会社と田辺三菱製薬株式会社で共同開発された注射用ニューキノロン系抗菌薬である。T-3762 は国内 2 番目の注射用ニューキノロン系抗菌薬として 2002 年 4 月に承認され、2005 年 2 月にはレジオネラ属の適応を追加している。本剤はグラム陽性菌から陰性菌、嫌気性菌に対する幅広い抗菌活性を有し、呼吸器感染症、尿路感染症をはじめ各科領域の感染症に適応を有している。しかしながら、現在の承認用法及び用量では、重症・難治性感染症に含まれる「敗血症」の適応症及び重症・難治性肺炎の原因菌となりうる「肺炎球菌」の適応菌種の取得には至っていない。



(-)-(S)-10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido
[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid monomethanesulfonate

図 2.6.1- 1 パズフロキサシンメシル酸塩

本剤は、各種感染症の中でも重症・難治性の感染症に使用される機会が多く、安全性が確保できる範囲でより高用量を選択できるようにすべきとの医療現場からの要望が強い。また、本剤は上市後 6 年以上が経過し、この間、本薬に特有の重大な副作用は発現しておらず、現在の用法用量での安全性は確認されたと考えられる。

そこで、これらの重症・難治性症例に対しても高い薬効が期待できる高用量の用法用量を追加し、併せて「敗血症」の適応症の追加及び重症肺炎の主な原因菌となる「肺炎球菌」の適応菌種の追加を目差して、以下の非臨床試験を新たに実施した。

効力を裏付ける試験：1) 抗菌スペクトル，2) 臨床分離株に対する抗菌活性，3) 生育曲線に及ぼす影響，4) *in vitro* pharmacokinetic model における殺菌作用，5) 自然耐性菌出現頻度，6) 試験管内耐性獲得，7) Mutant prevention concentration

副次的薬理試験：1) イヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響

安全性薬理試験：1) 覚醒サルの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響，2) hERG 電流に及ぼす影響

毒性試験：1) ウサギにおける血管刺激性試験

なお、本薬の初回申請時に単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，局所刺激性試験及びその他の毒性試験，抗原性試験，光毒性及び光アレルギー性試験，関節毒性試験並びにその他の試験（光遺伝毒性試験，細胞毒性試験及び肝腎毒性試験），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（CTD1.13 T-3762 注射液初回承認時概要 参照）。

パシル点滴静注液 300 mg , 同 500 mg , 同 1000 mg
パズクロス注 300 , 同 500 , パズクロス点滴静注液 1000 mg
(パズフロキサシンメシル酸塩注射液)

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
田辺三菱製薬株式会社

【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	4
2. 効力を裏付ける試験	9
2.1 抗菌スペクトル	9
2.2 臨床分離株に対する抗菌活性	13
2.2.1 各種新鮮臨床分離株に対する抗菌活性	13
2.2.2 各種臨床分離株に対する free AUC/MIC ₅₀ 及び free AUC/MIC ₉₀	22
2.3 殺菌作用	23
2.3.1 生育曲線に及ぼす影響	23
2.3.2 <i>In vitro</i> pharmacokinetic model (IVPM) における <i>S. pneumoniae</i> に対する殺菌作用	24
2.4 自然耐性菌出現頻度	25
2.5 試験管内耐性獲得	26
2.6 Mutant prevention concentration (MPC)	27
2.7 マウス実験的全身感染モデルにおける治療効果	28
2.8 マウス実験的呼吸器感染モデルにおける治療効果	30
3. 副次的薬理試験	31
3.1 イヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響	31
4. 安全性薬理試験	31
4.1 覚醒サルの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響	32
4.2 hERG 電流に及ぼす影響	32
5. 薬力学的薬物相互作用試験	32
6. 考察及び結論	33
6.1 効力を裏付ける試験	33
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	34
7. 図表	35
7.1 臨床分離株に対する抗菌活性	35
8. 参考文献	62
2.6.3 薬理試験概要表	63
1. 薬理試験一覧表	63
2. 効力を裏付ける試験	65
3. 副次的薬理試験	65
4. 安全性薬理試験	65
5. 薬力学的薬物相互作用試験	65

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、濃度及び投与量は全てパズフロキサシン換算で記載した。また、効力を裏付ける試験における対照薬剤は活性本体として記載した。

1.1 効力を裏付ける試験

(1) 抗菌スペクトル

パズフロキサシンは *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. 及び enterococci 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に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。また, *Legionella* spp.に対し, 他のキノロン系抗菌薬と同様に強い抗菌活性を示した。

(2) 臨床分離株に対する抗菌活性

グラム陽性菌の各種新鮮臨床分離株に対するパズフロキサシンの MIC₉₀ は 0.2~>100 µg/mL であり, methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* を除く staphylococci に対して, シプロフロキサシンと同程度若しくは低かった。Streptococci 及び enterococci に対するパズフロキサシンの MIC₉₀ は 3.13~>100 µg/mL で, シプロフロキサシンと同程度若しくは高かった。グラム陰性菌の各種新鮮臨床分離株に対するパズフロキサシンの MIC₉₀ は 0.025~50 µg/mL で, シプロフロキサシンとおおむね同程度だった。

肺炎及び敗血症の主要原因菌に対するパズフロキサシン 1000 mg, 60 分間, 1 日 2 回点滴静注時の free AUC/MIC₉₀ は, *S. pneumoniae* では 25.3, *S. aureus* 及びグラム陰性菌ではおおむね 100 以上であった。*E. coli* 及び *P. aeruginosa* では, free AUC/MIC₉₀ はそれぞれ 6.33 及び 25.3 であったが, シプロフロキサシン 300 mg, 30 分間, 1 日 2 回投与時より大きく, またパズフロキサシンの free AUC/MIC₅₀ はいずれも 100 以上であった。

(3) 殺菌作用

パズフロキサシンは *S. pneumoniae* (パズフロキサシンの MIC: 2 µg/mL, ペニシリン G の MIC: 2 µg/mL) に対して 1 MIC (2 µg/mL) 以上で殺菌作用を示した。また, パズフロキサシン 1000 mg を 60 分間, 1 日 2 回点滴静注した際の血中フリー体濃度 (蛋白結合率: 30.7%) を再現した *in vitro* pharmacokinetic model (IVPM) において, 本剤は, *S. pneumoniae* に対し, 500 mg, 30 分間, 1 日 2 回点滴静注時に比べ強い殺菌作用を示した。

(4) 自然耐性菌出現頻度

パズフロキサシンの 4~16 MIC 作用時における *S. pneumoniae* の自然耐性菌出現頻度は $<9.3 \times 10^{-10}$ で, シプロフロキサシンと同様に低かった。

(5) 試験管内耐性獲得

パズフロキサシンに対する *S. pneumoniae* の試験管内耐性獲得の程度は, シプロフロキサシンと同程度であった。

(6) Mutant prevention concentration (MPC)

S. pneumoniae におけるパズフロキサシンの mutant prevention concentration (MPC) は 6.25 µg/mL で, シプロフロキサシン (3.13 µg/mL) と同程度であった。

(7) マウス実験的全身感染モデルにおける治療効果

S. aureus によるマウス実験的全身感染モデルにおいて, パズフロキサシンはシプロフロキサシンと同程度で, セフトジジムより強い治療効果を示した。*E. coli* 又は *K. pneumoniae* によるマウス実験的全身感染モデルにおいて, パズフロキサシンは, シプロフロキサシンより弱く, セフトジ

ジム、イミペネム及びゲンタマイシンより強い治療効果を示した。*P. aeruginosa* によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの治療効果は、イミペネムと同程度で、シプロフロキサシン、セフトアジジム及びゲンタマイシンより強かった。

CAZ 耐性 *E. cloacae* 又は、IPM 及び GM の 2 剤耐性 *P. aeruginosa* によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの治療効果は、シプロフロキサシン、イミペネムと同程度若しくは強く、セフトアジジム及びゲンタマイシンより強かった。

(8) マウス実験的呼吸器感染モデルにおける治療効果

S. pneumoniae によるマウス実験的呼吸器感染モデルにおけるパズフロキサシンの治療効果はセフトアジジムより強く、シプロフロキサシン及びゲンタマイシンと同程度で、イミペネムより弱かった。また、*P. aeruginosa* によるマウス実験的呼吸器感染モデルにおいて、パズフロキサシンはシプロフロキサシン、イミペネム及びゲンタマイシンと同程度で、セフトアジジムより強い治療効果を示した。

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

副次的薬理試験では、T-3762 注射液 1% 製剤を用いた高用量単回反復試験の反復投与時に、注射部位の有害事象（疼痛、紅斑、知覚消失、腫脹など）が高頻度に発現した（注射部位の有害事象に関する報告書の表 6-1 参照）ことから、その原因究明を目的としてイヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響を検討した。その結果、パズフロキサシンメシル酸塩の血管透過性亢進作用は、総投与量及び投与液 pH には依存せず、投与液濃度に依存したことから、注射部位の有害事象は、投与液濃度が高かったことに起因したものと推察された。したがって、以降の臨床試験では、既承認の T-3762 注射液 0.5% 製剤を用いて実施した。

安全性薬理試験では、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を検討した。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、パズフロキサシンメシル酸塩は、覚醒サルへの 60 mg/kg 以上の静脈内投与で一過性に心拍数を減少、QT を延長させ、200 mg/kg（概略の致死量の約 1/2）で血圧を上昇、PR を延長させたが、QTc に対しては 200 mg/kg まで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、300 µmo/L まで阻害作用を示さなかった。

その他、T-3762 注射液の初回申請時に実施した一般薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験の成績（CTD 1.13 T-3762 注射液初回承認時概要 参照）の概要を、表 2.6.2- 1、表 2.6.2- 2、表 2.6.2- 3及び表 2.6.2- 4に示す。

表 2.6.2-1 パズフロキサシンメシル酸塩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)} (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系	マウス	静脈内	10, 30, 100, 200, 300	100mg/kgで尾部にチアノーゼ様症状。 200mg/kgで上記症状に加えて身繕い行動減少、自発運動減少、体姿勢弛緩、散瞳、体温下降、握力低下及び眼裂。 300mg/kgで2/5例死亡。 生存例: 200mg/kgでの症状に加えて触反応の鈍化、受動性の抑制、異常歩行 死亡例: 鎮静、正向反射消失、呼吸抑制
	マウス	静脈内	10, 30, 100	Animex法により観察した自発運動量に影響なし。
	マウス	静脈内	10, 30, 100	回転棒法により観察した協調運動能に影響なし。
	マウス	静脈内	10, 30, 100	ペントバルビタール投与による睡眠時間に影響なし。
	マウス	静脈内	10, 30, 100	ペンテトラゾール及びストリキニーネ投与による痙攣に影響なし。
	マウス	静脈内	10, 30, 100, 200	ビフェニル酢酸併用による痙攣誘発なし。
	マウス	静脈内	10, 30, 100	ペンテトラゾール併用による痙攣協力作用なし。
	ラット	<i>In vitro</i>	1, 3, 10, 30, 100 μ mol/L	単独及びビフェニル酢酸共存下でGABA _A 受容体結合に阻害作用なし。
	マウス	静脈内	3, 10, 30, 100	10及び30mg/kgで酢酸投与によるライジング回数減少, 3及び100 mg/kgで影響なし。
	ウサギ	静脈内	3, 10, 30	正常体温 (直腸温) に影響なし。
	マウス	静脈内	10, 30, 100	100 mg/kgでレセルピン投与による体温下降及び眼瞼下垂を抑制。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	Step-through式受動回避訓練箱を用いた獲得試行及びテスト試行において、反応潜時に影響なし。
	麻酔ネコ	静脈内	10, 30, 100	脳波 (大脳皮質前頭葉, 扁桃核及び海馬) に影響なし。
呼吸・循環器系	麻酔イヌ	静脈内	3, 10, 30, 100	10 mg/kg以上で血圧低下, 後肢血流量増加又は減少, 30 mg/kg以上で心拍数減少, 100 mg/kgで呼吸数増加, 心電図上T波増高。
	麻酔ウサギ	静脈内	3, 10, 30, 100	10 mg/kg以上で血圧上昇, 30 mg/kg以上で不整脈, 100 mg/kgで心拍数及び呼吸数増加。
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 μ g/mL	100 μ g/mLまで摘出心房の心拍数及び心収縮力に影響なし。300 μ g/mLで収縮力増強。
	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 μ g/mL	耳介血管灌流量に影響なし。

a) : 特にことわりがない限り, 単回投与。

表 2.6.2-2 パズフロキサシンメシル酸塩の一般薬理試験成績 (2)

評価対象となる組織	動物種	投与経路	投与量 ^{a)} (mg/kg)	特記すべき所見
腎/泌尿器系	ラット	静脈内	10, 30, 100	100 mg/kgでK ⁺ 排泄増加。尿量、尿pH並びにNa ⁺ 及びCl ⁻ 排泄量に影響なし。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	100 mg/kgでフェノールスルホフタレインの排泄抑制。
自律神経系	麻酔イヌ	静脈内	30	アセチルコリン、イソプレナリン及びヒスタミンによる降圧反応に影響なし。アドレナリンによる昇圧反応を増強。
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 µg/mL	100 µg/mL以上でアセチルコリン及びセロトニンによる摘出回腸の収縮を抑制。 300 µg/mLでヒスタミン及び塩化バリウムによる摘出回腸の収縮を抑制。
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 µg/mL	100 µg/mL以上でアドレナリンによる摘出輸精管の収縮を増強。
	モルモット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 µg/mL	100 µg/mL以上で摘出気管の弛緩並びにアドレナリンによる弛緩を抑制。
	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 µg/mL	300 µg/mLで摘出下行大動脈のノルアドレナリン収縮を増強。
	麻酔ネコ	静脈内	10, 30, 100	瞬膜収縮に影響なし。
	マウス	静脈内	30, 100	100 mg/kgで瞳孔散大。
胃腸管系	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 µg/mL	100 µg/mLで摘出胃運動を抑制又は亢進, 摘出回腸及び結腸運動を抑制。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	100 mg/kgで胃排出能抑制。
	マウス	静脈内	10, 30, 100	小腸輸送能に影響なし。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	胃粘膜障害作用なし。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	胃液量及び酸度に影響なし。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	100 mg/kgで胆汁分泌量増加。
生殖器	ラット	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 µg/mL	100 µg/mL以上で摘出子宮 (非妊娠及び妊娠)の自動運動を抑制又は亢進, オキシトシンによる子宮収縮を非妊娠子宮で抑制, 妊娠子宮で抑制又は増強。
血液	ウサギ	<i>In vitro</i>	300, 1000, 3000 µg/mL	3000 µg/mLで微溶血。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	出血時間に影響なし。
	ウサギ	<i>In vitro</i>	1, 10, 100, 300 µg/mL	プロトロンビン時間及び活性化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, 300 µg/mL	300 µg/mLでADP凝集抑制, 100 µg/mL以上でコラーゲン凝集抑制。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	100 mg/kgで0.5時間後に血糖低下, 3時間後に血糖上昇。

a) : 特にことわりがない限り, 単回投与。

表 2.6.2-3 パズフロキサシンメシル酸塩の一般薬理試験成績 (3)

評価対象となる組織	動物種	投与経路	投与量 ^{a)} (mg/kg)	特記すべき所見
その他	麻酔ラット	静脈内	10, 30, 100	坐骨神経腓腹筋の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	300, 1000, 3000 μg/mL	表面麻酔作用なし (角膜反射を観察)。
	モルモット	皮内	300, 1000, 3000 μg/mL	浸潤麻酔作用なし (皮膚収縮反応を観察)。
	ラット	皮内	100, 300, 1000, 2000, 3000 μg/mL	1000 μg/mL以上で皮膚血管透過性亢進。
	麻酔イヌ	皮内	4～2000 μg/mL	2000 μg/mLで皮膚血管透過性亢進。
	ラット	静脈内	10, 30, 100	カラゲニン誘発浮腫に影響なし。
	マウス	静脈内	10, 30, 100	肝臓のアミノピリンN-脱メチル化活性に影響なし。
	麻酔イヌ	静脈内	10 低速 (3.3 mg/min) 及び急速 (50 mg/min) で投与 30 低速 (10 mg/min) 及び急速 (150 mg/min) で投与	パズフロキサシンメシル酸塩 10 mg/kgの低速及び急速投与並びに30 mg/kg の低速投与で血圧及び血漿中ヒスタミン濃度 に影響なし。 30 mg/kgの急速投与で血圧12%低下, 血漿中ヒ スタミン濃度に影響なし。 <u>OFLX</u> 10 mg/kgの急速投与並びに30 mg/kgの低速及 び急速投与で血圧低下, 血漿中ヒスタミン濃 度上昇。 <u>CPFX</u> 10 mg/kgの低速及び急速投与並びに30 mg/kg の低速及び急速投与で血圧低下, 血漿中ヒス タミン濃度上昇。
	ラット	<i>In vitro</i>	100, 200, 400, 800 μg/mL	パズフロキサシンメシル酸塩 800 μg/mLで腹腔肥満細胞からのヒスタミン 遊離。 <u>CPFX</u> 200 μg/mL以上でヒスタミン遊離。

a) : 特にことわりがない限り, 単回投与。

表 2.6.2-4 パズフロキサシンメシル酸塩の薬力学的薬物相互作用試験成績

評価対象となる薬理作用	動物種	投与方法	投与量 ^{a)} (mg/kg)	特記すべき所見
GABA受容体結合に対する作用	ラット (脳シナプス膜)	<i>In vitro</i>	1, 3, 10, 30, 100 μmol/L	ビフェニル酢酸 (100 μmol/L) の共存及び非共存下で阻害作用なし。
痙攣誘発作用	マウス	静脈内	50, 200 各種NSAID (経口投与)との併用	アスピリン600 mg/kg (経口投与) との併用において, 200 mg/kgで1/5例に間代性痙攣誘発。 インドメタシン25 mg/kg, ジクロフェナックナトリウム35 mg/kg, フェンブフェン200 mg/kg, イブプロフェン200 mg/kg, ケトプロフェン100 mg/kg, ナプロキセン200 mg/kg, フルルビプロフェン100 mg/kg, フェノプロフェン300 mg/kg, ロキソプロフェン60 mg/kg, フルフェナム酸200 mg/kg, ピロキシカム20 mg/kg, エモルファゾン200 mg/kg及びアセトアミノフェン200 mg/kg (経口投与) の併用で痙攣誘発なし。
		静脈内	50, 100, 200 ビフェニル酢酸100 mg/kg (経口投与)との併用	<u>パズフロキサシンメシル酸塩</u> 痙攣誘発なし。 <u>対照薬</u> ENXは3.13 mg/kg以上, NFLX及びLFLXは6.25 mg/kg以上, CPFXは50 mg/kg以上, SPFX及びTMFXは100 mg/kg以上, FLRXは200 mg/kgの併用で間代性痙攣誘発。
		脳室内	50, 100, 200 μg/mouse	<u>パズフロキサシンメシル酸塩</u> 50 μg/mouseで痙攣誘発なし。 100 μg/mouseで1/10例, 200 μg/mouseで8/10例に間代性痙攣誘発。 <u>対照薬</u> NFLX及びIPM/CSは6.25 μg/mouse以上, ENX, CPFX, LFLX, PAMP/BP及びCEZは12.5 μg/mouse以上, LVFX, TMFX及びPCGは25 μg/mouse以上, OFLX, FLRX及びSPFXは50 μg/mouse以上で間代性痙攣誘発。
			50, 100, 200 μg/mouse ビフェニル酢酸 (1 μg/mouse, 脳室内投与)との併用	<u>パズフロキサシンメシル酸塩</u> 50 μg/mouseで痙攣誘発なし。 100 μg/mouseで4/10例, 200 μg/mouseで8/10例に間代性痙攣誘発。 <u>対照薬</u> ENX及びNFLXは0.78 μg/mouse以上, CPFX, LFLX及びIPM/CSは3.13 μg/mouse以上, OFLX, FLRX, PAMP/BP及びCEZは12.5 μg/mouse以上, LVFX, SPFX, TMFX及びPCGは25 μg/mouse以上で間代性痙攣誘発。
ワルファリンとの相互作用	ラット	静脈内	10, 30, 100 (1日1回3日間)	ワルファリン (1 mg/kg, 経口投与) の抗血液凝固作用に影響なし。
ジゴキシンとの相互作用	マウス	静脈内	30, 100	ジゴキシン (1.25及び2.5 mg/kg, 静脈内投与) の毒性に影響なし。

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

添付資料 S1 (4.2.1.1.1)

【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，陰性菌に対するパズ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^{1, 2)}に準じて測定した。*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³⁾で測定した。

【成績】好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌 11 菌種 12 株に対するパズフロキサシンの MIC は 0.05～3.13 µg/mL，好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌 18 菌種 19 株に対するパズフロキサシンの MIC は 0.00625～3.13 µg/mL，偏性嫌気性グラム陽性菌 12 菌種 13 株に対するパズフロキサシンの MIC は 0.39～25 µg/mL，偏性嫌気性グラム陰性菌 7 菌種 7 株に対するパズフロキサシンの MIC は 0.025～12.5 µg/mL で，類薬であるシプロフロキサシンと同様に幅広い抗菌スペクトルを示した。セフトジジム，イミペネム及びゲンタマイシンは 51 株中，それぞれ 3 株 (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides thetaiotaomicron*)，1 株 (*Stenotrophomonas maltophilia*) 及び 4 株 (*Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgalis*) に対し，測定濃度範囲では抗菌活性を示さなかった (表 2.6.2- 5，表 2.6.2- 6，表 2.6.2- 7及び表 2.6.2- 8)。

Legionella spp.に対するパズフロキサシンの MIC は 0.0078～0.25 µg/mL で，比較した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，CTD1.13 T-3762 レジオネラの追加申請時概要 参照)。

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陽性菌ー

菌株	MIC (μg/mL)				
	PZFX	CPFX	CAZ	IPM	GM
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.2	0.39	6.25	0.025	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0.2	0.1	12.5	0.025	0.025
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	0.2	0.1	6.25	0.0125	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619	1.56	0.39	0.39	0.05	12.5
<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC 13813	1.56	0.39	0.2	0.00625	12.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 12344	0.78	0.2	0.1	0.00625	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1.56	0.78	> 100	0.78	12.5
<i>Enterococcus faecium</i> NBRC 13712	0.78	0.2	> 100	1.56	12.5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.05	0.05	12.5	0.025	0.1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC 27010	0.2	0.05	25	0.05	0.39
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC 373	3.13	1.56	3.13	0.00625	0.1
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	1.56	1.56	0.78	0.025	0.39

接種菌量：10⁶ CFU/mL測定法：寒天平板希釈法¹⁾

添付資料 4.2.1.1.1 の表 6 より改変

表 2.6.2- 6 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)				
	PZFX	CPFX	CAZ	IPM	GM
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.025	0.0125	0.39	0.78	0.39
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	0.05	0.05	0.025	0.0125	0.2
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> JCM 1652	0.0125	0.0125	0.1	0.2	0.39
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.0125	0.0125	0.2	0.1	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NBRC 12681	0.0125	0.00625	0.39	0.2	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> IID 977	0.025	0.0125	3.13	0.2	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.0125	0.00625	0.1	0.2	0.2
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	0.0125	0.0125	0.0125	0.78	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> IID 874	0.0125	0.0125	0.1	0.39	0.2
<i>Morganella morganii</i> IID 602	0.0125	0.0125	0.1	3.13	0.39
<i>Providencia rettgeri</i> NBRC 13501	0.00625	0.00313	0.0125	3.13	1.56
<i>Serratia marcescens</i> IID 5218	0.05	0.05	0.1	0.2	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.78	0.39	1.56	3.13	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 13275	0.2	0.1	1.56	1.56	0.39
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> NBRC 13692	0.78	3.13	25	> 100	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NBRC 12552	0.78	0.39	12.5	0.1	0.39
<i>Alcaligenes faecalis</i> NBRC 13111	0.39	1.56	1.56	0.39	1.56
<i>Gardnerella vaginalis</i> ATCC 14018	3.13	1.56	0.78	0.1	6.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 19424	0.0125	0.00156	0.00625	0.05	6.25

接種菌量：10⁶ CFU/mL測定法：寒天平板希釈法¹⁾

添付資料 4.2.1.1.1 の表 7 より改変

表 2.6.2- 7 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)				
	PZFX	CPFX	CAZ	IPM	GM
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	25	1.56	0.2	0.1	3.13
<i>Finegoldia magna</i> ATCC 15794	1.56	0.78	25	0.05	6.25
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6425	1.56	0.78	1.56	0.05	6.25
<i>Propionibacterium acnes</i> JCM 6473	3.13	1.56	0.2	0.0125	3.13
<i>Propionibacterium lymphophilum</i> JCM 5829	1.56	0.78	0.39	0.00625	3.13
<i>Propionibacterium propionicum</i> JCM 5830	1.56	0.78	0.39	0.00625	6.25
<i>Propionibacterium thoenii</i> JCM 6437	1.56	0.78	3.13	0.0125	1.56
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703	3.13	1.56	1.56	0.1	12.5
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC 15700	25	12.5	100	1.56	6.25
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC 15697	12.5	6.25	12.5	0.39	6.25
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707	12.5	12.5	12.5	0.39	6.25
<i>Clostridium sporogenes</i> IFO 14293	0.39	0.39	50	0.05	6.25
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.39	0.39	3.13	0.2	> 100

接種菌量：10⁸ CFU/mL測定法：寒天平板希釈法²⁾

添付資料 4.2.1.1.1 の表 8 より改変

表 2.6.2- 8 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)				
	PZFX	CPFX	CAZ	IPM	GM
<i>Porphyromonas gingivalis</i> JCM 8525	0.025	0.0125	12.5	0.78	50
<i>Prevotella intermedia</i> JCM 7365	1.56	1.56	0.78	0.0125	50
<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	1.56	0.78	1.56	0.05	100
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	6.25	3.13	25	0.1	> 100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29148	12.5	12.5	> 100	0.78	> 100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	3.13	6.25	6.25	0.78	> 100
<i>Fusobacterium nucleatum</i> subsp. <i>nucleatum</i> JCM 8532	1.56	3.13	12.5	0.78	100

接種菌量：10⁸ CFU/mL測定法：寒天平板希釈法²⁾

添付資料 4.2.1.1.1 の表 9 より改変

表 2.6.2- 9 抗菌スペクトル—*Legionella* spp.に対する抗菌活性—

菌株	MIC (μg/mL)									
	PZFX	TFLX	LVFX	CPFX	GFLX	MFLX	CAM	EM	RFP	MINO
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33152	0.0156	0.0078	0.0156	0.0313	0.0078	0.0156	0.0078	0.0625	0.000125	1
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33153	0.25	0.0625	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.0078	>1
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33154	0.0156	0.0078	0.0156	0.0156	0.0078	0.0156	0.0078	0.125	0.0078	0.25
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33155	0.0078	0.0078	0.0078	0.0156	0.0078	0.0156	0.0156	0.0625	0.000125	0.25
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33156	0.0313	0.0156	0.0313	0.0156	0.0156	0.0313	0.0156	0.0625	0.000125	1
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33215	0.0156	0.0078	0.0156	0.0156	0.0078	0.0156	0.0078	0.0625	0.000125	0.5
<i>L. pneumophila</i> ATCC 33216	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.002	0.0313	0.000125	0.0313
<i>L. bozemanii</i> ATCC 33217	0.0078	0.0039	0.0078	0.0078	0.0078	0.0078	0.0039	0.0078	0.0000625	0.0039
<i>L. micdadei</i> ATCC 33218	0.0156	0.0039	0.0078	0.0156	0.0078	0.0156	0.0078	0.0625	0.000125	0.5
<i>L. dumoffii</i> ATCC 33279	0.0156	0.0156	0.0313	0.0313	0.0313	0.0313	0.0039	0.0313	0.000125	0.25
<i>L. longbeachae</i> ATCC 33462	0.0078	0.0078	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.0313	0.125	0.000125	0.5
<i>L. jordanis</i> ATCC 33623	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.0156	0.0313	0.0078	0.0625	0.000125	0.125

CTD1.13 T-3762 レジオネラ追加申請時概要参照

接種菌量：10⁵ CFU/mL測定法：微量液体希釈法³⁾

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

2.2 臨床分離株に対する抗菌活性

2.2.1 各種新鮮臨床分離株に対する抗菌活性

添付資料 S2 (4.2.1.1.2)

【方法】2011年～2014年に分離された各種新鮮臨床分離株 (但し, extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* は1999年～2004年分離株) に対するパズ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^{1,2)}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のとおりであった。また, 各種新鮮臨床分離株に対するパズフロキサシン及び対照薬の MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀を表 2.6.2- 10に, 感受性分布を表 2.6.2- 18～表 2.6.2- 52に, MIC 累積百分率を図 2.6.2- 5～図 2.6.2- 34に示した。

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

MSSA 72 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.1～100 $\mu\text{g/mL}$, 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.39 $\mu\text{g/mL}$ で, その MIC₉₀ はイミペネムの 16 倍, その他の対照薬の 1/4～1/256 であった (表 2.6.2- 18, 図 2.6.2- 5)。

(2) CPFX-susceptible, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CPFX-susceptible MRSA)

CPFX-susceptible MRSA 13 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.1～0.2 $\mu\text{g/mL}$, 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.2 $\mu\text{g/mL}$ で, その MIC₉₀ は対照薬の 1/4 又は 1/512 で最も低かった (表 2.6.2- 19, 図 2.6.2- 6)。

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

CPFX-resistant MRSA 107 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.78～>100 $\mu\text{g/mL}$, 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 及び >100 $\mu\text{g/mL}$ であった。シプロフロキサシン及びセフトラジジムの MIC₉₀ はパズフロキサシンと同様に >100 $\mu\text{g/mL}$ で, イミペネム及びゲンタマイシンの MIC₉₀ はそれぞれ 50 $\mu\text{g/mL}$ 及び 100 $\mu\text{g/mL}$ であった (表 2.6.2- 20, 図 2.6.2- 7)。

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

MSSE 15 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.1～0.2 $\mu\text{g/mL}$, 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.2 $\mu\text{g/mL}$ で, その MIC₉₀ はセフトラジジムの 1/32, シプロフロキサシンと同値, イミペネム及びゲンタマイシンの 16 及び 2 倍であった (表 2.6.2- 21, 図 2.6.2- 8)。

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

MRSE 15 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.2～12.5 $\mu\text{g/mL}$, 6.25 $\mu\text{g/mL}$ 及び 12.5 $\mu\text{g/mL}$ で, その MIC₉₀ はセフトラジジム, イミペネム及びゲンタマイシンの 1/2 で, シプロフロキサシンの 4 倍であった (表 2.6.2- 22, 図 2.6.2- 9)。

(6) Coagulase-negative staphylococci (CNS)

CNS 81 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.1～>100 $\mu\text{g/mL}$, 6.25 $\mu\text{g/mL}$ 及び 6.25 $\mu\text{g/mL}$ で, その MIC₉₀ はシプロフロキサシン, イミペネムの 1/8, セフトラジジム, ゲンタマイシンの <1/16 であった (表 2.6.2- 23, 図 2.6.2- 10)。

(7) Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP)

PSSP 79 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.39～25 $\mu\text{g/mL}$, 3.13 $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.13 $\mu\text{g/mL}$ で, その MIC₉₀ はセフトラジジム及びゲンタマイシンの 1/4, シプロフロキサシン, セフトリアキソン及びイミペネムの 2～16 倍であった (表 2.6.2- 24, 図 2.6.2- 11)。

(8) *Streptococcus pyogenes*

S. pyogenes 55 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.39～12.5 $\mu\text{g/mL}$, 1.56 $\mu\text{g/mL}$ 及び 3.13 $\mu\text{g/mL}$ で, その MIC₉₀ はゲンタマイシンと同値で, その他の対照薬の 2～512 倍であった (表 2.6.2- 25, 図 2.6.2- 12)。

(9) *Streptococcus agalactiae*

S. agalactiae 19 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 1.56 ~100 µg/mL, 1.56 µg/mL 及び 100 µg/mL で, その MIC₉₀ は対照薬の 4~8192 倍であった (表 2.6.2-26, 図 2.6.2-13)。

(10) *Enterococcus faecalis*

E. faecalis 58 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 1.56 ~100 µg/mL, 3.13 µg/mL 及び 100 µg/mL で, その MIC₉₀ はシプロフロキサシン及びイミペネムの 8 及び 32 倍であった。セフトジジム及びゲンタマイシンの MIC₉₀ は >100 µg/mL であった (表 2.6.2-27, 図 2.6.2-14)。

(11) *Enterococcus faecium*

E. faecium 49 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 1.56 ~>100 µg/mL, 100 µg/mL 及び >100 µg/mL であった。セフトジジム, イミペネム及びゲンタマイシンの MIC₉₀ はパズフロキサシンと同様に >100 µg/mL で, シプロフロキサシンの MIC₉₀ は 100 µg/mL であった (表 2.6.2-28, 図 2.6.2-15)。

(12) β-lactamase-negative, ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS)

BLNAS 45 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.0125 ~0.2 µg/mL, 0.0125 µg/mL 及び 0.025 µg/mL で, その MIC₉₀ はセフトジジム, イミペネム及びゲンタマイシンのそれぞれ 1/16, 1/128 及び 1/64 で, シプロフロキサシンの 2 倍であった (表 2.6.2-29, 図 2.6.2-16)。

(13) β-lactamase-negative, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR)

BLNAR 96 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.0125 ~0.05 µg/mL, 0.025 µg/mL 及び 0.025 µg/mL で, その MIC₉₀ はセフトジジム, イミペネム及びゲンタマイシンのそれぞれ 1/32, 1/512 及び 1/64 で, シプロフロキサシンの 2 倍であった (表 2.6.2-30, 図 2.6.2-17)。

(14) β-lactamase-positive, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPAR)

BLPAR 7 株に対するパズフロキサシンの MIC range は 0.0125~0.025 µg/mL で, セフトジジム, イミペネム及びゲンタマイシンより低く, シプロフロキサシンより高かった (表 2.6.2-31)。

(15) β-lactamase-positive, amoxicillin/clavulanic acid-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPACR)

BLPACR 6 株に対するパズフロキサシンの MIC range は 0.00625~0.025 µg/mL で, その MIC range はシプロフロキサシンと同程度で, セフトジジム, イミペネム及びゲンタマイシンより低かった (表 2.6.2-32)。

(16) *Moraxella catarrhalis*

M. catarrhalis 71 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.025 ~3.13 µg/mL, 0.05 µg/mL 及び 0.05 µg/mL で, その MIC₉₀ はシプロフロキサシンと同値で, その他の対照薬の 1/2~1/8 であった (表 2.6.2-33, 図 2.6.2-18)。

(17) CAZ-susceptible *Escherichia coli*

CAZ-susceptible *E. coli* 43 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は, それぞれ 0.0125~25 µg/mL, 0.1 µg/mL 及び 12.5 µg/mL で, その MIC₉₀ はシプロフロキサシン及びゲンタマイシンの 1/2 及び 1/4 で, セフトジジム及びイミペネムの 8 及び 128 倍であった (表 2.6.2-34, 図 2.6.2-19)。

(18) CAZ-resistant *Escherichia coli*

CAZ-resistant *E. coli* 8 株に対するパズフロキサシンの MIC は 3.13~25 µg/mL で、シプロフロキサシン及びセフトラジウムと同程度若しくは低く、イミペネムより高かった。パズフロキサシンの MIC range はゲンタマイシンより狭かった (表 2.6.2- 35)。

(19) CAZ-susceptible *Citrobacter freundii*

CAZ-susceptible *C. freundii* 29 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.0125~0.78 µg/mL, 0.05 µg/mL 及び 0.2 µg/mL で、その MIC₉₀ はシプロフロキサシンと同値で、その他の対照薬の 1/2 又は 1/4 であった (表 2.6.2- 36, 図 2.6.2- 20)。

(20) CAZ-resistant *Citrobacter freundii*

CAZ-resistant *C. freundii* 11 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.025~6.25 µg/mL, 0.1 µg/mL 及び 3.13 µg/mL で、その MIC₉₀ はシプロフロキサシン及びセフトラジウムの 1/4 及び 1/32 で、イミペネム及びゲンタマイシンの 16 及び 4 倍であった (表 2.6.2- 37, 図 2.6.2- 21)。

(21) CAZ-susceptible *Enterobacter cloacae*

CAZ-susceptible *E. cloacae* 60 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.0125~6.25 µg/mL, 0.025 µg/mL 及び 0.1 µg/mL で、その MIC₉₀ はセフトラジウム、イミペネム及びゲンタマイシンの 1/2 又は 1/4 で、シプロフロキサシンの 2 倍であった (表 2.6.2- 38, 図 2.6.2- 22)。

(22) CAZ-resistant *Enterobacter cloacae*

CAZ-resistant *E. cloacae* 22 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.025~25 µg/mL, 0.1 µg/mL 及び 6.25 µg/mL で、その MIC₉₀ はシプロフロキサシン及びセフトラジウムのそれぞれ 1/2 及び <1/16 で、イミペネム及びゲンタマイシンの 8 倍であった (表 2.6.2- 39, 図 2.6.2- 23)。

(23) CAZ-susceptible *Klebsiella pneumoniae*

CAZ-susceptible *K. pneumoniae* 69 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.0125~50 µg/mL, 0.025 µg/mL 及び 0.2 µg/mL で、その MIC₉₀ はイミペネムと同値で、その他の対照薬の 1/2 又は 1/8 であった (表 2.6.2- 40, 図 2.6.2- 24)。

(24) CAZ-resistant *Klebsiella pneumoniae*

CAZ-resistant *K. pneumoniae* 3 株に対するパズフロキサシンの MIC は 0.0125~12.5 µg/mL で、シプロフロキサシンと同程度で、セフトラジウムより低かった。パズフロキサシンの MIC range はイミペネム及びゲンタマイシンより広がった (表 2.6.2- 41)。

(25) Extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae*

ESBL 産生 *K. pneumoniae* 13 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.025~0.39 µg/mL, 0.025 µg/mL 及び 0.2 µg/mL で、その MIC₉₀ はイミペネムと同値、その他の対照薬の 1/2~1/32 であった (表 2.6.2- 42, 図 2.6.2- 25)。

(26) CAZ-susceptible *Serratia marcescens*

CAZ-susceptible *S. marcescens* 80 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.0125~3.13 µg/mL, 0.05 µg/mL 及び 0.78 µg/mL で、その MIC₉₀ はセフトラジウム及びイミペネムと同値、シプロフロキサシン及びゲンタマイシンの 1/2 であった (表 2.6.2- 43, 図 2.6.2- 26)。

(27) CAZ-resistant *Serratia marcescens*

CAZ-resistant *S. marcescens* 1 株に対するパズフロキサシンの MIC は 50 µg/mL で、シプロフロ

キサシン及びセフトジジムの 1/2 及び<1/2 で、イミペネム及びゲンタマイシンの 512 及び 64 倍であった (表 2.6.2- 44)。

(28) *Proteus mirabilis*

P. mirabilis 52 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.0125 ~12.5 µg/mL, 0.2 µg/mL 及び 0.78 µg/mL で、その MIC₉₀ はセフトジジムの 4 倍で、その他の対照薬の 1/2~1/32 であった (表 2.6.2- 45, 図 2.6.2- 27)。

(29) *Providencia* spp.

Providencia spp. 16 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.025~3.13 µg/mL, 0.025 µg/mL 及び 1.56 µg/mL で、その MIC₉₀ はセフトジジムの 4 倍で、その他の対照薬の 1/2 又は 1/4 であった (表 2.6.2- 46, 図 2.6.2- 28)。

(30) *Morganella morganii*

M. morganii 21 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.0125 ~0.39 µg/mL, 0.0125 µg/mL 及び 0.39 µg/mL で、その MIC₉₀ はセフトジジムの 4 倍で、その他の対照薬の 1/2~1/128 であった (表 2.6.2- 47, 図 2.6.2- 29)。

(31) IPM-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*

IPM-susceptible *P. aeruginosa* 46 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.05~50 µg/mL, 0.39 µg/mL 及び 3.13 µg/mL で、その MIC₉₀ はセフトジジムの 1/4 で、ゲンタマイシンと同値、シプロフロキサシン及びイミペネムの 2 倍であった (表 2.6.2- 48, 図 2.6.2- 30)。

(32) IPM-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

IPM-resistant *P. aeruginosa* 20 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.39~50 µg/mL, 1.56 µg/mL 及び 25 µg/mL で、シプロフロキサシン、セフトジジム及びイミペネムと同値で、ゲンタマイシンの 2 倍であった (表 2.6.2- 49, 図 2.6.2- 31)。

(33) *Acinetobacter* spp.

Acinetobacter spp. 64 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.1~25 µg/mL, 0.2 µg/mL 及び 1.56 µg/mL で、その MIC₉₀ はシプロフロキサシン及びゲンタマイシンの 1/2, セフトジジムの 1/16, イミペネムの 4 倍であった (表 2.6.2- 50, 図 2.6.2- 32)。

(34) *Bacteroides fragilis*

B. fragilis 57 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 3.13~100 µg/mL, 6.25 µg/mL 及び 50 µg/mL で、その MIC₉₀ はシプロフロキサシンと同値で、イミペネムの 32 倍であった。セフトジジム及びゲンタマイシンの MIC₉₀ は>100 µg/mL であった (表 2.6.2- 51, 図 2.6.2- 33)。

(35) *Prevotella* spp.

Prevotella spp. 24 株に対するパズフロキサシンの MIC range, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 0.39 ~>100 µg/mL, 3.13 µg/mL 及び 50 µg/mL で、その MIC₉₀ はシプロフロキサシンの 2 倍、イミペネムの 128 倍であった。セフトジジム及びゲンタマイシンの MIC₉₀ は>100 µg/mL であった (表 2.6.2- 52, 図 2.6.2- 34)。

表 2.6.2- 10 各種新鮮臨床分離株に対する抗菌活性

試験菌	株数	薬剤	MIC (μg/mL)				
			Range			MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible ^{a)} <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	72	PZFX	0.1	–	100	0.2	0.39
		CPFX	0.2	–	50	0.39	1.56
		CAZ	6.25	–	100	12.5	12.5
		IPM	0.0125	–	0.2	0.025	0.025
		GM	0.1	–	> 100	0.39	100
Ciprofloxacin-susceptible ^{b)} , methicillin-resistant ^{c)} <i>Staphylococcus aureus</i> (CPFX-susceptible MRSA)	13	PZFX	0.1	–	0.2	0.2	0.2
		CPFX	0.39	–	0.78	0.39	0.78
		CAZ	12.5	–	> 100	50	100
		IPM	0.025	–	100	0.1	0.78
		GM	0.39	–	100	50	100
Ciprofloxacin-resistant ^{d)} , methicillin-resistant ^{c)} <i>Staphylococcus aureus</i> (CPFX-resistant MRSA)	107	PZFX	0.78	–	> 100	12.5	>100
		CPFX	6.25	–	> 100	100	>100
		CAZ		> 100		>100	>100
		IPM	0.78	–	> 100	50	50
		GM	0.2	–	> 100	25	100
Methicillin-susceptible ^{e)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	15	PZFX	0.1	–	0.2	0.2	0.2
		CPFX	0.1	–	0.39	0.2	0.2
		CAZ	3.13	–	6.25	6.25	6.25
		IPM	0.00313	–	0.0125	0.0125	0.0125
		GM	0.05	–	6.25	0.1	0.1
Methicillin-resistant ^{f)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	15	PZFX	0.2	–	12.5	6.25	12.5
		CPFX	0.1	–	6.25	1.56	3.13
		CAZ	12.5	–	25	25	25
		IPM	0.025	–	25	0.2	25
		GM	0.025	–	50	6.25	25
Coagulase-negative staphylococci (CNS)	81	PZFX	0.1	–	> 100	6.25	6.25
		CPFX	0.1	–	100	6.25	50
		CAZ	3.13	–	> 100	25	>100
		IPM	0.00625	–	100	0.2	50
		GM	0.025	–	> 100	25	>100
Penicillin-susceptible ^{g)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	79	PZFX	0.39	–	25	3.13	3.13
		CPFX	0.2	–	12.5	0.78	1.56
		CAZ	0.1	–	25	1.56	12.5
		CTRX	0.0125	–	1.56	0.2	0.78
		IPM	0.00313	–	0.39	0.05	0.2
		GM	3.13	–	12.5	6.25	12.5

1/5

a) MIPIC MIC: ≤ 3.13 μg/mL, b) CPFX MIC: ≤ 1.56 μg/mL, c) MIPIC MIC: ≥ 6.25 μg/mL,

d) CPFX MIC: ≥ 3.13 μg/mL, e) MIPIC MIC: ≤ 0.39 μg/mL, f) MIPIC MIC: ≥ 0.78 μg/mL,

g) PCG MIC: ≤ 3.13 μg/mL,

添付資料 4.2.1.1.2 の表 4 より改変

表 2.6.2- 10 各種新鮮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>	55	PZFX	0.39	–	12.5	1.56	3.13
		CPFX	0.1	–	6.25	0.39	1.56
		CAZ	0.05	–	0.1	0.05	0.1
		IPM	0.00313	–	0.00625	0.00313	0.00625
		GM	1.56	–	3.13	1.56	3.13
<i>Streptococcus agalactiae</i>	19	PZFX	1.56	–	100	1.56	100
		CPFX	0.39	–	25	0.39	25
		CAZ	0.2	–	0.39	0.39	0.39
		IPM	0.00625	–	0.0125	0.0125	0.0125
		GM	25	–	50	25	25
<i>Enterococcus faecalis</i>	58	PZFX	1.56	–	100	3.13	100
		CPFX	0.39	–	50	1.56	12.5
		CAZ	50	–	>100	>100	>100
		IPM	0.78	–	6.25	0.78	3.13
		GM	6.25	–	>100	12.5	>100
<i>Enterococcus faecium</i>	49	PZFX	1.56	–	>100	100	>100
		CPFX	0.39	–	>100	50	100
		CAZ	>100			>100	>100
		IPM	1.56	–	>100	>100	>100
		GM	1.56	–	>100	6.25	>100
β-lactamase-negative ampicillin-susceptible ^{h)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	45	PZFX	0.0125	–	0.2	0.0125	0.025
		CPFX	0.00625	–	0.1	0.00625	0.0125
		CAZ	0.1	–	0.39	0.2	0.39
		IPM	0.2	–	12.5	1.56	3.13
		GM	0.39	–	1.56	0.78	1.56
β-lactamase-negative ampicillin-resistant ⁱ⁾ <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	96	PZFX	0.0125	–	0.05	0.025	0.025
		CPFX	0.00313	–	0.025	0.00625	0.0125
		CAZ	0.2	–	3.13	0.39	0.78
		IPM	0.78	–	25	12.5	12.5
		GM	0.39	–	1.56	0.78	1.56
β-lactamase-positive ampicillin-resistant ⁱ⁾ <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR)	7	PZFX	0.0125	–	0.025	–	–
		CPFX	0.00625			–	–
		CAZ	0.1	–	0.2	–	–
		IPM	0.2	–	3.13	–	–
		GM	0.78	–	1.56	–	–
β-lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid- resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR)	6	PZFX	0.00625	–	0.025	–	–
		CPFX	0.00313	–	0.0125	–	–
		CAZ	0.2	–	0.39	–	–
		IPM	0.2	–	12.5	–	–
		GM	0.39	–	1.56	–	–

2/5

h) ABPC MIC: ≤ 1.56 μg/mL, i) ABPC MIC: ≥ 3.13 μg/mL

添付資料 4.2.1.1.2 の表 4 より改変

表 2.6.2- 10 各種新鮮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>Moraxella catarrhalis</i>	71	PZFX	0.025	–	3.13	0.05	0.05
		CPFX	0.0125	–	6.25	0.025	0.05
		CAZ	0.0125	–	0.39	0.1	0.2
		IPM	0.00625	–	0.1	0.05	0.1
		GM	0.05	–	0.39	0.2	0.39
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Escherichia coli</i>	43	PZFX	0.0125	–	25	0.1	12.5
		CPFX	0.00313	–	50	0.2	25
		CAZ	0.05	–	12.5	0.1	1.56
		IPM	0.05	–	0.1	0.1	0.1
		GM	0.39	–	>100	0.78	50
CAZ-resistant ^{k)} <i>Escherichia coli</i>	8	PZFX	3.13	–	25	–	–
		CPFX	6.25	–	>100	–	–
		CAZ	50	–	>100	–	–
		IPM		0.1		–	–
		GM	0.78	–	100	–	–
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Citrobacter freundii</i>	29	PZFX	0.0125	–	0.78	0.05	0.2
		CPFX	0.00625	–	3.13	0.025	0.2
		CAZ	0.2	–	3.13	0.39	0.78
		IPM	0.1	–	0.39	0.2	0.39
		GM	0.39	–	100	0.78	0.78
CAZ-resistant ^{k)} <i>Citrobacter freundii</i>	11	PZFX	0.025	–	6.25	0.1	3.13
		CPFX	0.00625	–	12.5	0.1	12.5
		CAZ	25	–	>100	50	100
		IPM	0.1	–	0.2	0.2	0.2
		GM	0.2	–	0.78	0.39	0.78
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Enterobacter cloacae</i>	60	PZFX	0.0125	–	6.25	0.025	0.1
		CPFX	0.00313	–	12.5	0.0125	0.05
		CAZ	0.1	–	12.5	0.2	0.39
		IPM	0.1	–	0.39	0.2	0.2
		GM	0.2	–	3.13	0.39	0.39
CAZ-resistant ^{k)} <i>Enterobacter cloacae</i>	22	PZFX	0.025	–	25	0.1	6.25
		CPFX	0.00625	–	100	0.05	12.5
		CAZ	25	–	>100	50	>100
		IPM	0.1	–	0.78	0.1	0.78
		GM	0.2	–	100	0.39	0.78
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Klebsiella pneumoniae</i>	69	PZFX	0.0125	–	50	0.025	0.2
		CPFX	0.0125	–	100	0.025	0.39
		CAZ	0.05	–	3.13	0.1	1.56
		IPM	0.05	–	0.39	0.1	0.2
		GM	0.1	–	12.5	0.39	0.39
CAZ-resistant ^{k)} <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	PZFX	0.0125	–	12.5	–	–
		CPFX	0.0125	–	12.5	–	–
		CAZ		25		–	–
		IPM	0.05	–	0.2	–	–
		GM	0.39	–	>100	–	–

3/5

j) CAZ MIC: ≤12.5 μg/mL, k) CAZ MIC: ≥25 μg/mL

添付資料 4.2.1.1.2 の表 4 より改変

表 2.6.2- 10 各種新鮮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
Extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	PZFX	0.025	–	0.39	0.025	0.2
		CPFX	0.025	–	1.56	0.025	0.39
		CAZ	0.39	–	6.25	1.56	6.25
		IPM	0.1	–	0.78	0.1	0.2
		GM	0.2	–	>100	0.39	1.56
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Serratia marcescens</i>	80	PZFX	0.0125	–	3.13	0.05	0.78
		CPFX	0.0125	–	12.5	0.1	1.56
		CAZ	0.1	–	3.13	0.2	0.78
		IPM	0.2	–	1.56	0.39	0.78
		GM	0.39	–	6.25	0.78	1.56
CAZ-resistant ^{k)} <i>Serratia marcescens</i>	1	PZFX	50			–	–
		CPFX	100			–	–
		CAZ	>100			–	–
		IPM	0.1			–	–
		GM	0.78			–	–
<i>Proteus mirabilis</i>	52	PZFX	0.0125	–	12.5	0.2	0.78
		CPFX	0.0125	–	100	0.2	3.13
		CAZ	0.025	–	>100	0.1	0.2
		IPM	0.1	–	3.13	0.39	1.56
		GM	0.2	–	>100	0.78	25
<i>Providencia</i> spp.	16	PZFX	0.025	–	3.13	0.025	1.56
		CPFX	0.025	–	6.25	0.05	3.13
		CAZ	0.05	–	0.39	0.1	0.39
		IPM	0.39	–	3.13	0.78	3.13
		GM	0.39	–	12.5	0.78	6.25
<i>Morganella morganii</i>	21	PZFX	0.0125	–	0.39	0.0125	0.39
		CPFX	0.00625	–	0.78	0.00625	0.78
		CAZ	0.05	–	12.5	0.05	0.1
		IPM	0.78	–	3.13	1.56	3.13
		GM	0.2	–	50	0.39	50
IPM-susceptible ^{l)} <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	PZFX	0.05	–	50	0.39	3.13
		CPFX	0.05	–	50	0.2	1.56
		CAZ	0.78	–	100	1.56	12.5
		IPM	0.2	–	6.25	1.56	1.56
		GM	0.2	–	>100	1.56	3.13
IPM-resistant ^{m)} <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	PZFX	0.39	–	50	1.56	25
		CPFX	0.2	–	50	0.39	25
		CAZ	0.78	–	>100	3.13	25
		IPM	12.5	–	>100	12.5	25
		GM	0.39	–	100	1.56	12.5
<i>Acinetobacter</i> spp.	64	PZFX	0.1	–	25	0.2	1.56
		CPFX	0.1	–	100	0.2	3.13
		CAZ	0.78	–	100	3.13	25
		IPM	0.1	–	1.56	0.2	0.39
		GM	0.39	–	>100	1.56	3.13

4/5

j) CAZ MIC: ≤12.5 μg/mL, k) CAZ MIC: ≥25 μg/mL, l) IPM MIC: ≤6.25 μg/mL,

m) IPM MIC: ≥12.5 μg/mL

添付資料 4.2.1.1.2 の表 4 より改変

表 2.6.2- 10 各種新鮮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>Bacteroides fragilis</i>	57	PZFX	3.13	–	100	6.25	50
		CPFX	1.56	–	100	3.13	50
		CAZ	1.56	–	>100	25	>100
		IPM	0.1	–	50	0.78	1.56
		GM	>100			>100	>100
<i>Prevotella</i> spp.	24	PZFX	0.39	–	>100	3.13	50
		CPFX	0.39	–	50	6.25	25
		CAZ	0.39	–	>100	6.25	>100
		IPM	0.05	–	1.56	0.05	0.39
		GM	3.13	–	>100	>100	>100

5/5

添付資料 4.2.1.1.2 の表 4 より改変

2.2.2 各種臨床分離株に対する free AUC/MIC₅₀ 及び free AUC/MIC₉₀

【方法】日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法¹⁾に準じて測定した各種新鮮臨床分離株に対するパズフロキサシン及びシプロフロキサシンの MIC₅₀ 及び MIC₉₀ より、パズフロキサシン 500 mg, 30 分間 1 日 2 回, 1000 mg, 60 分間 1 日 2 回点滴静注時及びシプロフロキサシン 300 mg, 60 分間 1 日 2 回点滴静注時の肺炎及び敗血症の主要原因菌に対する free AUC/MIC₅₀ 及び free AUC/MIC₉₀ を算出した。

【成績】肺炎の主要原因菌である *S. pneumoniae* (PSSP), *H. influenzae* (BLNAR) 及び *M. catarrhalis* に対するパズフロキサシン 1000 mg, 60 分間, 1 日 2 回点滴静注投与時の free AUC/MIC₉₀ はそれぞれ, 25.3, 3166 及び 1583 であり, 有効性の指標とされるターゲット値 (*S. pneumoniae* : 25-35 以上, *S. aureus* 及びグラム陰性菌 : 100-125 以上)^{4, 5)}を上回っていた。

敗血症の主要原因菌である *S. aureus*, *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* に対するパズフロキサシンの free AUC/MIC₉₀ はそれぞれ, 203, 6.33, 396, 791, 396 及び 25.3 であった。*E. coli* 及び *P. aeruginosa* では, その free AUC/MIC₉₀ はターゲット値を下回っていたが, 類薬のシプロフロキサシン 300 mg, 60 分間 1 日 2 回点滴静注時の free AUC/MIC₉₀ よりも高く, free AUC/MIC₅₀ はそれぞれ, 791 及び 203 であった (表 2.6.2- 11)。

表 2.6.2- 11 各種臨床分離株に対する free AUC/MIC₅₀ 及び free AUC/MIC₉₀

菌種	PZFX						CPFX			
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		500 mg, 30 min, d.i.v., <i>bid</i> ^{c)}		1000 mg, 60 min, d.i.v., <i>bid</i> ^{d)}		MIC ($\mu\text{g/mL}$)		300 mg 60 min, d.i.v., <i>bid</i> ^{e)}	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	free AUC /MIC ₅₀	free AUC /MIC ₉₀	free AUC /MIC ₅₀	free AUC /MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	free AUC /MIC ₅₀	free AUC /MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.2	0.39	150	77.0	396	203	0.39	1.56	30.7	7.68
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	3.13	3.13	9.60	9.60	25.3	25.3	0.78	1.56	15.4	7.68
<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	0.025	0.025	1202	1202	3166	3166	0.00625	0.0125	1917	959
<i>M. catarrhalis</i>	0.05	0.05	601	601	1583	1583	0.025	0.05	479	240
<i>E. coli</i> ^{a)}	0.1	12.5	300	2.40	791	6.33	0.2	25	59.9	0.479
<i>C. freundii</i> ^{a)}	0.05	0.2	601	150	1583	396	0.025	0.2	479	59.9
<i>E. cloacae</i> ^{a)}	0.025	0.1	1202	300	3166	791	0.0125	0.05	959	240
<i>K. pneumoniae</i> ^{a)}	0.025	0.2	1202	150	3166	396	0.025	0.39	479	30.7
ESBL producing <i>K. pneumoniae</i>	0.025	0.2	1202	150	3166	396	0.025	0.39	479	30.7
<i>P. aeruginosa</i> ^{b)}	0.39	3.13	77.0	9.60	203	25.3	0.2	1.56	59.9	7.68

a) CAZ-susceptible

b) IPM-susceptible

c) PZFX 500 mg, 30min, d.i.v., *b.i.d.* の 1 日 total AUC : 43.36 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ⁶⁾ (単回投与時の total AUC 21.679 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ より算出), PZFX の蛋白結合率 : 30.7%¹⁾d) PZFX 1000 mg, 60min, d.i.v., *b.i.d.* の 1 日 total AUC : 114.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (T-3762 高用量反復試験での 1000 mg, 60min, d.i.v., *b.i.d.* の AUC₀₋₁₂ : 57.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ より算出), PZFX の蛋白結合率 : 30.7%¹⁾e) CPFX 300 mg, 60min, d.i.v., *b.i.d.* の 1 日 total AUC : 15.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ⁷⁾, CPFX の蛋白結合率 : 20.0%⁸⁾両薬剤の free AUC/MIC₅₀ 及び free AUC/MIC₉₀ は, 各種新鮮臨床分離株に対する抗菌活性 (表 2.6.2- 10), 両薬剤の血中濃度及び蛋白結合率より算出した。

i) CTD1.13 T-3762 注射液初回承認時概要

2.3 殺菌作用

2.3.1 生育曲線に及ぼす影響

添付資料 S3 (4.2.1.1.3)

【方法】*S. pneumoniae* D-979 (ペニシリン G の MIC: 2 $\mu\text{g/mL}$) に 1/4, 1/2, 1, 2 及び 4 MIC のパズフロキサシン, シプロフロキサシン, イミペネム及びセフトリアキソンを作用させ, 経時的に生菌数を測定した。

【成績】パズフロキサシンは *S. pneumoniae* D-979 に対し 1 MIC (2 $\mu\text{g/mL}$) 以上で, シプロフロキサシン及びイミペネムと同様に殺菌的作用を示した。セフトリアキソンは 1 MIC (1 $\mu\text{g/mL}$) では, 静菌的作用であった (図 2.6.2- 1)。

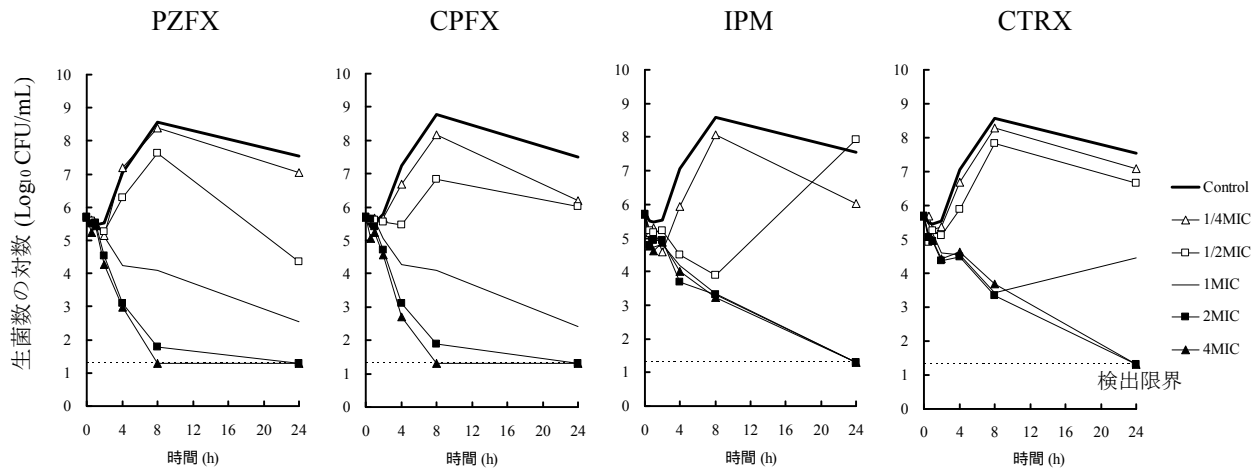


図 2.6.2- 1 *S. pneumoniae* D-979 の生育曲線に及ぼすパズフロキサシン, シプロフロキサシン, イミペネム及びセフトリアキシンの影響

MIC ($\mu\text{g/mL}$) : パズフロキサシン (2), シプロフロキサシン (1), イミペネム (0.25), セフトリアキソン (1)

添付資料 4.2.1.1.3 の図 1 を改変

2.3.2 *In vitro* pharmacokinetic model (IVPM) における *S. pneumoniae* に対する殺菌作用

添付資料 S4 (4.2.1.1.4)

【方法】パズフロキサシン 500 及び 1000 mg をそれぞれ 1 日 2 回 12 時間間隔で点滴静注した際の血中フリー体濃度⁶⁾ (蛋白結合率: 30.7%) ¹⁾を再現した *in vitro* pharmacokinetic model (IVPM) を用い, *S. pneumoniae* D-979 (パズフロキサシンの MIC: 2 µg/mL, ペニシリン G の MIC: 2 µg/mL) に対する殺菌作用を検討した。

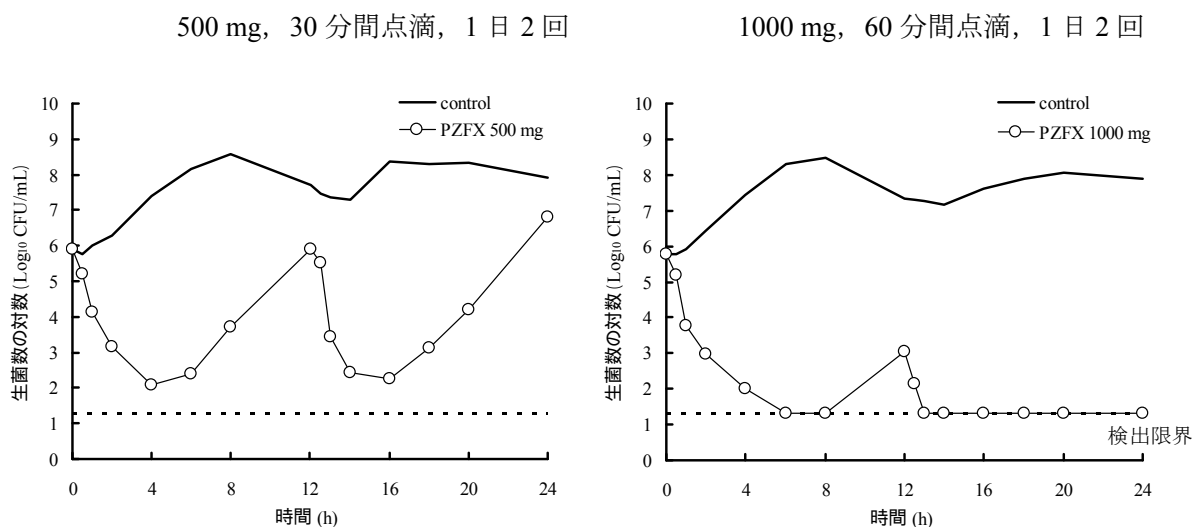
【成績】*S. pneumoniae* D-979 に対するパズフロキサシン 1000 mg 点滴静注時の free AUC/MIC は 35.3, 殺菌曲線上面積は >94.3 ΔLog₁₀ CFU・hr/mL であり, 500 mg 点滴静注時の free AUC/MIC は 15.0, 殺菌曲線上面積は 51.1 ΔLog₁₀ CFU・hr/mL であった (表 2.6.2- 12)。パズフロキサシンは, 1000 mg 点滴静注時のヒト血中濃度を再現した IVPM において, *S. pneumoniae* D-979 に対し, 500 mg 点滴静注時に比べ強い殺菌作用を示した (図 2.6.2- 2)。

表 2.6.2- 12 *S. pneumoniae* D-979 に対するパズフロキサシンの薬力学的パラメータ

パラメータ	500mg, 30 min, d.i.v., b.i.d.	1000 mg 60 min, d.i.v., b.i.d.
MIC (µg/mL)	2	
free C _{max} /MIC	3.82	6.36
free AUC/MIC	15.0	35.3
殺菌曲線上面積 (ΔLog ₁₀ CFU・hr/mL)	51.1	>94.3

蛋白結合率: 30.7% ¹⁾

添付資料 4.2.1.1.4 の表 1 より抜粋し改変

図 2.6.2- 2 ヒト血中濃度を再現した IVPM における *S. pneumoniae* D-979 に対する殺菌作用

添付資料 4.2.1.1.4 の図 2 を改変

2.4 自然耐性菌出現頻度

添付資料 S5 (4.2.1.1.5)

【方法】4, 8 及び 16 MIC のパズフロキサシン又はシプロフロキサシン存在下での *S. pneumoniae* ATCC 49619 の自然耐性菌出現頻度を測定した。5% 綿羊脱繊維血液加ミューラーヒントン寒天培地 (MHA) にて, 37℃, 20 時間培養後の菌体を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 16 MIC の各薬物を含む 5% 綿羊脱繊維血液加 MHA 平板上に塗布した。37℃, 43 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。

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

【成績】*S. pneumoniae* ATCC 49619 に, 各濃度のパズ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, シプロフロキサシンと同様に検出限界以下であった (表 2.6.2- 13)。

表 2.6.2- 13 *S. pneumoniae* ATCC 49619 の自然耐性菌出現頻度

薬剤	MIC ^{a)} (µg/mL)	選択濃度	自然耐性菌出現頻度 ^{b)}
PZFX	1.56	4 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
		8 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
		16 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
CPFX	0.39	4 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
		8 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$
		16 MIC	$<9.3 \times 10^{-10}$

a) ; 測定法 : 寒天平板希釈法¹⁾, 接種菌量 : 5.50×10^6 CFU/mL

b) ; 3 回実施して得られた最も高い自然耐性菌出現頻度を示す。

添付資料 4.2.1.1.5 の表 2 より改変

2.5 試験管内耐性獲得

添付資料 S6 (4.2.1.1.6)

【方法】*S. pneumoniae* ATCC 49619 に対するパズフロキサシン及びシプロフロキサシンの MIC を微量液体希釈法^{9, 10)}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 代継代後の菌に対するパズフロキサシンの MIC は継代前と変化はなく、シプロフロキサシンの MIC は継代前の 2 倍に上昇した。パズフロキサシンに対する *S. pneumoniae* ATCC 49619 の試験管内耐性獲得の程度はシプロフロキサシンと同程度であった (図 2.6.2- 3)。

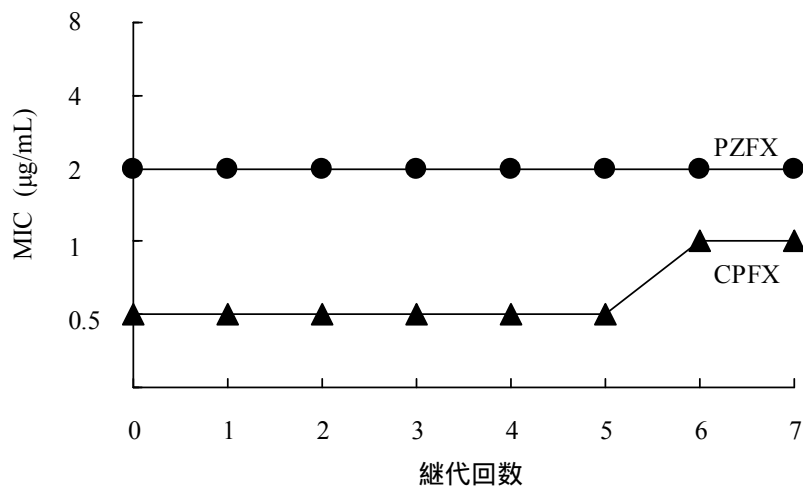


図 2.6.2- 3 *S. pneumoniae* ATCC 49619 における継代培養法による耐性化
感受性測定用培地：5%馬溶血液加 CAMHB

添付資料 4.2.1.1.6 の図 1 を改変

2.6 Mutant prevention concentration (MPC)

添付資料 S7 (4.2.1.1.7)

【方法】 *S. pneumoniae* ATCC 49619 を用い、パズフロキサシン及びシプロフロキサシンの 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 0.2 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 におけるパズフロキサシンの mutant prevention concentration (MPC) は、6.25 µg/mL で、シプロフロキサシン (3.13 µg/mL) と同程度であった。(表 2.6.2- 14)。

表 2.6.2- 14 *S. pneumoniae* ATCC 49619 に対する MPC

菌株	MIC (µg/mL) / MPC (µg/mL)	
	PZFX	CPFX
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	3.13 / 6.25	0.39 / 3.13

接種菌量：MIC ; 2.80×10^6 CFU/mL, MPC ; 1.04×10^{10} CFU/plate

MIC 測定法：寒天平板希釈法¹⁾

感受性測定用培地：5% 綿羊脱繊維血液加 MHA

添付資料 4.2.1.1.7 の表 1 より抜粋し改変

2.7 マウス実験的全身感染モデルにおける治療効果

CTD1.13 T-3762 注射液初回承認時概要 参照

【方法】被験菌液をマウス腹腔内に接種し、感染 1 時間後にパズフロキサシン及び対照薬を皮下投与した。感染 7 日後の生存マウス匹数から Probit 法により 50%有効投与量 (ED₅₀ 値)を求めた。

【成績】*S. aureus* Smith によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.0154 mg/マウスであり、イミペネム及びゲンタマイシンより高く、シプロフロキサシンと同程度で、セフトジジムより低かった。*E. coli* TK-16 によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.00326 mg/マウスで、シプロフロキサシンより高く、セフトジジム、イミペネム及びゲンタマイシンより低かった。*K. pneumoniae* Y-193 によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.00829 mg/マウスで、シプロフロキサシンと同程度で、セフトジジム、イミペネム及びゲンタマイシンより低かった。*P. aeruginosa* S-916 によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.0924 mg/マウスであり、イミペネムと同程度で、シプロフロキサシン、セフトジジム及びゲンタマイシンより低かった。

薬剤耐性菌感染のうち、CAZ 耐性 *E. cloacae* H-105 によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.00403 mg/マウスであり、シプロフロキサシン、イミペネムと同程度で、セフトジジム及びゲンタマイシンより低かった。IPM 及び GM の 2 剤耐性の *P. aeruginosa* IGPAK-3 によるマウス実験的全身感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.406 mg/マウスで、シプロフロキサシン、セフトジジム、イミペネム及びゲンタマイシンより低かった (表 2.6.2- 15)。

表 2.6.2- 15 マウス実験的全身感染モデルにおける治療効果

試験菌 (接種菌量)	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	ED ₅₀ (mg/マウス) ^{a)} (95 % 信頼限界)	
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith ^{b)} (1.0×10^7 CFU/マウス)	PZFX	0.25	0.0154	(0.00958～0.0288)
	CPFX	0.25	0.0151	(0.00921～0.0292)
	CAZ	8	0.453	(0.267～1.25)
	IPM	0.032	0.00219	(0.00129～0.00448)
	GM	0.25	0.00518	(0.00320～0.0106)
<i>Escherichia coli</i> TK-16 (1.8×10^7 CFU/マウス)	PZFX	0.0125	0.00326	(0.00270～0.00387)
	CPFX	0.00625	0.00131	(0.00109～0.00156)
	CAZ	0.2	0.0972	(0.0660～0.148)
	IPM	0.39	0.0468	(0.0357～0.0575)
	GM	0.78	0.0131	(0.00916～0.0193)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Y-193 ^{b)} (1.7×10^3 CFU/マウス)	PZFX	0.025	0.00829	(0.00718～0.00971)
	CPFX	0.025	0.00724	(0.00550～0.00945)
	CAZ	0.1	0.0910	(0.0596～0.176)
	IPM	0.2	0.347	(0.256～0.580)
	GM	0.39	0.0272	(0.0206～0.0354)
CAZ 耐性 <i>Enterobacter cloacae</i> H-105 ^{b)} (1.3×10^7 CFU/マウス)	PZFX	0.05	0.00403	(0.00283～0.00638)
	CPFX	0.05	0.00278	(0.00209～0.00388)
	CAZ	50	>2.00	—
	IPM	0.39	0.00512	(0.00355～0.0319)
	GM	100	1.56	(1.17～3.15)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> S-916 ^{b)} (4.6×10^6 CFU/マウス)	PZFX	1.56	0.0924	(0.0561～0.118)
	CPFX	1.56	0.198	(0.155～0.251)
	CAZ	3.13	>3.44	—
	IPM	3.13	0.0676	(0.0359～0.180)
	GM	3.13	0.328	(0.233～0.517)
IPM, GM 耐性 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IGPAK-3 ^{b)} (2.6×10^6 CFU/マウス)	PZFX	2	0.406	(0.293～0.529)
	CPFX	2	0.748	(0.571～0.990)
	CAZ	4	>2.00	—
	IPM	32	0.821	(0.496～1.29)
	GM	>128	>4.00	—

マウス：ICR 系，雄性，4 週齢，10 匹/群

治療：感染 1 時間後に皮下投与

—：算出不能

a) 感染 7 日後算出：Probit 法

b) 5% ムチン添加

CTD1.13 T-3762 注射液初回承認時概要 参照

2.8 マウス実験的呼吸器感染モデルにおける治療効果

CTD1.13 T-3762 注射液初回承認時概要 参照

【方法】37℃で一夜培養した 5%綿羊脱繊維血液加 MHA 平板培地上の *Streptococcus pneumoniae* D-979 (ペニシリン G の MIC: 2 µg/mL) の菌体をブレインハートインフュージョン液体培地 (BHIB) に懸濁後、マウスに経気道的に接種した。接種 20 時間後より 1 日 3 回、3 日間、パズフロキサシン及び対照薬を皮下投与し、7 日後の生存マウス匹数より Probit 法にて ED₅₀ 値を算出した。

また、37℃で一夜培養した MHA 平板培地上の *Pseudomonas aeruginosa* S-406 の菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、この菌液を感染 5 日前に 200 mg/kg のシクロホスファミドを投与して易感染状態としたマウスに経鼻的に接種、感染 4 及び 6 時間後にパズフロキサシン及び対照薬を皮下投与し、7 日後の生存マウス匹数より Probit 法にて ED₅₀ 値を算出した。

【成績】*S. pneumoniae* D-979 によるマウス実験的呼吸器感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.185 mg/マウスであり、イミペネムの約 19 倍、ゲンタマイシン及びシプロフロキサシンと同程度で、セフトジジムの約 1/11 以下であった。また、*P. aeruginosa* S-406 によるマウス実験的呼吸器感染モデルにおけるパズフロキサシンの ED₅₀ 値は 0.177 mg/マウスであり、シプロフロキサシン、イミペネム及びゲンタマイシンと同程度でセフトジジムの約 1/45 以下であった (表 2.6.2- 16)。

表 2.6.2- 16 マウス実験的呼吸器感染モデルにおける治療効果

試験菌 (接種菌量)	薬剤	MIC (µg/mL)	ED ₅₀ (mg/マウス) ^{a)} (95 % 信頼限界)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> D-979 ^{b)} (1.0 × 10 ⁴ CFU/Lung)	PZFX	3.13	0.185 (0.0916~0.272)
	CPFX	1.56	0.180 (0.0522~0.289)
	CAZ	12.5	> 2.00 —
	IPM	0.2	0.00978 (0.00526~0.0195)
	GM	6.25	0.176 (0.0933~0.249)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> S-406 ^{c)} (9.2 × 10 ⁵ CFU/Lung)	PZFX	0.39	0.177 (0.134~0.233)
	CPFX	0.1	0.147 (0.0767~0.200)
	CAZ	1.56	> 8.00 —
	IPM	0.78	0.250 (0.0883~0.435)
	GM	1.56	0.318 —

マウス：ICR 系，雄性，4 週齢，10 匹/群

—：算出不能

a) 感染 7 日後算出：Probit 法

b) 感染 20 時間後より，1 日 3 回，3 日間投与

c) 感染 4，6 時間後に投与

CTD1.13 T-3762 注射液初回承認時概要 参照

3. 副次的薬理試験

T-3762 注射液 1%製剤を用いた高用量単回反復試験の反復投与時に、注射部位の有害事象（疼痛、紅斑、知覚消失、腫脹など）が高頻度に発現した（注射部位の有害事象に関する報告書の表 6-1 参照）ことから、その原因究明を目的としてイヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響を検討した。有害事象がみられた臨床薬理試験では、T-3762 注射液 1%製剤（pH 3.2）を使用しており、既承認の T-3762 注射液 0.5%製剤（pH 3.4）とは投与液濃度及び pH が異なることから、皮膚血管透過性に及ぼす投与液の濃度、pH 及び総投与量の影響を検討した。

3.1 イヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響

添付資料 S7 (4.2.1.2.1)

【方法】ペントバルビタール麻酔下のイヌ（雄性、3 匹）にパズフロキサシンメシル酸塩の 0.0625、0.125、0.25、0.5 及び 1.0%投与液（pH 3.2 及び 3.4、浸透圧比 1.2）を 50 及び 100 μ L の容量で皮内投与し、直後に色素（2%エバンスブルー溶液）を静脈内投与した。色素投与の 30 分後に投与部位における色素斑を観察し、血管透過性亢進作用を評価した（色素斑の長径が 3 mm 以上の場合に陽性と判定）。

【成績】パズフロキサシンメシル酸塩は 0.125%以上又は 0.25%以上の濃度で血管透過性亢進作用を示した。また、その作用は総投与量及び投与液 pH には依存せず、投与液濃度に依存した（表 2.6.2- 17）。以上の結果から、臨床薬理試験でみられた注射部位の有害事象は、投与液濃度が高かったことに起因したものと推察された。

表 2.6.2- 17 パズフロキサシンメシル酸塩のイヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響

動物番号	投与容量 (μ L/site)	pH	媒体	パズフロキサシンメシル酸塩の投与液濃度 (%)				
				0.0625	0.125	0.25	0.5	1.0
PX4XD	50	3.2	－ [0]	－ [31.25]	－ [62.5]	＋ [125]	＋ [250]	＋ [500]
		3.4	－	－	－	＋	＋	＋
	100	3.2	－ [0]	－ [62.5]	－ [125]	＋ [250]	＋ [500]	＋ [1000]
		3.4	－	－	－	＋	＋	＋
PY2XD	50	3.2	－ [0]	－ [31.25]	＋ [62.5]	＋ [125]	＋ [250]	＋ [500]
		3.4	－	－	＋	＋	＋	＋
	100	3.2	－ [0]	－ [62.5]	＋ [125]	＋ [250]	＋ [500]	＋ [1000]
		3.4	－	－	＋	＋	＋	＋
TZ1XD	50	3.2	－ [0]	－ [31.25]	＋ [62.5]	＋ [125]	＋ [250]	＋ [500]
		3.4	－	－	＋	＋	＋	＋
	100	3.2	－ [0]	－ [62.5]	＋ [125]	＋ [250]	＋ [500]	＋ [1000]
		3.4	－	－	＋	＋	＋	＋

パズフロキサシンメシル酸塩を皮内投与し、直後に色素（2%エバンスブルー溶液）を静脈内投与
 －：陰性 ＋：陽性（色素斑の長径が 3 mm 以上）

[]内は総投与量（ μ g/site）を示す。

添付資料 4.2.1.2.1 の表 1 より改変

4. 安全性薬理試験

パズフロキサシンメシル酸塩の心電図 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（覚醒サルスの血圧、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。

パズフロキサシンメシル酸塩の覚醒サルスへの投与経路は、臨床適用経路である静脈内とし、使用の際には生理食塩液に溶解して用いた。投与量は、投与後の血漿中濃度が臨床用量での C_{max} を上回ることが期待される用量として 200 mg/kg（概略の致死量の約 1/2）を最高用量とした。また、

hERG 電流に及ぼす影響の検討では、300 $\mu\text{mol/L}$ (パズフロキサシンとして 95.5 $\mu\text{g/mL}$) 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 覚醒サルの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響

添付資料 S8 (4.2.1.3.1)

覚醒サル (雄性, 4 匹) に 7 又は 8 日間の投与間隔を設け、媒体 (生理食塩液) 及びパズフロキサシンメシル酸塩 (20, 60 及び 200 mg/kg) を 30 分間で静脈内投与し、投与開始から 8 時間後までテレメトリー法により血圧 (収縮期, 拡張期及び平均血圧), 心拍数及び心電図 (PR, QRS, QT 及び QTc) を測定した。

結果を概要表 2.6.3.4 (試験番号 B041838) に示す。パズフロキサシンメシル酸塩は 20 mg/kg の静脈内投与で血圧, 心拍数及び心電図に影響を及ぼさなかった。60 mg/kg 以上では一過性の心拍数減少及び QT 延長がみられ, 200 mg/kg で血圧上昇及び PR 延長がみられた。QRS 及び QTc に対しては 200 mg/kg まで影響はみられなかった。なお, 60 mg/kg でみられた心拍数減少は, 投与操作に伴う心拍数増加に対する抑制と考えられ, 投与前値を下回ることにはなかった。

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 B041839) 及び図 2.6.2-4 に示す。パズフロキサシンメシル酸塩は 300 $\mu\text{mol/L}$ (パズフロキサシンとして 95.5 $\mu\text{g/mL}$) まで hERG 電流を阻害しなかった。比較対照のモキシフロキサシンでは, 10, 30, 100 $\mu\text{mol/L}$ (4.0, 12.0 及び 40.1 $\mu\text{g/mL}$) で濃度に関連した阻害がみられた。

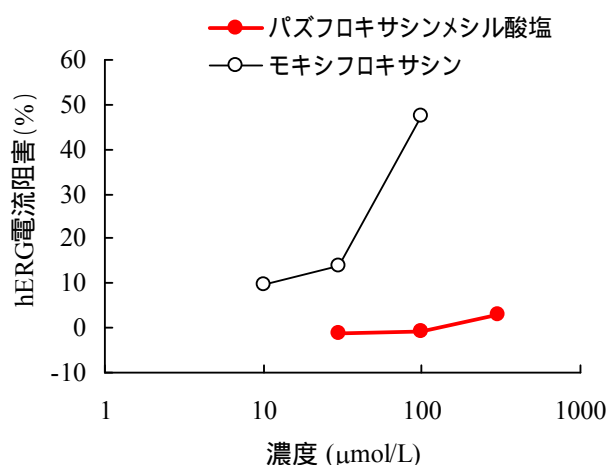


図 2.6.2-4 パズフロキサシンメシル酸塩の hERG 電流に及ぼす影響

細胞: hERG 遺伝子発現 HEK293 細胞

方法: ホールセルクランプ法

添付資料 4.2.1.3.2 の表 1 より改変

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

パズフロキサシンは 2002 年に注射剤として上市され、グラム陽性菌、グラム陰性菌並びに嫌気性菌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、各種臨床分離株に対して良好な抗菌力を示す¹¹⁾ことから、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の中でも重症化につながる可能性が高い感染症の治療に使用されてきた。

今回新たに測定した β -ラクタム系抗菌薬耐性菌を含む、グラム陽性菌及びグラム陰性菌の各種新鮮臨床分離株に対するパズフロキサシンの MIC₉₀ はそれぞれ、0.2~>100 及び 0.025~50 $\mu\text{g/mL}$ で、類薬であるシプロフロキサシンのそれぞれ、1/8~8 倍及び 1/4~2 倍とおおむね同程度の抗菌活性を示した。

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 25-35 以上、*S. aureus* 及びグラム陰性菌では 100-125 以上で臨床効果を発揮するとされている^{4,5)}。敗血症の主要原因菌である *S. aureus*, *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* に対するパズフロキサシン 1000 mg, 60 分間, 1 日 2 回点滴静注時の free AUC/MIC₉₀ はそれぞれ、203, 6.33, 396, 791, 396 及び 25.3 であり、ほとんどの菌種において有効性の指標とされるターゲット値を上回っていた。*E. coli* 及び *P. aeruginosa* では、その free AUC/MIC₉₀ はターゲット値を下回っていたが、類薬のシプロフロキサシン 300 mg, 60 分間 1 日 2 回点滴静注時の free AUC/MIC₉₀ よりも高く、free AUC/MIC₅₀ はそれぞれ 791 及び 203 であった。また、日本化学療法学会にて設定されたパズフロキサシン 500 mg 投与時の敗血症におけるブレイクポイントは 1 $\mu\text{g/mL}$ ¹²⁾であり、ほとんどの敗血症の主要原因菌の MIC₉₀ はこれを下回っていたが、1000 mg への増量によりさらに高い MIC の原因菌にも有効性を示すことが期待された。さらに、パズフロキサシンは *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 等によるマウス実験的全身感染モデルに対し、感染菌に対する良好な抗菌活性及び体内動態を反映し、類薬のシプロフロキサシンと同程度の治療効果を示す¹¹⁾ことから、敗血症に対し良好な臨床効果を示すことが期待された。

S. pneumoniae は細菌性肺炎の主要原因菌であり、近年、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いる^{13, 14, 15, 16)}。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¹⁷⁾。キノロン系抗菌薬は β -ラクタム系及びマクロライド系抗菌薬耐性菌に対して交叉耐性を示さず、良好な抗菌活性を示す。

S. pneumoniae D-979 (パズフロキサシンの MIC: 2 $\mu\text{g/mL}$, ペニシリン G の MIC: 2 $\mu\text{g/mL}$) に対するパズフロキサシンの作用は、1 MIC (2 $\mu\text{g/mL}$) 以上で殺菌的であった。

パズ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 であることが報告されている^{18, 19, 20)}。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において分離され、その増加が懸念されている²¹⁾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* のパズフロキサシンに対する耐性化の程度は類薬であるシプロフロキサシンと同程度であった。また、*S. pneumoniae* ATCC 49619 におけるパズフロキサシンの MPC は、6.25 $\mu\text{g/mL}$ で、シプロフロキサシンと同程度であった。

パズフロキサシン 1000 mg, 60 分間, 1 日 2 回点滴静注投与時の free 血中濃度を再現した IVPIM において、*S. pneumoniae* D-979 に対し、本剤は、500 mg 点滴静注時に比べ、強い殺菌作用を示した。本菌株に対するパズフロキサシン 500 mg, 30 分間, 1 日 2 回点滴静注時及び 1000 mg, 60 分間, 1 日 2 回点滴静注時の free AUC/MIC は、それぞれ 15.0 及び 35.3 であり、1000 mg への増量により、さらに強い殺菌作用が認められ、臨床での有用性が期待された。また、新鮮臨床分離 *S. pneumoniae* に対するパズフロキサシンの MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/mL}$ で、1000 mg 点滴静注時の free AUC/MIC₉₀ は 25.3 であり、*S. pneumoniae* を原因菌とする肺炎において良好な臨床効果を示すことが期待された。

さらに、パズフロキサシンは *S. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* によるマウス実験的呼吸器感染

モデルにおいても、感染菌に対する良好な抗菌活性及び体内動態を反映し、シプロフロキサシンと同程度で、セフトジジムより強い治療効果を示しており、*S. pneumoniae* を含む各種原因菌による呼吸器感染症に対する治療薬としての有用性が示唆された。

以上、パズフロキサシンは敗血症及び呼吸器感染症の主要原因菌に対し、*in vitro* 並びに *in vivo* で強い抗菌活性を示すことから、臨床での高い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

T-3762 注射液 1%製剤を用いた高用量単回反復試験の反復投与時に、注射部位の有害事象（疼痛、紅斑、知覚消失、腫脹など）が高頻度に発現した（注射部位の有害事象に関する報告書の表 6-1 参照）ことから、その原因究明を目的としてイヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響を検討した。その結果、パズフロキサシンメシル酸塩の血管透過性亢進作用は、総投与量及び投与液 pH には依存せず、投与液濃度に依存したことから、注射部位の有害事象は、投与液濃度が高かったことに起因したものと推察された。なお、以降の臨床試験では、既承認の T-3762 注射液 0.5%製剤を用いて投与可能であったが、高齢者及び感染症患者で軽度ではあるが、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹などがみられている（注射部位の有害事象に関する報告書の表 6-2 参照）ことから、投与の際には注意が必要と考えられた。

安全性薬理試験では、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^{22, 23)}から、本薬の心血管系に対する作用について検討した。その結果、覚醒サルへの 60 mg/kg 以上の静脈内投与で一過性の心拍数減少及び QT 延長がみられ、200 mg/kg で血圧上昇及び PR 延長がみられたが、QTc に対しては最高用量の 200 mg/kg まで影響はみられなかった。なお、60 mg/kg でみられた心拍数減少は一過性で軽度なものであり、投与操作に伴う心拍数増加に対する抑制と考えられ、QT 延長及び PR 延長も心拍数減少に伴う変化と考えられた。また、200 mg/kg でみられた血圧上昇も高用量（概略の致死量の約 1/2、CTD 1.13 の T-3762 注射液承認時概要参照）での所見であった。サルに 200 mg/kg を静脈内投与した時の曝露量は、15 分後の血漿中濃度で約 160 µg/mL (80 mg/kg を静脈内投与した時の TK データより推定、T-3762 注射液承認時概要参照) であり、ヒト（高齢者）に本薬を 1000 mg×2/日、60 分点滴静注した時の血漿中 C_{max} (25.74 µg/mL) と比較して約 6 倍であった。また、hERG 電流に及ぼす影響の検討では、300 µmo/L（パズフロキサシンとして 95.5 µg/mL、ヒトの血漿中 C_{max} と比較して 3.7 倍）で阻害はみられなかった。対照のモキシフロキサシンでは、10, 30, 100 µmol/L（ヒトに 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 9.5, 14.1 及び 47.5%の hERG 電流阻害がみられた。

以上の結果より、本薬の臨床使用において QT 間隔延長に基づく重篤な心血管系の有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

7. 図表

7.1 臨床分離株に対する抗菌活性

表 2.6.2- 18 Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 72 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	3	61	1	0	0	0	5	1	0	0	1	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	7	51	6	1	0	0	2	3	2	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	60	0	1	1	0
IPM	0	0	0	0	5	65	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	1	7	31	12	0	0	0	5	2	4	7	3

表 2.6.2- 19 Ciprofloxacin-susceptible, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CPFX-susceptible MRSA) 13 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	5	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	3	0	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	4	2	1
IPM	0	0	0	0	0	1	0	7	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	4	5	0

表 2.6.2- 20 Ciprofloxacin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CPFX-resistant MRSA) 107 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	25	26	16	4	2	0	32
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	31	13	2	18	42
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	107
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	7	23	67	7	1
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	15	28	3	0	0	2	4	5	20	21	9

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 21 Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) 15 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	1	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	2	12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	12	0	0	0	0	0
IPM	0	0	1	6	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	6	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

表 2.6.2- 22 Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 15 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	6	2	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	1	6	0	0	1	6	1	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	8	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	3	2	2	1	1	0	0	2	0	0	4	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	1	0	5	1	0	0	0	0	1	0	6	1	0	0

表 2.6.2- 23 Coagulase-negative staphylococci (CNS) 81 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	3	18	3	0	0	6	43	3	0	0	1	4
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	7	16	0	0	4	13	20	3	7	10	1	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	16	10	15	10	5	12
IPM	0	0	0	8	20	2	3	4	5	4	1	5	1	2	0	8	12	6	0
GM	0	0	0	0	0	4	5	17	5	0	0	0	0	2	5	13	6	2	22

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 24 Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) 79 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	32	45	0	0	1	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	1	14	46	16	1	0	1	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	5	4	8	7	19	16	11	8	1	0	0	0
CTRX	0	0	0	0	2	5	3	17	16	17	17	2	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	2	22	10	5	13	12	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	52	14	0	0	0	0

表 2.6.2- 25 *Streptococcus pyogenes* 55 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	25	23	5	0	1	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	3	24	22	0	5	0	1	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	41	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	31	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	19	0	0	0	0	0	0

表 2.6.2- 26 *Streptococcus agalactiae* 19 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	1	4	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	3	0	0	0	0	5	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	2	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	1	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	1	0	0

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 27 *Enterococcus faecalis* 58 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	36	1	0	0	3	7	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	24	23	0	0	5	3	1	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	57
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	15	6	1	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	21	2	0	1	23

表 2.6.2- 28 *Enterococcus faecium* 49 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8	3	2	2	6	15	11
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	5	2	3	2	6	20	4	2
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3	2	1	0	37
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	24	7	0	0	0	13

表 2.6.2- 29 β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS) 45 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	26	18	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	37	7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	15	25	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	26	13	0	2	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	29	13	0	0	0	0	0	0	0

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 30 β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) 96 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	38	57	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	2	61	32	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	3	57	30	1	5	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	18	9	17	45	4	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	55	33	0	0	0	0	0	0	0

表 2.6.2- 31 β -lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPAR) 7 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0

表 2.6.2- 32 β -lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPACR) 6 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 33 *Moraxella catarrhalis* 71 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	26	44	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	1	37	32	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	4	6	21	29	7	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	1	11	6	27	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	2	11	33	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.6.2- 34 CAZ-susceptible *Escherichia coli* 43 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	15	6	0	1	2	1	0	0	5	5	6	2	0	0	0
CPFX	0	0	1	5	15	0	0	0	3	1	0	0	0	5	0	10	3	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	6	16	9	1	1	6	0	2	2	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	15	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	27	2	0	0	0	1	1	3	1

表 2.6.2- 35 CAZ-resistant *Escherichia coli* 8 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	4	1	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	5	1
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	1
IPM	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	4	0

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 36 CAZ-susceptible *Citrobacter freundii* 29 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	2	11	4	8	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	3	11	2	5	4	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	3	12	12	1	1	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	2	21	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	21	0	0	0	0	0	0	1	0

表 2.6.2- 37 CAZ-resistant *Citrobacter freundii* 11 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	5	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	1	3	1	0	2	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	4	1
IPM	0	0	0	0	0	0	0	2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.6.2- 38 CAZ-susceptible *Enterobacter cloacae* 60 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	4	44	5	3	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	1	12	35	4	3	1	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	8	41	7	0	0	0	0	4	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	14	42	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	15	44	0	0	1	0	0	0	0	0	0

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 39 CAZ-resistant *Enterobacter cloacae* 22 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	5	5	1	0	0	4	1	2	3	0	1	0	0	0
CPFX	0	0	0	1	4	5	1	0	0	0	1	5	1	1	2	0	0	1	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	9	3	6
IPM	0	0	0	0	0	0	0	11	2	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	7	12	1	0	0	0	0	0	0	2	0

表 2.6.2- 40 CAZ-susceptible *Klebsiella pneumoniae* 69 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	9	45	3	1	5	4	1	0	0	0	0	0	1	0	0
CPFX	0	0	0	0	4	46	7	1	1	7	1	0	1	0	0	0	0	1	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	3	40	10	5	2	5	4	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	3	59	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	2	8	57	1	0	0	0	1	0	0	0	0

表 2.6.2- 41 CAZ-resistant *Klebsiella pneumoniae* 3 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 42 Extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* 13 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	10	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	10	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	3	2	2	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	9	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	0	3	0	0	0	0	0	0	1

表 2.6.2- 43 CAZ-susceptible *Serratia marcescens* 80 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	2	13	32	11	3	10	6	2	1	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	2	2	18	33	4	1	5	13	0	1	1	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	2	41	25	8	2	2	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	26	37	14	3	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	65	5	1	3	0	0	0	0	0

表 2.6.2- 44 CAZ-resistant *Serratia marcescens* 1 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
IPM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 45 *Proteus mirabilis* 52 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	6	16	3	0	1	8	14	2	0	1	1	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	4	12	6	1	3	2	3	4	15	0	0	1	0	1	0
CAZ	0	0	0	0	0	1	12	25	10	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1
IPM	0	0	0	0	0	0	0	1	7	20	8	14	2	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	3	16	10	4	1	4	8	4	1	0	1

表 2.6.2- 46 *Providencia* spp. 16 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	10	3	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	6	7	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	2	6	1	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	5	3	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	2	3	2	1	0	0	0	0

表 2.6.2- 47 *Morganella morganii* 21 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	17	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CPFX	0	0	0	13	4	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	12	8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	9	8	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	2	12	3	1	0	0	0	0	3	0	0

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 48 IPM-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* 46 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	1	0	13	20	3	4	3	0	1	0	1	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	6	10	17	2	4	5	1	0	0	0	1	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	23	8	0	1	2	1	1	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	11	28	3	1	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	10	27	6	0	0	0	0	0	1

表 2.6.2- 49 IPM-resistant *Pseudomonas aeruginosa* 20 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	2	5	1	0	2	2	1	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	0	7	3	2	2	1	1	1	2	1	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	6	1	4	3	0	1	1
IPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	3	0	0	2
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	5	6	0	2	1	0	1	0

表 2.6.2- 50 *Acinetobacter* spp. 64 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	5	36	13	3	1	2	2	1	1	0	0	0
CPFX	0	0	0	0	0	0	0	20	25	10	2	0	1	1	1	2	1	1	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9	25	17	4	6	1	1	0
IPM	0	0	0	0	0	0	0	2	36	22	3	1	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	19	20	12	0	2	2	0	0	2

2.6.2 薬理試験の概要文

表 2.6.2- 51 *Bacteroides fragilis* 57 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	33	3	6	3	1	3
CPFEX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	27	8	7	7	3	3	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	16	17	1	3	19
IPM	0	0	0	0	0	0	0	2	2	17	28	4	3	0	0	0	1	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57

表 2.6.2- 52 *Prevotella* spp. 24 株

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.00078	0.00156	0.00313	0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	10	4	1	3	1	0	2
CPFEX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	4	2	4	7	1	0	0
CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	2	4	2	2	4	0	2	3
IPM	0	0	0	0	1	4	11	5	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
GM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	4	17

2.6.2 薬理試験の概要文

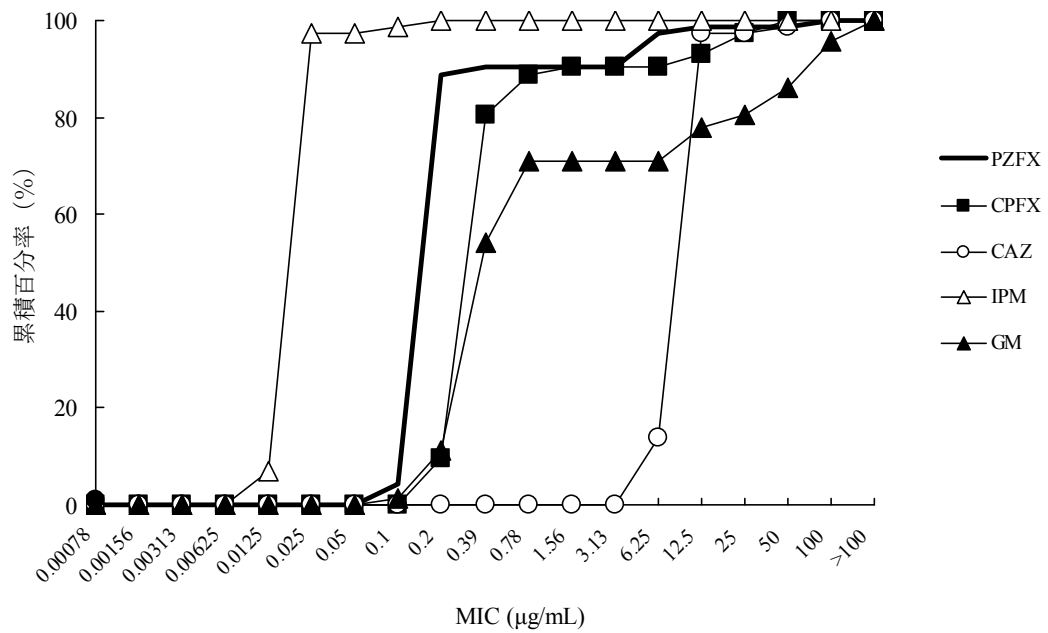


図 2.6.2-5 MSSA 72 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-1 を改変

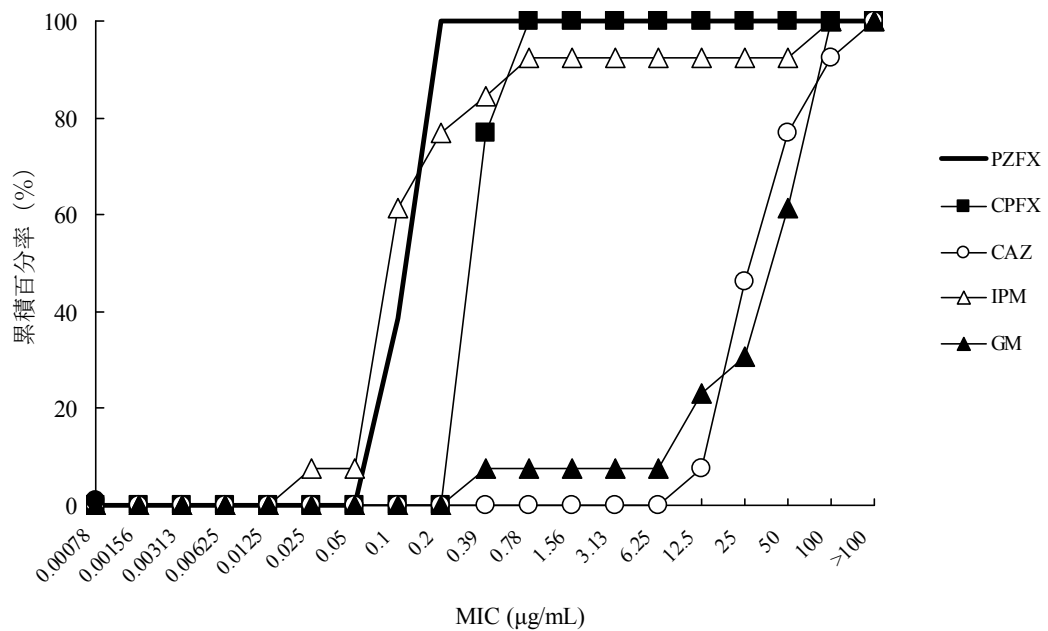


図 2.6.2-6 CPFX-susceptible MRSA 13 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-2 を改変

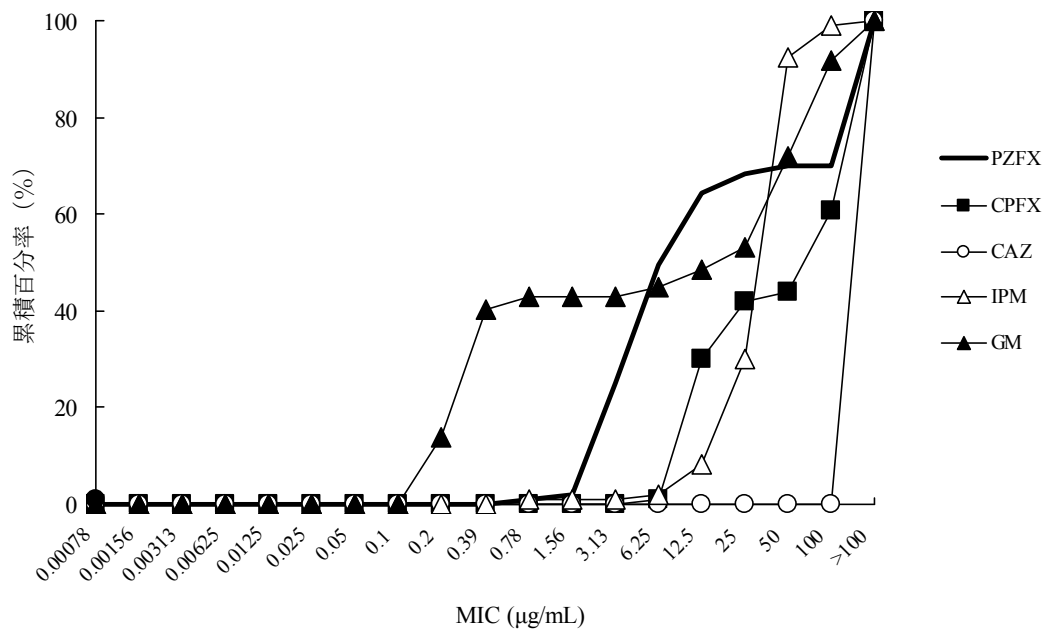


図 2.6.2-7 CPFX-resistant MRSA 107 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-3 を改変

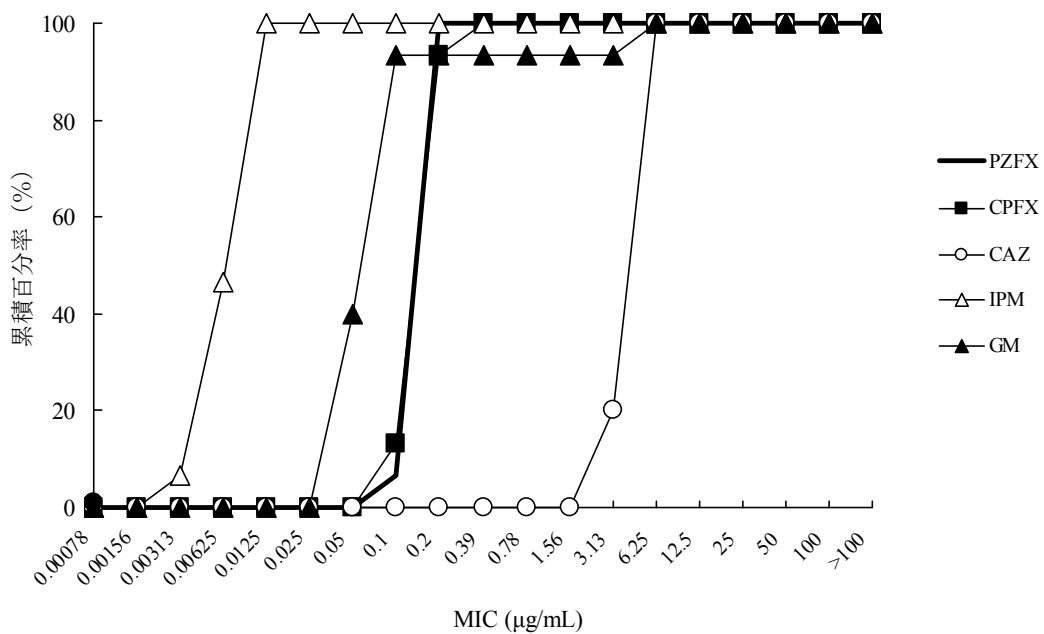


図 2.6.2-8 MSSE 15 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-4 を改変

2.6.2 薬理試験の概要文

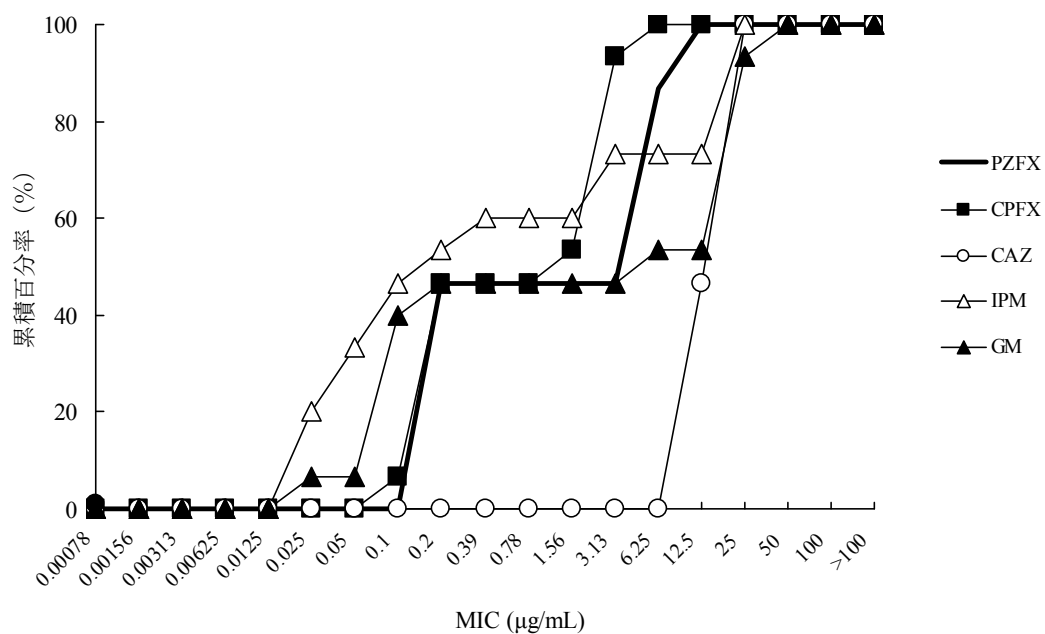


図 2.6.2- 9 MRSE 15 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-5 を改変

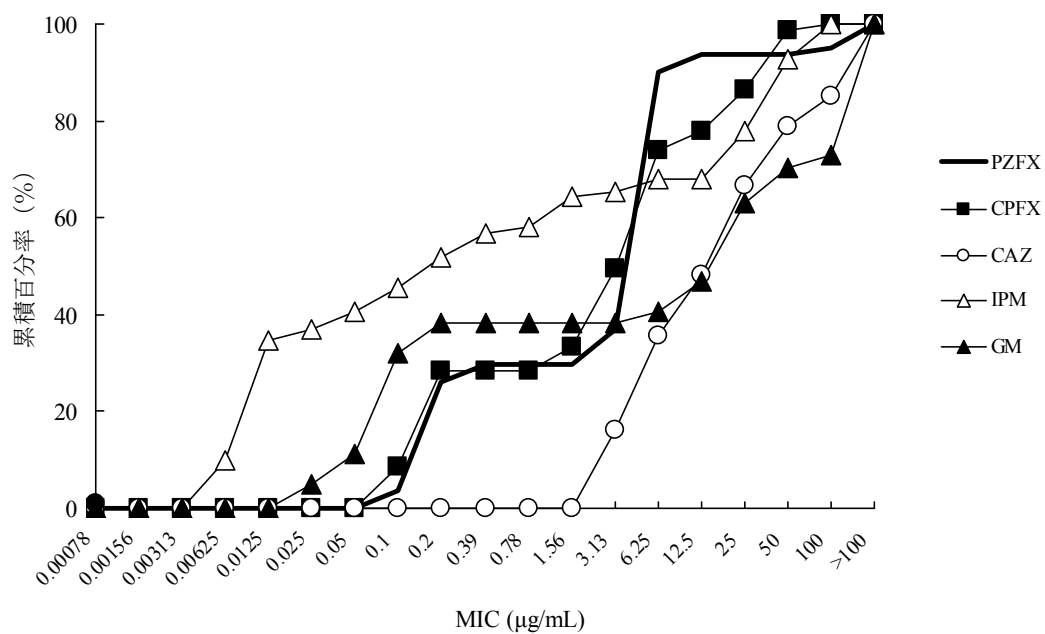


図 2.6.2- 10 CNS 81 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-6 を改変

2.6.2 薬理試験の概要文

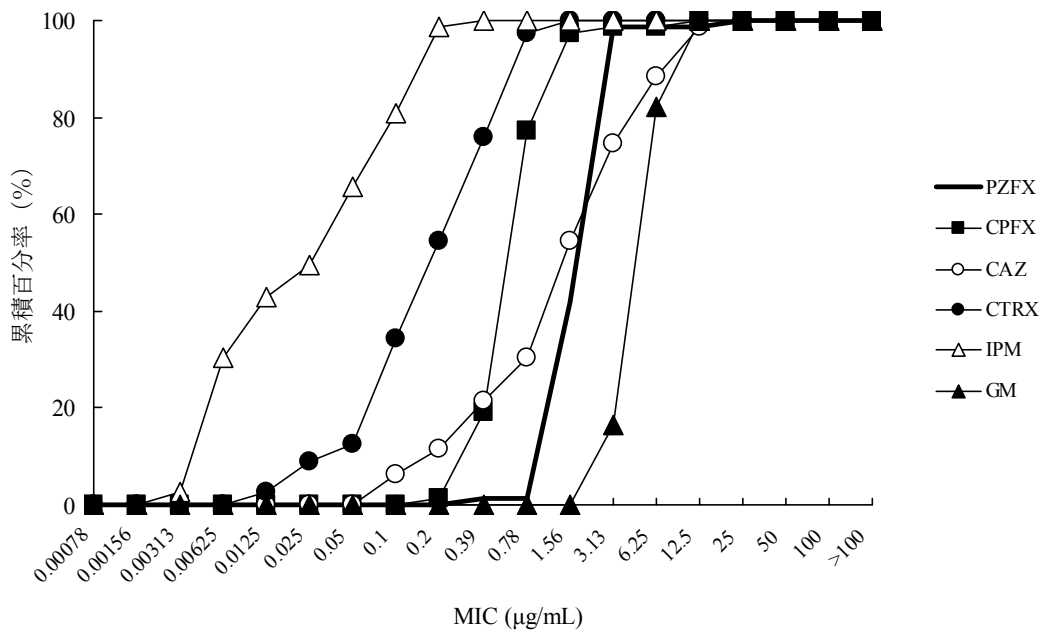


図 2.6.2- 11 PSSP 79 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-7 を改変

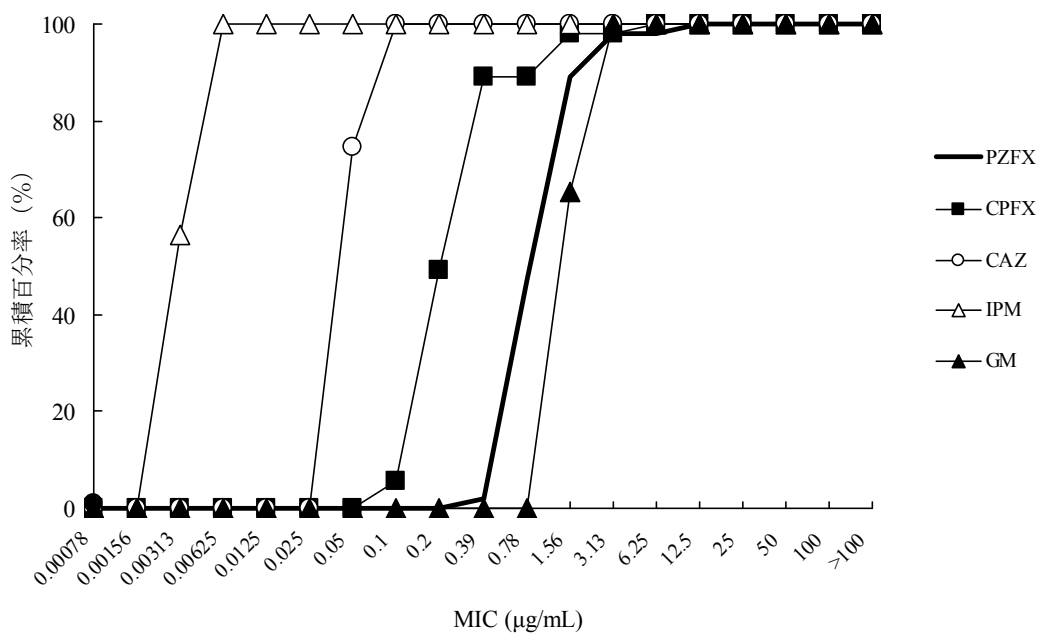


図 2.6.2- 12 *S. pyogenes* 55 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-8 を改変

2.6.2 薬理試験の概要文

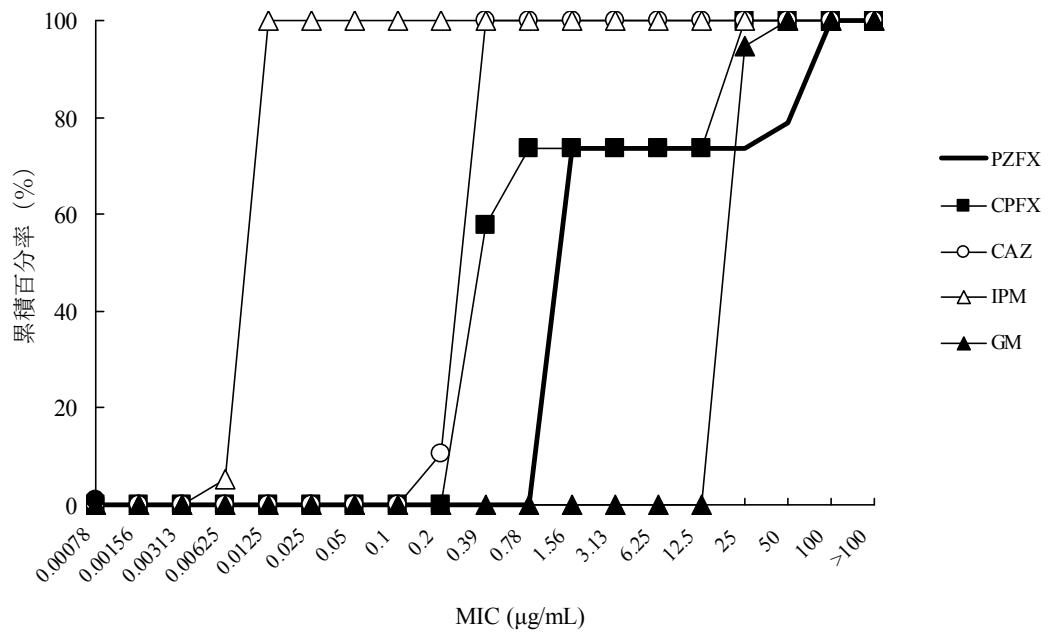


図 2.6.2- 13 *S. agalactiae* 19 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-9 を改変

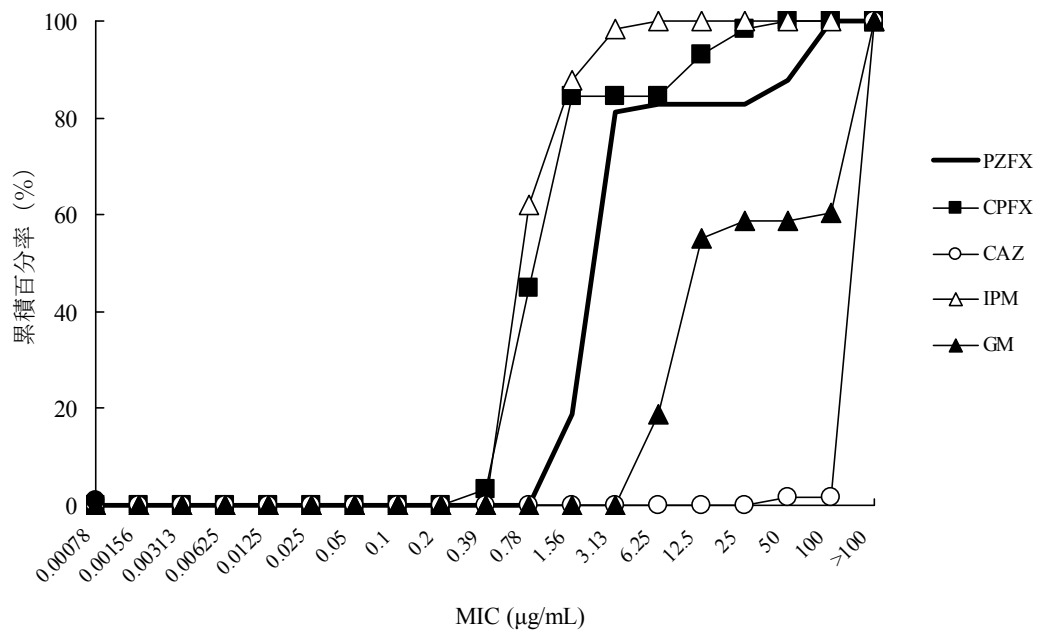


図 2.6.2- 14 *E. faecalis* 58 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-10 を改変

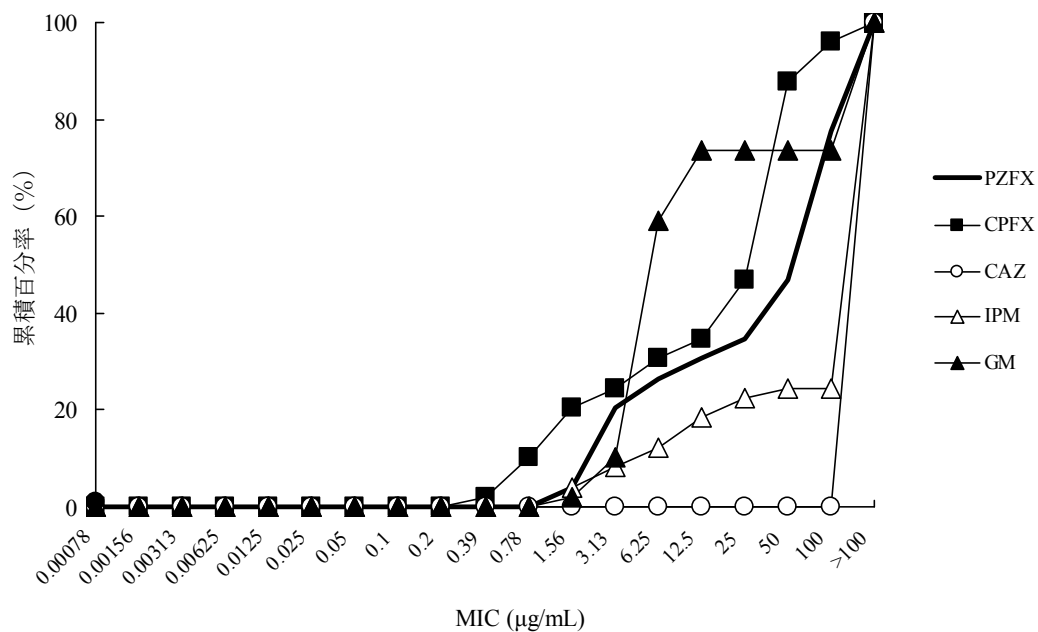


図 2.6.2- 15 *E. faecium* 49 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-11 を改変

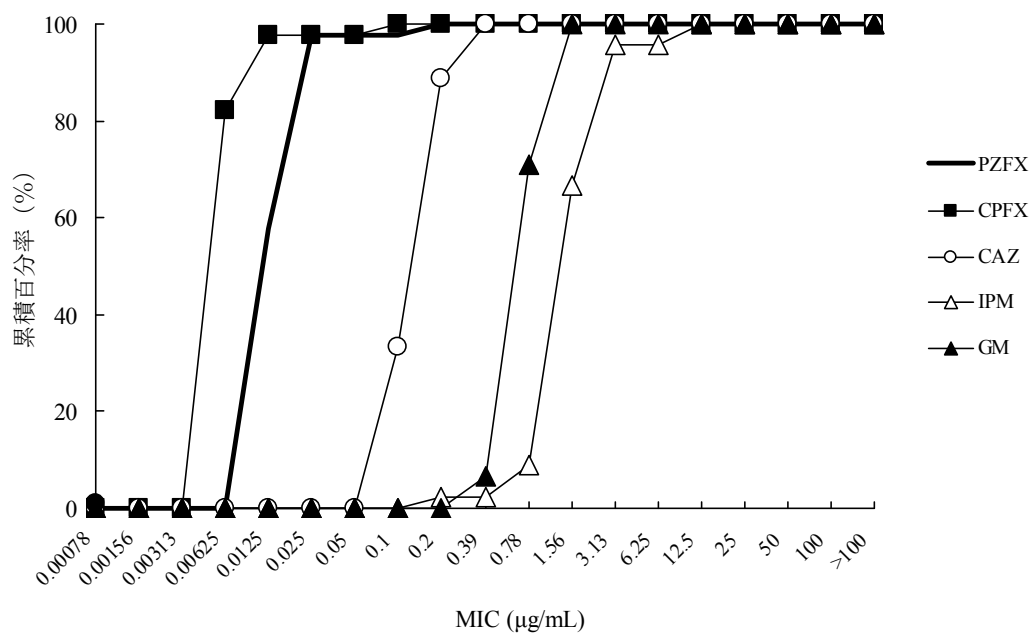


図 2.6.2- 16 BLNAS 45 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-12 を改変

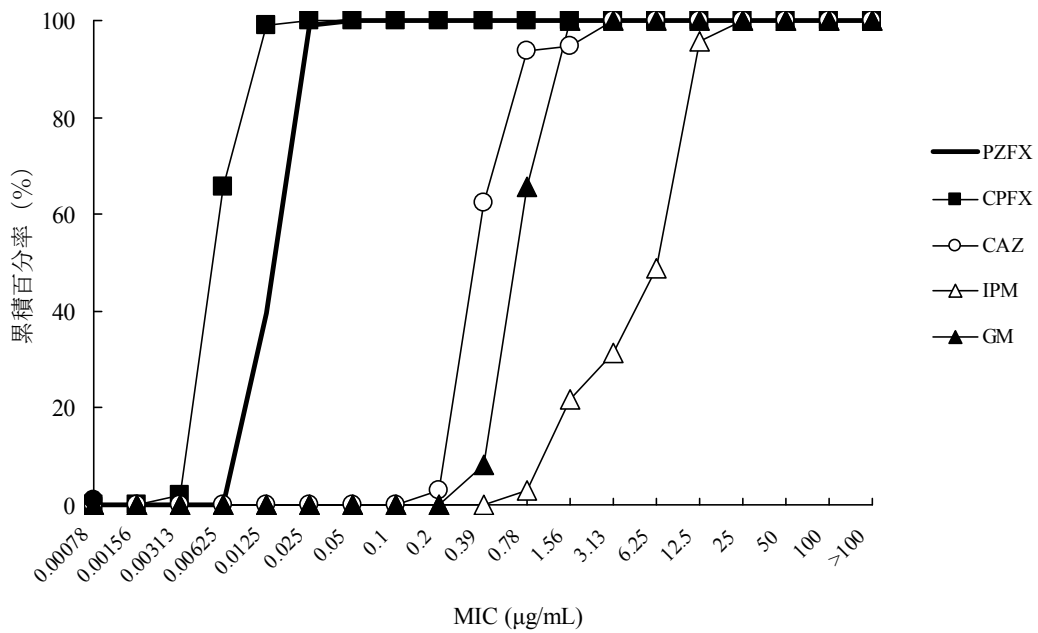


図 2.6.2- 17 BLNAR 96 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-13 を改変

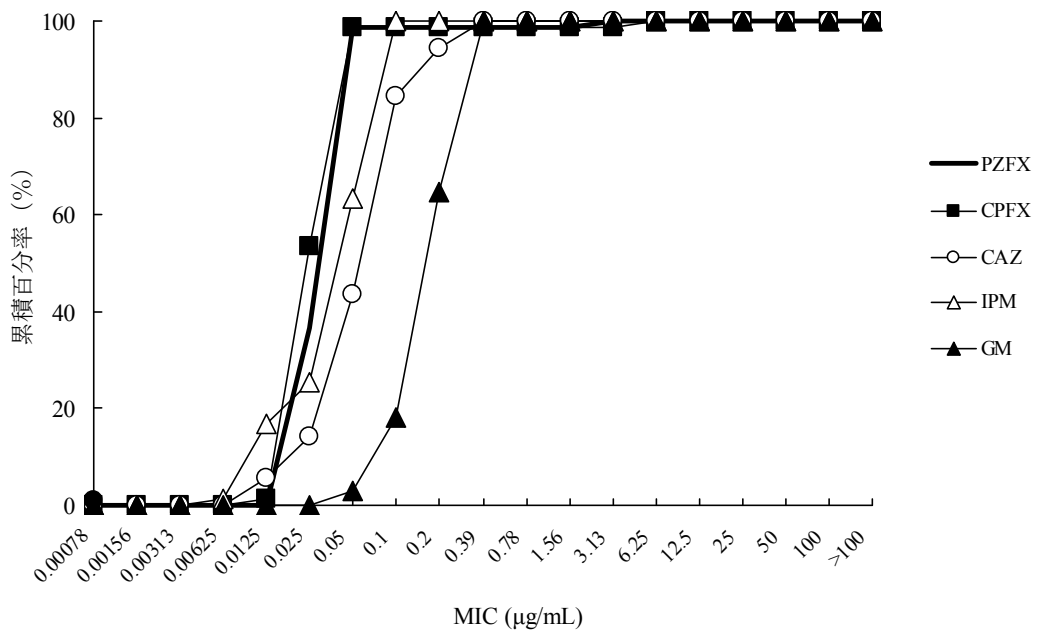


図 2.6.2- 18 *M. catarrhalis* 71 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-14 を改変

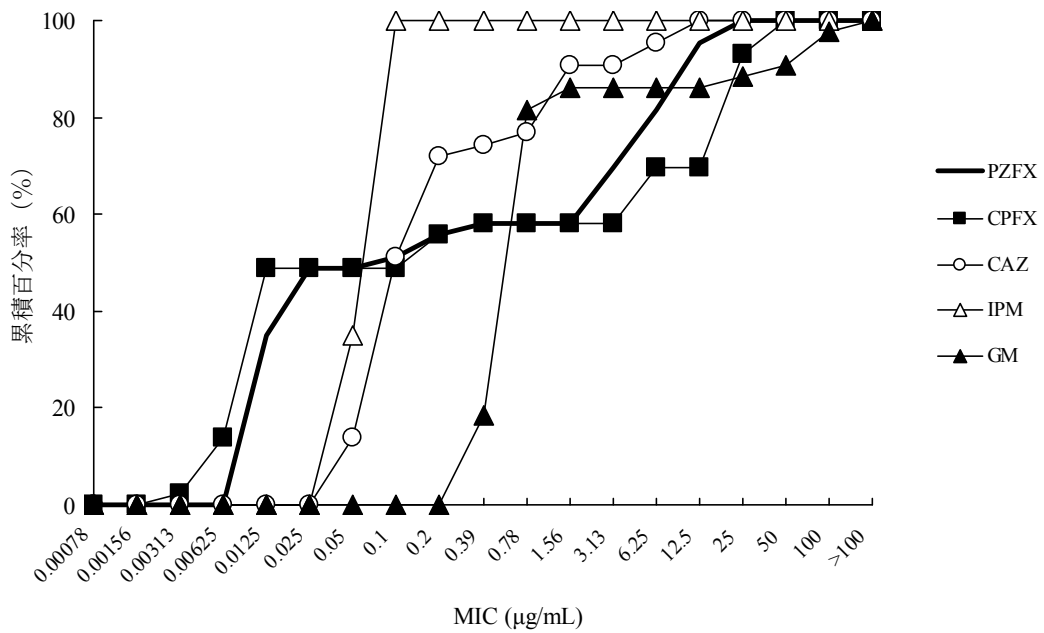


図 2.6.2- 19 CAZ-susceptible *E. coli* 43 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-15 を改変

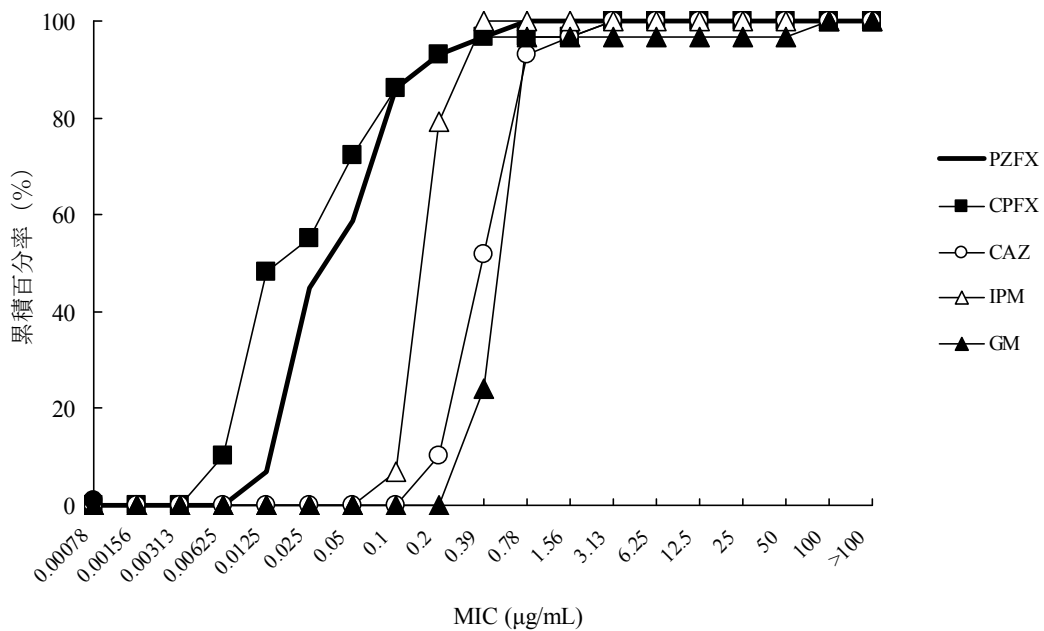
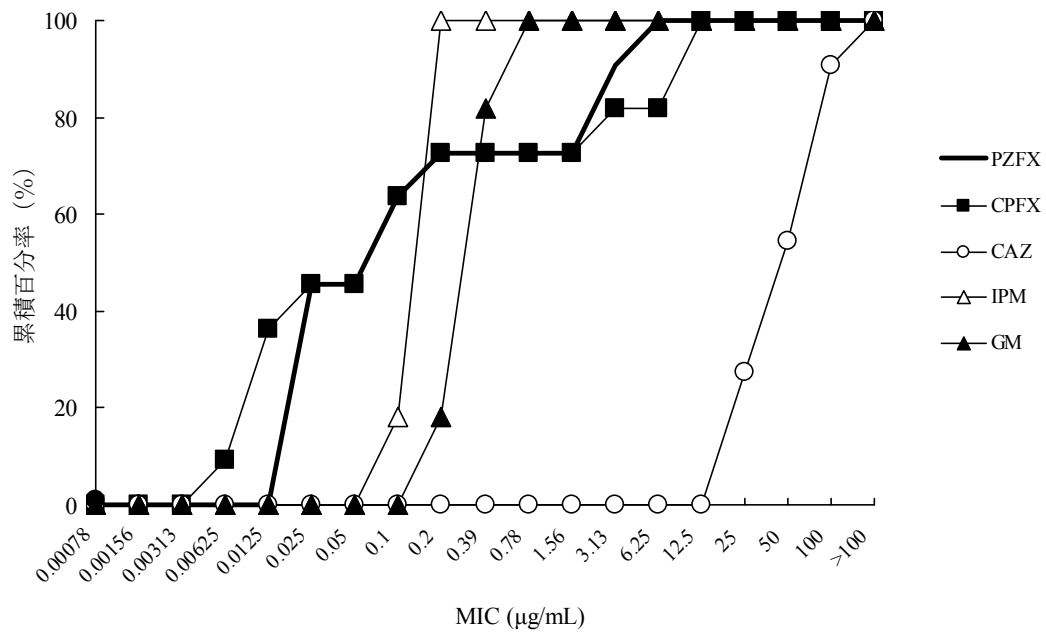
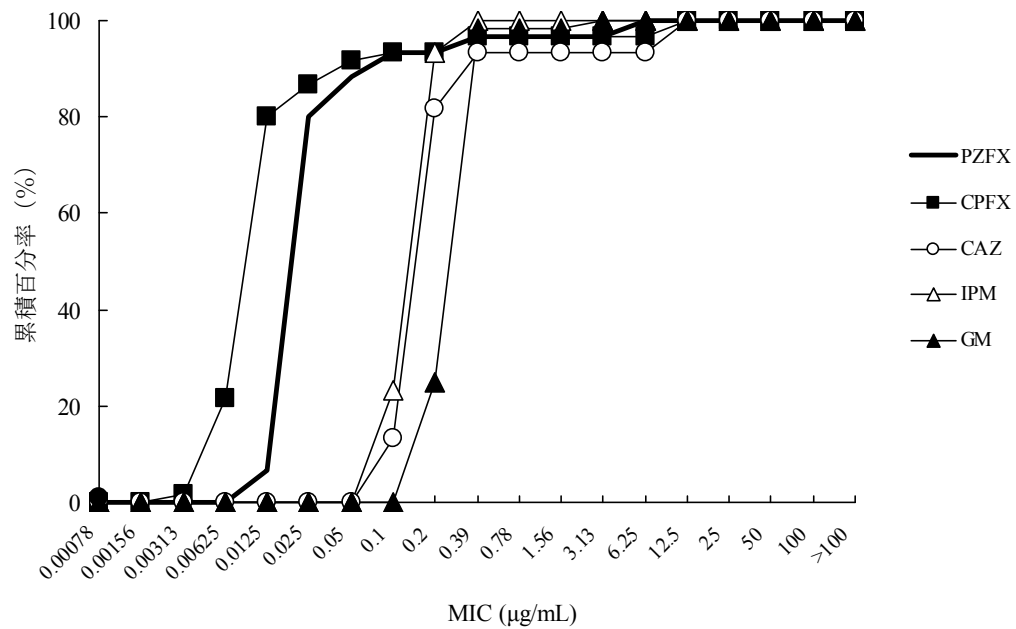


図 2.6.2- 20 CAZ-susceptible *C. freundii* 29 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-16 を改変

図 2.6.2- 21 CAZ-resistant *C. freundii* 11 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-17 を改変

図 2.6.2- 22 CAZ-susceptible *E. cloacae* 60 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-18 を改変

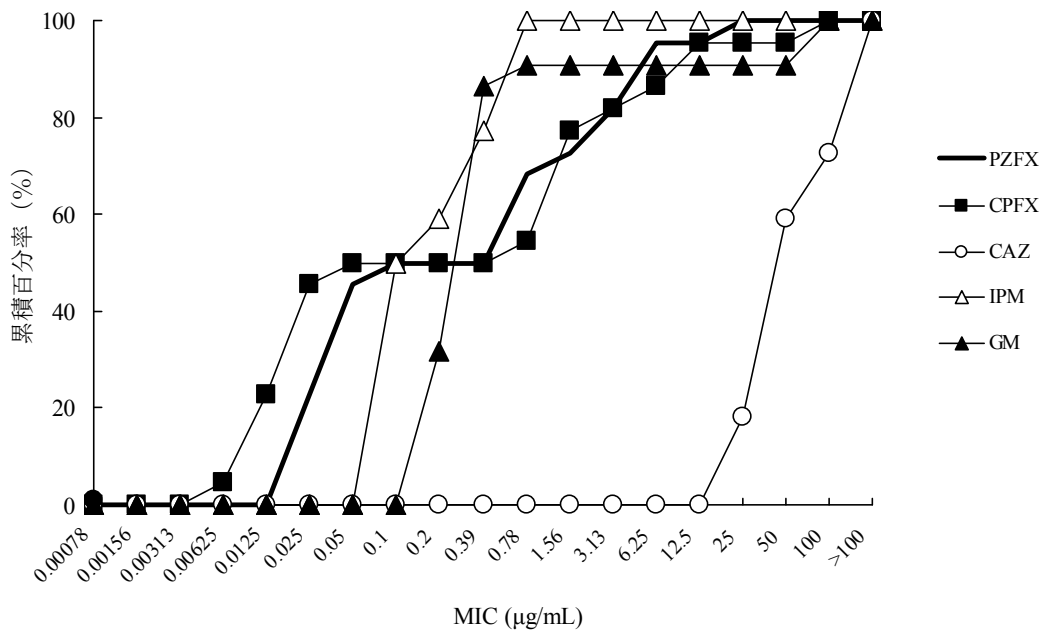


図 2.6.2- 23 CAZ-resistant *E. cloacae* 22 株の MIC 累積百分率
添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-19 を改変

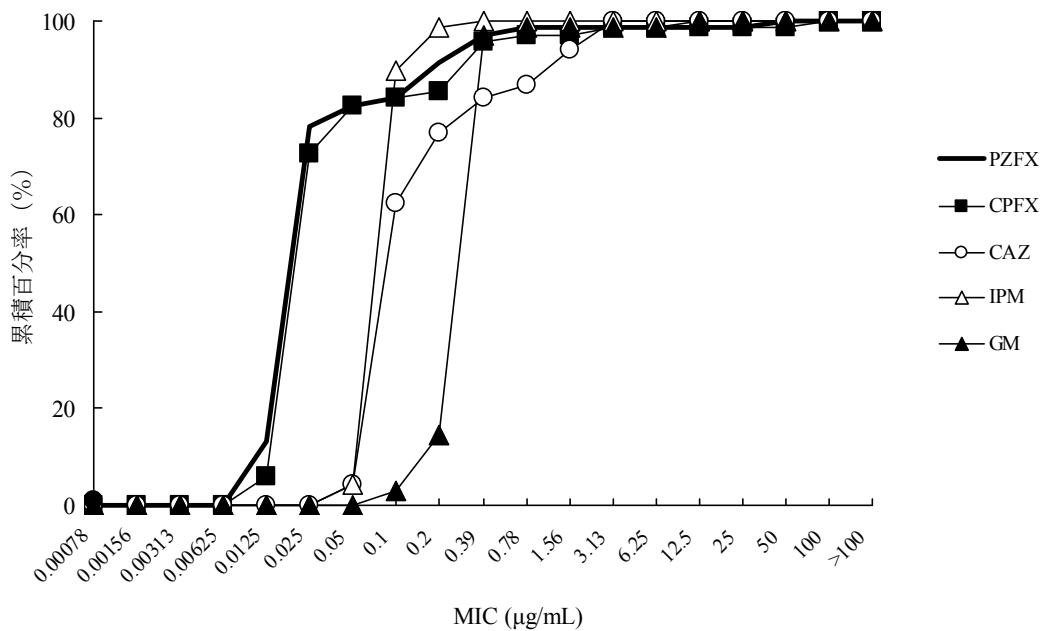


図 2.6.2- 24 CAZ-susceptible *K. pneumoniae* 69 株の MIC 累積百分率
添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-20 を改変

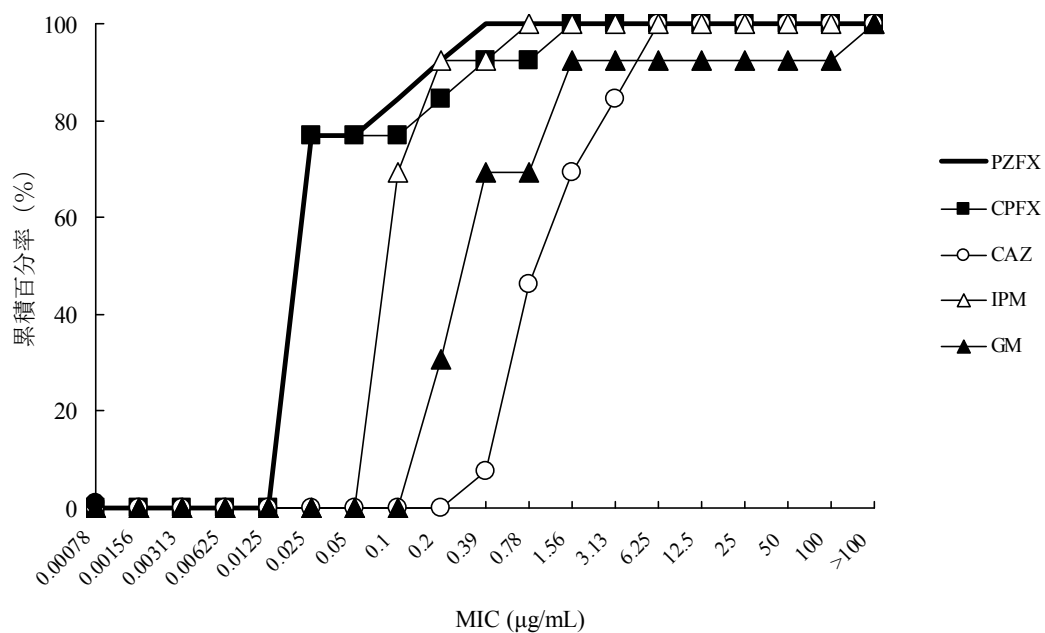


図 2.6.2- 25 Extended-spectrum β -lactamase producing *K. pneumoniae* 13 株の MIC 累積百分率
添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-21 を改変

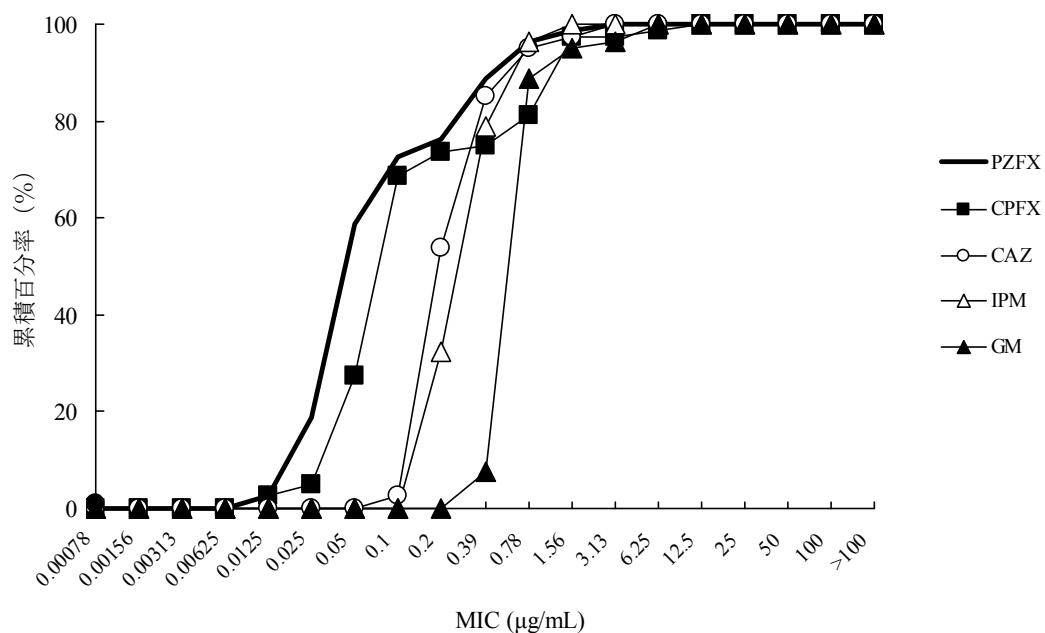


図 2.6.2- 26 CAZ-susceptible *S. marcescens* 80 株の MIC 累積百分率
添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-22 を改変

2.6.2 薬理試験の概要文

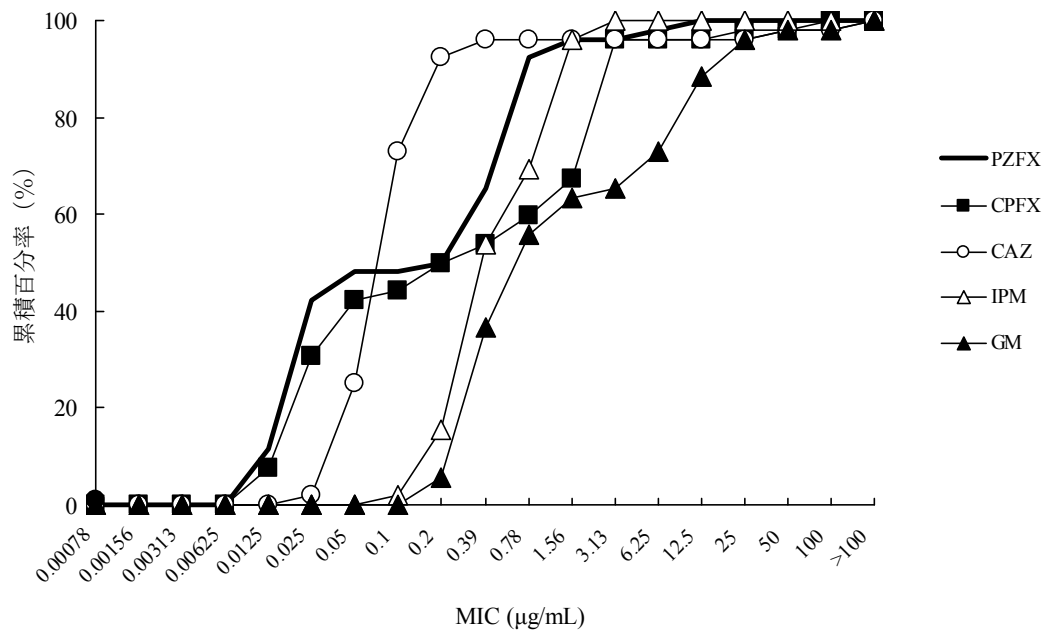


図 2.6.2- 27 *P. mirabilis* 52 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-23 を改変

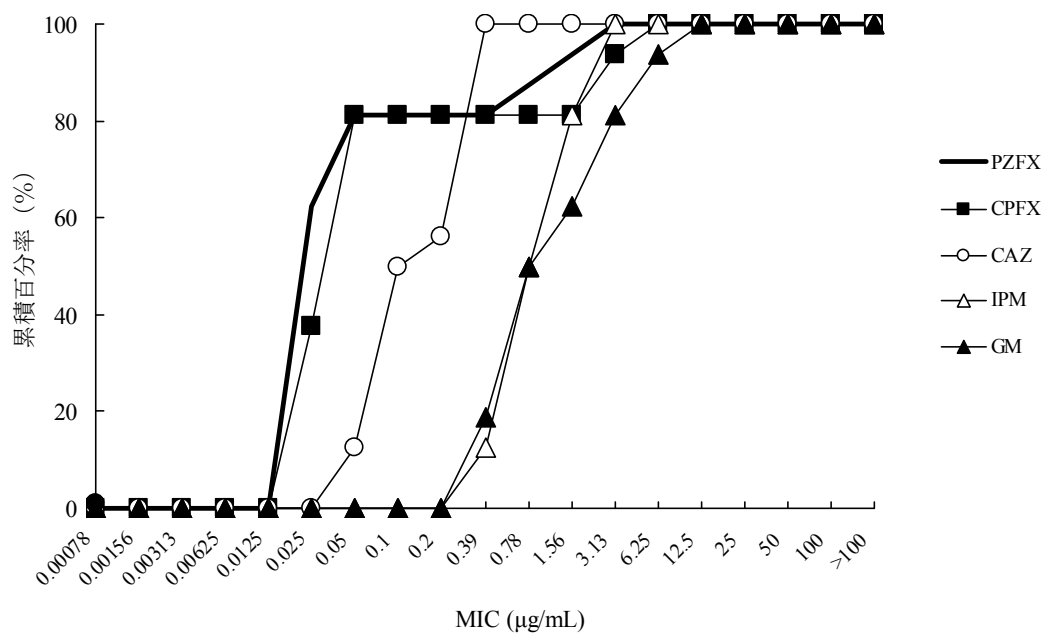


図 2.6.2- 28 *Providencia* spp. 16 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-24 を改変

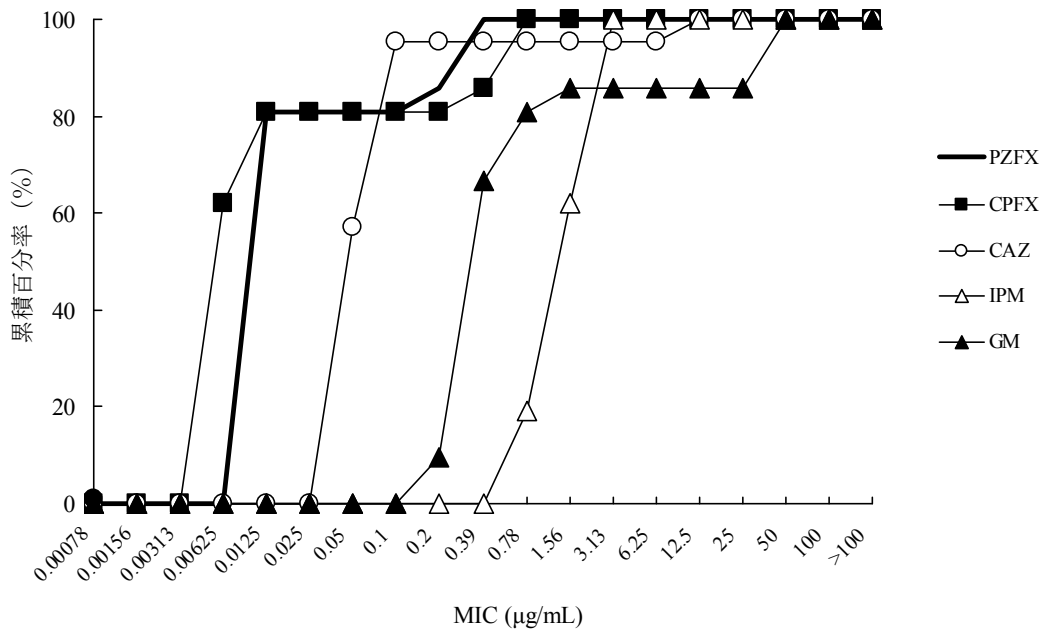


図 2.6.2- 29 *M. morganii* 21 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-25 を改変

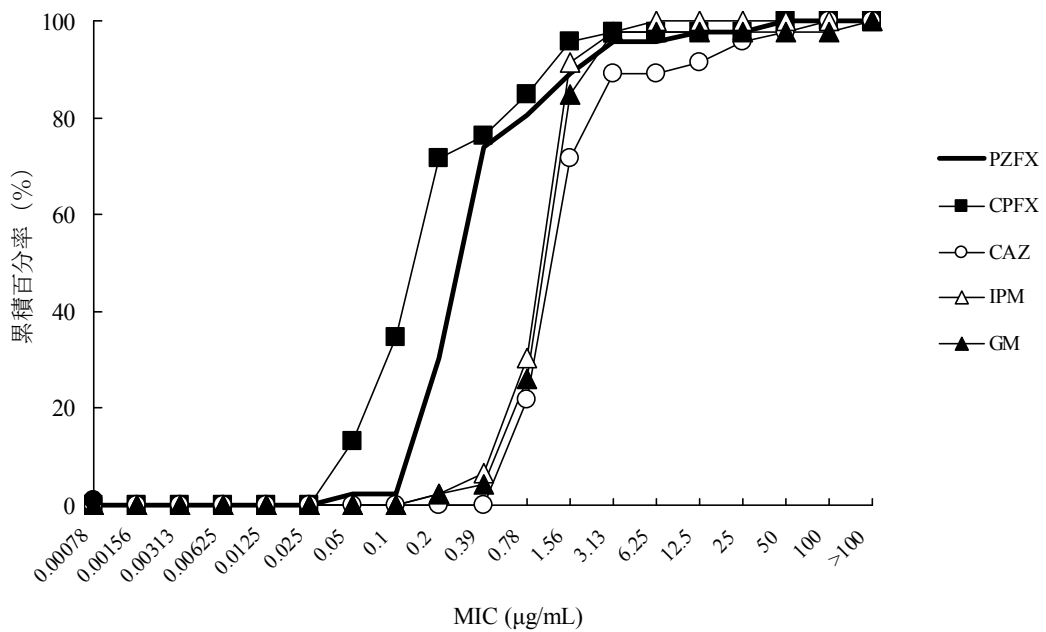


図 2.6.2- 30 IPM-susceptible *P. aeruginosa* 46 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-26 を改変

2.6.2 薬理試験の概要文

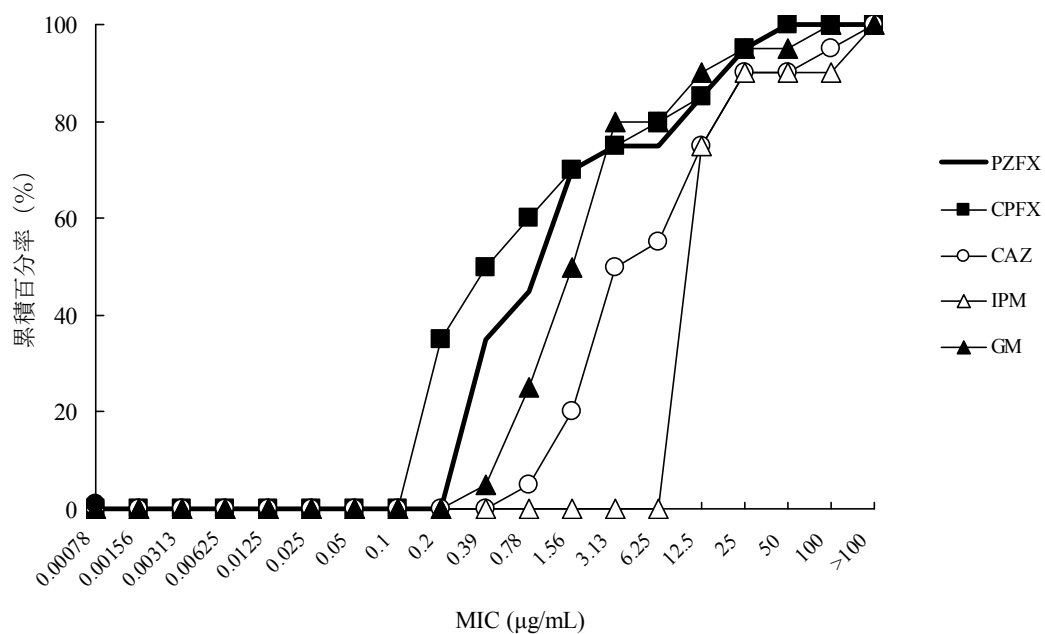


図 2.6.2- 31 IPM-resistant *P. aeruginosa* 20 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-27 を改変

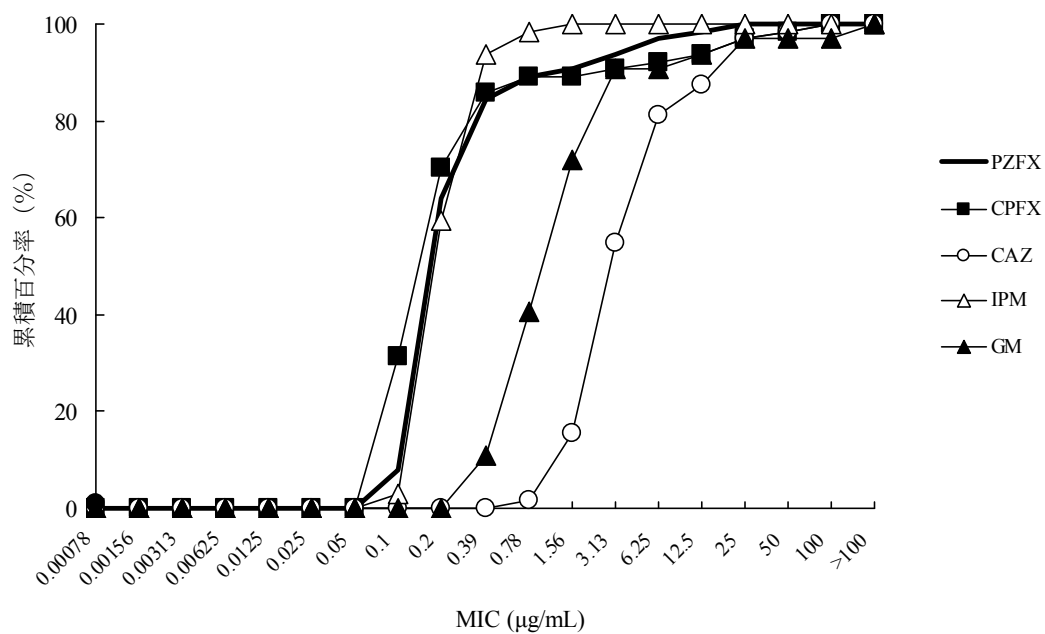


図 2.6.2- 32 *Acinetobacter* spp. 64 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-28 を改変

2.6.2 薬理試験の概要文

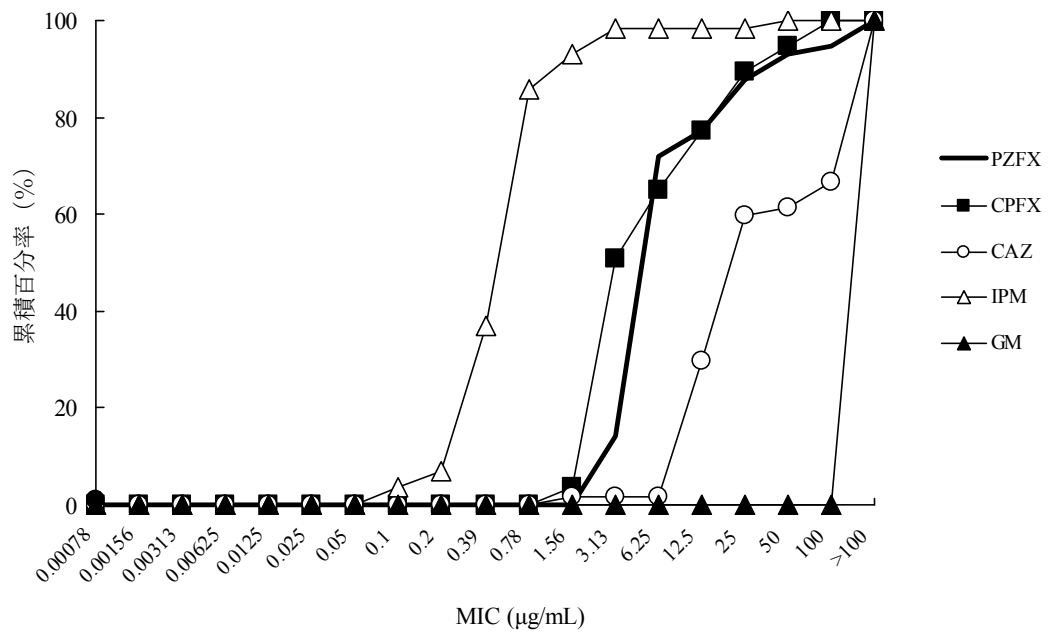


図 2.6.2- 33 *B. fragilis* 57 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-29 を改変

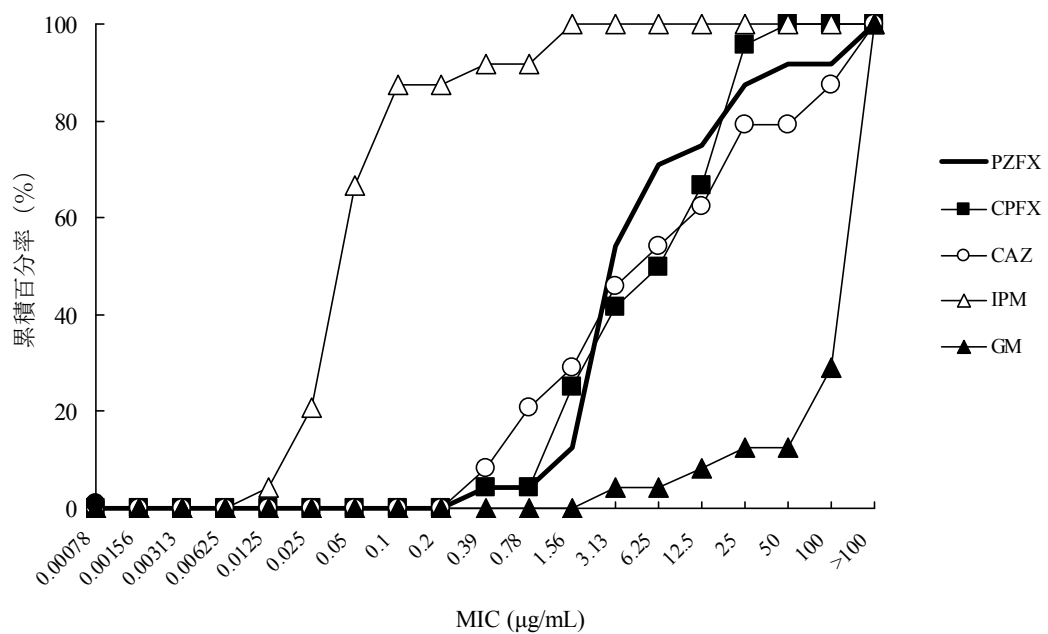


図 2.6.2- 34 *Prevotella* spp. 24 株の MIC 累積百分率

添付資料 4.2.1.1.2 の図 1-30 を改変

8. 参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Craig WA. The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. *Advanced Studies in Medicine* 2002; 2: 126-34.
- 5) Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S233-7.
- 6) 中島 光好, 梅村 和夫, 小菅 和仁, 植松 俊彦. Pazufloxacin 注射薬の臨床第 I 相試験. *日化療会誌* 1999; 47 (S-1): 141-75.
- 7) 東 純一, 山本 勇, 瀬戸 米蔵, 丸山 一伸, 吉川 健一, 奥村 一仁, 他. Ciprofloxacin 注射剤 (Bay q 3939) の薬物動態の検討. —Ciprofloxacin 300 mg の 60 分点滴静注による連続投与試験—基礎と臨床 1997; 31: 2701-25.
- 8) Reeves DS, Bywater MJ, Holt HA, White LO. *In-vitro* studies with ciprofloxacin, a new 4-quinolone compound. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13: 333-46.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 満山 順一, 高畑 正裕, 山城 芳子, 北山 理恵子, 村谷 哲郎, 松村 尚樹, 他. Pazufloxacin 注射薬の細菌学的検討. *日化療会誌* 1999; 47 (S-1): 37-64.
- 12) 日本化学療法学会. 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会報告. —呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント：新規抗菌薬の追加 (2005 年) — *日化療会誌* 2005; 53: 557-9.
- 13) 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.
- 14) 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. —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.
- 15) 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.
- 16) Ubukata K. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. *J Infect Chemother* 2003; 9: 285-91.
- 17) 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.
- 18) 野村 伸彦, 満山 順一, 古田 要介, 山田 尚, 中田 光人, 福田 淑子, 他. 新規注射用ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin mesilate の細菌学的検討. *Jpn J Antibiotics* 2002; 55: 412-39.
- 19) Muratani T, Inoue M, Mitsuhashi S. In vitro activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2293-303.
- 20) Takei M, Fukuda H, Kishii R, Hosaka M. Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3544-7.
- 21) 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.
- 22) Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Atimicrob Chemother* 2000; 45: 557-9.
- 23) Kang J, Wang L, Chen XL, Triggler 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：パズフロキサシンメシル酸塩		
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) 抗菌スペクトル	好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌並びに陰性菌，偏性嫌気性菌のグラム陽性菌並びに陰性菌	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_099	4.2.1.1.1	S1
2) 臨床分離株に対する抗菌活性	MSSA, CPFX-susceptible MRSA CPFX-resistant MRSA MSSE, MRSE, CNS, PSSP, <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , CAZ-susceptible <i>E. coli</i> , CAZ-resistant <i>E. coli</i> , CAZ-susceptible <i>C. freundii</i> , CAZ-resistant <i>C. freundii</i> , BLNAS, BLNAR, BLPAR, BLPACR, CAZ-susceptible <i>E. cloacae</i> , CAZ-resistant <i>E. cloacae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , CAZ-susceptible <i>K. pneumoniae</i> , CAZ-resistant <i>K. pneumoniae</i> , ESBL producing <i>K. pneumoniae</i> , CAZ-susceptible <i>S. marcescens</i> , CAZ-resistant <i>S. marcescens</i> <i>P. mirabilis</i> , <i>Providencia</i> spp., <i>M. morganii</i> , IPM-susceptible <i>P. aeruginosa</i> , IPM-resistant <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>B. fragilis</i> , <i>Prevotella</i> spp.	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_100	4.2.1.1.2	S2

2.6.3 薬理試験概要表

一覧表（効力を裏付ける試験，続き）

被験物質：パズフロキサシンメシル酸塩

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
3) 生育曲線に及ぼす影響	<i>S. pneumoniae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_121	4.2.1.1.3	S3
4) <i>In vitro</i> pharmacokinetic modelにおける殺菌作用	<i>S. pneumoniae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_150	4.2.1.1.4	S4
5) 自然耐性菌出現頻度	<i>S. pneumoniae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_112	4.2.1.1.5	S5
6) 試験管内耐性獲得	<i>S. pneumoniae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_111	4.2.1.1.6	S6
7) Mutant prevention concentration (MPC)	<i>S. pneumoniae</i>	<i>in vitro</i>	富山化学工業	53_016	4.2.1.1.7	S7

一覧表（副次的及び安全性薬理試験）

被験物質：パズフロキサシンメシル酸塩

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
副次的薬理試験 イヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響	ビーグル イヌ (麻酔)	皮内	富山化学工業	57_001	4.2.1.2.1	S8
安全性薬理試験 覚醒サルの血圧，心拍数及び心電図に及ぼす影響	カニクイザル (覚醒)	静脈内	富山化学工業	B041838	4.2.1.3.1	S9
hERG電流に及ぼす影響	HEK293細胞 (hERG発現)	<i>in vitro</i>	富山化学工業	B041839	4.2.1.3.2	S10

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

非臨床試験成績概要文（2.6.2.3）中に表を含めた。

4. 安全性薬理試験

被験物質：パズフロキサシンメシル酸塩

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
覚醒サルの血圧、心 拍数及び心電図に 及ぼす影響	カニクイ ザル (覚醒)	静脈内	0, 20, 60, 200 mg/kg (30分間投与)	4M	20 mg/kgで影響なし。 60 mg/kgで心拍数減少（投与終了10及び30分後、約20～40 beats/min、投与操作に伴う心拍数増加に対する抑制）、QT延長 (投与終了10分後、約30 msec)。PR、QRS及びQTcに影響なし。 200 mg/kgで血圧上昇（投与終了10分～3時間30分後、平均血圧 で最大約30 mmHg）、心拍数減少（投与終了10分～3時間30分 後、最大約60 beats/min）、PR延長（投与終了10分後、13 msec） 及びQT延長（投与終了10分～1時間30分後、約40～80 msec）。 QRS及びQTcに影響なし。	適	B041838
hERG電流に及ぼす 影響	HEK293細胞 (hERG 発現)	<i>in vitro</i>	<u>パズフロキサシンメシル 酸塩</u> 30, 100, 300 µmol/L <u>モキシフロキサシン</u> 10, 30, 100 µmol/L	—	<u>パズフロキサシンメシル酸塩</u> 300 µmol/L (パズフロキサシンとして95.5 µg/mL) までhERG電流 の阻害なし。 <u>モキシフロキサシン</u> 10, 30及び100 µmol/L (4.0, 12.0及び40.1 µg/mL) でそれぞれ 9.5, 14.1及び47.5%阻害	適	B041839

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

該当なし。