コムレクス耳科用液 1.5%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

セオリアファーマ株式会社

目次

2.6.1 緒言 4
2.6.1.1 薬理的特性 4
2.6.1.2 申請した効能・効果及び用法・用量 5
2.6.1.3 参考文献 6

図一覧

図 2.6.1-1 レボフロキサシン水和物の化学構造式 4

略語一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸

2.6.1　緒言

レボフロキサシン水和物は、第一製薬株式会社（現第一三共株式会社）により創製されたフルオロキノロン系合成抗菌薬であり、耳鼻咽喉科領域の多くの原因菌に適応を有するオフロキサシン（タリビッド®耳科用液 0.3%）の活性本体の、光学活性 *S*-(－)体である。

レボフロキサシン水和物は、細菌が持つデオキシリボ核酸（DNA）合成酵素のうち II 型 DNA トポイソメラーゼの一種である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に作用し、DNA 複製を阻害する [1)2)]。図 2.6.1-1 にレボフロキサシン水和物の化学構造を示した。

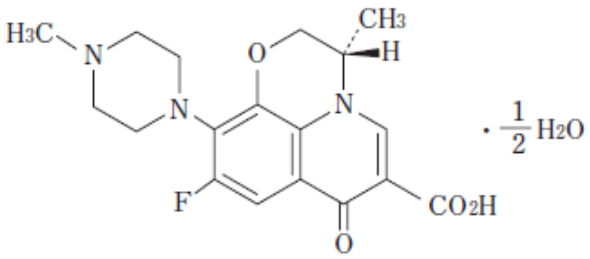


図 2.6.1-1　レボフロキサシン水和物の化学構造式

2.6.1.1　薬理的特性

レボフロキサシン水和物は、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、ラセミ体のオフロキサシンの約 2 倍の抗菌活性を示す [3)4)5)6)]。各種細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する阻害活性は、オフロキサシン及びもう一方の光学異性体 *R*-(＋)体よりも高いことが示されている [7)8)9)10)]。抗菌作用は殺菌的であり [4)]、また post antibiotic effect（PAE）も認められる [11)]。なお、不眠やめまいなどの中枢神経系の副作用はオフロキサシンより弱いとされている [6)]。

耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス及び抗菌薬感受性サーベイランスにおいて、国内臨床分離株に対するレボフロキサシン水和物の良好な抗菌活性が認められ、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要な原因菌である *Staphylococcus aureus*［メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を除く］、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis* 及び *Haemophilus influenzae* において高い感性率が認められている [12)13)14)15)16)17)18)19)20)21)22)23)]。

2.6.1.2　申請した効能・効果及び用法・用量

申請品目	コムレクス耳科用液 1.5%
効能又は効果（案）	〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、シトロバクター属、肺炎桿菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、アシネトバクター属 〈適応症〉 外耳炎、中耳炎
用法及び用量（案）	通常、1 回 6～10 滴を 1 日 2 回点耳する。点耳後は約 10 分間の耳浴を行う。なお、症状により適宜回数を増減する。

2.6.1.3 参考文献

1) Hooper DC, Rubinstein E. Quinolone Antimicrobial Agents, 3rd Edition. American Society of Microbiology Press. 2003; 22-31.
2) Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. Biochemistry. 2014; 53(10): 1565-74.
3) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, Furukawa M. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1986; 29(1): 163-4.
4) Une T, Fujimoto T, Sato K, Osada Y. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32(9): 1336-40.
5) Tanaka M, Otsuki M, Une T, Nishino T. In-vitro and in-vivo activity of DR-3355, an optically active isomer of ofloxacin. J Antimicrob Chemother. 1990; 26(5): 659-66.
6) 高橋寿、早川勇夫、秋元健. キノロン系合成抗菌薬の開発と変遷. 薬史学雑誌 2003; 38(2): 161-79.
7) Hoshino K, Sato K, Akahane K, Yoshida A, Hayakawa I, Sato M, et al. Significance of the methyl group on the oxazine ring of ofloxacin derivatives in the inhibition of bacterial and mammalian type II topoisomerases. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(2): 309-12.
8) Imamura M, Shibamura S, Hayakawa I, Osada Y. Inhibition of DNA gyrase by optically active ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31(2): 325-7.
9) Fujimoto T, Mitsuhashi S. In vitro antibacterial activity of DR-3355, the S-(-)-isomer of ofloxacin. Chemotherapy. 1990; 36(4): 268-76.
10) Tanaka M, Sato K, Kimura Y, Hayakawa I, Osada Y, Nishino T. Inhibition by quinolones of DNA gyrase from Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(7): 1489-91.
11) Tanaka M, Une T, Osada Y. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of an optically active isomer of ofloxacin. Arzneimittelforschung. 1989; 39(7): 750-4.
12) 馬場駿吉、高坂知節、市川銀一郎、石塚洋一、鈴木賢二、夜陣紘治、ほか. 第 2 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2000; 18(1): 48-63.
13) 西村忠郎、鈴木賢二、小田恂、小林俊光、夜陣紘治、山中昇、ほか. 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2004; 22(1): 12-23.
14) 鈴木賢二、黒野祐一、小林俊光、西村忠郎、馬場駿吉、原渕保明、ほか. 第 4 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2008; 26(1): 15-26.
15) 鈴木賢二、黒野祐一、池田勝久、渡辺彰、花木秀明. 第 5 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. 耳鼻感染症・エアロゾル. 2015; 3(1): 5-19.
16) 鈴木賢二、黒野祐一、池田勝久、保富宗城、矢野寿一. 第 6 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. 日耳鼻感染症エアロゾル会誌. 2020; 8(3): 193-211.
17) 山口恵三、宮崎修一、樫谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか. 1998 年に全国 26 施設から分離された臨床分離株 5,180 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2000; 53(6): 387-408.
18) 山口恵三、大野章、樫谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか. 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2003; 56(5): 341-64.
19) 山口恵三、大野章、樫谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか. 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2005; 58(1): 17-44.

20) 山口恵三、大野章、石井良和、舘田一博、岩田守弘、神田誠、ほか. 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2006; 59(6): 428-51.
21) 山口恵三、大野章、石井良和、舘田一博、岩田守弘、神田誠、ほか. 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2009; 62(4): 346-70.
22) 山口恵三、大野章、石井良和、舘田一博、岩田守弘、レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2010 年に全国 72 施設の臨床材料から分離された 12,866 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2012; 65(3): 181-206.
23) 山口恵三、舘田一博、大野章、石井良和、村上日奈子. 2013 年に全国 69 施設の臨床材料から分離された 11,762 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2016; 69(1): 1-25.

コムレクス耳科用液 1.5%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

セオリアファーマ株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 6
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 8
2.6.2.2.1 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する阻害活性 8
2.6.2.2.2 臨床分離株に対する抗菌活性 11
2.6.2.2.3 最小殺菌濃度（MBC：minimum bactericidal concentration） 30
2.6.2.2.4 Post-antibiotic effect（PAE） 30
2.6.2.3 副次的薬理試験 31
2.6.2.4 安全性薬理試験 32
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 35
2.6.2.6 考察及び結論 36
2.6.2.7 図表 36
2.6.2.8 参考文献 37

表一覧

表 2.6.2.2.1-1 *E. coli* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果 8
表 2.6.2.2.1-2 *S. aureus* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果 8
表 2.6.2.2.1-3 *S. pneumoniae* J24 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の 阻害効果 9
表 2.6.2.2.1-4 *P. aeruginosa* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果 9
表 2.6.2.2.1-5 *Enterococcus faecalis* ATCC19433 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果 9
表 2.6.2.2.1-6 *E. coli* KL-16 由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果 9
表 2.6.2.2.1-7 各種菌種由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果 10
表 2.6.2.2.1-8 *S. aureus* FDA 209-P 由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果 10
表 2.6.2.2.1-9 細菌由来 DNA ジャイレース及び哺乳動物細胞由来トポイソメラーゼ II に対するキノロン系薬剤の阻害効果 10
表 2.6.2.2.1-10 細菌由来 II 型トポイソメラーゼ及び哺乳動物細胞由来トポイソメラーゼ II に 対するキノロン系薬剤の阻害効果 10
表 2.6.2.2.2-1 第 2 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性 12
表 2.6.2.2.2-2 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性 13
表 2.6.2.2.2-3 第 4 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性 14
表 2.6.2.2.2-4 第 5 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性 15
表 2.6.2.2.2-5 第 6 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性 16

表 2.6.2.2.2-6　1998 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対する レボフロキサシンの抗菌活性 18
表 2.6.2.2.2-7　2000 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対する レボフロキサシンの抗菌活性 19
表 2.6.2.2.2-8　2002 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対する レボフロキサシンの抗菌活性 20
表 2.6.2.2.2-9　2004 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対する レボフロキサシンの抗菌活性 21
表 2.6.2.2.2-10　2007 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対する レボフロキサシンの抗菌活性 22
表 2.6.2.2.2-11　2010 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対する レボフロキサシンの抗菌活性 23
表 2.6.2.2.2-12　2013 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対する レボフロキサシンの抗菌活性 24
表 2.6.2.2.2-13　原因菌ごとの MIC の内訳（全体）（MITT） 26
表 2.6.2.2.3-1　レボフロキサシンの殺菌作用 30
表 2.6.2.2.4-1　*E. coli* E77156 に対するレボフロキサシンの PAE 30
表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験（一般薬理試験）の試験結果のまとめ（1/3） 32

略号一覧

略号	略していない表現又は説明	
	英名	和名
ABPC	ampicillin	アンピシリン
AUC	area under the (plasma) concentration-time curve	（血漿中）濃度－時間曲線下面積
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	-
C_{max}	maximum (plasma) concentration	最高（血漿中）濃度
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EEG	electroencephalogram	脳波
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MBC	minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MBC_{50}	50% minimum bactericidal concentration	50%菌株最小殺菌濃度
MBC_{90}	90% minimum bactericidal concentration	90%菌株最小殺菌濃度
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration	50%菌株最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration	90%菌株最小発育阻止濃度
MPIPC	oxacillin	オキサシリン
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards	-
PAE	post antibiotic effect	-
PCG	benzylpenicillin	ベンジルペニシリン
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
RTI	respiratory tract infection	呼吸器感染症
UTI	urinary tract infection	尿路感染症

菌名の略号一覧

略号	名称及び説明
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
BLNAS	β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
C. koseri	*Citrobacter koseri*
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. coli	*Escherichia coli*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
E. faecium	*Enterococcus faecium*
E. gergoviae	*Enterobacter gergoviae*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
MRCNS	methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSCNS	methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci メチシリン感受性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
PISP	penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* ペニシリン低感受性肺炎球菌
P. mirabilis	*Proteus mirabilis*
PRSP	penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ペニシリン耐性肺炎球菌
PSSP	penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* ペニシリン感受性肺炎球菌
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. capitis	*Staphylococcus capitis*
S. caprae	*Staphylococcus caprae*
S. dysgalactiae	*Streptococcus dysgalactiae*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

レボフロキサシン水和物は、クラビット®及び後発医薬品の経口剤、点滴静注剤及び点眼剤が既に製造販売されており、当該製剤の承認申請時に、作用機序を含む効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験が実施されている。したがって、これらの試験については、新たな試験は実施せず、文献報告に基づき本項を記載した。臨床分離株の感受性の年次推移については、関連専門学会による疫学調査報告を確認した。耳鼻咽喉科領域の最近の臨床分離株の薬剤感受性については、2015～2017 年の臨床分離株に対する第 6 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の結果を参照した。さらに、第 III 相臨床試験の中で原因菌の薬剤感受性を検討しており、その結果を臨床の項で示すと共に（2.5.4.1.3）、非臨床の項でも再掲した（2.6.2.2.2）。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗菌活性

レボフロキサシン水和物は、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、ラセミ体のオフロキサシンの約 2 倍の抗菌活性を示す。

2) 作用機序

各種細菌のデオキシリボ核酸（DNA）ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する阻害活性は、オフロキサシン及びもう一方の光学異性体 *R*-(＋)体よりも高かった。

3) 殺菌作用

抗菌作用は殺菌的であり、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli* 及び *Pseudomonas aeruginosa* の臨床分離株に対する 50%菌株最小殺菌濃度（MBC_{50}）及び 90%菌株最小殺菌濃度（MBC_{90}）は 50%菌株最小発育阻止濃度（MIC_{50}）及び 90%菌株最小発育阻止濃度（MIC_{90}）と同等で、高い殺菌作用が認められた。

4) Post antibiotic effect（PAE）

E. coli E77156 に対して、MIC の 1 倍及び 4 倍濃度のレボフロキサシン水和物を作用させたとき、PAE を示し、その強さはオフロキサシン及びシプロフロキサシンと同程度であった。

5) 臨床分離株に対する抗菌活性

耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス及び抗菌薬感受性サーベイランスにおいて、国内臨床分離株に対するレボフロキサシン水和物の良好な抗菌活性が認められ、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要な原因菌である *S. aureus*［methicillin-resistant *S. aureus*（MRSA）を除く］、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis* 及び *Haemophilus influenzae* では、レボフロキサシン水和物に対して高い感性率が認められた。耳鼻咽喉科領域感染症由来の *P. aeruginosa* についても、良好な感受性が認められている。

6) 安全性薬理試験

点耳剤としての投与量、及びヒトに点耳投与後、血中へほとんど移行しないというデータに基づいて文献報告を評価した結果、点耳剤として使用するうえで、特に懸念される安全性薬理作用は認められなかった。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する阻害活性

……参考文献 1)2)3)4)5)6)7)8)9)10)

各種細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対するキノロン系抗菌薬の阻害活性について、DNA ジャイレースの超らせん型（Supercoiling）及びトポイソメラーゼ IV の脱連環型（Decatenated）に対する酵素阻害活性（50%阻害濃度; IC_{50}）を表 2.6.2.2.1-1、表 2.6.2.2.1-2、表 2.6.2.2.1-3、表 2.6.2.2.1-4、表 2.6.2.2.1-5、表 2.6.2.2.1-6、表 2.6.2.2.1-7、表 2.6.2.2.1-8、表 2.6.2.2.1-9 及び表 2.6.2.2.1-10 に示した。

レボフロキサシンの阻害活性はシプロフロキサシンと同程度であり、オフロキサシンより高い結果が示された。また、レボフロキサシンは、ラセミ体のオフロキサシン及び *R*-(+)体と比較して、DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する阻害活性が高いことが示された。

哺乳動物細胞由来のトポイソメラーゼ II に対する阻害活性は、細菌由来の DNA ジャイレース（トポイソメラーゼ II）阻害活性及びトポイソメラーゼ IV 阻害活性より低く、レボフロキサシンは細菌由来の II 型トポイソメラーゼへの高い選択性を有していた 9)10)。

表 2.6.2.2.1-1　*E. coli* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）	
	DNA ジャイレース	トポイソメラーゼ IV
レボフロキサシン	0.38	5.95
R-(+)-オフロキサシン	4.7	257
シタフロキサシン	0.082	1.47
シプロフロキサシン	0.21	5.7
スパルフロキサシン	0.47	8.27
ナリジクス酸	23	187

参考文献 1) Table 1 より改変

表 2.6.2.2.1-2　*S. aureus* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）	
	DNA ジャイレース	トポイソメラーゼ IV
レボフロキサシン	31	2.3
R-(+)-オフロキサシン	750	97
シタフロキサシン	1.5	0.45
シプロフロキサシン	52	2.5
スパルフロキサシン	30	7.4
トスフロキサシン	25	1.8
ナリジクス酸	350	280

参考文献 2) Table 4、Table 5 より改変

表 2.6.2.2.1-3　*S. pneumoniae* J24 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）	
	DNA ジャイレース	トポイソメラーゼ IV
レボフロキサシン	49.7	17.6
シタフロキサシン	1.16	1.88
シプロフロキサシン	135	10.7
スパルフロキサシン	69.0	10.7
トスフロキサシン	30.1	5.97

参考文献 3) Table より改変

表 2.6.2.2.1-4　*P. aeruginosa* 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）			
	DNA ジャイレース		トポイソメラーゼ IV	
	野生株	変異株(T831)	野生株	変異株(S87L)
レボフロキサシン	0.88	10.4	4.96	49.2
シタフロキサシン	0.42	1.85	2.12	8.62
シプロフロキサシン	0.55	8.29	4.06	33.0
スパルフロキサシン	0.75	17.5	6.14	52.3

参考文献 4) Table 3 より改変

表 2.6.2.2.1-5　*Enterococcus faecalis* ATCC19433 由来 II 型トポイソメラーゼに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）	
	DNA ジャイレース	トポイソメラーゼ IV
レボフロキサシン	28.1	8.49
シタフロキサシン	1.38	1.42
シプロフロキサシン	27.8	9.30
スパルフロキサシン	25.7	19.1
トスフロキサシン	11.6	3.89
ガチフロキサシン	5.60	4.24

参考文献 5) Table 3 より改変

表 2.6.2.2.1-6　*E. coli* KL-16 由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）
レボフロキサシン	0.78
R-(+)-オフロキサシン	7.24
オフロキサシン	0.98
ノルフロキサシン	1.15
シプロフロキサシン	0.78

参考文献 6) Table 1 より改変

表 2.6.2.2.1-7　各種菌種由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）		
	E. coli KL-16	*E. coli* MH-5	*P. aeruginosa* PAO1
レボフロキサシン	0.47	8.0	2.2
R-(+)-オフロキサシン	14.0	520	40
オフロキサシン	0.72	13.6	4.0
シプロフロキサシン	0.16	4.5	1.2

参考文献 7) Table 2 より改変

表 2.6.2.2.1-8 *S. aureus* FDA 209-P 由来 DNA ジャイレースに対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）	
	pBR322 プラスミド	pUB110 プラスミド
レボフロキサシン	37.8	40.3
R-(+)-オフロキサシン	> 1600	Not tested
オフロキサシン	63.0	82.4
シプロフロキサシン	30.5	48.2
トスフロキサシン	46.0	57.0
スパルフロキサシン	28.5	16.6
ロメフロキサシン	196	395

参考文献 8) Table 1 より改変

表 2.6.2.2.1-9　細菌由来 DNA ジャイレース及び哺乳動物細胞由来トポイソメラーゼ II に対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50}（μg/mL）	
	E. coli KL-16 由来 DNA ジャイレース	子牛胸腺由来 トポイソメラーゼ II
レボフロキサシン	0.38	1380
R-(+)-オフロキサシン	4.7	2550
オフロキサシン	0.76	1870

参考文献 9) Table 1 より改変

表 2.6.2.2.1-10　細菌由来 II 型トポイソメラーゼ及び哺乳動物細胞由来トポイソメラーゼ II に対するキノロン系薬剤の阻害効果

薬剤	IC_{50} ± SD（μg/mL）			選択性	
	Gyr	Topo IV	Topo II	Topo II/Gyr	Topo II/Topo IV
レボフロキサシン	0.39 ± 0.00	2.36 ± 0.41	1854 ± 35	4754	786
オフロキサシン	0.71 ± 0.07	4.17 ± 1.25	2221 ± 48	3129	532
シタフロキサシン	0.13 ± 0.01	0.39 ± 0.15	2369 ± 101	18221	6022
シプロフロキサシン	0.32 ± 0.02	2.83 ± 1.14	325 ± 44	1016	115

SD; 標準偏差
Gyr; DNA gyrase from *E. coli* KL-16、Topo IV; topoisomerase IV from *S. aureus* FDA 209-P
Topo II; topoisomerase II from human placenta
参考文献 10) Table 2 より改変

2.6.2.2.2　臨床分離株に対する抗菌活性

(1) 耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌

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における国内臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性を表 2.6.2.2.2-1、表 2.6.2.2.2-2、表 2.6.2.2.2-3、表 2.6.2.2.2-4 及び表 2.6.2.2.2-5 に示した。

レボフロキサシンについて、一部の時期で *S. aureus* 又は *P. aeruginosa* に対する検討成績が得られていないが、2015 年～2017 年の臨床分離株を対象とした第 6 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では、MRSA などの薬剤耐性株を除き、点耳剤としての使用を支持する良好な抗菌活性が認められた。

1) 第 2 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
…… 参考文献 11)

全国 262 施設の耳鼻咽喉科を 1998 年 11 月から 1999 年 3 月までの 5 カ月間に受診した急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎、急性副鼻腔炎及び慢性副鼻腔炎の患者を対象として実施した。薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）及び National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）法に準じて MIC を測定した。

本剤の適応菌種である好気性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性を表 2.6.2.2.2-1 に示した。

表 2.6.2.2.2-1　第 2 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種		分離株数	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
MSSA		663	≤ 0.063 - ≥ 256	0.25	0.5
MRSA		123	0.125 - ≥ 256	8	≥ 256
MSCNS		49	0.125 - 64	0.25	1
MRCNS		76	0.125 - ≥ 256	0.25	8
S. pyogenes		161	0.25 - 4	0.5	2
PSSP		113	1 - 2	1	2
PISP		65	0.5 - 2	1	1
PRSP		50	0.5 - 2	1	1
H. influenzae	BLNAS	199	≤ 0.063 - 1	≤ 0.063	≤ 0.063
	BLNAR	65	≤ 0.063 - 0.125	≤ 0.063	≤ 0.063
	β-lactamase-positive	17	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
M. catarrhalis	*β*-lactamase-negative	4	≤ 0.063 - 0.125	≤ 0.063	0.125
	β-lactamase-positive	96	≤ 0.063 - 0.125	≤ 0.063	0.125
P. aeruginosa		101	≤ 0.063 - ≥ 256	1	4

MIC; μg/mL
MSSA（methicillin-susceptible *S. aureus*）; MIC of oxacillin（MPIPC） ≤ 2 μg/mL
MRSA（methicillin-resistant *S. aureus*）; MIC of MPIPC ≥ 4 μg/mL
MSCNS（methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci）; MIC of MPIPC ≤ 0.25 μg/mL
MRCNS（methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci）; MIC of MPIPC ≥ 0.5 μg/mL
PSSP（penicillin-susceptible *S. pneumoniae*）; MIC of benzylpenicillin（PCG） ≤ 0.063 μg/mL
PISP（penicillin-intermediate *S. pneumoniae*）; MIC of PCG 0.125 - 1 μg/mL
PRSP（penicillin-resistant *S. pneumoniae*）; MIC of PCG ≥ 2 μg/mL
BLNAS（*β*-lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae*）; MIC of ampicillin（ABPC） ≤ 0.5 μg/mL
BLNAR（*β*-lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*）; MIC of ABPC ≥ 1 μg/mL
参考文献 11) Tables 9、12、14、16、17、20、21 より改変

2) 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
…… 参考文献 12)

全国 137 施設の耳鼻咽喉科を 2003 年 1 月から 2003 年 5 月までの 5 カ月間に受診した急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、急性化膿性中耳炎及び急性副鼻腔炎の患者を対象として実施した。薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）に準じて MIC を測定した。

本剤の適応菌種である好気性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性を表 2.6.2.2.2-2 に示した。

表 2.6.2.2.2-2　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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
MSSA	124	0.125 - 8	0.25	0.5
MRSA	18	0.125 - ≥ 256	2	64
S. pyogenes	64	0.25 - 2	1	2
S. pneumoniae	156	0.25 - 2	1	2
H. influenzae	191	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	≤ 0.06
M. catarrhalis	50	≤ 0.06 - 0.125	≤ 0.06	0.125
P. aeruginosa	14	0.25 - 1	0.5	1

MIC; μg/mL
MSSA; MIC of MPIPC ≤ 2 μg/mL
MRSA; MIC of MPIPC ≥ 4 μg/mL
参考文献 12) Tables 10、11、13、14、16、17 より改変

3) 第 4 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
…… 参考文献 13)

全国 108 施設の耳鼻咽喉科を 2008 年 1 月から 2008 年 6 月までの 6 カ月間に受診した急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、急性化膿性中耳炎、急性増悪を含む慢性化膿性中耳炎、急性副鼻腔炎及び急性増悪を含む慢性副鼻腔炎の患者を対象として実施した。薬剤感受性試験は、日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法）に準じて MIC を測定した。

本剤の適応菌種である好気性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性を表 2.6.2.2.2-3 に示した。

表 2.6.2.2.2-3　第 4 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種		分離株数	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
S. aureus		111	-	-	-
S. pyogenes		45	0.25 - 2	0.5	2
PSSP		42	1 - 2	1	2
PISP		26	0.5 - 1	1	1
PRSP		10	0.25 - 1	1	1
H. influenzae	BLNAS	26	≤ 0.06 - 2	≤ 0.06	≤ 0.06
	BLNAR	33	≤ 0.06 - 0.125	≤ 0.06	≤ 0.06
	BLPAR	4	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
M. catarrhalis		20	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
P. aeruginosa		14	-	-	-

MIC; μg/mL
PSSP; MIC of PCG ≤ 0.06 μg/mL
PISP; MIC of PCG 0.125 - 1 μg/mL
PRSP; MIC of PCG ≥ 2 μg/mL
BLNAS; MIC of ABPC ≤ 0.5 μg/mL
BLNAR; MIC of ABPC ≥ 1 μg/mL
BLPAR（*β*-lactamase-positive ampicillin-resistant *H. influenzae*）; MIC of ABPC ≥ 1 μg/mL
-: データなし
参考文献 13) Tables 12、13、14、15、16、17 より改変

4) 第 5 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
…… 参考文献 14)

全国 29 大学の耳鼻咽喉科教室とその関連施設並びに無床診療所の計 30 施設で 2011 年 1 月から 2012 年 6 月までの 1 年 6 カ月間に受診した急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍、急性化膿性中耳炎、急性増悪を含む慢性化膿性中耳炎、急性副鼻腔炎及び急性増悪を含む慢性副鼻腔炎の患者を対象として実施した。薬剤感受性試験は、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）に準じ微量液体希釈法により MIC を測定した。

本剤の適応菌種である好気性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性を表 2.6.2.2.2-4 に示した。

表 2.6.2.2.2-4　第 5 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
S. aureus	112	-	-	-
S. pyogenes	63	0.5 - 16	1	2
S. pneumoniae	113	-	-	2
H. influenzae	106	-	-	≤ 0.06
M. catarrhalis	55	-	-	0.125
P. aeruginosa	15	0.25 - 4	1	2

MIC; μg/mL
-: データなし
参考文献 14) Tables 6、7、8、9、10、11 より改変

5) 第 6 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
…… 参考文献 15)

全国 12 大学の耳鼻咽喉科教室とその関連施設並びに開業医院の合計 48 施設で、2015 年 12 月から 2017 年 6 月までに参加施設を受診した急性中耳炎（6 歳以下の小児のみ）及び急性増悪を含む慢性中耳炎、急性副鼻腔炎及び急性増悪を含む慢性副鼻腔炎、急性扁桃炎及び扁桃周囲膿瘍（20 歳以上の成人のみ）の患者を対象として実施した。採取した検体は、患者背景調査票と共に北里大学抗感染症薬センターに郵送し、同所にて培養同定及び検出菌の薬剤感受性の一括測定を行った。検査対象菌種は、グラム陽性菌、グラム陰性菌各 3 菌種ずつ、嫌気性菌 4 菌種群のみとした。薬剤感受性試験は、CLSI に準じ、好気性菌は微量液体希釈法、嫌気性菌は寒天平板希釈法にて MIC を測定した。本剤の適応菌種である好気性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性を表 2.6.2.2.2-5 に示した。

S. aureus、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* 及び *P. aeruginosa* に対するレボフロキサシンの MIC_{50} は≤ 0.06～1 μg/mL の範囲にあり、MIC_{90} はそれぞれ 16、4、1、≤ 0.06、≤ 0.06 及び 4 μg/mL であった。

レボフロキサシンについて、MRSA などの薬剤耐性株を除き、点耳剤としての使用を支持する、良好な抗菌活性が認められた。

表 2.6.2.2.2-5　第 6 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における臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	Range	MIC_{50}	MIC_{90}
S. aureus	133	-	0.5	16
S. pyogenes	66	-	1	4
S. pneumoniae	88	-	1	1
H. influenzae	147	–	≤ 0.06	≤ 0.06
M. catarrhalis	61	-	≤ 0.06	≤ 0.06
P. aeruginosa	14	-	1	4

MIC; μg/mL
-: データなし
参考文献 15) Tables 6、7、8、9、10、11 より改変

(2) 国内臨床分離菌

1992 年以降経年的に実施されている抗菌薬感受性サーベイランスでの、国内臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性を表 2.6.2.2.2-6、表 2.6.2.2.2-7、表 2.6.2.2.2-8、表 2.6.2.2.2-9、表 2.6.2.2.2-10、表 2.6.2.2.2-11 及び表 2.6.2.2.2-12 に示した。呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要原因菌種である *S. aureus*（MRSA を除く）、*S. pyogenes*、S. *pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* において高い感性率が認められている。また、薬剤耐性株（MRSA 及び MRCNS）に対しても MIC_{50} に大きな経年変化はなく、一部には感受性株が認められている。

1) 1998 年各種抗菌薬感受性サーベイランス
…… 参考文献 16)

全国 26 施設における 1998 年 1 月から 1998 年 12 月に分離された国内臨床分離株を対象として実施した。日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に準じて MIC を測定した。各菌種の抗菌薬感性率は NCCLS の定める MIC ブレイクポイントのカテゴリーに準じて算出した。

表 2.6.2.2.2-6　1998 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	感性率(%)
MSSA	361	≤ 0.06～> 8	0.25	0.25	95.8
MRSA	399	0.13～> 8	8	> 8	17.3
MSCNS	227	≤ 0.06～> 8	0.25	4	82.4
MRCNS	175	≤ 0.06～>8	4	> 8	30.3
S. pneumoniae	291	≤ 0.06～8	1	1	99.0
S. pyogenes	170	0.13～2	0.5	1	100
E. faecalis	321	0.5～> 8	1	> 8	75.1
Enterococcus faecium	181	0.25～> 8	8	> 8	24.3
H. influenzae	295	≤ 0.06～2	≤ 0.06	≤ 0.06	100
M. catarrhalis	173	≤ 0.06～2	≤ 0.06	≤ 0.06	100
E. coli	363	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.25	96.7
Klebsiella pneumoniae	319	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.25	98.1
Salmonella spp.	99	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100
Proteus mirabilis	167	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	1	98.2
Indole-positive *Proteus* group	198	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.5	93.9
Serratia marcescens	233	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	1	95.3
Citrobacter spp.	182	≤ 0.06～> 8	0.13	1	92.9
Enterobacter spp.	298	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.5	96.6
Acinetobacter spp.	215	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.5	95.8
P. aeruginosa UTI [a)]	219	≤ 0.5～> 64	≤ 0.5	> 64	59.8
P. aeruginosa RTI [b)]	294	≤ 0.5～> 64	≤ 0.5	8	85.4

MIC; μg/mL
a) 尿路感染症分離株
b) 呼吸器感染症分離株
参考文献 16) Tables 4-1、4-2、4-3、4-4、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11 より改変

2)　2000 年各種抗菌薬感受性サーベイランス

…… 参考文献 17)

全国 37 施設における 2000 年 1 月から 2000 年 12 月に分離された国内臨床分離株を対象として実施した。日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に準じて MIC を測定した。各菌種の抗菌薬感性率は NCCLS（2000）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

表 2.6.2.2.2-7　2000 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	感性率(%)
MSSA	515	0.06～> 8	0.13	0.25	96.5
MRSA	548	0.06～> 8	4	> 8	12.6
MSCNS	291	0.06～> 8	0.13	2	92.1
MRCNS	543	0.06～> 8	2	8	52.3
S. pneumoniae	432	0.06～> 8	0.5	1	98.4
S. pyogenes	331	0.13～2	0.5	1	100
E. faecalis	507	0.25～> 8	1	16	74.4
E. faecium	357	0.25～> 8	8	> 8	22.1
H. influenzae	442	≤ 0.06～1	≤ 0.06	≤ 0.06	100
M. catarrhalis	298	≤ 0.06～1	≤ 0.06	≤ 0.06	100
E. coli	504	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.5	91.9
K. pneumoniae	449	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	≤ 0.06	99.1
Salmonella spp.	165	≤ 0.06～0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	100
P. mirabilis	270	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	1	95.6
Indole-positive *Proteus* group	358	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	1	94.4
S. marcescens	440	≤ 0.06～> 8	0.13	1	93.9
Citrobacter spp.	345	≤ 0.06～> 8	0.13	1	94.2
Enterobacter spp.	469	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.5	97.4
Acinetobacter spp.	392	≤ 0.06～> 8	≤ 0.06	0.5	93.1
P. aeruginosa UTI	392	≤ 0.5～> 64	1	64	62.0
P. aeruginosa RTI	426	≤ 0.5～> 64	≤ 0.5	8	85.2

MIC; μg/mL

参考文献 17) Tables 4-1、4-2、4-3、4-4、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11 より改変

3) 2002 年各種抗菌薬感受性サーベイランス
…… 参考文献 18)

全国 52 施設における 2002 年 1 月から 2002 年 12 月に分離された国内臨床分離株を対象として実施した。日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に従い、MIC を測定した。各菌種の抗菌薬感性率は NCCLS（2002）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

表 2.6.2.2.2-8　2002 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	感性率(%)
MSSA	706	≤ 0.06～> 64	0.125	0.5	95.3
MRSA	700	≤ 0.06～> 64	4.0	> 64	14.1
MSCNS	437	≤ 0.06～> 64	0.125	2.0	92.9
MRCNS	685	≤ 0.06～> 64	2.0	8.0	56.4
S. pneumoniae	598	≤ 0.06～32	0.5	1.0	98.0
S. pyogenes	368	≤ 0.06～16	0.25	1.0	99.5
E. faecalis	649	0.5～> 64	1.0	32	71.5
E. faecium	429	0.25～> 64	16	64	19.6
H. influenzae	627	≤ 0.015～8.0	≤ 0.015	≤ 0.015	99.8
M. catarrhalis	483	≤ 0.015～4.0	0.03	0.06	99.8
E. coli	696	≤ 0.06～64	≤ 0.06	4.0	88.2
K. pneumoniae	630	≤ 0.06～32	≤ 0.06	0.125	98.4
Salmonella spp.	186	≤ 0.06～2.0	≤ 0.06	≤ 0.06	100
P. mirabilis	373	≤ 0.06～> 64	≤ 0.06	2.0	92.2
Indole-positive *Proteus* group	463	≤ 0.06～> 64	≤ 0.06	0.5	95.0
S. marcescens	586	≤ 0.06～> 64	0.125	2.0	93.2
Citrobacter spp.	479	≤ 0.06～64	0.125	2.0	91.6
Enterobacter spp.	682	≤ 0.06～32	≤ 0.06	0.5	97.1
Acinetobacter spp.	474	≤ 0.06～32	≤ 0.06	0.5	94.7
P. aeruginosa UTI	503	≤ 0.06～> 64	1.0	64	60.0
P. aeruginosa RTI	592	≤ 0.06～> 64	0.5	8.0	81.8

MIC; μg/mL
参考文献 18) Tables 4-1、4-2、4-3、4-4、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11、4-12 より改変

4) 2004 年各種抗菌薬感受性サーベイランス
…… 参考文献 19)

全国 77 施設における 2004 年 1 月から 2004 年 12 月に分離された国内臨床分離株を対象として実施した。日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に従い、MIC を測定した。各菌種の抗菌薬感性率は CLSI（2005）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

表 2.6.2.2.2-9　2004 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	感性率(%)
MSSA	1126	≤ 0.06～> 64	0.12	0.25	94.5
MRSA	1169	≤ 0.06～> 64	8.0	> 64	8.3
MSCNS	719	≤ 0.06～> 64	0.12	1.0	90.5
MRCNS	1029	≤ 0.06～> 64	2.0	8.0	31.9
S. pneumoniae	1010	≤ 0.06～16	0.5	1.0	99.2
S. pyogenes	676	≤ 0.06～16	0.5	1.0	99.4
E. faecalis	987	0.25～> 64	1.0	32	69.9
E. faecium	663	0.25～> 64	32	64	11.3
H. influenzae	1051	≤ 0.01～4.0	≤ 0.01	≤ 0.01	99.9
M. catarrhalis	762	≤ 0.01～2.0	0.03	0.06	100
E. coli	1105	≤ 0.06～> 64	≤ 0.06	8.0	81.2
K. pneumoniae	1010	≤ 0.06～64	≤ 0.06	0.25	98.8
Salmonella spp.	320	≤ 0.06～8.0	≤ 0.06	0.125	99.1
P. mirabilis	677	≤ 0.06～> 64	≤ 0.06	4.0	88.8
Indole-positive *Proteus* group	764	≤ 0.06～> 64	≤ 0.06	2.0	92.3
S. marcescens	811	≤ 0.06～64	0.125	1.0	96.5
Citrobacter spp.	791	≤ 0.06～> 64	0.125	1.0	92.7
Enterobacter spp.	1029	≤ 0.06～> 64	≤ 0.06	0.5	96.9
Acinetobacter spp.	834	≤ 0.06～> 64	≤ 0.06	1.0	92.3
P. aeruginosa UTI	835	≤ 0.06～> 64	1.0	64	65.7
P. aeruginosa RTI	1049	≤ 0.06～> 64	0.5	8.0	81.4

MIC; μg/mL
参考文献 19) Tables 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 より改変

5) 2007 年各種抗菌薬感受性サーベイランス
…… 参考文献 20)

全国 72 施設における 2007 年 1 月から 2007 年 12 月に分離された国内臨床分離株を対象として実施した。日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に従い、MIC を測定した。各菌種の抗菌薬感性率は CLSI（2008）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

表 2.6.2.2.2-10　2007 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	感性率(%)
MSSA	736	≤ 0.03～> 64	0.12	0.5	93.2
MRSA	744	0.12～> 64	16	> 64	5.8
MSCNS	536	0.06～> 64	0.12	2.0	87.3
MRCNS	724	0.06～> 64	4.0	16	28.6
S. pneumoniae	677	0.25～16	1.0	1.0	98.8
S. pyogenes	509	0.12～16	0.5	1.0	98.4
E. faecalis	683	0.25～> 64	1.0	64	74.1
E. faecium	552	0.25～> 64	32	> 64	10.5
H. influenzae	675	0.004～8.0	0.015	0.015	99.9
M. catarrhalis	534	0.008～2.0	0.03	0.06	100.0
E. coli	743	0.015～64	0.06	16	73.8
K. pneumoniae	663	0.008～64	0.06	0.25	98.0
Salmonella spp.	210	0.03～8.0	0.06	0.06	99.5
P. mirabilis	547	0.008～> 64	0.06	4.0	88.8
Indole-positive *Proteus* group	508	0.015～> 64	0.03	1.0	95.3
S. marcescens	654	0.015～> 64	0.12	2.0	93.9
Citrobacter spp.	573	0.015～> 64	0.06	1.0	92.7
Enterobacter spp.	681	≤ 0.002～> 64	0.03	1.0	94.3
Acinetobacter spp.	598	0.03～64	0.06	1.0	92.5
P. aeruginosa UTI	589	≤ 0.03～> 64	0.5	64	72.8
P. aeruginosa RTI	673	≤ 0.03～> 64	0.5	16	79.2

MIC; μg/mL
参考文献 20) Tables 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 より改変

6) 2010 年各種抗菌薬感受性サーベイランス
…… 参考文献 21)

全国 72 施設における 2010 年 1 月から 2010 年 12 月に分離された国内臨床分離株を対象として実施した。日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に従い、MIC を測定した。各菌種の抗菌薬感性率は CLSI（2011）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

表 2.6.2.2.2-11　2010 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	感性率(%)
MSSA	745	0.06～> 64	0.25	0.5	91.4
MRSA	719	0.06～> 64	32	> 64	11.0
MSCNS	557	0.06～> 64	0.125	4.0	84.7
MRCNS	732	0.06～> 64	4.0	16	26.1
S. pneumoniae	661	0.25～16	1.0	1.0	98.5
S. pyogenes	434	0.125～32	0.5	2.0	98.2
E. faecalis	641	0.25～> 64	1.0	32	82.2
E. faecium	591	0.25～> 64	32	64	11.2
H. influenzae	660	0.004～16	0.015	0.03	99.1
M. catarrhalis	566	0.015～1.0	0.06	0.06	100
E. coli	741	0.008～64	0.06	16	70.7
K. pneumoniae	678	0.008～> 64	0.06	0.5	97.5
Salmonella spp.	194	0.015～1.0	0.06	0.125	100
P. mirabilis	590	0.015～> 64	0.06	8.0	85.1
Indole-positive *Proteus* group	521	0.008～64	0.03	0.5	95.8
S. marcescens	650	0.015～16	0.125	2.0	95.8
Citrobacter spp.	603	0.008～> 64	0.06	1.0	93.7
Enterobacter spp.	657	0.004～> 64	0.03	0.5	95.9
Acinetobacter spp.	577	0.03～64	0.06	4.0	89.4
P. aeruginosa UTI	609	≤ 0.03～> 64	0.5	64	74.1
P. aeruginosa RTI	660	≤ 0.03～> 64	0.5	8.0	81.1

MIC; μg/mL
参考文献 21) Tables 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 より改変

7) 2013 年各種抗菌薬感受性サーベイランス
…… 参考文献 22)

全国 69 施設における 2013 年 1 月から 2013 年 12 月に分離された国内臨床分離株を対象として実施した。日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に従い、MIC を測定した。各菌種の抗菌薬感性率は CLSI M100-S24（2014）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。

表 2.6.2.2.2-12　2013 年各種抗菌薬感受性サーベイランスにおける臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌種	分離株数	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	感性率(%)
MSSA	725	0.06～> 64	0.25	2	89.9
MRSA	665	0.06～> 64	16	> 64	17.0
MSCNS	516	0.06～> 64	0.25	4	82.4
MRCNS	677	0.06～> 64	4	16	25.3
S. pneumoniae	599	0.12～32	1	1	97.8
S. pyogenes	384	0.12～16	0.5	2	96.1
E. faecalis	629	0.25～> 64	1	32	85.4
E. faecium	511	0.25～> 64	32	> 64	13.3
H. influenzae	620	0.004～8	0.015	0.03	99.8
M. catarrhalis	504	0.004～2	0.06	0.06	100
E. coli	712	0.004～> 64	0.06	16	65.6
Klebsiella spp.	662	0.004～> 64	0.06	0.5	95.9
Salmonella spp.	123	0.008～2	0.06	0.06	91.9
P. mirabilis	512	0.03～> 64	0.06	4	88.7
Indole-positive *Proteus* spp.	417	0.004～> 64	0.06	0.5	95.7
Serratia spp.	590	0.015～32	0.12	1	97.5
Citrobacter spp.	543	0.004～64	0.06	1	92.8
Enterobacter spp.	628	0.008～> 64	0.06	0.5	96.2
Acinetobacter spp.	512	0.015～64	0.12	1	91.2
P. aeruginosa UTI	559	≤ 0.03～> 64	0.5	16	83.4
P. aeruginosa RTI	616	≤ 0.03～> 64	0.5	4	88.1

MIC; μg/mL
参考文献 22) Tables 4、5、6 より改変

(3) 第 III 相試験における原因菌に対するレボフロキサシンの MIC

第 III 相試験において、スクリーニング時及び投与終了時又は中止時に採取した耳漏から検出した、全ての起炎性のある菌種に対して、MIC 測定によりレボフロキサシンに対する薬剤感受性を評価した。なお、MIC は微量液体希釈法にて測定し、各菌種の抗菌薬感性率は臨床検査標準委員会（CLSI）の定める MIC ブレイクポイントに準じて算出した。（2.7.6.2.2）

MITT（全体）における原因菌（ベースライン、投与終了/中止時）ごとのレボフロキサシン及びオフロキサシンの MIC（MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90}）を引用し、表 2.6.2.2.2-13 に再掲した。

ベースラインにおける原因菌ごとのレボフロキサシンの MIC は以下のとおりであった。今回の申請適応菌種のうち、中耳炎、外耳炎での分離頻度が高いブドウ球菌属では、MSSA（82 株）に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、それぞれ 0.06～64 µg/mL、0.25 µg/mL、0.5 µg/mL 及び 4 µg/mL であった。MRSA（13 株）に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、それぞれ 0.125～> 64 µg/mL、8 µg/mL、16 µg/mL 及び 64 µg/mL であった。また、ブドウ球菌属のその他の菌種に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、MRSA に対する数値と近似するか又は感受性側の数値であった。*P. aeruginosa*（19 株）に対する MIC_{range}、MIC_{50}、MIC_{80} 及び MIC_{90} は、それぞれ 0.06～> 64 µg/mL、0.5 µg/mL、> 64 µg/mL 及び> 64 µg/mL であったが、73.7%（14/19 株）の菌株に対する MIC は≤ 2 µg/mL であった。申請適応菌種としたその他の菌種では、レンサ球菌属（*Streptococcus dysgalactiae* 1 株）、シトロバクター属（*Citrobacter koseri* 2 株）、クレブシエラ属（*Klebsiella pneumoniae* 2 株）、エンテロバクター属（*Enterobacter cloacae* 5 株、*Enterobacter aerogenes* 1 株及び *Enterobacter gergoviae* 1 株）、セラチア属（*Serratia marcescens* 7 株）並びにアシネトバクター属（*Acinetobacter baumannii* 2 株及び *Acinetobacter* sp. 3 株）の各菌株に対する MIC は、いずれも≤ 1 µg/mL であった。また、シュードモナス属（*Pseudomonas sutzeri* 及び *Pseudomonas* spp.）の各菌株に対する MIC は、いずれも≤ 2 µg/mL であった。（2.7.6.2.2）

今回検討した菌株数は限られているが、中耳炎、外耳炎での分離頻度が高いブドウ球菌属（MSSA、MRSA 及びその他の菌種）並びに *P. aeruginosa* については、臨床分離株の感受性の年次推移に関する関連学会の疫学調査報告（2013 年）及び第 6 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の結果と近似した感受性分布であることが確認できた。レンサ球菌属、腸内細菌科各菌種（シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びセラチア属）並びにアシネトバクター属についても、今回分離された菌株は全てレボフロキサシンに感受性（MIC：≤ 1 µg/mL）であり、上記疫学調査報告及び全国サーベイランスの結果と一致していた。

表 2.6.2.2.2-13　原因菌ごとの MIC の内訳（全体）（MITT）

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)														MIC_{range} (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{80} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Achromobacter sp.	ベースライン	2	LVFX								1	1						2 - 4	2	4	4
			OFLX									1	1					4 - 8	4	8	8
	投与終了/中止時	1	LVFX									1						4	4	4	4
			OFLX										1					8	8	8	8
Acinetobacter baumannii	ベースライン	2	LVFX		1	1												0.03 - 0.06	0.03	0.06	0.06
			OFLX			1	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
	投与終了/中止時	1	LVFX		1													0.03	0.03	0.03	0.03
			OFLX			1												0.06	0.06	0.06	0.06
Acinetobacter sp.	ベースライン	3	LVFX			2		1										0.06 - 0.25	0.06	0.25	0.25
			OFLX				2		1									0.125 - 0.5	0.125	0.5	0.5
	投与終了/中止時	1	LVFX						1									0.5	0.5	0.5	0.5
			OFLX							1								1	1	1	1
Citrobacter koseri	ベースライン	2	LVFX		1	1												0.03 - 0.06	0.03	0.06	0.06
			OFLX			1	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
	投与終了/中止時	2	LVFX	1		1												<=0.015 - 0.06	<=0.015	0.06	0.06
			OFLX		1		1											0.03 - 0.125	0.03	0.125	0.125
Coagulase(-) *staphylococcus*	ベースライン	10	LVFX				1	2	1		2	1		1			1	1	0.125 - >64	2	16	64
			OFLX					1	2	1	1		2		1			2	0.25 - >64	2	32	>64
	投与終了/中止時	1	LVFX					1											0.25	0.25	0.25	0.25
			OFLX						1										0.5	0.5	0.5	0.5
Enterobacter aerogenes	ベースライン	1	LVFX			1													0.06	0.06	0.06	0.06
			OFLX				1												0.125	0.125	0.125	0.125
	投与終了/中止時	0	LVFX																			
			OFLX																			

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)														MIC$_{range}$ (μg/mL)	MIC$_{50}$ (μg/mL)	MIC$_{80}$ (μg/mL)	MIC$_{90}$ (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Enterobacter cloacae	ベースライン	5	LVFX		2	2		1										0.03 - 0.25	0.06	0.06	0.25
			OFLX			2	2		1									0.06 - 0.5	0.125	0.125	0.5
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Enterobacter gergoviae	ベースライン	1	LVFX	1														<=0.015	<=0.015	<=0.015	<=0.015
			OFLX		1													0.03	0.03	0.03	0.03
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Klebsiella pneumoniae	ベースライン	2	LVFX			1	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
			OFLX				1	1										0.125 - 0.25	0.125	0.25	0.25
	投与終了/中止時	1	LVFX				1											0.125	0.125	0.125	0.125
			OFLX					1										0.25	0.25	0.25	0.25
MRSA (*S.aureus*)	ベースライン	13	LVFX				1		1			4	1	4		1	1	0.125 - >64	8	16	64
			OFLX					1		1			4	1	4		2	0.25 - >64	16	32	>64
	投与終了/中止時	6	LVFX									1	3	2				4 - 16	8	16	16
			OFLX										1	3	2			8 - 32	16	32	32
MSSA (*S.aureus*)	ベースライン	82	LVFX			1	33	28	4		4	7	1	2	1	1		0.06 - 64	0.25	0.5	4
			OFLX				1	32	29	4		3	8	1	2	1	1	0.125 - >64	0.5	1	8
	投与終了/中止時	33	LVFX				15	9	3		1	4		1				0.125 - 16	0.25	0.5	4
			OFLX				1	13	10	3		1	3	1	1			0.125 - 32	0.5	1	8
Pseudomonas aeruginosa	ベースライン	19	LVFX			1	2	5	3	1	2						5	0.06 - >64	0.5	>64	>64
			OFLX				1	1	6	3		2	1				5	0.125 - >64	1	>64	>64
	投与終了/中止時	9	LVFX			1	1		3	1							3	0.06 - >64	0.5	>64	>64
			OFLX				1	1		3		1					3	0.125 - >64	1	>64	>64
Pseudomonas fluorescens	ベースライン	1	LVFX						1									0.5	0.5	0.5	0.5
			OFLX							1								1	1	1	1
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)														MIC$_{range}$ (μg/mL)	MIC$_{50}$ (μg/mL)	MIC$_{80}$ (μg/mL)	MIC$_{90}$ (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Pseudomonas sp.	ベース	2	LVFX							1	1							1 - 2	1	2	2
	ライン		OFLX								1	1						2 - 4	2	4	4
	投与終了	1	LVFX									1						4	4	4	4
	/中止時		OFLX										1					8	8	8	8
Pseudomonas stutzeri	ベース	1	LVFX		1													0.03	0.03	0.03	0.03
	ライン		OFLX					1										0.25	0.25	0.25	0.25
	投与終了	0	LVFX																		
	/中止時		OFLX																		
Serratia marcescens	ベース	7	LVFX			4	2	1										0.06 - 0.25	0.06	0.125	0.25
	ライン		OFLX				4	2		1								0.125 - 1	0.125	0.25	1
	投与終了	3	LVFX			2	1											0.06 - 0.125	0.06	0.125	0.125
	/中止時		OFLX				2	1										0.125 - 0.25	0.125	0.25	0.25
Staphylococcus auricularis	ベース	1	LVFX			1												0.06	0.06	0.06	0.06
	ライン		OFLX						1									0.5	0.5	0.5	0.5
	投与終了	0	LVFX																		
	/中止時		OFLX																		
Staphylococcus capitis	ベース	16	LVFX				3	4				2	5				2	0.125 - >64	4	8	>64
	ライン		OFLX					3	4				2	5			2	0.25 - >64	8	16	>64
	投与終了	2	LVFX										1				1	8 - >64	8	>64	>64
	/中止時		OFLX											1			1	16 - >64	16	>64	>64
Staphylococcus caprae	ベース	13	LVFX			1		4		1			5		1	1		0.06 - 64	8	8	32
	ライン		OFLX				1		4		1			5		1	1	0.125 - >64	16	16	64
	投与終了	3	LVFX												1	2		32 - 64	64	64	64
	/中止時		OFLX													2	1	64 - >64	64	>64	>64
Staphylococcus epidermidis	ベース	6	LVFX			1	1	1				1				2		0.06 - 64	0.25	64	64
	ライン		OFLX				1	1	1				1				2	0.125 - >64	0.5	>64	>64
	投与終了	0	LVFX																		
	/中止時		OFLX																		

菌名	時点	検出数	抗菌薬*	MIC (μg/mL)													MIC_{range} (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{80} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
				<=0.015	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64				
Staphylococcus haemolyticus	ベースライン	1	LVFX				1											0.125	0.125	0.125	0.125
			OFLX					1										0.25	0.25	0.25	0.25
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Staphylococcus lugdunensis	ベースライン	4	LVFX					3		1								0.25 - 1	0.25	1	1
			OFLX						3		1							0.5 - 2	0.5	2	2
	投与終了/中止時	2	LVFX					1	1									0.25 - 0.5	0.25	0.5	0.5
			OFLX						1		1							0.5 - 2	0.5	2	2
Stenotrophomonas maltophilia	ベースライン	1	LVFX							1								1	1	1	1
			OFLX								1							2	2	2	2
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		
Streptococcus dysgalactiae	ベースライン	1	LVFX							1								1	1	1	1
			OFLX								1							2	2	2	2
	投与終了/中止時	0	LVFX																		
			OFLX																		

両耳罹患被験者は各耳の合算にした。
Coagulase(-): coagulase-negative
*LVFX：レボフロキサシン
OFLX：オフロキサシン
表 2.7.6.2.2-12 を引用・表題番号を改変

2.6.2.2.3　最小殺菌濃度（MBC：minimum bactericidal concentration）

…… 参考文献 23)

国内臨床分離株（*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*）に対するレボフロキサシンの MIC 及び MBC の結果を表 2.6.2.2.3-1 に示した。MIC 及び MBC は、液体希釈法を用いて、Taylor の方法[24]により測定した。いずれの菌種についても、レボフロキサシンの MBC_{50} 及び MBC_{90} は、MIC_{50} 及び MIC_{90} と同等であり、高い殺菌作用を示した。

表 2.6.2.2.3-1　レボフロキサシンの殺菌作用

菌種	分離株数	MIC（μg/mL）a)		MBC（μg/mL）b)	
		50%	90%	50%	90%
S. aureus	50	0.19	0.39	0.19	0.39
E. coli	47	0.05	0.10	0.05	0.10
P. aeruginosa	50	3.13	100	3.13	100

a) Broth dilution: 5×10^5 CFU/mL、b) ≥ 99.9% killing
参考文献 23) Table 2 より改変

2.6.2.2.4　Post-antibiotic effect（PAE）

…… 参考文献 25)

E. coli E77156 に対する試験管内における PAE の結果を表 2.6.2.2.4-1 に示した。

E. coli E77156 に対し、MIC の 1 倍及び 4 倍濃度のレボフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、セフタジジムを 3 時間作用させ、薬剤除去後に菌数が 10 倍に増加するのに必要な時間を測定した。レボフロキサシンはいずれの濃度においても PAE を示し、その強さはオフロキサシン及びシプロフロキサシンと同程度であった。

表 2.6.2.2.4-1　*E. coli* E77156 に対するレボフロキサシンの PAE

薬剤	濃度（μg/mL）	× MIC	PAE（時間）
レボフロキサシン	0.05	1	0.7
	0.19	4	1.9
オフロキサシン	0.10	1	0.5
	0.39	4	1.5
シプロフロキサシン	0.025	1	0.4
	0.10	4	1.9
セフタジジム	0.10	1	0.1
	0.39	4	0.2

参考文献 25) Table 2 より改変

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

…… 参考文献 26)

安全性薬理試験（一般薬理試験）の試験結果を表 2.6.2.4-1 に示した。

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験（一般薬理試験）の試験結果のまとめ（1/3）

試験項目	動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績 a)
中枢神経系				
一般症状	マウス	経口	60、200、600	600 mg/kg 群で一般症状の抑制（群居行動、身づくろい、運動性、体温）が認められた。
	ネコ	腹腔内	30、100	30 mg/kg 群で身づくろい、発声、多呼吸、落着きのなさ、流涎、軽度眼瞼下垂及び紅潮が認められた。100 mg/kg 群で症状が明確になり、中枢神経系兆候の抑制（衰弱、眼瞼下垂等）が認められた。
自発運動量	マウス	経口	60、200、600	600 mg/kg 群で自発運動量抑制が認められた。
抗痙攣作用	マウス	経口	200、600	電撃及び薬物痙攣作用への影響は軽微又は影響なし。
ﾍｷｿﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ麻酔時間	マウス	経口	60、200、600	軽微又は影響なし。
鎮痛作用 酢酸ライジング法	マウス	経口	60、200、600	600 mg/kg 群でライジング数の減少が認められた。
テイルピンチ法	マウス	経口	60、200、600	影響なし。
条件回避反応に及ぼす影響	ラット	経口	200、600	影響なし。
体温に及ぼす影響	ウサギ	経口	60、200、600	200 mg/kg 群で投与 60～150 分後に体温の低下が認められた。600 mg/kg 群で 12 例中 10 例の死亡が、2 例に体温低下が認められた。
脳波（EEG）b) に及ぼす影響	ネコ	静脈内	6、20、30	20 mg/kg 群で投与直後の振幅減少及びその後の間欠的な全身性痙攣が認められた（5 例中 1 例）。その他、血圧低下が認められた。30 mg/kg 群で全身性痙攣後の徐波が認められた（4 例中 1 例）。
脊髄反射に及ぼす影響	ネコ	静脈内	6、20	影響なし。

a) 本試験結果は平成 13 年 6 月 21 日付け　医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」の通知以前に論文掲載されており、GLP 非適用である。
b) EEG: electroencephalogram（脳波）

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験（一般薬理試験）の試験結果のまとめ（2/3）

試験項目	動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績 a)
呼吸・循環器系				
呼吸、血圧、心拍数、心収縮力、血流量及び心電図に及ぼす影響	イヌ	静脈内	2、6、20	6 及び 20 mg/kg 群で血圧、心拍数、左心室内圧、左心室の dp/dt max 及び左心室拡張終期圧の減少、呼吸数の増加が認められた。その他、心収縮力の増加、呼吸深度と大腿動脈抵抗性の減少、血流量の一時的増加（20 mg/kg 群では増加後に減少）、心電図では、R 波高の低下と PQ 間隔延長がみられた。
血圧及び血漿ヒスタミン濃度に及ぼす影響	イヌ	静脈内	10	持続投与開始 10 分後より血圧が徐々に低下し、血漿ヒスタミン濃度がわずかに上昇した。急速注射で血圧の著しい低下、血漿ヒスタミン濃度の増加（約 20 倍）が認められた。
自律神経系				
瞳孔径に及ぼす影響	ウサギ	経口	60、200	影響なし。
瞬膜収縮に及ぼす影響	ネコ	静脈内	6、20	20 mg/kg 群で神経節前線維又は節後線維の電気的刺激による収縮の減少が認められた。
血圧反応に及ぼす影響	イヌ	静脈内	2、6、20	ノルエピネフリン昇圧反応に影響なし。アセチルコリン降圧反応では、20 mg/kg 群で明らかな抑制が認められた。同群で安静時血圧の明らかな低下が認められた。
消化器系				
胃腸管内輸送能に及ぼす影響	マウス	経口	60、200、600	影響なし。
胃内容物排出速度に及ぼす影響	ラット	経口	60、200、600	600 mg/kg 群で抑制傾向が認められた。
胃液分泌に及ぼす影響	ラット	腹腔内	60、200、600	600 mg/kg 群で胃液量の減少（酸とペプシンの排出量減少、胃液 pH 上昇を伴う）が認められた。
胃粘膜に及ぼす影響	ラット	経口	60、200、600	影響なし。
胃腸管運動に及ぼす影響	イヌ	静脈内	0.6、2、6、20	2～20 mg/kg 群で用量依存性の胃腸管運動の短時間抑制（抑制後に収縮振幅のわずかな増加を伴う）が認められた。

a) 本試験結果は平成 13 年 6 月 21 日付け　医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」の通知以前に論文掲載されており、GLP 非適用である。

表 2.6.2.4-1　安全性薬理試験（一般薬理試験）の試験結果のまとめ（3/3）

試験項目	動物種	投与経路	投与量（mg/kg）	試験成績 a)
摘出臓器 b)				
モルモット回腸に及ぼす影響	モルモット		5×10^{-6} g/mL 5×10^{-5} g/mL 5×10^{-4} g/mL	自発作用、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び $BaCl_2$ 惹起収縮に影響なし。ニコチン惹起収縮では高用量で明らかな抑制が認められた。
モルモット輸精管に及ぼす影響	モルモット		5×10^{-6} g/mL 5×10^{-5} g/mL 5×10^{-4} g/mL	5×10^{-4} g/mL 作用時に、ノルエピネフリン惹起収縮で増強作用が認められた。
モルモット気管に及ぼす影響	モルモット		5×10^{-6} g/mL 5×10^{-5} g/mL 5×10^{-4} g/mL	5×10^{-4} g/mL でパパベリン（10^{-4} g/mL）と同等の自発収縮の増強及びアセチルコリン誘発性収縮のわずかな増強が認められた。
ラット子宮に及ぼす影響	ラット		5×10^{-6} g/mL 5×10^{-5} g/mL 5×10^{-4} g/mL	5×10^{-4} g/mL 作用時に自発的又はオキシトシン誘発性律動収縮のわずかな減少が認められた。
ウサギ胸部大動脈に及ぼす影響	ウサギ		2×10^{-4} g/mL	影響なし。
その他の作用				
前脛骨筋収縮に及ぼす影響	ウサギ	静脈内	20	影響なし。
局所麻酔作用	モルモット	点眼	5×10^{-4} g/mL	影響なし。
尿量及び尿電解質排泄に及ぼす影響	ラット	経口	60、200、600	200 mg/kg 群で Na^+/K^+ 比の明らかな減少が認められた。 600 mg/kg 群で尿量、Na^+ 及び Cl^- 排泄、Na^+/K^+ 比の明らかな減少が認められた。
抗炎症作用	ラット	経口	60、200、600	600 mg/kg 群でカラゲニン足浮腫の明らかな抑制が認められた。

a) 本試験結果は平成 13 年 6 月 21 日付け　医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」の通知以前に論文掲載されており、GLP 非適用である。
b) 自律神経及び平滑筋に及ぼす影響に該当

2.6.2.5　　薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。

2.6.2.6　考察及び結論

レボフロキサシンは、耳鼻咽喉科領域の多くの原因菌に適応を有するオフロキサシン（タリビッド®耳科用液 0.3%）の活性本体の光学活性 *S*-(－)体であり、ラセミ体のオフロキサシンの約 2 倍の抗菌活性を示す。

レボフロキサシンは、2015～2017 年の臨床分離株に対する第 6 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において、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の主要な原因菌である *S. aureus*（MRSA を除く）、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*H. influenzae* 及び *P. aeruginosa* に対して、点耳剤としての使用を支持する良好な抗菌活性が認められた。

抗菌薬が効果を示す至適濃度の維持、及び耐性化の抑制に関する薬物動態学（PK）/薬力学（PD）理論を基礎とすれば、既存のオフロキサシン耳科用液 0.3%に比較し有効成分の濃度が約 10 倍に相当するレボフロキサシン水和物耳科用液 1.5%製剤では、治療効果と相関する濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）/MIC、耐性化の抑制と相関する最高濃度（C_{max}）/MIC を高められ、薬効面で明確な臨床的意義があると考えられる。

また、レボフロキサシン水和物については、全身適用時の安全性も確立しており、公表された安全性薬理試験結果の中で、耳鼻咽喉科領域での局所使用で懸念される事項はなかった。今回実施したモルモット中耳腔内投与による聴器毒性試験においても、聴覚器に影響を及ぼさないことが確認できている。

2.6.2.7　図表

表は本文中の適切な箇所に示した。

2.6.2.8　参考文献

1) Hoshino K, Kitamura A, Morrissey I, Sato K, Kato J, Ikeda H. Comparison of inhibition of Escherichia coli topoisomerase IV by quinolones with DNA gyrase inhibition. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38(11): 2623-7.
2) Tanaka M, Onodera Y, Uchida Y, Sato K, Hayakawa I. Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV purified from Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41(11): 2362-6.
3) 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(4): 533-6.
4) Akasaka T, Tanaka M, Yamaguchi A, Sato K. Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of Pseudomonas aeruginosa isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(8): 2263-8.
5) Onodera Y, Okuda J, Tanaka M, Sato K. Inhibitory activities of quinolones against DNA gyrase and topoisomerase IV of Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46(6): 1800-4.
6) Imamura M, Shibamura S, Hayakawa I, Osada Y. Inhibition of DNA gyrase by optically active ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31(2): 325-7.
7) Fujimoto T, Mitsuhashi S. In vitro antibacterial activity of DR-3355, the S-(-)-isomer of ofloxacin. Chemotherapy. 1990; 36(4): 268-76.
8) Tanaka M, Sato K, Kimura Y, Hayakawa I, Osada Y, Nishino T. Inhibition by quinolones of DNA gyrase from Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(7): 1489-91.
9) Hoshino K, Sato K, Akahane K, Yoshida A, Hayakawa I, Sato M, et al. Significance of the methyl group on the oxazine ring of ofloxacin derivatives in the inhibition of bacterial and mammalian type II topoisomerases. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35(2): 309-12.
10) Akasaka T, Kurosaka S, Uchida Y, Tanaka M, Sato K, Hayakawa I. Antibacterial activities and inhibitory effects of sitafloxacin (DU-6859a) and its optical isomers against type II topoisomerases. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(5): 1284-7.
11) 馬場駿吉、高坂知節、市川銀一郎、石塚洋一、鈴木賢二、夜陣紘治、ほか. 第 2 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2000; 18(1): 48-63.
12) 西村忠郎、鈴木賢二、小田恂、小林俊光、夜陣紘治、山中昇、ほか. 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2004; 22(1): 12-23.
13) 鈴木賢二、黒野祐一、小林俊光、西村忠郎、馬場駿吉、原渕保明、ほか. 第 4 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. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2008; 26(1): 15-26.
14) 鈴木賢二、黒野祐一、池田勝久、渡辺彰、花木秀明. 第 5 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. 耳鼻感染症・エアロゾル. 2015; 3(1): 5-19.
15) 鈴木賢二、黒野祐一、池田勝久、保富宗城、矢野寿一. 第 6 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. 日耳鼻感染症エアロゾル会誌. 2020; 8(3): 193-211.
16) 山口惠三、宮崎修一、樫谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか. 1998 年に全国 26 施設から分離された臨床分離株 5,180 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2000; 53(6): 387-408.
17) 山口惠三、大野章、樫谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか. 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2003; 56(5): 341-64.

18) 山口恵三、大野章、樫谷総子、岩田守弘、神田誠、辻尾芳子、ほか. 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2005; 58(1): 17-44.
19) 山口恵三、大野章、石井良和、舘田一博、岩田守弘、神田誠、ほか. 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2006; 59(6): 428-51.
20) 山口恵三、大野章、石井良和、舘田一博、岩田守弘、神田誠、ほか. 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2009; 62(4): 346-70.
21) 山口惠三、大野章、石井良和、舘田一博、岩田守弘、レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2010 年に全国 72 施設の臨床材料から分離された 12,866 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2012; 65(3): 181-206.
22) 山口恵三、舘田一博、大野章、石井良和、村上日奈子. 2013 年に全国 69 施設の臨床材料から分離された 11,762 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2016; 69(1): 1-25.
23) Une T, Fujimoto T, Sato K, Osada Y. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32(9): 1336-40.
24) Taylor PC, Schoenknecht FD, Sherris JC, Linner EC. Determination of minimum bactericidal concentrations of oxacillin for Staphylococcus aureus: influence and significance of technical factors. Antimicrob Agents Chemother. 1983; 23(1): 142-50.
25) Tanaka M, Une T, Osada Y. Sub-inhibitory and post-antibiotic effects of an optically active isomer of ofloxacin. Arzneimittelforschung. 1989; 39(7): 750-4.
26) Takasuna K, Kasai Y, Usui C, Takahashi M, Hirohashi M, Tamura K, et al. General pharmacology of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin. Arzneimittelforschung. 1992; 42(3A): 408-18.

コムレクス耳科用液 1.5%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

セオリアファーマ株式会社

該当する試験は実施していない（2.6.2.1）。