

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

広範囲経口抗菌製剤

処方箋医薬品

グレースビット[®]錠50mg グレースビット[®]細粒10% GRACEVIT[®] TABLETS, FINE GRANULES

シタフロキサシン水和物製剤

剤形	フィルムコーティング錠 コーティング細粒
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠50mg：1錠中にシタフロキサシン水和物53.3mg （シタフロキサシンとして50mg）を含有 細粒10%：細粒1g中にシタフロキサシン水和物106.6mg （シタフロキサシンとして100mg）を含有
一般名	和名：シタフロキサシン水和物（JAN） 洋名：Sitafloxacin Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年1月25日 製造販売承認事項一部変更承認年月日：2011年8月17日（用法・用量追加による） 薬価基準収載年月日：2008年4月18日 発売年月日：2008年6月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicallibrary-dsc.info

本IFは2019年1月改訂（第14版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	13
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	14
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	14
II. 名称に関する項目	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14
1. 販売名	3	14. その他	14
(1) 和 名	3	V. 治療に関する項目	15
(2) 洋 名	3	1. 効能又は効果	15
(3) 名称の由来	3	2. 用法及び用量	16
2. 一般名	3	3. 臨床成績	17
(1) 和 名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	17
(2) 洋 名 (命名法)	3	(2) 臨床効果	18
(3) ステム	3	(3) 臨床薬理試験	25
3. 構造式又は示性式	3	(4) 探索的試験	26
4. 分子式及び分子量	3	(5) 検証的試験	26
5. 化学名 (命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	26
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	28
7. CAS 登録番号	4	3) 安全性試験	29
8. 患者・病態別試験	29	4) 治療的使用	29
9. 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	29	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	29
10. 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	32	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	32
III. 有効成分に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	33
1. 物理化学的性質	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33
(1) 外観・性状	5	2. 薬理作用	33
(2) 溶解性	5	(1) 作用部位・作用機序	33
(3) 吸湿性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	35
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(3) 作用発現時間・持続時間	49
(5) 酸塩基解離定数	5	VII. 薬物動態に関する項目	50
(6) 分配係数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	50
(7) その他の主な示性値	6	(1) 治療上有効な血中濃度	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(2) 最高血中濃度到達時間	50
3. 有効成分の確認試験法	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	50
4. 有効成分の定量法	7	(4) 中毒域	53
5. 食事・併用薬の影響	53	(5) 食事・併用薬の影響	53
6. 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	53	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	53
7. 薬物速度論的パラメータ	53	2. 薬物速度論的パラメータ	53
8. 解析方法	53	(1) 解析方法	53
9. 吸収速度定数	53	(2) 吸収速度定数	53
10. バイオアベイラビリティ	53	(3) バイオアベイラビリティ	53
11. 消失速度定数	53	(4) 消失速度定数	53
12. クリアランス	53	(5) クリアランス	53
13. 分布容積	53	(6) 分布容積	53
14. 血漿蛋白結合率	53	(7) 血漿蛋白結合率	53
15. 製剤中の有効成分の確認試験法	13		
16. 製剤中の有効成分の定量法	13		
17. 力 価	14		
18. 混入する可能性のある夾雑物	14		
19. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14		
20. その他	14		

3. 吸 収	53	13. 過量投与	70
4. 分 布	53	14. 適用上の注意	70
(1) 血液－脳関門通過性	53	15. その他の注意	71
(2) 血液－胎盤関門通過性	54	16. その他	71
(3) 乳汁への移行性	54		
(4) 髄液への移行性	54	IX. 非臨床試験に関する項目	72
(5) その他の組織への移行性	55	1. 薬理試験	72
5. 代 謝	57	(1) 薬効薬理試験	72
(1) 代謝部位及び代謝経路	57	(2) 副次的薬理試験	72
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	57	(3) 安全性薬理試験	72
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	57	(4) その他の薬理試験	73
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	57	2. 毒性試験	73
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	57	(1) 単回投与毒性試験	73
6. 排 泄	57	(2) 反復投与毒性試験	74
(1) 排泄部位及び経路	57	(3) 生殖発生毒性試験	74
(2) 排泄率	58	(4) その他の特殊毒性	74
(3) 排泄速度	58	X. 管理的事項に関する項目	77
7. トランスポーターに関する情報	58	1. 規制区分	77
8. 透析等による除去率	58	2. 有効期間又は使用期限	77
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	59	3. 貯法・保存条件	77
1. 警告内容とその理由	59	4. 薬剤取扱い上の注意点	77
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	59	5. 承認条件等	77
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	59	6. 包 装	77
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	59	7. 容器の材質	77
5. 慎重投与内容とその理由	59	8. 同一成分・同効薬	78
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	60	9. 国際誕生年月日	78
7. 相互作用	60	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	78
(1) 併用禁忌とその理由	60	11. 薬価基準収載年月日	78
(2) 併用注意とその理由	60	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	78
8. 副作用	62	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	78
(1) 副作用の概要	62	14. 再審査期間	78
(2) 重大な副作用と初期症状	63	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	78
(3) その他の副作用	64	16. 各種コード	78
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	65	17. 保険給付上の注意	78
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	69	XI. 文 献	79
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	69	1. 引用文献	79
9. 高齢者への投与	69	2. その他の参考文献	80
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	69	XII. 参考資料	81
11. 小児等への投与	69	1. 主な外国での発売状況	81
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	70	2. 海外における臨床支援情報	81
		XIII. 備 考	82
		その他の関連資料	82

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グレースビット錠 50mg、グレースビット細粒 10%（一般名：シタフロキサシン水和物、略号：STFX）は、第一三共株式会社で創製したニューキノロン系経口抗菌薬である。

近年、呼吸器感染症・耳鼻科感染症の主要原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌の各種抗菌薬への耐性化が、問題となっている。また尿路感染症の主要原因菌である大腸菌においてもキノロン耐性菌の増加が危惧されている。

そのような背景の中、第一三共株式会社は、特に広域スペクトルの維持、抗菌活性の増強、薬物相互作用や毒性の低減、そして尿中排泄型薬剤としての特性維持を目標として探索研究を継続してきた。その結果、キノリン骨格の7位にスピロ型アミノピロリジン基を、1位にフルオロシクロプロピル基を導入した8種類の光学異性体の中から、最も抗菌力の強いシタフロキサシンを見出した。

シタフロキサシンは、好気性、偏性嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌から非定型菌にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌力は、従来のキノロン系薬に比較して強力である。この抗菌力の強さは、細菌のDNA複製に必須の酵素であるDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVの両酵素に対して高い阻害活性を示すことに基づくものと推察された。シタフロキサシンは、キノロン耐性肺炎球菌に対しても抗菌力を示すことに加え、近年世界的に耐性化が問題となりつつあるキノロン耐性大腸菌に対しても強い抗菌力を示した。

シタフロキサシンは、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎を対象とした臨床試験において優れた有用性が認められ、製品名「グレースビット錠 50mg」「グレースビット細粒 10%」として、2008年1月に製造販売承認を取得した。

さらに、耐性菌選択のリスク低減のために、シタフロキサシンの1回100mg 1日1回投与について、肺炎球菌に対する有効性及び各種PK-PDパラメータを、初回承認時の1回50mg 1日2回投与を加えた併合解析で比較検討し、両投与法に差がないことが確認できた。その成績に基づき、2011年8月にシタフロキサシンの1回100mg 1日1回投与の用法・用量追加について製造販売承認事項一部変更の承認を取得した。

また、2016年4月に再審査申請を行った結果、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を2017年9月に得た。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 呼吸器感染症、耳鼻咽喉科領域感染症、尿路感染症、性感染症、歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌に適した抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を示した（*in vitro*）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (2) 50mg 1日2回投与、100mg 1日1回投与、100mg 1日2回投与が可能であり、病態や患者に合った投与法を選択することができる（「V.治療に関する項目」「VII.薬物動態に関する項目」参照）。
- (3) 標的酵素であるDNAジャイレース、トポイソメラーゼIVの両方に優れた阻害活性を示した（*in vitro*）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (4) 肺炎球菌及び大腸菌において、耐性化の影響を受けにくく優れた抗菌活性を示した（*in vitro*）（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）。
- (5) 他剤無効例に優れた臨床効果を示した（「V.治療に関する項目」参照）。

- (6) 国内の臨床試験において、総症例 1,220 例中 409 例 (33.5%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。主な副作用は、下痢 69 例 (5.7%)、軟便 86 例 (7.0%)、頭痛 26 例 (2.1%)、ALT (GPT) 上昇 72 例 (5.9%)、AST (GOT) 上昇 59 例 (4.8%)、好酸球数増加 47 例 (3.9%) 等であった。

[用法・用量追加承認時]

使用成績調査 (調査期間: 2008 年 12 月~2010 年 11 月) において、総症例 3,331 例中 148 例 (4.4%) に副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が認められた。主な副作用は、下痢 41 例 (1.2%)、軟便 14 例 (0.4%)、ALT (GPT) 上昇 22 例 (0.7%)、AST (GOT) 上昇 16 例 (0.5%)、発疹 12 例 (0.4%) 等であった。

[使用成績調査終了時]

重大な副作用としてショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (頻度不明)、急性腎障害 (頻度不明)、肝機能障害 (0.1%未満)、血小板減少 (頻度不明)、偽膜性大腸炎 (頻度不明)、低血糖 (0.1%未満)、錯乱、せん妄、幻覚等の精神症状 (頻度不明)、大動脈瘤、大動脈解離 (頻度不明) が、また類薬で中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、痙攣、QT 延長、心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)、黄疸、間質性肺炎、横紋筋融解症、腱障害、無顆粒球症、汎血球減少症、溶血性貧血、重症筋無力症の悪化が報告されている (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

グレースビット®錠 50mg

グレースビット®細粒 10%

(2)洋名

GRACEVIT® TABLETS 50mg

GRACEVIT® FINE GRANULES 10%

(3)名称の由来

原因菌の迅速診断法の Gram 染色と Ace (エース)、CRAVIT (クラビット) から GRACEVIT とした。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

シタフロキサシン水和物 (JAN)

(2)洋名(命名法)

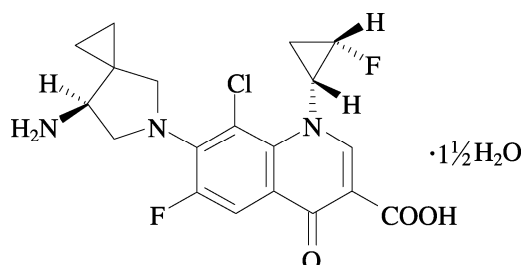
Sitafloxacin Hydrate (JAN)

sitafloxacin (INN)

(3)ステム

ナリジクス酸系の合成抗菌剤：-oxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₈ClF₂N₃O₃ · 1½H₂O

分子量：436.84

5. 化学名(命名法)

(-)-7-[(7S)-7-Amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-chloro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-cyclopropyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid sesquihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

STFX (日本化学療法学会制定の抗微生物薬略号)

治験番号：DU-6859a

II. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

127254-12-0 (シタフロキサシン)

163253-35-8 (シタフロキサシン水和物)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

微黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって淡黄褐色となる。

(2) 溶解性

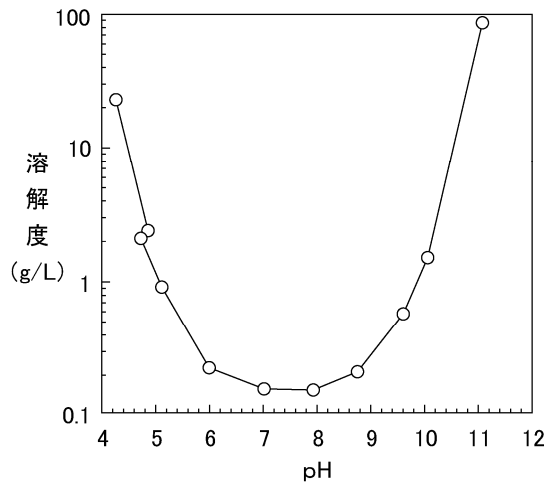
1) 各種溶媒に対する溶解性

23℃～24℃において、リン酸試液 (26.4mg/mL) にやや溶けにくく、0.1mol/L 塩酸試液 (8.83mg/mL)、アセトン (8.51mg/mL)、クロロホルム (2.97mg/mL)、アセトニトリル (2.52mg/mL)、メタノール (1.88mg/mL) に溶けにくく、0.01mol/L 塩酸 (0.537mg/mL)、エタノール (99.5) (0.426mg/mL) に極めて溶けにくく、水 (0.0999mg/mL) にほとんど溶けない。

(リン酸試液：リン酸 50g を水 950mL に溶かす)

2) 各種 pH の水溶液に対する溶解度

中性ではほとんど溶けず、酸性及び塩基性では高い溶解度を示した。



シタフロキサシン水和物の溶解度の pH プロファイル (25℃)

(3) 吸湿性

25℃/0%RH から 25℃/93%RH の範囲で質量変化は 2%以内であり、わずかに吸脱湿性を示した。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：217～223℃

(5) 酸塩基解離定数

pK_{a1} ：5.7 (カルボキシル基)

pK_{a2} ：9.2 (アミノ基) (滴定法、25℃)

(6) 分配係数

25℃における 1-オクタノールと水又は各種 pH の緩衝液 (Britton-Robinson 緩衝液) 間の分配係数 (P') を検討した。水-オクタノールの系では $P'=0.244$ であった。

また、分配係数は pH によって変化し、pH7 で最も高く ($P'=0.278$)、酸性及び塩基性では低値 (pH3 : $P'=0.0163$ 、pH11 : $P'=0.0829$) であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7)その他の主な示性値

1) pH

飽和水溶液の pH は 7.0 であった。

2) 旋光度

$[\alpha]_D^{20} = -277^\circ$ (10mg/mL、無水物換算、0.1mol/L 塩酸)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

本品は光の影響を受けるが、最終包装形態である遮光気密容器の室温保存において、3年間安定であることが確認された。

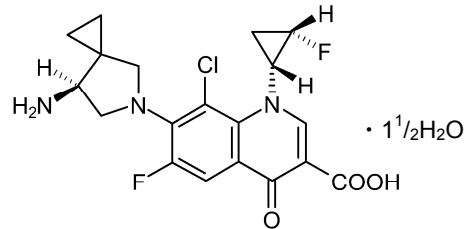
シタフロキサシン水和物の安定性試験

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果	
長期保存試験	25°C/60%RH	内：ポリエチレン袋二重 外：プラスチック製ドラム	36 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	内：ポリエチレン袋二重 外：プラスチック製ドラム	6 ヶ月	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	60°C	褐色ガラス瓶、密栓	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C/30%RH 25°C/90%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	D65 ランプ	シャーレ開放	40、80、120 万 lx・hr	外観変化 類縁物質増加 含量低下 旋光度の変化

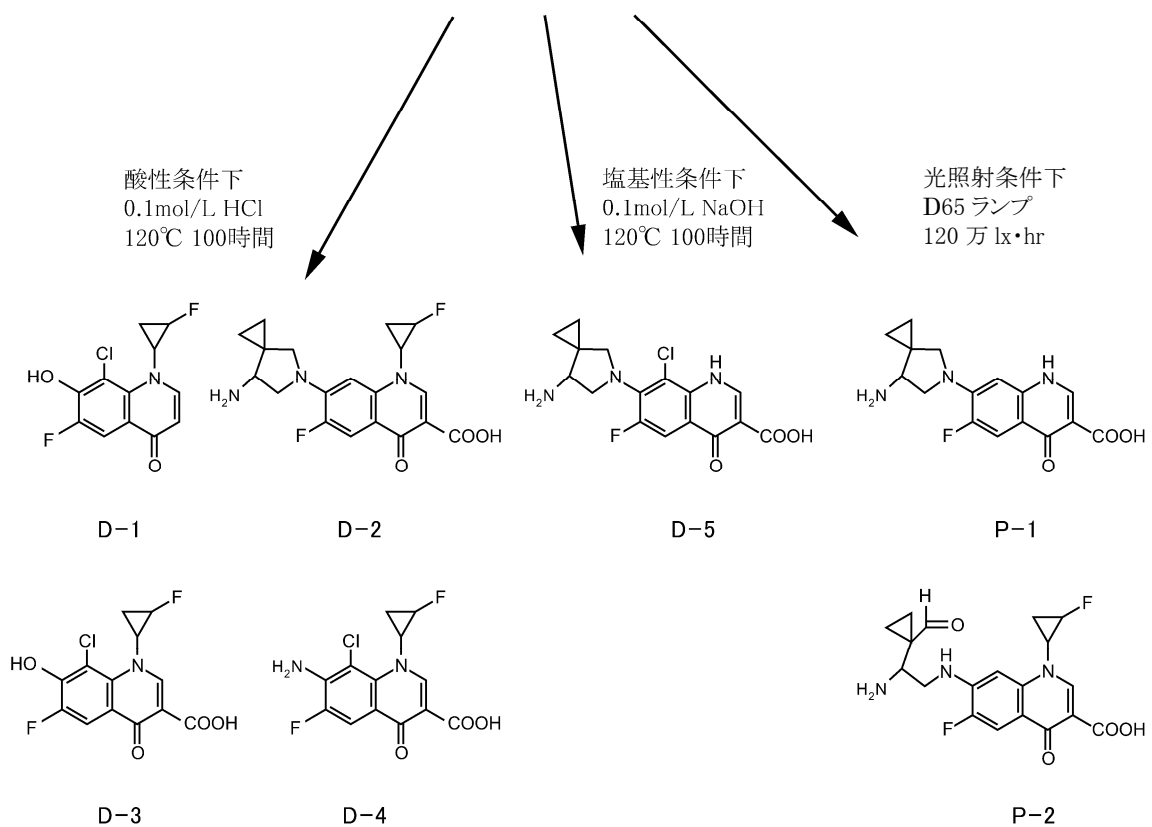
本品を二重のポリエチレン袋に入れ、ゴムバンド又はプラスチックバンド等で結束し、プラスチック製ドラムにつめて実施

(2)強制分解による生成物

シタフロキサシン水和物は酸性溶液中（120℃、100時間）で4種の分解物、塩基性溶液中（120℃、100時間）で1種の分解物、更に水溶液中光分解（D65ランプ、120万lx・hr）で2種の分解物を生成する。酸性溶液中分解物D-2以外の6種は、安定性試験試料中では観察されなかった。



シタフロキサシン水和物



シタフロキサシン水和物の強制分解物

3. 有効成分の確認試験法

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」（臭化カリウム錠剤法）による

4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
グレースビット錠 50mg	フィルムコーティング錠	白色～微黄白色			
			7.7	4.1	165
グレースビット細粒 10%	コーティング細粒	淡黄色～黄色	—		

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

グレースビット錠 50mg

1 錠中にシタフロキサシン水和物 53.3mg（シタフロキサシンとして 50mg）を含有

グレースビット細粒 10%

細粒 1g 中にシタフロキサシン水和物 106.6mg（シタフロキサシンとして 100mg）を含有

(2) 添加物

グレースビット錠 50mg

D-マンニトール、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 6000、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ

グレースビット細粒 10%

D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、黄色三二酸化鉄、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、乳糖水和物

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

グレースビット錠 50mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	最終包装 (PTP、プラスチックボトル)	36 ヶ月	変化なし*	
加速試験	40°C/75%RH	最終包装 (PTP、プラスチックボトル)	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60°C	シャーレ開放	2 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C/30%RH 25°C/90%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	D65 ランプ	シャーレ開放	120 万 lx・hr ^{a)}	変化なし

*試験項目：外観、溶出試験、類縁物質、含量

a) 総近紫外放射エネルギーは 200W・h/m² 以上

本剤は、最終包装形態である PTP 包装及びプラスチックボトル包装の室温保存において、3 年間安定であることが確認された。

グレースビット細粒 10%

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	プラスチックボトル包装 ^{a)} (30g)	36 ヶ月	変化なし*	
加速試験	40°C/75%RH	プラスチックボトル包装 ^{a)} (30g)	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60°C	シャーレ開放	2 ヶ月	変化なし
	湿度	25°C/30%RH 25°C/90%RH	シャーレ開放	3 ヶ月	変化なし
	光	D65 ランプ	シャーレ開放 分包 ^{b)}	120 万 lx・hr ^{c)}	着色変化 類縁物質増加 変化なし

*試験項目：外観、溶出試験、類縁物質、含量

a) 材質：環状オレフィンコポリマー

b) 材質：ポリエチレンテレフタレート/低密度ポリエチレン（紫外線カット剤含有）

c) 総近紫外放射エネルギーは 200W・h/m² 以上

本剤は、最終包装形態であるプラスチックボトル包装の室温保存において、3 年間安定であることが確認された。

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤との配合が予想される薬剤〔テオドール G20%、マーズレン-S 顆粒、セルベックス細粒 10%、ポンタール細粒、ビスルボン細粒、アストミン散 10%、プレドニゾロン散「タケダ」1%〕について、本剤との配合変化試験（包装：グラシン紙）を実施した。

（製剤名は試験実施当時のもの）

保存条件、保存期間及び測定項目

保存条件		保存期間	測定項目
温・湿度	25°C/75%RH	3、7、14 及び 30 日	外観、吸湿増量
	30°C/92%RH		
曝光	10 万 lx・hr	25 時間	外観、吸湿増量

25°C/75%RHでの本剤と他剤の配合変化試験結果（製剤名は試験実施当時のもの）

測定項目 製剤名	外 観									吸湿増量 (%)			
	開始時	色 調				流動性				3日	7日	14日	30日
		3日	7日	14日	30日	3日	7日	14日	30日				
グレースビット細粒10%	S	黄色	—	—	—	—	—	—	—	1.26	1.71	1.68	1.81
テオドールG20%	S	白色	—	—	—	—	—	—	+	0.97	1.32	1.24	1.78
	M	白色と黄色の混合	—	—	—	—	—	—	—	1.34	1.49	1.56	1.76
マーズレン-S顆粒	S	淡青色	—	—	±※2	±	—	—	—	0.02	0.15	0.00	0.28
	M	淡青色と黄色の混合	—	—	±※2	±	—	—	—	0.70	0.76	0.77	0.91
セルベックス細粒10%	S	白色	—	—	—	—	—	—	—	0.64	0.74	0.73	0.99
	M	淡黄白色	—	—	—	—	—	—	—	0.67	1.10	1.18	1.31
ポンタール細粒	S	白色	—	—	—	—	—	—	—	0.29	0.33	0.23	0.49
	M	淡黄白色	—	—	—	—	—	—	—	0.81	0.87	0.89	1.05
ピソルボン細粒	S	白色	—	±※1	+	++	—	±	++	3.69	6.63	11.80	20.42
	M	淡黄白色	—	—	±※1	++	—	—	+	1.58	2.55	4.39	7.48
アストミン散10%	S	白色	—	—	—	—	—	—	—	5.32	6.44	6.31	7.32
	M	淡黄白色	—	—	—	—	—	—	—	2.28	2.97	3.27	3.38
プレドニゾン散 「タケダ」1%	S	白色	—	—	—	—	—	—	—	2.10	3.47	4.48	5.02
	M	微黄白色	—	—	—	—	—	—	—	1.86	3.12	4.10	4.59

(注) S：単味の試料 M：混合した試料 ※1：吸湿による色調変化 ※2：わずかに脱色

〔外観の判定基準〕

色 調 (—)：開始時と比較して変化が認められない

(±)：開始時と比較してわずかに変化が認められる

(+)：開始時と比較して変化が認められる

(++)：開始時と比較して明らかな変化が認められる

流動性 (—)：試料の流動性の変化がない

(±)：試料の流動性に变化はないが、試料がグラシン紙に付着する（ただし、たたくと取れる）

(+)：試料の流動性が悪くなり、試料がグラシン紙に付着するがたたくとほとんど取れる
調剤上の問題とならない

(++)：グラシン紙に塊状で付着し、たたいてもほぐれにくい状態、調剤上の問題となる

(+++): 湿潤し、調剤上の問題となる

IV. 製剤に関する項目

30°C/92%RH での本剤と他剤の配合変化試験結果（製剤名は試験実施当時のもの）

測定項目 製剤名	外 観									吸湿増量 (%)				
	開始時	色 調				流動性				3日	7日	14日	30日	
		3日	7日	14日	30日	3日	7日	14日	30日					
グレースビット細粒10%	S	黄色	—	—	—	—	—	—	—	—	1.64	2.68	1.83	2.19
テオドールG20%	S	白色	—	—	—	—	—	—	+	+	1.04	3.64	6.21	10.20
	M	白色と黄色の混合	—	—	—	+	—	—	+	+	1.82	2.57	3.59	5.18
マーズレン-S顆粒	S	淡青色	—	—	+※2	+	—	—	—	—	0.00	0.47	0.04	0.09
	M	淡青色と黄色の混合	—	—	+※2	+	—	—	—	—	0.94	1.22	0.93	1.11
セルベックス細粒10%	S	白色	—	—	—	—	—	±	—	—	0.71	1.48	0.90	1.04
	M	淡黄白色	—	—	—	—	—	—	—	—	1.36	1.81	1.41	1.67
ポンタール細粒	S	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	0.00	0.49	0.00	0.18
	M	淡黄白色	—	—	—	—	—	—	—	—	1.08	1.42	1.06	1.19
ピソルボン細粒	S	白色	—	±※1	++	++	±	+++	+++	+++	10.20	23.36	36.95	55.84
	M	淡黄白色	—	±※1	++	++	±	++	++	++	3.34	7.62	13.07	18.96
アストミン散10%	S	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	7.15	9.09	8.60	8.41
	M	淡黄白色	—	—	—	—	—	—	—	—	3.05	4.10	4.06	4.37
プレドニゾン散 「タケダ」1%	S	白色	—	—	—	—	—	—	—	—	3.17	4.65	5.50	6.08
	M	微黄白色	—	—	—	—	—	—	—	—	2.77	4.23	5.09	5.66

(注) S：単味の試料 M：混合した試料 ※1：吸湿による色調変化 ※2：わずかに脱色

[外観の判定基準]

色 調 (—)：開始時と比較して変化が認められない

(±)：開始時と比較してわずかに変化が認められる

(+)：開始時と比較して変化が認められる

(++)：開始時と比較して明らかな変化が認められる

流動性 (—)：試料の流動性の変化がない

(±)：試料の流動性に变化はないが、試料がグラシン紙に付着する（ただし、たたくと取れる）

(+)：試料の流動性が悪くなり、試料がグラシン紙に付着するがたたくとほとんど取れる
調剤上の問題とならない

(++)：グラシン紙に塊状で付着し、たたいてもほぐれにくい状態、調剤上の問題となる

(+++): 湿潤し、調剤上の問題となる

10万lx・hrでの本剤と他剤の配合変化試験結果（製剤名は試験実施当時のもの）

測定項目		外 観			吸湿増量 (%)
		色 調		流動性	
製剤名		開始時	25 時間後	25 時間後	25 時間後
グレースビット細粒10%	S	黄色	+	—	
テオドールG20%	S	白色	—	—	
	M	白色と黄色の混合	±※	—	0.11
マーズレン-S顆粒	S	淡青色	—	—	
	M	淡青色と黄色の混合	—	—	0.02
セルバックス細粒10%	S	白色	—	—	
	M	淡黄白色	±※	—	0.00
ポントール細粒	S	白色	—	—	
	M	淡黄白色	—	—	0.04
ピソルボン細粒	S	白色	—	—	
	M	淡黄白色	±※	—	0.06
アストミン散10%	S	白色	—	—	
	M	淡黄白色	±※	—	0.58
プレドニゾン散 「タケダ」1%	S	白色	—	—	
	M	微黄白色	—	—	0.85

(注) S：単味の試料 M：混合した試料 ※：グレースビット細粒10%の変色

〔外観の判定基準〕

色 調 (—)：開始時と比較して変化が認められない

(±)：開始時と比較してわずかに変化が認められる

(+)：開始時と比較して変化が認められる

(++)：開始時と比較して明らかな変化が認められる

流動性 (—)：試料の流動性の変化がない

(±)：試料の流動性に变化はないが、試料がグラシン紙に付着する（ただし、たたくと取れる）

(+)：試料の流動性が悪くなり、試料がグラシン紙に付着するがたたくとほとんど取れる
調剤上の問題とならない

(++)：グラシン紙に塊状で付着し、たたいてもほぐれにくい状態、調剤上の問題となる

(+++): 湿潤し、調剤上の問題となる

7. 溶出性

グレースビット錠 50mg：日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

グレースビット細粒 10%：日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

IV. 製剤に関する項目

11.力 価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

シタフロキサシン水和物中に混在が予想される不純物の略号、構造式を示す。

不純物の略号、構造式

略号	構造式	略号	構造式
立体異性体		立体異性体	
D-2			

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<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、大腸菌、シトロバクター属、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、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

<適応症>

- 咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染
- 膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎
- 子宮頸管炎
- 中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

<効果・効能に関連する使用上の注意>

1. 本剤は下痢、軟便が高頻度に認められているため、本剤の使用に際しては、リスクとベネフィットを考慮すること（「副作用」の項参照）。
2. 咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

〔解説〕

1. 臨床試験において、本剤は対照薬とした他のニューキノロン系抗菌薬に比べ下痢・軟便の副作用発現率が高かったため設定した。

実薬を対照薬として実施した比較試験における下痢・軟便の副作用発現率は以下のとおりである。

対象疾患	投与群	下痢	軟便	合計
肺炎・慢性呼吸器病変の二次感染 ²⁾	STFX	2/114 (1.8)	7/114 (6.1)	9/114 (7.9)
	LVFX	2/116 (1.7)	3/116 (2.6)	5/116 (4.3)
複雑性尿路感染症 ³⁾	STFX	4/122 (3.3)	7/122 (5.7)	10/122 (8.2)
	LVFX	2/121 (1.7)	—	2/121 (1.7)
肺炎 ⁴⁾	STFX	15/126 (11.9)	13/126 (10.3)	27/126 (21.4)
	TFLX	1/121 (0.8)	7/121 (5.8)	8/121 (6.6)

STFX 群：シタフロキサシン50mg×2/日

() 内の数値は%

LVFX 群：レボフロキサシン 100mg×3/日

TFLX 群：トスフロキサシン 150mg×3/日

なお、本剤のヒト腸内細菌叢に及ぼす影響については「VI.2.(2)9)ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響」の項を参照のこと。

第 I 相試験及び臨床薬理試験の一部の試験で、糞便中の *Clostridium difficile* 検出の有無を確認した。

いずれの試験でも、シタフロキサシン投与中には *C. difficile* は検出されず、腸内細菌叢が回復後（投与終了後 1～4 週間）に検出された。また、*C. difficile* が検出された被験者に下痢・軟便は認められず、偽膜性大腸炎の徴候も認められなかった。

2. 咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎又は副鼻腔炎のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬に共通の注意事項である（平成 30 年 3 月 27 日付 薬生安発 0327 第 1 号）。

2. 用法及び用量

通常、成人に対してシタフロキサシンとして 1 回 50mg を 1 日 2 回又は 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分と思われる症例には、シタフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 腎機能が低下している患者では、本剤の血中濃度が上昇するため、投与量、投与間隔を調節すること（「薬物動態」の項参照）。

〔解説〕

1. 抗生物質・抗菌薬に共通の注意事項である。「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について」（平成 5 年 1 月付、薬安第 5 号）に準拠し設定した。
2. 腎機能が低下している患者では、本剤の血中濃度が上昇するため（「**Ⅶ.1.(3) 2)腎機能障害患者**」参照）、下記「腎機能障害患者におけるシタフロキサシンの用法・用量の目安」を参考にして投与量、投与間隔を調節すること。

腎機能障害患者におけるシタフロキサシンの用法・用量の目安

腎機能 (C_{cr} mL/min)	用法・用量の目安 (体重 60kg とした場合)	母集団薬物動態解析から推定したパラメータ	
		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
$50 \leq C_{cr}$	50mg 1 日 2 回	$C_{max} \leq 0.72$	$AUC_{0-24hr} \leq 12.92$
	100mg 1 日 1 回	$C_{max} \leq 1.01$	$AUC_{0-24hr} \leq 12.92$
$30 \leq C_{cr} < 50$	50mg 1 日 1 回	$0.51 < C_{max} \leq 0.67$	$6.46 < AUC_{0-24hr} \leq 10.78$
$10 \leq C_{cr} < 30$	1 回 50mg を 48 時間以上の間隔毎	$0.50 < C_{max} \leq 0.91$	$5.39 < AUC_{0-48hr} \times 1/2 \leq 16.13$

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

試験の区分 (括弧内は試験番号)	対 象	有効性	安全性	薬物 動態	概 要
第Ⅰ相試験 (1、2、5、23)	健康成人男性	—	◎	◎	健康成人における安全性、食事の影響の検討 [単回投与 (3～200mg)、反復投与 (100mg 1日3回、50mg 1日2回、100mg 1日2回、7日間投与および100mg 1日2回、14日間投与)]
第Ⅲ相試験 (44)	市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎患者	◎	◎	◎	有効性、安全性、及びPK/PDパラメータの検討。[オープン試験、50又は100mg、1日2回、7日間投与]
第Ⅲ相試験* (追加、J301)	肺炎球菌を原因菌とする呼吸器感染症 (市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染) 患者	◎	◎	◎	有効性、安全性、及びPK/PDパラメータの検討。[オープン試験、100mg、1日1回又は50mg、1日2回、7日間投与]
第Ⅲ相試験 (43)	複雑性尿路感染症患者	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 [無作為化、二重盲検、群間比較、50mg、100mg 1日2回投与の比較、7日間投与]
第Ⅲ相試験 (30)	肺炎・慢性肺疾患の感染症増悪 (肺炎、慢性気道感染症の感染性増悪、慢性呼吸器疾患の二次感染) 患者	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 (非劣性の検証) [他剤LVFXとの比較、無作為化、二重盲検；本剤50mg 1日2回、対照薬LVFX 100mg 1日3回、いずれも7日間投与]
第Ⅲ相試験 (42)	軽症～中等症の市中肺炎患者 (非定型肺炎 (マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、レジオネラ肺炎) を含む)	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 (非劣性の検証) [他剤TFLXとの比較、無作為化、二重盲検；本剤50mg 1日2回、対照薬TFLX 150mg 1日3回、いずれも7日間投与]
第Ⅲ相試験 (31)	複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎) 患者	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 (非劣性の検証) [他剤LVFXとの比較、無作為化、二重盲検；本剤50mg 1日2回、対照薬LVFX 100mg 1日3回、いずれも7日間投与]
第Ⅲ相試験 (33)	市販ニューキノロン剤無効の細菌性肺炎患者	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 [オープン試験、100mg 1日1又は2回、3～7日間投与]
第Ⅲ相試験 (34)	有熱性複雑性腎盂腎炎患者	◎	◎	—	有効性、安全性、医療コストの検討 [オープン試験、100mg 1日2回、7日間投与]
第Ⅲ相試験 (45)	耳鼻咽喉科領域感染症 (中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、咽・喉頭炎) 患者	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 [オープン試験、50又は100mg 1日2回、7日間投与]
第Ⅲ相試験 (46)	歯科・口腔外科領域感染症 (歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎) 患者	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 [オープン試験、50mg (他剤無効例は100mg) 1日2回、7日間投与]
第Ⅲ相試験 (48)	非淋菌性性感染症 (非淋菌性尿道炎、非淋菌性子宮頸管炎 (クラミジア性)) 患者	◎	◎	—	有効性、安全性の検討 [オープン試験、50mg 1日2回、6又は7日間投与]
第Ⅲ相試験 (49)	淋菌性尿道炎患者	○	◎	—	有効性、安全性の瀬踏みの検討 [オープン試験、200mg 単回投与]

対象はすべて日本人

◎：評価項目 ○：参考項目 —：非検討項目 *：用法・用量追加を目的として実施した臨床試験

(2)臨床効果

1) 疾患別有効率

呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻咽喉科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症及び性感染症患者を対象とした臨床試験において、本剤 50mg 1 日 2 回又は 100mg 1 日 1～2 回投与したときの疾患別の有効率は以下のとおりである。

疾患別有効率

疾患名		有効例数/ 評価対象例数	有効率 (%)	
全疾患		991/1,059	93.6	
呼吸器感染症 全体		493/528	93.4	
咽頭・喉頭炎		8/8	100	
扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)		11/12	91.7	
急性気管支炎		14/14	100	
肺炎	全体	350/373	93.8	
	細菌性肺炎	323/344	93.9	
	非定型肺炎 (細菌との 混合感染を 含む)	全体	27/29	93.1
		マイコプラズマ肺炎	20/22	90.9
		クラミジア肺炎	6/6	100
レジオネラ肺炎		1/1	—	
慢性呼吸器病変の二次感染		106/117	90.6	
尿路感染症 全体		302/318	95.0	
膀胱炎		239/252	94.8	
腎盂腎炎		63/66	95.5	
非淋菌性感染症 全体		70/75	93.3	
尿道炎	全体	31/35	88.6	
	非淋菌性クラミジア性	23/27	85.2	
	非淋菌性非クラミジア性	8/8	100	
子宮頸管炎		39/40	97.5	
耳鼻咽喉科領域感染症 全体		85/96	88.5	
中耳炎		43/49	87.8	
副鼻腔炎		42/47	89.4	
歯科・口腔外科領域感染症 全体		41/42	97.6	
歯周組織炎		17/17	100	
歯冠周囲炎		7/7	100	
顎炎		17/18	94.4	

2) 菌種別菌消失率

呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻咽喉科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症及び性感染症患者を対象とした臨床試験より収集した原因微生物の菌種別の菌消失率は下表のとおりである。

呼吸器感染症由来株の緑膿菌に対する菌消失率は18.2%であった。

なお、レジオネラ・ニューモフィラの分離・同定には至らなかったものの、PCR法で陽性を示した1例で検討し、臨床効果は「有効」であった。

菌種・菌属	消失菌株/ 菌消失率評価株数	菌消失率 (%)
ブドウ球菌属	108/113	95.6
レンサ球菌属 (肺炎球菌を除く)	61/61	100
肺炎球菌	157/164	95.7
ペニシリン耐性肺炎球菌 ^{a)}	13/14	92.9
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 ^{b)}	50/52	96.2
マクロライド耐性肺炎球菌 ^{c)}	110/116	94.8
多剤耐性肺炎球菌 ^{d)}	81/85	95.3
腸球菌属	111/112	99.1
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	35/35	100
大腸菌	123/133	92.5
シトロバクター属	12/12	100
クレブシエラ属	54/58	93.1
エンテロバクター属	14/14	100
セラチア属	7/9	77.8
プロテウス属	7/8	87.5
モルガネラ・モルガニー	4/4	—
インフルエンザ菌	108/108	100
BLNAR ^{e)}	31/31	100
緑膿菌	33/47	70.2
呼吸器感染症由来緑膿菌	2/11	18.2
尿路感染症由来緑膿菌	30/33	90.9
ペプトストレプトコッカス属	21/21	100
プレボテラ属	33/33	100
ポルフィロモナス属	3/3	—
フソバクテリウム属	2/2	—
トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)	63/65	96.9
肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)	1/1	—
肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)	13/13	100

a) ペニシリン G; MIC \geq 2 μ g/mL [経口ペニシリン V の基準 (CLSI 法) を使用]

b) ペニシリン G; 0.12 μ g/mL \leq MIC \leq 1 μ g/mL [経口ペニシリン V の基準 (CLSI 法) を使用]

c) クラリスロマイシン; MIC \geq 1 μ g/mL 又はエリスロマイシン; MIC \geq 1 μ g/mL

d) キノロン耐性 (レボフロキサシン; MIC \geq 8 μ g/mL 又はモキシフロキサシン; MIC \geq 4 μ g/mL)、ペニシリン耐性 (ペニシリン G; MIC \geq 2 μ g/mL [経口ペニシリン V の基準 (CLSI 法) を使用])、セフェム耐性 (セフロキシム; MIC \geq 2 μ g/mL)、マクロライド耐性 (クラリスロマイシン; MIC \geq 1 μ g/mL 又はエリスロマイシン; MIC \geq 1 μ g/mL)、テリスロマイシン耐性 (テリスロマイシン; MIC \geq 4 μ g/mL)、テトラサイクリン耐性 (テトラサイクリン; MIC \geq 8 μ g/mL)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム耐性 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム; MIC \geq 76/4 μ g/mL) のうち 2 系統以上の耐性株

e) 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

以下、これらの臨床試験全体での成績について示す。

3) 他剤無効症例に対する臨床効果

他の抗菌薬が無効であった合計 111 例に対しては本剤 50mg 1 日 2 回投与、100mg 1 日 1 回投与、100mg 1 日 2 回投与でそれぞれ 96.8% (60/62 例)、88.9% (16/18 例)、93.5% (29/31 例) の有効率であった。他のニューキノロン系薬剤無効例に対しては、本剤 50mg 1 日 2 回投与、100mg 1 日 2 回投与でそれぞれ 75.0% (6/8 例)、83.3% (10/12 例) の有効率であった。

他剤無効例に対する投与量別臨床効果 (有効率)

直前の抗菌化学療法薬剤		50mg×2	100mg×1	100mg×2	合 計
		有効率 (%)	有効率 (%)	有効率 (%)	有効率 (%)
単 剤 使 用	全体	58/60 (96.7)	16/17 (94.1)	26/28 (92.9)	100/105 (95.2)
	ニューキノロン系薬剤	6/8 (75.0)	0/0 (-)	10/12 (83.3)	16/20 (80.0)
	セフェム系薬剤	21/21 (100)	7/8 (87.5)	12/12 (100)	40/41 (97.6)
	ペニシリン系薬剤	0/0 (-)	0/0 (-)	1/1 (-)	1/1 (-)
	マクロライド系薬剤	25/25 (100)	7/7 (100)	3/3 (-)	35/35 (100)
	ホスホマイシン系薬剤	2/2 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	2/2 (-)
	オキサセフェム系薬剤	1/1 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	1/1 (-)
	テトラサイクリン系薬剤	0/0 (-)	1/1 (-)	0/0 (-)	1/1 (-)
	リンコマイシン系薬剤	0/0 (-)	1/1 (-)	0/0 (-)	1/1 (-)
	その他 (ST合剤、経口尿路消毒薬)	3/3 (-)	0/0 (-)	0/0 (-)	3/3 (-)
2剤以上使用		2/2 (-)	0/1 (-)	3/3 (-)	5/6 (83.3)
合 計		60/62 (96.8)	16/18 (88.9)	29/31 (93.5)	105/111 (94.6)

4) 疾患（診療科領域）別臨床効果（有効率）、細菌学的効果（菌消失率）

・呼吸器感染症^{2,4,5,6,7)}

①疾患別投与量別臨床効果（有効率）

呼吸器感染症に対する投与量別有効率は次のとおりである。

疾患名	50mg×2	100mg×1	100mg×2	合計
急性上気道感染症群	31/32 (96.9)	—	2/2	33/34 (97.1)
扁桃炎	11/12 (91.7)	—	—	11/12 (91.7)
咽喉頭炎	8/8 (100)	—	—	8/8 (100)
急性気管支炎	12/12 (100)	—	2/2	14/14 (100)
慢性呼吸器病変の二次感染	91/101 (90.1)	4/4	11/12 (91.7)	106/117 (90.6)
慢性気管支炎	19/21 (90.5)	1/1	—	20/22 (90.9)
気管支拡張症	19/23 (82.6)	1/1	2/3	22/27 (81.5)
気管支喘息	11/11 (100)	—	1/1	12/12 (100)
肺気腫	21/24 (87.5)	—	4/4	25/28 (89.3)
陳旧性肺結核	10/10 (100)	—	4/4	14/14 (100)
肺線維症	3/4	—	—	3/4
塵肺	2/2	—	—	2/2
COPD	2/2	2/2	—	4/4
気管支拡張症+陳旧性肺結核	1/1	—	—	1/1
気管支喘息+陳旧性肺結核	1/1	—	—	1/1
肺気腫+COPD	1/1	—	—	1/1
気管支喘息+COPD	1/1	—	—	1/1
肺炎	247/262 (94.3)	80/86 (93.0)	23/25 (92.0)	350/373 (93.8)
細菌性肺炎	225/238 (94.5)	80/86 (93.0)	18/20 (90.0)	323/344 (93.9)
非定型肺炎	22/24 (91.7)	—	5/5 (100)	27/29 (93.1)
マイコプラズマ肺炎	13/15 (86.7)	—	4/4	17/19 (89.5)
クラミジア肺炎	4/4	—	—	4/4
レジオネラ肺炎	1/1	—	—	1/1
細菌+マイコプラズマ肺炎	2/2	—	1/1	3/3
細菌+クラミジア肺炎	2/2	—	—	2/2
その他	2/2	2/2	—	4/4
合計	371/397 (93.5)	86/92 (93.5)	36/39 (92.3)	493/528 (93.4)

②菌種別投与量別消失率

原因菌	50mg×2	100mg×1	100mg×2	合計
グラム陽性菌	96/100 (96.0)	55/56 (98.2)	8/9 (88.9)	159/165 (96.4)
<i>S. aureus</i>	22/23 (95.7)	— —	2/2 —	24/25 (96.0)
<i>S. pneumoniae</i>	70/73 (95.9)	55/56 (98.2)	6/7 (85.7)	131/136 (96.3)
<i>S. mitis</i>	1/1 —	— —	— —	1/1 —
<i>S. pyogenes</i>	3/3 —	— —	— —	3/3 —
グラム陰性菌	109/120 (90.8)	29/29 (100)	5/8 (62.5)	143/157 (91.1)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	20/20 (100)	7/7 (100)	1/1 —	28/28 (100)
<i>E. coli</i>	1/1 —	— —	— —	1/1 —
<i>Citrobacter</i> sp.	1/1 —	— —	— —	1/1 —
<i>K. pneumoniae</i>	7/10 (70.0)	2/2 —	1/2 —	10/14 (71.4)
<i>Klebsiella</i> sp.	1/1 —	— —	— —	1/1 —
<i>E. aerogenes</i>	2/2 —	— —	— —	2/2 —
<i>H. influenzae</i>	68/68 (100)	20/20 (100)	3/3 —	91/91 (100)
<i>Haemophilus</i> sp.	5/6 (83.3)	— —	— —	5/6 (83.3)
<i>P. aeruginosa</i>	2/9 (22.2)	— —	0/2 —	2/11 (18.2)
<i>S. maltophilia</i>	1/1 —	— —	— —	1/1 —
other GNB	1/1 —	— —	— —	1/1 —
嫌気性菌	1/1 —	— —	— —	1/1 —
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1/1 —	— —	— —	1/1 —
その他	11/11 (100)	— —	3/3 —	14/14 (100)
<i>C. pneumoniae</i>	1/1 —	— —	— —	1/1 —
<i>M. pneumoniae</i>	10/10 (100)	— —	3/3 —	13/13 (100)
合計	217/232 (93.5)	84/85 (98.8)	16/20 (80.0)	317/337 (94.1)

・尿路感染症^{3,8,9)}

①疾患別臨床効果（有効率）

尿路感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患別臨床効果（有効率）

疾患名	有効率（%）〔有効症例／総症例〕
膀胱炎	94.8〔239/252〕
複雑性膀胱炎	94.8〔239/252〕
腎盂腎炎	95.5〔63/66〕
複雑性腎盂腎炎	95.5〔63/66〕
有熱性複雑性腎盂腎炎	100〔20/20〕
計	95.0〔302/318〕

また、複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験において有用性が確認されている。

②菌種別消失率

	原因菌	消失率 (%)
グラム陽性菌	全体	206/208 (99.0)
	<i>S. aureus</i>	11/12 (91.7)
	<i>S. epidermidis</i>	19/19 (100)
	CNS	20/20 (100)
	<i>Staphylococcus</i> spp.	18/18 (100)
	<i>S. agalactiae</i>	12/12 (100)
	<i>Streptococcus</i> spp.	12/12 (100)
	<i>E. faecalis</i>	100/101 (99.0)
	<i>E. faecium</i>	3/3 (-)
	<i>E. avium</i>	3/3 (-)
	<i>Enterococcus</i> spp.	5/5 (100)
	other GPB	3/3 (-)
グラム陰性菌	全体	249/267 (93.3)
	<i>E. coli</i>	122/132 (92.4)
	<i>C. freundii</i>	8/8 (100)
	<i>Citrobacter</i> spp.	3/3 (-)
	<i>K. pneumoniae</i>	32/32 (100)
	<i>K. oxytoca</i>	10/10 (100)
	<i>Klebsiella</i> spp.	1/1 (-)
	<i>E. cloacae</i>	5/5 (100)
	<i>E. aerogenes</i>	7/7 (100)
	<i>S. marcescens</i>	6/8 (75.0)
	<i>Serratia</i> spp.	1/1 (-)
	<i>P. mirabilis</i>	5/6 (83.3)
	<i>Proteus</i> spp.	2/2 (-)
	<i>M. morganii</i>	4/4 (-)
	<i>Providencia</i> spp.	1/1 (-)
	<i>Haemophilus</i> spp.	1/1 (-)
	<i>P. aeruginosa</i>	30/33 (90.9)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	4/4 (-)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	1/1 (-)
	<i>Alcaligenes</i> spp.	1/2 (-)
other GNB	5/6 (83.3)	
合 計		455/475 (95.8)

・非淋菌性感染症（非淋菌性尿道炎、非淋菌性（クラミジア性）子宮頸管炎）^{10,11)}

性感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患別臨床効果（有効率）

疾患名	有効率（%）〔有効症例/総症例〕
非淋菌性尿道炎	88.6〔31/35〕
非淋菌性クラミジア性	85.2〔23/27〕
非淋菌性非クラミジア性	100〔8/8〕
非淋菌性（クラミジア性）子宮頸管炎	97.5〔39/40〕
計	93.3〔70/75〕

非淋菌性性感染症の主要原因菌であるトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス、*C. trachomatis*）の消失率は96.9%（63/65株）であった。

・耳鼻咽喉科領域感染症⁶⁾

①疾患別臨床効果（有効率）

耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患別臨床効果（有効率）

疾患名	有効率（%）〔有効症例/総症例〕
中耳炎	87.8〔43/49〕
急性中耳炎	87.1〔27/31〕
慢性中耳炎の急性増悪	88.9〔16/18〕
副鼻腔炎	89.4〔42/47〕
急性副鼻腔炎	90.5〔38/42〕
慢性副鼻腔炎の急性増悪	80.0〔4/5〕
計	88.5〔85/96〕

②菌種別消失率

原因菌		中耳炎	副鼻腔炎
グラム陽性菌	全体	22/25（88.0）	19/21（90.5）
	<i>S. aureus</i>	8/11（72.7）	7/7（100）
	<i>S. pneumoniae</i>	14/14（100）	12/14（85.7）
グラム陰性菌	全体	12/14（85.7）	13/13（100）
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	4/4（—）	3/3（—）
	<i>H. influenzae</i>	7/7（100）	10/10（100）
	<i>P. aeruginosa</i>	1/3（—）	—
嫌気性菌	全体	—	4/4（—）
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	—	2/2（—）
	<i>Prevotella</i> spp.	—	1/1（—）
	<i>Porphyromonas</i> spp.	—	1/1（—）
合計		34/39（87.2）	36/38（94.7）

（ ）内の数値は%

・ 歯科・口腔外科領域感染症¹²⁾

①疾患別臨床効果（有効率）

レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属等による歯科・口腔外科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患別臨床効果（有効率）

疾患名	有効率 (%) [有効症例/総症例]
歯周組織炎	100 [17/17]
歯冠周囲炎	100 [7/7]
顎炎	94.4 [17/18]
計	97.6 [41/42]

②菌種別消失率

原因菌	消失率 (%)
グラム陽性菌	37/37 (100)
<i>S. epidermidis</i>	1/1 (-)
<i>Streptococcus</i> spp.	33/33 (100)
<i>G. morbillorum</i>	3/3 (100)
グラム陰性菌	1/1 (-)
other GNB	1/1 (-)
嫌気性菌	56/56 (100)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	18/18 (100)
<i>P. intermedia</i>	15/15 (100)
<i>Prevotella</i> spp.	17/17 (100)
<i>Porphyromonas</i> spp.	2/2 (-)
<i>Fusobacterium</i> spp.	2/2 (-)
<i>Actinomyces</i> spp.	1/1 (-)
other anaerobes	1/1 (-)
合計	94/94 (100)

(3)臨床薬理試験

第 I 相単回・反復投与試験（試験番号 1, 2, 5, 23）

単回投与では、本剤 3、10、25、50、100、200mg を健康成人男子に空腹時経口投与し、また 100mg 単回投与にて食事の影響を調べ、さらに、100mg 1 日 3 回食後 7 日間反復投与を行った。その結果、100mg 1 日 3 回 7 日間反復投与にて 6 例中 6 例 10 件に副作用（下痢 6 例、腹部不快感 2 例、ALT (GPT) 増加 1 例）が認められた。心電図等に問題となる所見は認められなかった。

50mg 1 日 2 回食後 7 日間（7 日目は朝のみ計 13 回）投与を行い、副作用は 6 例中 1 例に ALT 増加が認められた。無投与群では認められなかった。

100mg 1 日 2 回食後 7 日間（7 日目は朝のみ計 13 回）投与を行い、副作用は 6 例中 4 例 10 件（頭痛、下腹部痛、下痢が各 2 例、熱感、ALT (GPT) 増加、Ccr 減少、尿沈査が各 1 例）認められた。心電図等に問題となる所見は認められなかった。

さらに本剤 100mg 1 日 2 回食後 14 日間（14 日目は朝のみ投与で計 27 回）投与（実薬 15、プラセボ 5 例）を行った。副作用は 4 例 7 件（頭痛 2 例、腹痛、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、グアナーゼ増加、潜血陽性各 1 例）に認められた。

注：本剤の承認用法・用量は「通常、成人に対してシタフロキサシンとして 1 回 50mg を 1 日 2 回又は 1 回 100mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分と思われる症例には、シタフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与することができる。」である。

(4)探索的試験

該当資料なし

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

呼吸器感染症

a) 呼吸器感染症を対象とした PK-PD 試験 (試験番号 44) ⁵⁾

市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎患者を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討、PK/PD パラメータと有効性との関係の検討を目的としたオープン試験である。

用法・用量は、本剤 50mg 又は 100mg 1 日 2 回、7 日間経口投与である。

有効性について、主要評価項目である「投与終了・中止時の有効率*」は、全体、50mg 1 日 2 回投与群、100mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 92.5% (123/133 例)、92.3% (96/104 例)、93.1% (27/29 例) であった。疾患別の有効率は、50mg 1 日 2 回投与群では市中肺炎で 89.6% (43/48 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 93.2% (41/44 例)、急性気管支炎で 100% (12/12 例) であった。100mg 1 日 2 回投与群での疾患別有効率は市中肺炎で 93.3% (14/15 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 91.7% (11/12 例) であり、急性気管支炎 2 例はいずれも有効であった。

投与終了・中止時の原因菌別消失率は、全体では 91.7% (88/96 株)、50mg 1 日 2 回投与群では 93.5% (72/77 株)、100mg 1 日 2 回投与群では 84.2% (16/19 株) であった。

本試験で実施した PK/PD 解析結果から、 AUC_{0-24hr}/MIC 又は C_{max}/MIC の上昇に伴い原因菌の消失率が上昇することが確認された。肺炎球菌 22 株を含む呼吸器感染症の主要原因菌の消失率は、 AUC_{0-24hr}/MIC が 100 を超えた場合に 96.3% (78/81)、 C_{max}/MIC が 5 を超えた場合に 96.3% (79/82) であった。

発現率 (例数) が 5% 以上であった副作用は 50mg 1 日 2 回投与群で、下痢 10.4% (12/115 例)、AST (GOT) 増加、好酸球数増加が各 8.7% (10/115 例)、100mg 1 日 2 回投与群で下痢 24.2% (8/33 例)、ALT (GPT) 増加 9.1% (3/33 例)、胃不快感、AST (GOT) 増加が各 6.1% (2/33 例) であった。

本試験中に死亡例は認められず、重篤な有害事象は 2 例 2 件に認められ、いずれも 50mg 1 日 2 回投与の患者であった (抗リン脂質抗体症候群 1 例、鼻咽頭炎 1 例)。いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象以外の有害事象で、治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、50mg 1 日 2 回投与群で 4 例 4 件 (頭痛、クレアチンホスホキナーゼ増加、好中球数減少、白血球数減少)、100mg 1 日 2 回投与群で 1 例 1 件 (閉経期症状) であった。

* : 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案) (日本化学療法学会雑誌 1997;45(9):762-778)」を参考とした基準で判定し、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で評価され、有効率は、「有効」と判定された患者の割合とされた

5) 斎藤 厚ほか : 日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):63-80

b) 呼吸器感染症患者を対象とした 100mg 1 日 1 回と、50mg 1 日 2 回投与の用法比較試験 (追加試験、試験番号 J301) ⁷⁾

呼吸器感染症患者 231 例 (市中肺炎 174 例、慢性呼吸器病変の二次感染 53 例、その他 4 例) を対象として本剤 100mg 1 日 1 回 (以下、100mg×1 群)、又は 50mg 1 日 2 回 (以下、50mg×2 群)、各 7 日間投与を行った (オープン試験)。主要評価項目は、有害事象及び副作用発現率、投与終了/中止時の肺炎球菌の消失率、多剤耐性肺炎球菌の消失率、PK-PD パラメータで、副次評価項目は

投与終了/中止時の臨床効果（有効率*）、投与終了/中止時の細菌学的効果、PK-PD パラメータと有効性の相関である。

その結果、副作用発現率は、100mg×1群 33.7% (33/98)、50mg×2群 40.4% (67/166)であった。主な副作用は、下痢、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、及び好酸球数増加であった。また、投与終了/中止時における肺炎球菌の消失率は、100mg×1群 98.2% (55/56)、50mg×2群 92.7% (38/41)であった。さらに、多剤耐性肺炎球菌の菌消失率は2系統～5系統の薬剤耐性肺炎球菌全体で、100mg×1群 97.7% (42/43)、50mg×2群 94.6% (35/37)であった。PK-PD パラメータは、Time inside MSW (中央値 [最小値, 最大値]) が、100mg×1群 6.30% (0.0, 30.0)、50mg×2群 0.00% (0.0, 80.8) であり、100mg×1群で長かった。Time above MPC (中央値 [最小値, 最大値]) は、それぞれ 93.80% (0.0, 100)、100% (0.0, 100) であり、100mg×1群で短かった。また、 C_{max} が MPC を超える被験者の割合は 100mg×1群で 98.1%、50mg×2群で 97.5% であり、100mg×1群と 50mg×2群に差は認められなかった。

投与終了/中止時の臨床効果の有効率は、100mg×1群で 93.5% (86/92)、50mg×2群で 93.5% (130/139)であった。投与終了/中止時の細菌学的効果の陰性化率は、100mg×1群 97.3% (71/73)、50mg×2群 90.5% (86/95)であった。PK-PD パラメータ (AUC_{0-24hr}/MIC 又は C_{max}/MIC) と肺炎球菌消失率の関係を検討したところ、血清 STFX 濃度を非結合型濃度に換算した $fAUC_{0-24hr}/MIC$ が 30 を超えた場合に 98.9% (89/90)、 fC_{peak}/MIC が 2 を超えた場合に 98.9% (89/90) であり、高い菌消失率が得られることが確認された。

*：「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案) (日本化学療法学会雑誌 1997;45(9):762-778)」を参考とした基準で判定し、「有効」「無効」「判定不能」の3段階で評価され、有効率は、「有効」と判定された患者の割合とされた

7) Kohno S, et al. : J Infect Chemother 2013;19(3):486-494

尿路感染症

a) 複雑性尿路感染症患者を対象とした二重盲検用量比較試験 (試験番号 43) ⁸⁾

複雑性尿路感染症 (カテーテル留置患者を除く腎盂腎炎及び膀胱炎) 患者を対象に、本剤 50mg 1日2回及び100mg 1日2回経口投与時の有効性及び安全性の比較を目的とした無作為化二重盲検用量比較試験である。用法・用量は本剤 50mg 1日2回又は100mg 1日2回、7日間経口投与である。有効性について、主要評価項目である「早期薬効判定時の有効率[#]」は、50mg 群で 91.0% (91/100例)、100mg 群で 96.9% (93/96例) であり、群間差は-5.6% (95%信頼区間: -12.5, 0.7) であった。

安全性について、副作用は 50mg 群で 24.6% (32/130例、47件)、100mg 群で 24.6% (31/126例、43件) に認められた。発現率が5%以上の副作用は下痢であり、50mg 群 6.9% (9/130例)、100mg 群 10.3% (13/126例) であった。本試験中に死亡例は認められず、重篤な有害事象は、50mg 群で1例1件 (脳梗塞)、100mg 群で2例4件 (下痢、血圧低下、腎不全を来した1例と気道感染1例) に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤の投与中止を必要とした有害事象は、50mg 群 6例9件 (薬疹、口唇炎、悪心、頭痛、感覚鈍麻、霧視、脳梗塞、肺炎、発疹が各1件)、100mg 群で9例16件 (下痢及び浮動性めまい各3件、胃不快感2件、上腹部痛、筋力低下、気道感染、異常感、悪心、嘔吐、神経症及び胃炎が各1件) であった。

[#]：「UTI 薬効評価基準 (第4版暫定案)」の基準で判定

8) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):92-102

2) 比較試験

①呼吸器感染症

a) 肺炎・慢性肺疾患の感染症増悪患者を対象とした試験（二重盲検比較試験、試験番号 30）²⁾

肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪（慢性気道感染症の感染性増悪、慢性呼吸器疾患の二次感染）患者を対象に、レボフロキサシン（以下、LVFX）を対照として本剤（以下、STFX）の有効性及び安全性の比較を目的とした無作為化二重盲検比較試験である。

用法・用量は、STFX 50mg 1日2回又はLVFX 100mg 1日3回、7日間経口投与である。

有効性について、主要評価項目である「投与終了・中止時の有効率*」は、STFX 群で 92.5%（99/107 例）、LVFX 群で 92.1%（93/101 例）であり、有効率の差の両側 90%信頼区間の下限値は-5.6%であった。両側 90%信頼区間の下限値が-10%以上であることから、LVFX 群に対する STFX 群の臨床効果の非劣性が検証された。

安全性について、因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、STFX 群及び LVFX 群で 29.8%（34/114 例、48 件）及び 25.9%（30/116 例、56 件）に認められた。

本試験中に死亡例は認められず、重篤な有害事象は 3 例（STFX 群 1 例、LVFX 群 2 例）に認められた。STFX 群での重篤な有害事象は、「肺炎（肺炎の増悪）」であり、STFX との因果関係は否定された。

*：「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）（日本化学療法学会雑誌 1997;45(9):762-778）」を参考とした基準で判定し、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で評価され、有効率は、「有効」と判定された患者の割合とされた

2) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):36-48

b) 市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 42）⁴⁾

軽症・中等症の市中肺炎患者を対象に、トスフロキサシン（以下、TFLX）を対照として本剤（以下、STFX）の有効性及び安全性の比較を目的とした無作為化二重盲検比較試験である。

用法・用量は、STFX 50mg 1日2回又はTFLX 150mg 1日3回、7日間経口投与である。

有効性について、主要評価項目である「投与終了・中止時の有効率」は、STFX 群で 93.3%（111/119 例）、TFLX 群で 89.6%（95/106 例）であり、群間差は 3.7%（95%信頼区間：-3.7%，11.0%）となり、TFLX 群に対する STFX 群の非劣性が検証された。

安全性について、副作用は、STFX 群で 61/126 例(48.4%) 121 件及び TFLX 群で 49/121 例(40.5%) 76 件に認められた。

本試験中に死亡例は認められず、重篤な有害事象は 2 例 3 件（STFX 群 1 例 1 件、TFLX 群 1 例 2 件）に認められた。STFX 群での重篤な有害事象は、「間質性肺疾患（肺炎の悪化）」であり、STFX との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は STFX 群 5 例 13 件（ALT 増加及び AST 増加が各 3 件、 γ -GTP 増加が 2 件、頭痛、蕁麻疹、悪寒、尿中ブドウ糖陽性及び ALP 増加各 1 件）、TFLX 群 5 例 9 件（発疹 2 件、食欲不振、浮動性めまい、感覚鈍麻、口腔内不快感、嘔吐、倦怠感及び ALT 増加各 1 件）であった。

4) 斎藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):49-62

②尿路感染症

a) 複雑性尿路感染症患者を対象とした二重盲検比較試験（試験番号 31）³⁾

複雑性尿路感染症（カテーテル留置患者を除く腎盂腎炎及び膀胱炎）患者を対象に、レボフロキサシン（以下、LVFX）を対照として本剤（以下、STFX）の有効性及び安全性の比較を目的とした無作為化二重盲検比較試験である。

用法・用量は、STFX 50mg 1日2回又はLVFX 100mg 1日3回、7日間経口投与である。

有効性について、主要評価項目である「投与終了・中止時の有効率[☆]」は、STFX 群で 96.1% (98/102 例)、LVFX 群で 82.7% (81/98 例) であり、有効率の差の両側 90%信頼区間の下限値は 6.4% であった。両側 90%信頼区間の下限値が-10%以上であることから、LVFX 群に対する STFX 群の臨床効果の非劣性が検証された。なお、有効率の差は 13.4% であり、STFX 群の有効率は LVFX 群と比較して統計学的に有意に高かった (χ^2 検定、 $P=0.002$)。

安全性について、副作用は、STFX 群で 24.6% (30/122 例、37 件)、LVFX 群で 11.6% (14/121 例、19 件) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、下痢 (STFX 群、LVFX 群でそれぞれ 8.2% (10/122 例)、1.7% (2/121 例)) であった。

本試験中に重篤な有害事象（死亡例を含む）は認められなかった。治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、STFX 群 3 例 3 件（口唇炎、下痢及び上腹部痛各 1 件）、LVFX 群で 4 例 5 件（下痢 3 件、悪心及び浮動性めまい 1 件）であった。

☆：「UTI 薬効評価基準（第 3 版）における総合臨床効果」の基準で判定

3) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):81-91

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①使用成績調査¹³⁾

本剤（錠 50mg 及び細粒 10%）については、2008 年 12 月から 2010 年 11 月までの 2 年間に使用成績調査を実施した。全国 287 の医療機関から 3,558 例の調査票を収集し、安全性評価対象症例 3,331 例、有効性評価対象症例 3,225 例について検討した。副作用発現率は 4.44% (148 例/3,331 例) であり、主な副作用は下痢（軟便含む）55 例、肝機能障害 39 例で、発現率はそれぞれ 1.65%、1.17% であった。重篤な副作用は 5 例（7 件）認められ、その内訳は、胃腸出血、肝機能異常、白血球数減少、薬疹、低血糖症、肺炎、重複感染が各 1 件であった。有効率は、全体で 92.9% (2,997 例/3,225 例)、呼吸器、尿路等の感染症領域別にみると 91.4%~97.8%を示した。また、適応菌種における菌消失率は 91.5% (808 株/883 株) で、グラム陽性菌 92.3% (310 株/336 株)、グラム陰性菌 90.7% (458 株/505 株)、偏性嫌気性菌 100.0% (28 株/28 株)、非定型菌 85.7% (12 株/14 株) であった。

以上、使用実態下で実施した本調査において本剤は安全性に大きな問題点を認めず、各感染症に対する有効率は 90%以上を示したことから、有用な抗菌薬であることが確認された。

13) 松本卓之ほか：Jpn J Antibiot 2011;64(5):319-337

②特定使用成績調査（特別調査）¹⁴⁾

2009年1月～12月に、全国の医療機関において採取された各種感染症患者検体から分離した18菌種1,620株を試験菌として、シタフロキサシン（以下、STFX又は本剤）及び対照薬（フルオロキノロン系抗菌薬3剤、セフェム系抗菌薬2剤、マクロライド系抗菌薬2剤及びケトライド系抗菌薬1剤）のMICをCLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）に準拠した微量液体希釈法により測定した。本剤の薬剤感受性について以下に記す。

a. グラム陽性菌

グラム陽性菌に対する本剤のMICの分布を下表に示す。MRSA、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus spp.*に対する本剤のMIC₉₀は、それぞれ16、8、8µg/mLと高かったが、それ以外の菌種については、MIC₉₀が1µg/mL以下であり、良好な抗菌活性を保持していた。特に、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*に対して、本剤は0.06µg/mL以下で全ての株の発育を阻止した。

臨床分離株に対するMIC分布（グラム陽性菌）

菌名	株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
MSSA ^{a)}	29	0.015 - 4	0.03	0.03	0.06
MRSA ^{a)}	21	0.03 - 32	1	8	16
MSSE ^{b)}	9	0.015 - 0.12	0.03	0.03	0.12
MRSE ^{b)}	21	0.015 - 0.5	0.12	0.25	0.25
MSCNS ^{c)}	7	0.03 - 0.25	0.03	0.25	0.25
MRCNS ^{c)}	13	0.03 - 4	0.06	0.5	1
<i>S. pyogenes</i>	40	0.015 - 0.06	0.03	0.06	0.06
<i>S. agalactiae</i>	40	0.03 - 1	0.06	0.5	0.5
<i>Streptococcus spp.</i>	20	0.03 - 0.5	0.03	0.06	0.06
PSSP ^{d)}	50	0.03 - 0.06	0.03	0.03	0.06
PISP ^{d)}	30	0.03 - 0.06	0.03	0.03	0.03
PRSP ^{d)}	20	0.03 - 0.06	0.03	0.03	0.03
<i>E. faecalis</i>	50	0.06 - 2	0.12	0.12	0.25
<i>E. faecium</i>	30	0.12 - 8	2	4	8
<i>Enterococcus spp.</i>	20	0.06 - 8	0.25	4	8

a) オキサシリンのMIC値が2µg/mL以下をsusceptible (MSSA)、4µg/mL以上をresistant (MRSA)とする。

b) オキサシリンのMIC値が0.25µg/mL以下をsusceptible (MSSE)、0.5µg/mL以上をresistant (MRSE)とする。

c) オキサシリンのMIC値が0.25µg/mL以下をsusceptible (MSCNS)、0.5µg/mL以上をresistant (MRCNS)とする。

d) ペニシリン G のMIC値が0.06µg/mL以下のものをsusceptible (PSSP)、0.12～1µg/mLのものをintermediate (PISP)、2µg/mL以上のものをresistant (PRSP)とする。

b. グラム陰性菌

グラム陰性菌に対する本剤の MIC の分布を下表に示す。 *Escherichia coli* に対する本剤の MIC₉₀ は 2µg/mL で、MIC 2µg/mL が 14 株、MIC 4µg/mL が 1 株認められたが、MIC が 8µg/mL 以上の株は認められず、他の腸内細菌科の菌種である *Citrobacter* spp.、*Klebsiella* spp.、*Enterobacter* spp.、*Serratia marcescens*、*Proteus* spp.、*Morganella morganii* に対する MIC₉₀ は 0.03~1µg/mL と良好な抗菌活性を保持していた。また、*Pseudomonas aeruginosa* の尿路由来株に対しては本剤の MIC₉₀ は 8µg/mL、MIC₅₀ は 0.5µg/mL、呼吸器由来株に対する本剤の MIC₉₀ は 2µg/mL、MIC₅₀ は 0.25µg/mL であった。

Haemophilus influenzae、*Moraxella catarrhalis* に対して本剤は、それぞれ 0.004µg/mL 以下、0.015µg/mL 以下で全ての株の発育を阻止した。

臨床分離株に対する MIC 分布 (グラム陰性菌)

菌名	株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	100	≤0.004 - 4	0.015	1	2
<i>C. freundii</i>	60	0.015 - 4	0.12	0.12	0.25
<i>C. koseri</i>	40	0.008 - 1	0.008	0.015	0.03
<i>K. pneumoniae</i>	60	0.008 - 4	0.015	0.03	0.25
<i>K. oxytoca</i>	40	0.008 - 0.5	0.015	0.015	0.03
<i>E. cloacae</i>	60	0.008 - 32	0.015	0.03	0.06
<i>E. aerogenes</i>	40	0.008 - 64	0.03	0.03	0.06
<i>S. marcescens</i>	100	0.03 - 4	0.25	0.5	1
<i>P. mirabilis</i>	70	0.015 - 4	0.03	0.5	1
<i>P. vulgaris</i>	30	0.015 - 0.25	0.03	0.06	0.12
<i>M. morganii</i>	100	0.008 - 4	0.015	0.12	0.5
<i>P. aeruginosa</i> (尿路由来)	50	0.03 - 16	0.5	2	8
<i>P. aeruginosa</i> (呼吸器由来)	50	0.03 - 8	0.25	2	2
BLNAS ^{a)}	50	≤0.004	≤0.004	≤0.004	≤0.004
BLNAR ^{a)}	50	≤0.004	≤0.004	≤0.004	≤0.004
<i>M. catarrhalis</i>	100	≤0.004 - 0.015	0.008	0.008	0.008

a) β-ラクタマーゼ産生性が陰性で、アンピシリンの MIC 値が 1µg/mL 以下のものを susceptible (BLNAS)、2µg/mL 以上のものを resistant (BLNAR) とする。

c. 偏性嫌気性菌

偏性嫌気性菌に対する本剤の MIC の分布を下表に示す。本剤の MIC₉₀ は 0.015~0.12 μ g/mL と良好な抗菌活性を保持していた。

臨床分離株に対する MIC 分布 (嫌気性菌)

菌名	株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>P. micros</i>	70	0.008 – 0.12	0.015	0.03	0.06
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	≤0.004 – 0.25	0.015	0.03	0.12
<i>P. intermedia</i>	50	0.008 – 0.06	0.015	0.015	0.015
<i>P. melaninogenica</i>	30	0.008 – 0.25	0.03	0.06	0.12
<i>Prevotella</i> spp.	20	0.008 – 0.5	0.03	0.03	0.03
<i>Porphyromonas</i> spp.	10	≤0.004 – 0.015	0.008	0.015	0.015
<i>Fusobacterium</i> spp.	10	0.008 – 0.03	0.015	0.015	0.015

以上、2009 年臨床分離株に対する本剤の抗菌活性は、2004~2005 年及び 2007 年に実施した臨床分離菌株の成績とほぼ同等の抗菌活性を維持しており、耐性化の傾向は認められなかった。

14) 天野綾子ほか : Jpn J Antibiot 2010;63(6):411-430

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ピリドンカルボン酸系化合物：レボフロキサシン水和物 (LVFX)、オフロキサシン (OFLX)、ノルフロキサシン (NFLX)、シプロフロキサシン塩酸塩 (CPFX)、トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX)、塩酸ロメフロキサシン (LFLX)、プルリフロキサシン (PUFX)、モキシフロキサシン塩酸塩 (MFLX)、メシル酸ガレノキサシン水和物 (GRNX) 等

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

本剤は、細菌の標的酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対して阻害活性を示し、殺菌的に作用する。本剤の両酵素に対する阻害活性は、対照とした他のニューキノロン系抗菌薬より強かった。さらに、本剤はキノロン耐性菌由来酵素に対しても高い阻害活性を示した¹⁵⁻¹⁹⁾。

①各種細菌の標的酵素に対する阻害活性 (in vitro 試験)

標的酵素である、DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対する本剤及び対照薬の阻害活性を測定し50%阻害濃度 (IC₅₀) を算出したところ、*S. aureus* FDA 209-P 株及び *S. pneumoniae* J24 株由来酵素に対する本剤の阻害活性は、対照薬より 2.9~79 倍高活性であった。本剤の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対する IC₅₀ 値は、ほぼ同程度の値を示しており、本剤は dual inhibitory activity を示すことが示唆された。

各種細菌の標的酵素に対する阻害活性 (in vitro 試験)

菌 株	薬 剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
			DNAジャイレース	トポイソメラーゼIV
<i>S. aureus</i> FDA 209-P	STFX	0.006	1.64	0.52
	OFLX	0.20	67.1	5.65
	LVFX	0.10	33.8	2.46
	CPFX	0.05	70.7	1.88
	TFLX	0.025	23.6	1.50
<i>S. pneumoniae</i> J24	STFX	0.025	1.65	2.00
	OFLX	1.56	109	27.8
	LVFX	0.78	57.8	16.8
	CPFX	0.78	130	8.45
	TFLX	0.10	21.5	8.44
<i>E. coli</i> KL-16	STFX	0.006	0.025	0.71
	OFLX	0.025	0.245	3.96
	LVFX	0.012	0.114	2.35
	CPFX	0.006	0.076	1.86
	TFLX	0.012	0.100	1.51
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	STFX	0.05	0.39	1.80
	OFLX	0.39	1.58	9.35
	LVFX	0.20	0.76	4.13
	CPFX	0.05	0.60	3.24
	TFLX	0.10	0.78	2.88

②変異型標的酵素に対する阻害活性^{17,18,19)}

既知のキノロン耐性変異を有する DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対する本剤及び対照薬の阻害活性を、*S. aureus* 由来の各種変異導入標的酵素を用いて検討した。本剤は1変異型酵素及び一部の二重変異型酵素に対して高い阻害活性を示し、その阻害活性は対照薬の野生型酵素に対する阻害活性とほぼ同等であった。

S. aureus 由来各種標的酵素に対する阻害活性

薬 剤	IC ₅₀ (μg/mL)							
	トポイソメラーゼIV				DNAジャイレース			
	WT ^{a)}	80 ^{b)}	84 ^{c)}	80及び84 ^{d)}	WT ^{a)}	84 ^{e)}	88 ^{f)}	84及び88 ^{g)}
STFX	0.45	4.2	13	170	1.5	6.4	23	>1600
OFLX	3.9	260	285	1250	67	1120	>1600	>1600
LVFX	2.3	180	130	1160	31	1210	>1600	>1600
CPFV	2.5	75	110	530	66	709	>800	>800
TFLX	1.8	90	170	>200	25	>200	>200	>200

a) 野生型酵素

b) GrlA80位のSerがPheに置換した酵素

c) GrlA84位のGluがLysに置換した酵素

d) GrlA80位及び84位の二重変異型酵素

e) GyrA84位のSerがLeuに置換した酵素

f) GyrA88位のGluがLysに置換した酵素

g) GyrA84位及び88位の二重変異型酵素

さらに *S. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* 由来の変異導入標的酵素及び *E. coli* の変異型標的酵素を用いて阻害活性を測定した。本剤はいずれの変異型酵素に対しても対照薬中最も低い濃度で阻害した。

S. pneumoniae 由来各種標的酵素に対する阻害活性

薬 剤	IC ₅₀ (μg/mL)		
	トポイソメラーゼIV		DNAジャイレース
	WT ^{a)}	79 ^{b)}	WT ^{a)}
STFX	1.88	16.9	1.16
LVFX	17.6	180	49.7
CPFV	10.7	68.9	135

a) 野生型酵素

b) ParCの79位のSerがPheに置換した酵素

E. coli 由来各種標的酵素に対する阻害活性

薬 剤	KL-16		MH-5 (GyrA83)	
	IC ₅₀ (μg/mL) ^{a)}	MIC (μg/mL)	IC ₅₀ (μg/mL) ^{b)}	MIC (μg/mL)
STFX	0.082	0.02	4.17	0.05
LVFX	0.40	0.1	22.0	0.31
CPFV	0.21	0.063	58.2	0.19
TFLX	0.58	0.05	31.8	0.19

a) *E. coli* KL-16 由来野生型 DNA ジャイレースに対する IC₅₀b) *E. coli* MH-5 由来変異型 DNA ジャイレース (GyrA83) に対する IC₅₀

P. aeruginosa 由来各種標的酵素に対する阻害活性

薬 剤	IC ₅₀ (μg/mL)			
	DNAジャイレース		トポイソメラーゼIV	
	WT ^{a)}	83 ^{b)}	WT ^{a)}	87 ^{c)}
STFX	0.42	1.85	2.12	8.62
LVFX	0.88	10.4	4.96	49.2
CPFEX	0.55	8.29	4.06	33.0

a) 野生型酵素

b) GyrA の 83 位の Tyr が Ile に置換した酵素

c) ParC の 87 位の Ser が Leu に置換した酵素

③ヒトトポイソメラーゼ II α に対する阻害活性 ²⁰⁾

ヒト胎盤由来類似酵素であるヒトトポイソメラーゼ II α に対する本剤及び対照薬の阻害活性を測定し、細菌由来酵素である *E. coli* DNA ジャイレース及び *S. aureus* トポイソメラーゼ IV 阻害活性と比較した。本剤は、細菌由来酵素に対して高い選択性を示した。

ヒト胎盤由来トポイソメラーゼ II α 及び細菌由来酵素に対する阻害活性の比較

薬 剤	IC ₅₀ (mean ± SD, μg/mL)			選択毒性値	
	DNAジャイレース (Gyr) ^{a)}	トポイソメラーゼIV (TopoIV) ^{b)}	トポイソメラーゼ II α (Topo II) ^{c)}	Topo II/Gyr	Topo II/TopoIV
STFX	0.13 ± 0.01	0.39 ± 0.15	2369 ± 101	18221	6022
LVFX	0.39 ± 0.00	2.36 ± 0.41	1854 ± 35	4754	786
OFLX	0.71 ± 0.07	4.17 ± 1.25	2221 ± 48	3129	532
CPFEX	0.32 ± 0.02	2.83 ± 1.14	325 ± 44	1016	115

a) *E. coli* KL-16 由来 DNA ジャイレースb) *S. aureus* FDA 209-P 由来トポイソメラーゼIV

c) ヒト胎盤由来トポイソメラーゼ II α

(2)薬効を裏付ける試験成績

シタフロキサシンは好気性又は嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、非定型菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、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、大腸菌、シトロバクター属、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、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ) などに対して強い抗菌力を示した ¹⁵⁾。特に肺炎球菌 (ペニシリン耐性、マクロライド耐性及び多剤耐性肺炎球菌を含む) ^{6,8,15)}及び腸球菌属、緑膿菌及び大腸菌 (キノロン耐性大腸菌を含む) ^{8,15)}に対して、他のニューキノロン系抗菌薬に比べ強い抗菌活性を示した。

1) 標準株に対する抗菌力

本剤は好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。

①好気性及び通性嫌気性菌

菌 株		MIC (µg/mL)				
		STFX	OFLX	LVFX	CPFX	TFLX
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209-P	0.006	0.20	0.10	0.05	0.025
	<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	≤0.003	0.10	0.05	0.05	0.006
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 56500	0.05	0.78	0.39	0.39	0.10
	<i>Streptococcus pyogenes</i> G-36	0.025	1.56	0.78	0.78	0.10
	<i>Streptococcus mitis</i> IID 685	0.025	0.78	0.39	0.78	0.10
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.025	1.56	0.39	0.39	0.05
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433	0.10	3.13	1.56	1.56	0.39
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.006	0.10	0.05	0.05	0.025
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	≤0.003	0.025	0.012	≤0.003	≤0.003
	<i>Escherichia coli</i> KL-16	0.006	0.05	0.025	0.006	0.012
	<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.006	0.05	0.025	0.012	0.012
	<i>Salmonella enteritidis</i> IID 604	0.012	0.10	0.05	0.012	0.025
	<i>Hafnia alvei</i> IID 978	0.006	0.025	0.012	0.006	0.012
	<i>Citrobacter freundii</i> IID 976	0.006	0.05	0.025	0.012	0.006
	<i>Proteus vulgaris</i> 08601	0.006	0.025	0.012	0.012	0.025
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	0.025	0.10	0.05	0.025	0.10
	<i>Proteus inconstans</i> 08303	0.025	0.20	0.10	0.012	0.025
	<i>Providencia rettgeri</i> 08500	3.13	3.13	3.13	0.78	1.56
	<i>Morganella morganii</i> IID 602	0.012	0.10	0.05	0.012	0.05
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> TYPE 1	0.025	0.10	0.05	0.025	0.05
	<i>Klebsiella oxytoca</i> 07600	0.006	0.05	0.025	0.006	0.012
	<i>Enterobacter cloacae</i> 03400	≤0.003	0.05	0.025	0.006	0.006
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 8329	≤0.003	0.025	0.012	≤0.003	0.006
	<i>Serratia marcescens</i> 10100	0.025	0.20	0.10	0.05	0.05
	<i>Yersinia enterocolitica</i> TE 591	≤0.003	0.05	0.025	0.006	0.006
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	0.10	0.78	0.39	0.10	0.10
	<i>Pseudomonas putida</i> IID 5121	0.20	1.56	0.78	0.20	0.20
	<i>Burkholderia cepacia</i> IID 1340	1.56	>6.25	6.25	6.25	3.13
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> IID 1275	0.10	0.78	0.39	1.56	0.20
	<i>Flavobacterium meningosepticum</i> ATCC 13253	0.78	1.56	0.78	1.56	0.39
	<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	0.10	0.78	0.39	1.56	0.10
	<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC 19108	0.05	0.78	0.39	0.39	0.20
	<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> ATCC 27061	0.78	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、接種菌量：10⁵ CFU/mL）

②偏性嫌気性菌

菌 株		MIC (µg/mL)				
		STFX	OFLX	LVFX	CPFX	TFLX
グラム陽性菌	<i>Clostridium symbiosum</i> ATCC 14940	0.78	25	12.5	25	6.25
	<i>Clostridium oroticum</i> ATCC 13619	0.39	12.5	12.5	25	3.13
	<i>Clostridium indolis</i> ATCC 25771	0.39	50	25	100	6.25
	<i>Clostridium ramosum</i> VPI 679	0.78	25	12.5	12.5	1.56
	<i>Clostridium ramosum</i> JCM 1298	0.78	12.5	6.25	12.5	1.56
	<i>Clostridium difficile</i> ATCC 9689	0.20	12.5	6.25	12.5	1.56
	<i>Clostridium perfringens</i> JCM 1290	≦0.05	0.78	0.39	0.39	0.20
	<i>Clostridium septicum</i> JCM 8144	≦0.05	0.78	0.20	0.39	0.20
	<i>Eubacterium moniliforme</i> VPI 5518	0.10	1.56	0.78	0.39	0.20
	<i>Eubacterium aerofaciens</i> ATCC 25986	≦0.05	0.78	0.78	0.78	0.39
	<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	0.10	3.13	1.56	1.56	0.78
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> VPI 5045	0.78	50	25	50	3.13
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC 9321	0.20	12.5	6.25	1.56	0.39
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	≦0.05	1.56	0.78	1.56	0.20
	<i>Peptostreptococcus intermedius</i> VPI 3372	0.10	3.13	1.56	1.56	0.39
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132	0.78	>100	100	100	6.25
グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	≦0.05	1.56	0.78	3.13	0.39
	<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	0.10	12.5	6.25	6.25	0.78
	<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	0.20	6.25	3.13	6.25	1.56
	<i>Bacteroides vulgatus</i> JCM 5826	0.20	3.13	1.56	25	0.78
	<i>Bacteroides distasonis</i> JCM 5825	0.10	6.25	3.13	6.25	1.56
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> JCM 5827	0.39	12.5	6.25	25	1.56
	<i>Fusobacterium necrophorum</i> JCM 3718	≦0.05	6.25	3.13	1.56	0.20
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> JCM 8532	≦0.05	1.56	1.56	1.56	0.39
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> IPP 143	0.78	>100	50	100	12.5
	<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	0.78	25	25	50	6.25
	<i>Fusobacterium mortiferum</i> ATCC 9817	0.10	3.13	1.56	1.56	1.56
	<i>Prevotella bivia</i> JCM 6331	0.20	6.25	3.13	12.5	3.13
	<i>Prevotella corporis</i> JCM 8529	≦0.05	1.56	0.78	0.78	0.39
	<i>Prevotella melaninogenica</i> JCM 6325	≦0.05	1.56	0.78	0.78	0.39
	<i>Prevotella gingivalis</i> JCM 8525	≦0.05	0.78	0.39	0.78	0.20
	<i>Prevotella asaccharolytica</i> JCM 6326	≦0.05	1.56	0.78	1.56	0.39
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	≦0.05	0.78	0.39	0.20	0.39	

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、接種菌量：10⁵ CFU/mL）

2) 臨床分離株に対する抗菌力^{15,21)}

① グラム陽性菌

菌種 (株数)	薬剤	MICの範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
メチシリン感性 <i>S. aureus</i> (MSSA) (1126)	STFX	$\leq 0.06 \sim 16$	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	0.12	0.25
	CPFEX	$\leq 0.06 \sim >64$	0.25	1
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	≤ 0.06
メチシリン耐性 <i>S. aureus</i> (MRSA) (1169)	STFX	$\leq 0.06 \sim 32$	0.5	8
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	8	>64
	CPFEX	$\leq 0.06 \sim >64$	64	>64
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	8	>32
メチシリン感性CNS* (719)	STFX	$\leq 0.06 \sim 2$	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	0.12	1
	CPFEX	$\leq 0.06 \sim >64$	0.12	1
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	0.5
メチシリン耐性CNS* (1029)	STFX	$\leq 0.06 \sim 4$	0.12	0.25
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	2	8
	CPFEX	$\leq 0.06 \sim >64$	4	32
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	4	8
<i>S. pneumoniae</i> (1010)	STFX	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	$\leq 0.06 \sim 16$	0.5	1
	CPFEX	$\leq 0.06 \sim 16$	0.5	1
	TFLX	$\leq 0.06 \sim 4$	≤ 0.06	0.12
<i>S. pyogenes</i> (676)	STFX	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	$\leq 0.06 \sim 16$	0.5	1
	CPFEX	$\leq 0.06 \sim 16$	0.25	2
	TFLX	$\leq 0.06 \sim 8$	≤ 0.06	0.5
<i>S. agalactiae</i> ^{a)} (25)	STFX	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.5
	LVFX	0.5 \sim 32	1	32
	CPFEX	0.5 \sim 32	1	32
	TFLX	0.12 \sim 8	0.5	8
	PUFX	0.25 \sim 16	0.5	16
<i>E. faecalis</i> (987)	STFX	$\leq 0.06 \sim 8$	0.12	2
	LVFX	0.25 \sim >64	1	32
	CPFEX	0.12 \sim 64	1	32
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	0.25	16
<i>E. faecium</i> (663)	STFX	$\leq 0.06 \sim 32$	1	4
	LVFX	0.25 \sim >64	32	64
	CPFEX	0.12 \sim >64	32	>64
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	8	16

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、接種菌量： 10^5 CFU/mL）

* コアグラウゼ陰性 *Staphylococcus*

a) NCCLS 標準法及び CLSI 標準法（微量液体希釈法、 5×10^4 CFU/well）

②グラム陰性菌

菌種 (株数)	薬剤	MICの範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (762)	STFX	$\leq 0.015 \sim 0.12$	≤ 0.015	≤ 0.015
	LVFX	$\leq 0.015 \sim 2$	0.03	0.06
	CPFx	$\leq 0.015 \sim 2$	0.03	0.03
	TFLX	$\leq 0.015 \sim 0.5$	≤ 0.015	≤ 0.015
<i>E. coli</i> (1105)	STFX	$\leq 0.06 \sim 8$	≤ 0.06	1
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	8
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	32
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	>32
<i>Citrobacter</i> sp. (791)	STFX	$\leq 0.06 \sim 16$	≤ 0.06	0.5
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	0.12	1
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	1
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	0.12	1
<i>K. pneumoniae</i> (1010)	STFX	$\leq 0.06 \sim 16$	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	$\leq 0.06 \sim 64$	≤ 0.06	0.25
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	0.12
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	0.12
<i>K. oxytoca</i> ^{a)} (25)	STFX	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.5
	LVFX	$\leq 0.06 \sim 8$	≤ 0.06	4
	CPFx	$\leq 0.06 \sim 16$	≤ 0.06	4
	TFLX	$\leq 0.06 \sim 4$	≤ 0.06	4
	PUFX	$\leq 0.06 \sim 4$	≤ 0.06	2
<i>Enterobacter</i> sp. (1029)	STFX	$\leq 0.06 \sim 64$	≤ 0.06	0.12
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	0.5
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	0.25
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	0.25
<i>S. marcescens</i> (811)	STFX	$\leq 0.06 \sim 16$	≤ 0.06	0.25
	LVFX	$\leq 0.06 \sim 64$	0.12	1
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	1
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	0.12	1
<i>P. mirabilis</i> (677)	STFX	$\leq 0.06 \sim 64$	≤ 0.06	0.5
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	4
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	4
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	8
インドール陽性 <i>Proteus</i> (764)	STFX	$\leq 0.06 \sim 64$	≤ 0.06	0.25
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	2
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	2
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	2
うち <i>M. morgani</i> ^{b)} (399)	STFX	$\leq 0.06 \sim 4$	≤ 0.06	0.12
	LVFX	$\leq 0.06 \sim 64$	≤ 0.06	1
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	≤ 0.06	0.5
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	≤ 0.06	2
<i>H. influenzae</i> (1051)	STFX	$\leq 0.015 \sim 0.12$	≤ 0.015	≤ 0.015
	LVFX	$\leq 0.015 \sim 4$	≤ 0.015	≤ 0.015
	CPFx	$\leq 0.015 \sim 4$	≤ 0.015	≤ 0.015
	TFLX	$\leq 0.015 \sim 4$	≤ 0.015	≤ 0.015
<i>P. aeruginosa</i> from RTI ^{b)} (1049)	STFX	$\leq 0.06 \sim 16$	0.12	2
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	0.5	8
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	0.12	4
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	0.12	4
<i>P. aeruginosa</i> from UTI ^{c)} (835)	STFX	$\leq 0.06 \sim 32$	0.12	8
	LVFX	$\leq 0.06 \sim >64$	1	64
	CPFx	$\leq 0.06 \sim >64$	0.25	32
	TFLX	$\leq 0.06 \sim >32$	0.25	>32

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、接種菌量： 10^5 CFU/mL）

a) NCCLS 標準法及び CLSI 標準法（微量液体希釈法、 5×10^4 CFU/well）

b) 呼吸器感染症

c) 尿路感染症

③偏性嫌気性菌

菌種 (株数)	薬剤	MICの範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Peptostreptococcus</i> sp. (50)	STFX	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	0.12
	LVFX	0.12 \sim 64	0.5	8
	CPFX	0.12 \sim 32	0.5	8
	TFLX	$\leq 0.06 \sim 8$	0.12	1
	PUFX	$\leq 0.06 \sim 16$	0.5	1
<i>Prevotella</i> sp. (25)	STFX	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.25
	LVFX	0.5 \sim 8	1	4
	CPFX	0.5 \sim 32	1	16
	TFLX	0.25 \sim 8	0.5	2
	PUFX	0.25 \sim 16	0.5	4
<i>Porphyromonas</i> sp. (25)	STFX	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	$\leq 0.06 \sim 8$	0.25	0.5
	CPFX	0.5 \sim 2	1	2
	TFLX	$\leq 0.06 \sim 1$	0.25	1
	PUFX	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.25	0.5
<i>Fusobacterium</i> sp. (50)	STFX	$\leq 0.06 \sim 1$	≤ 0.06	0.25
	LVFX	0.12 \sim 128	0.5	4
	CPFX	0.12 \sim 32	1	8
	TFLX	$\leq 0.06 \sim 4$	0.25	1
	PUFX	$\leq 0.06 \sim 32$	0.5	4

NCCLS 標準法及び CLSI 標準法 (微量液体希釈法、 10^5 CFU/mL)

④レジオネラ属

菌種 (株数)	薬剤	MICの範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>L. pneumophila</i> ^{a)} (10)	STFX	$\leq 0.004 \sim 0.008$	≤ 0.004	0.008
	LVFX	0.03 \sim 0.06	0.03	0.06
	CPFX	0.03 \sim 0.06	0.03	0.06
	TFLX	0.008 \sim 0.015	0.015	0.015
	PUFX	0.06 \sim 0.12	0.06	0.12
	MFLX	0.06 \sim 0.12	0.06	0.12

a) 猿渡らの方法 (寒天平板希釈法、 10^4 CFU/spot) [Chemotherapy 1984 ; 32(10) : 718-723]

⑤非定型病原菌

菌種 (株数)	薬剤	MICの範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>M. pneumoniae</i> ^{a)} (10)	STFX	0.015 ~ 0.03	0.03	0.03
	LVFX	0.5	0.5	0.5
	CPFX	0.5 ~ 1	1	1
	TFLX	0.25	0.25	0.25
	PUFX	2 ~ 4	2	2
	MFLX	0.03 ~ 0.12	0.06	0.12
<i>C. pneumoniae</i> ^{b)} (2)	STFX	0.03	/	/
	LVFX	0.5		
	CPFX	1		
	TFLX	0.12		
	PUFX	4		
	MFLX	0.03 ~ 0.06		
<i>C. trachomatis</i> ^{b)} (3)	STFX	0.03	/	/
	LVFX	0.5		
	CPFX	1		
	TFLX	0.12		
	PUFX	4 ~ 8		
	MFLX	0.06		

a) Yamaguchi らの方法 (微量液体希釈法、 10^4 CFU/well)

[Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44(5) : 1381-1382]

b) 日本化学療法学会クラミジア MIC 測定法

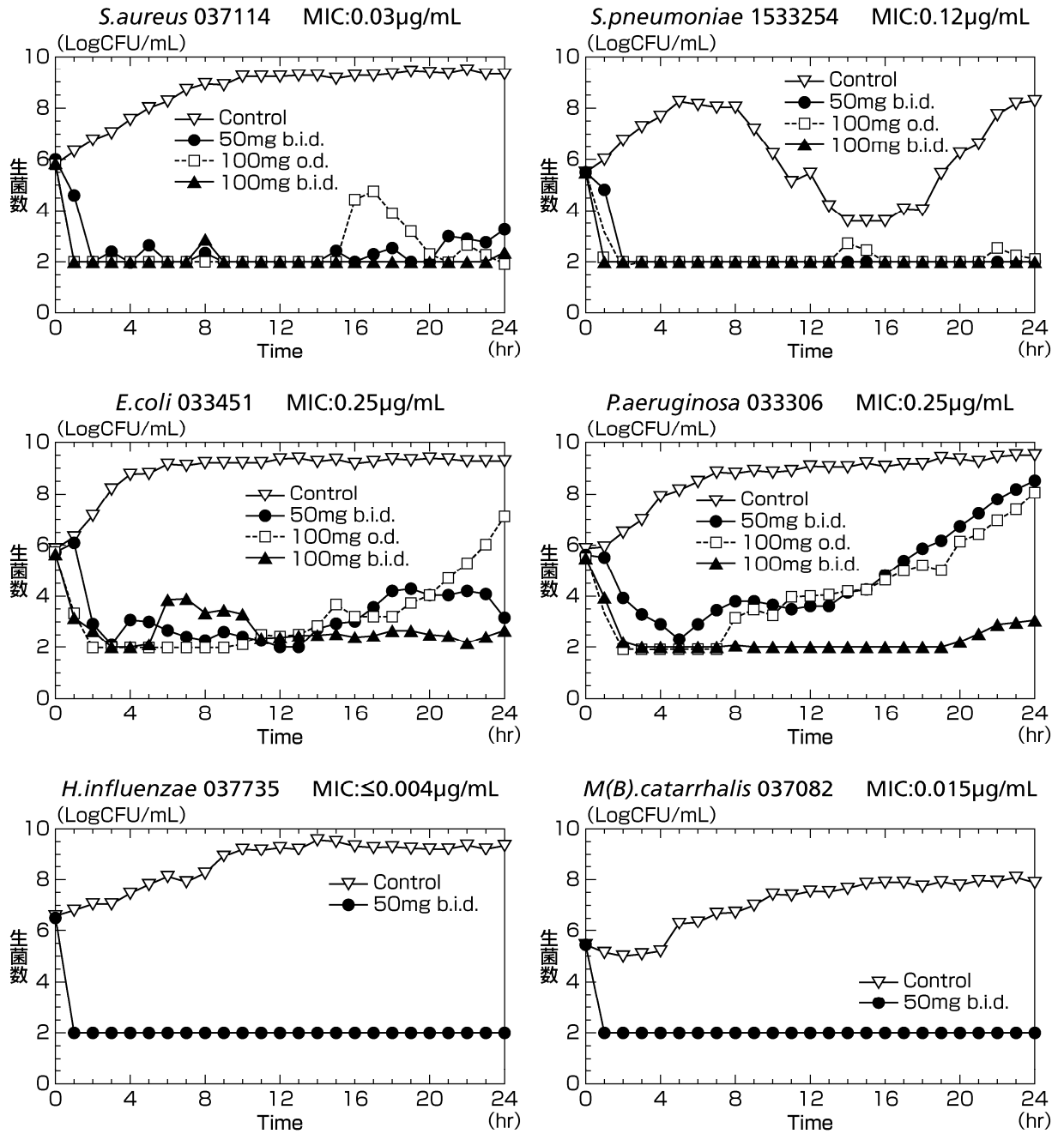
3) 殺菌作用

ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌力¹⁵⁾

本剤を、50mg×2回/日 (b.i.d.)、100mg×1回/日 (o.d.)、100mg×2回/日 (b.i.d.) 経口投与時に相当する血清中濃度推移を *in vitro* で再現したモデルにおいて、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis* の6菌種に対する殺菌作用を検討した。

本剤は、*S. aureus* 037114 株、*S. pneumoniae* 1533254 株、*H. influenzae* 037735 株、*M. (B.) catarrhalis* 037082 株及び *E. coli* 033451 株に対して、50mg×2回/日投与モデルにおいて殺菌的に作用した。

P. aeruginosa 033306 株に対しては、100mg×2回/日投与モデルで高い殺菌作用を示した。



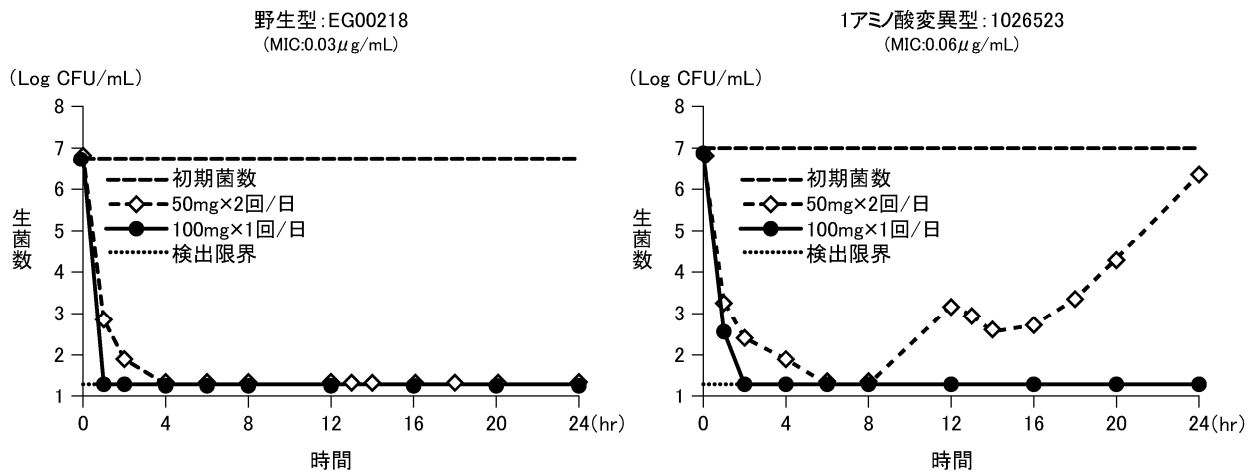
ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌力

野生型及び1アミノ酸変異型肺炎球菌に対する殺菌作用 (in vitro)

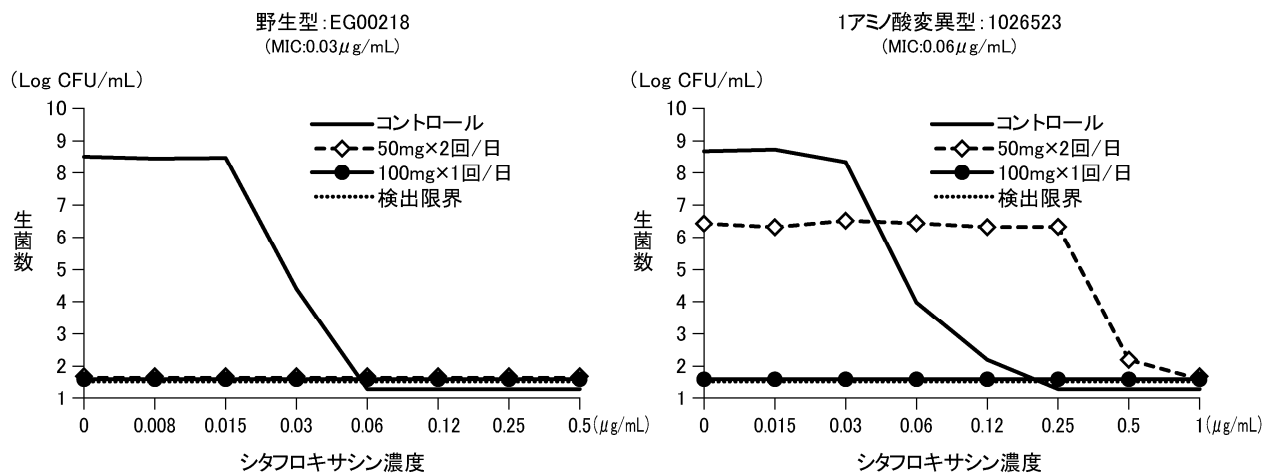
本剤 50mg 1日2回及び100mg 1回投与時のヒト血清中濃度推移をシミュレートした際の野生型及び1アミノ酸変異型肺炎球菌に対する殺菌作用について検討した。また、薬剤作用24時間後のポピュレーション解析に基づき、本剤感受性低下コロニーの出現について比較検討した。

野生型肺炎球菌では、本剤 50mg 1日2回及び100mg 1日1回の両投与モデルにおいて、シミュレーション終了時に高い殺菌効果が確認され、薬剤作用24時間後に薬剤作用前と比較して本剤に対する感受性が低下した菌のポピュレーションは確認されなかった。

一方、1アミノ酸変異型肺炎球菌では、本剤 50mg 1日2回及び100mg 1日1回投与時の両モデルにおいて、シミュレーション終了時に殺菌効果が確認された。シミュレーション終了時のポピュレーション解析の結果、50mg 1日2回投与モデルでは薬剤作用前と比較して本剤に対する感受性が低下した菌のポピュレーションが確認されたが、100mg 1日1回投与モデルでは、本剤に対する感受性が低下した菌のポピュレーションは確認されなかった。



ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける肺炎球菌に対する殺菌力



シタフロキサシン作用24時間後の肺炎球菌のポピュレーション解析

4) Post Antibiotic Effect (PAE)

本剤の試験管内 PAE を、対照薬と比較検討した。本剤はいずれの菌株に対しても PAE を示し、その強さは対照薬と同程度であった。

試験管内 Post Antibiotic Effect (PAE)

菌 株	薬 剤	MIC (µg/mL)	PAE (hr)	
			1 MIC	4 MIC
<i>S. aureus</i> FDA 209-P	STFX	0.025	0.92	2.35
	LVFX	0.20	0.68	2.68
	CPFX	0.20	1.05	1.59
<i>E. coli</i> KL-16	STFX	0.025	2.33	1.14
	LVFX	0.05	2.55	2.21
	CPFX	0.025	1.77	0.83
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	STFX	0.20	1.53	3.82
	LVFX	0.78	1.82	4.37
	CPFX	0.20	1.80	4.55

5) 耐性獲得性

①試験管内耐性獲得性

S. aureus FDA 209-P 株、*E. coli* KL-16 株及び *P. aeruginosa* PAO1 株を用いて、増量継代による試験管内耐性獲得試験を実施した。薬剤の希釈系列液中で、10 回継代培養した菌の本剤に対する耐性獲得性は、*S. aureus* FDA 209-P ではレボフロキサシン水和物と同程度、シプロフロキサシン塩酸塩より低く、グラム陰性菌ではレボフロキサシン水和物及びシプロフロキサシン塩酸塩と同程度であった。

試験管内耐性獲得性

薬 剤	<i>S. aureus</i> FDA 209-P			<i>E. coli</i> KL-16			<i>P. aeruginosa</i> PAO1		
	MIC (µg/mL)		比	MIC (µg/mL)		比	MIC (µg/mL)		比
	1代目	10代目		1代目	10代目		1代目	10代目	
STFX	0.025	0.05	2	0.012	0.10	8	0.10	0.20	2
LVFX	0.39	0.78	2	0.05	0.20	4	0.39	0.78	2
CPFX	0.20	3.13	16	0.012	0.20	16	0.10	0.20	2

②自然耐性菌出現頻度

本剤に対する *S. aureus* 209-P 株、*S. pneumoniae* 60 株、*S. pneumoniae* 1026523 株及び *E. coli* JCM 1649 株の自然耐性菌出現頻度を対照薬と比較した。すなわち、1~64 MIC の供試薬剤含有寒天培地に、菌液を塗布し、培養後の発育集落数を計測 (A) した。同時に薬剤不含有培地上の発育集落数を計測 (B) し、式 $F=A/B$ から自然耐性菌出現頻度 (F) を算出した。本剤の自然耐性菌出現頻度は対照薬と同程度あるいはそれよりも低頻度であった。

自然耐性菌出現頻度

菌株	薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	自然耐性菌出現頻度		
			1×MIC	2×MIC	4×MIC
<i>S. aureus</i> 209-P	STFX	0.015	8.6×10^{-5}	$< 6.0 \times 10^{-11}$	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	LVFX	0.25	7.8×10^{-5}	4.1×10^{-8}	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	MFLX	0.06	1.4×10^{-4}	3.1×10^{-8}	$< 6.0 \times 10^{-11}$
	CPFX	0.25	6.9×10^{-6}	5.0×10^{-8}	$< 6.0 \times 10^{-11}$
			2×MIC	4×MIC	8×MIC
<i>E. coli</i> JCM 1649	STFX	0.008	1.3×10^{-8}	4.7×10^{-11}	$< 2.4 \times 10^{-11}$
	LVFX	0.03	6.4×10^{-9}	5.0×10^{-10}	$< 2.4 \times 10^{-11}$
	MFLX	0.03	2.2×10^{-8}	1.7×10^{-9}	$< 2.4 \times 10^{-11}$
	CPFX	0.008	2.4×10^{-8}	2.0×10^{-9}	1.3×10^{-9}
			4×MIC	8×MIC	16×MIC
<i>S. pneumoniae</i> 60 ^{a)}	STFX	0.06	2.8×10^{-8}	1.6×10^{-9}	$< 5.7 \times 10^{-12}$
	LVFX	2	3.7×10^{-8}	3.2×10^{-8}	6.0×10^{-9}
	MFLX	0.25	6.2×10^{-8}	2.5×10^{-8}	1.7×10^{-8}
	CPFX	4	5.1×10^{-8}	2.9×10^{-8}	8.4×10^{-10}
<i>S. pneumoniae</i> 1026523 ^{b)}	STFX	0.06	3.4×10^{-8}	5.1×10^{-9}	$< 8.5 \times 10^{-11}$
	LVFX	2	1.0×10^{-7}	4.4×10^{-8}	5.9×10^{-9}
	MFLX	0.25	3.4×10^{-8}	4.2×10^{-8}	1.8×10^{-8}
	CPFX	4	1.0×10^{-7}	1.0×10^{-7}	6.9×10^{-9}

a) *S. pneumoniae* ATCC49619 より作出した ParC に 1 カ所のアミノ酸置換を有する実験室株

b) ParC に 1 カ所のアミノ酸置換を有する臨床分離株

6) マウス敗血症モデルにおける感染防御効果¹⁵⁾

グラム陽性菌〔メチシリン感性 *S. aureus* (MSSA : methicillin-sensitive *S. aureus*)、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*)、ペニシリン感性 *S. pneumoniae* (PSSP)、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP)〕及びグラム陰性菌 (*E. coli*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*) をマウスの腹腔内に接種した。MRSA 感染マウスには感染直後及び 2 時間後、その他の感染マウスには感染直後に薬剤を経口投与し、感染 7 日後の生存率を基に probit 法を用いて 50%有効量 (ED₅₀) 及び 95%信頼区間を算出した。本剤は *in vitro* 抗菌力を反映する感染防御効果を示し、グラム陽性菌及び *P. aeruginosa* 及び *S. marcescens* の感染に対して被験薬中最も低い ED₅₀ を示した。*E. coli* の感染に対する本剤の ED₅₀ は、トスフロキサシントシル酸塩水和物よりも若干高く、レボフロキサシン水和物と同等であり、シプロフロキサシン塩酸塩よりも低値であった。

菌株	接種菌量 (CFU/マウス)	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	ED ₅₀ (mg/kg)	95%信頼区間 (mg/kg)
<i>S. aureus</i> (MSSA) 3-037114	5.9×10 ⁸ (2.7MLD) ^{a)}	STFX	0.031	10.49	8.72–12.52
		LVFX	0.25	18.67	15.32–22.33
		CPFX	1	49.36	40.08–61.41
		TFLX	0.063	11.77	6.59–16.11
<i>S. aureus</i> (MRSA) 2-037004	1.2×10 ⁸ (4.3MLD)	STFX	1	77.62	54.00–99.28
		LVFX	16	>200.00	^{b)}
		CPFX	64	>200.00	^{b)}
		TFLX	8	>200.00	^{b)}
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP) ^{c)} 29-037288	2.8×10 ⁷ (4.4MLD)	STFX	0.063	10.79	6.53–20.07
		LVFX	1	38.95	30.74–47.10
		CPFX	0.5	>100.00	^{b)}
		TFLX	0.25	15.15	9.92–21.81
<i>S. pneumoniae</i> (PRSP) ^{d)} 29-033890	6.0×10 ⁶ (3.0MLD)	STFX	0.063	6.32	3.79–9.09
		LVFX	2	54.98	38.20–89.91
		CPFX	2	>100.00	^{b)}
		TFLX	0.25	13.42	10.28–17.50
<i>E. coli</i> 5-037042	3.2×10 ⁸ (4.8MLD)	STFX	0.031	10.84	8.73–13.97
		LVFX	0.25	10.50	8.21–13.52
		CPFX	0.125	17.62	9.85–89.63
		TFLX	0.063	7.85	5.98–10.38
<i>P. aeruginosa</i> 5-037096	6.7×10 ⁶ (6.7MLD)	STFX	0.125	10.70	8.41–13.36
		LVFX	0.5	19.46	15.36–24.55
		CPFX	0.125	13.86	10.98–17.60
		TFLX	0.125	12.95	10.03–17.15
<i>S. marcescens</i> 23-037520	8.9×10 ⁶ (10.3MLD)	STFX	0.25	14.26	11.25–17.25
		LVFX	2	23.91	19.32–29.65
		CPFX	2	39.65	30.54–51.06
		TFLX	2	46.52	35.00–63.97

動物 : Slc:ddY 系マウス、雄性、5 週齢、10 匹/群

a) 接種菌量が最小致死菌量 (MLD) の何倍かを示す、b) 算出されず

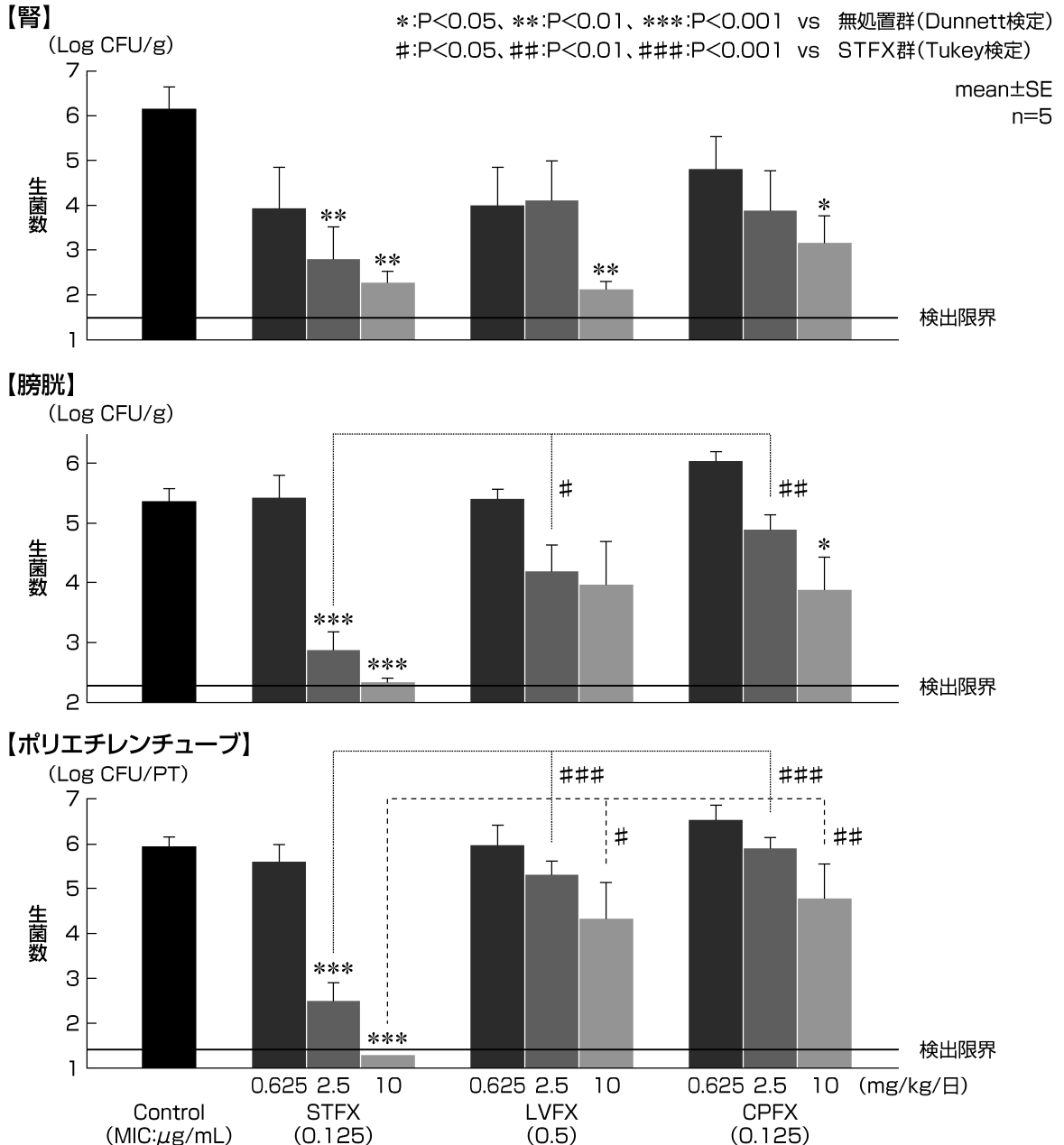
c) PSSP : penicillin-susceptible *S. pneumoniae*; ペニシリン感性肺炎球菌 (PCG \leq 0.06 $\mu\text{g/mL}$)

d) PRSP : penicillin-resistant *S. pneumoniae*; ペニシリン耐性肺炎球菌 (PCG \geq 2 $\mu\text{g/mL}$)

PCG : ベンジルペニシリン

7) 緑膿菌によるラット複雑性尿路感染症（バイオフィーム感染）モデルにおける治療効果¹⁵⁾

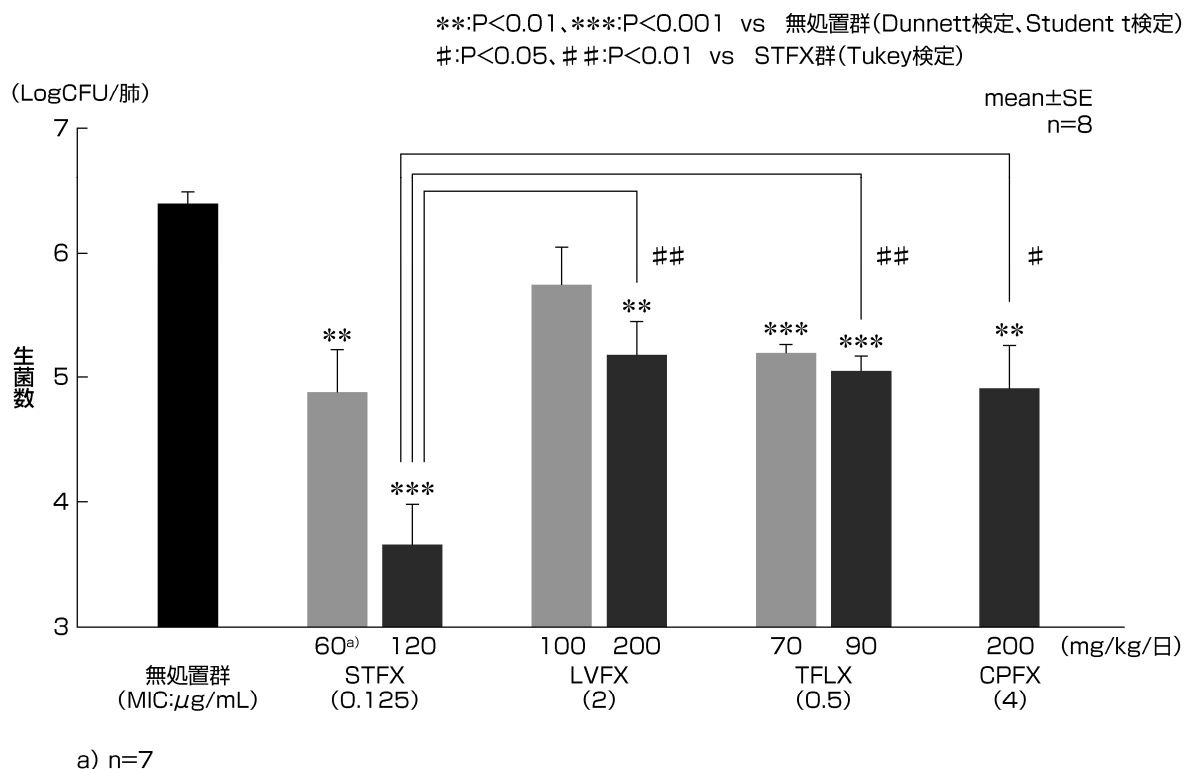
膀胱内にポリエチレンチューブ（PT）を留置したラットに経尿道的に *P. aeruginosa* を接種し、PT 表面の付着菌がバイオフィーム層を形成する感染 2 日後から、1 日 1 回連続 3 日間被験薬を経口投与した。最終投与翌日の腎、膀胱内及び PT 表面の付着菌数を測定し、治療効果の指標とした。本剤は、2.5 及び 10mg/kg/日の用量において、無処置群に対し腎内、膀胱内及び PT 付着菌数を有意に減少させた。特に、レボフロキサシン水和物及びシプロフロキサシン塩酸塩が有意な減少効果を示さなかった PT 表面のバイオフィーム形成菌に対しても、本剤は 10mg/kg/日の用量において全個体で検出限界以下に減少させた。



ラット複雑性尿路感染症モデルにおける治療効果

Crj:CD(SD)IGS 系、雌性、7 週齢ラットを 1 群 5 匹で用いた。図には常用対数変換後の菌数の平均及び標準誤差を示す（検出限界；腎：1.48 Log CFU/g、膀胱：2.30 Log CFU/g、PT：1.30 Log CFU/PT）。無処置群と治療群の常用対数変換後の腎、膀胱内及び PT 付着菌数の差を Dunnett 検定により比較した。シタフロキサシン水和物投与群で無処置群と有意差が認められた用量に関して、薬剤間の同用量投与群間の差を Tukey 検定により比較した。

- 8) ペニシリン耐性肺炎球菌によるマウス肺炎モデルにおけるヒト血中AUCシミュレーションによる治療効果¹⁵⁾ マウスに PRSP を点鼻接種し、各薬剤のヒト経口投与時に血中で達成される AUC をマウス血中で暴露させる用量を設定し、1 日量を 2 分割して感染 2 及び 6 時間後に経口投与した。薬剤投与翌日の肺内菌数を測定し、治療効果の指標とした。本剤は、いずれの用量においても無処置群に比較し有意に肺内菌数を減少させ、最高用量を想定した投与群においてはレボフロキサシン水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物及びシプロフロキサシン塩酸塩よりも有意に高い治療効果を示した。

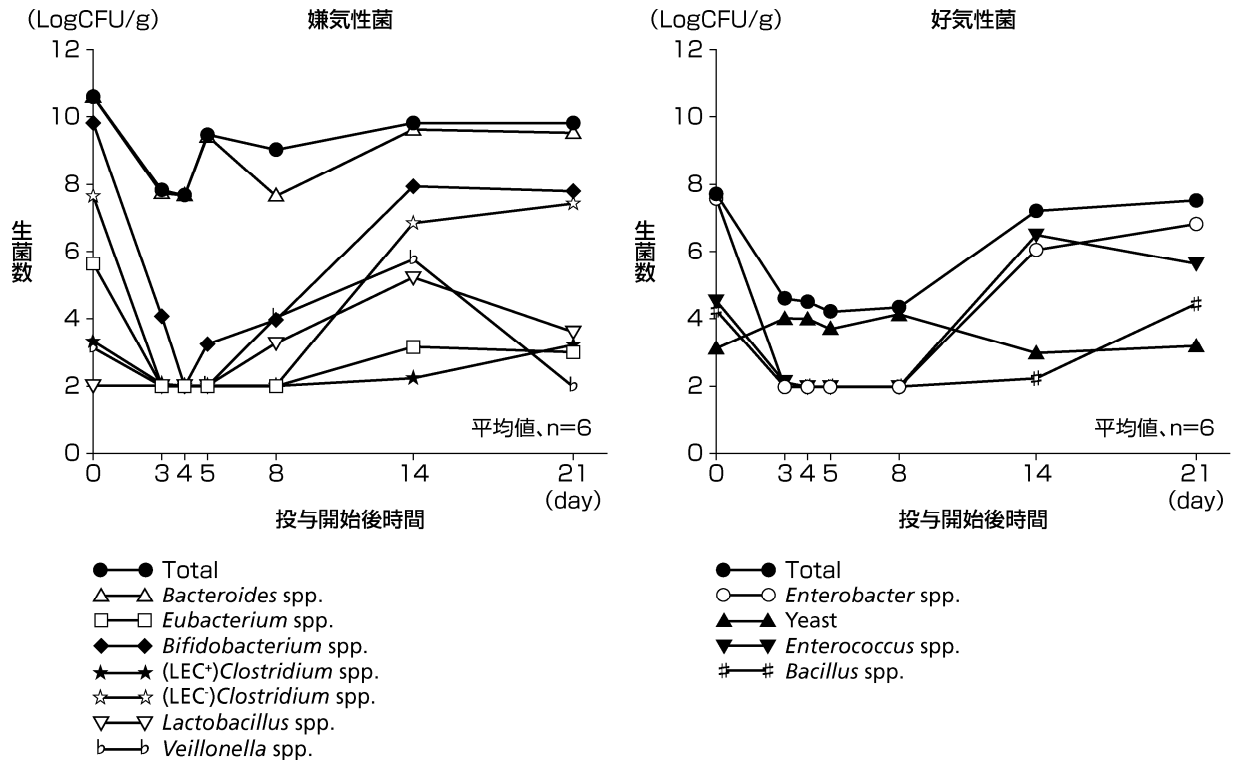


ペニシリン耐性肺炎球菌によるマウス肺炎モデルにおける治療効果

CBA/JNcrj 系、雄性、5 週齢マウスを 1 群 7 又は 8 匹で用いた。各薬剤は、ヒト経口投与時に血中で達成される AUC をマウス血中で暴露させる用量を設定した。すなわちシタフロキサシン水和物では 60 及び 120mg/kg/日、レボフロキサシン水和物では 100 及び 200mg/kg/日、トスフロキサシントシル酸塩水和物では 70 及び 90mg/kg/日、シプロフロキサシン塩酸塩では 200mg/kg/日 (最高用量のみ設定) とした。図には常用対数変換後の肺あたりの菌数の平均及び標準誤差を示す。無処置群と治療群の肺内菌数の差をシプロフロキサシン塩酸塩では Student t 検定、その他の薬剤では Dunnett 検定により比較した。シタフロキサシン水和物群との比較は Tukey 検定により行った。

9) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響

健康成人男性 6 例に本剤 1 回 50mg を 1 日 2 回 7 日間、食後に反復経口投与（計 13 回）し、腸内細菌叢の変動について検討したところ、全例で投与中に総菌数が減少した。嫌気性菌の *Bacteroides* spp. は、投与中に総菌数とほぼ一致した推移を示し、投与開始後 2 日（3 日目）には投与開始前の約 100 分の 1 にまで減少したが、投与開始後 4 日（5 日目）には投与開始前の約 10 分の 1 程度まで回復した。その他の嫌気性菌も減少したが、投与終了後 7 日には回復傾向が認められた。Yeast 以外の好気性菌は投与中に減少したが、投与終了後 7 日には回復傾向が認められた。抗菌薬投与誘発の偽膜性大腸炎の原因菌 *C. difficile* は分離されず、本菌の産生する D-1 毒素（抗原）も検出されなかった。



反復投与時の腸内細菌叢の変動

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

感染の部位、原因菌の感受性に依存する。

(「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」、「Ⅶ.4.(5)その他の組織への移行性」参照)

(2)最高血中濃度到達時間

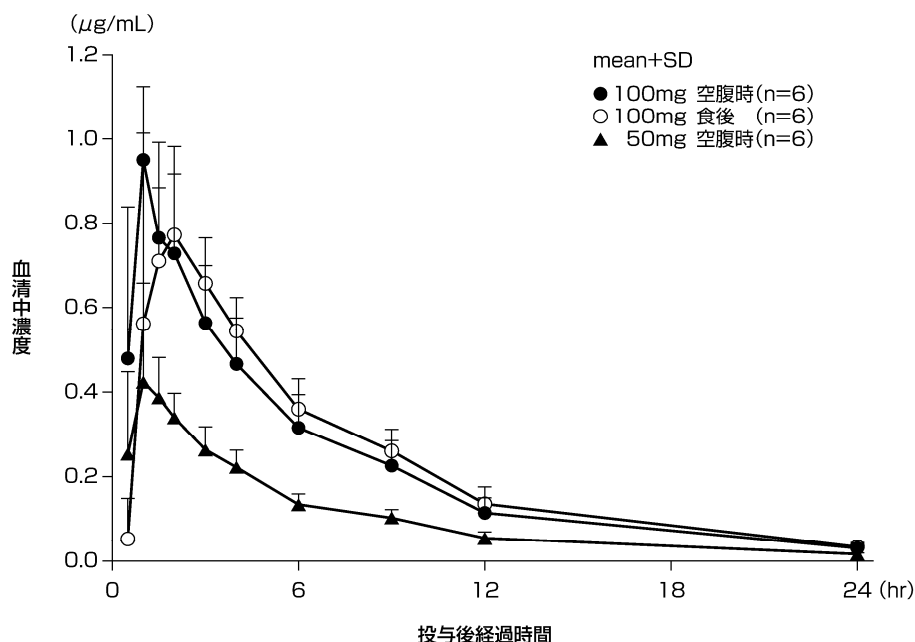
1.2～2.0 時間 (「Ⅶ.1.(3) 1) ①単回投与」参照)

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

①単回投与^{22,23)}

健康成人に本剤を単回経口投与(空腹時及び食後)した場合、血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。



単回経口投与時の血清中濃度推移

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析)

投与量 (投与条件)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	V _d /F (L/kg)
50mg (空腹時)	6	0.51±0.14	1.2±0.5	6.2±0.4	2.62±0.52	2.8±0.5
100mg (空腹時)	6	1.00±0.14	1.2±0.5	5.7±0.7	5.55±1.22	2.5±0.7
100mg (食後)	6	0.88±0.31	2.0±0.8	5.5±0.5	5.81±1.31	2.3±0.3

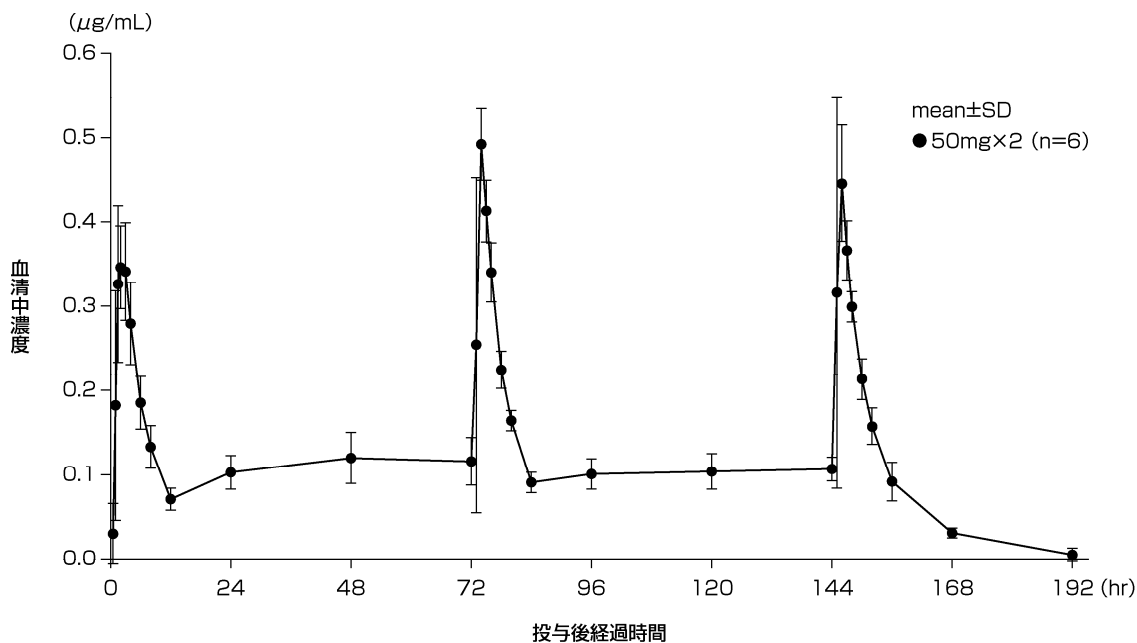
mean±SD

本剤 50mg、100mg を健康成人男性に空腹時単回投与した時の血清中濃度は用量に比例して上昇した。また、同一被験者に本剤 100mg を空腹時又は食後に単回投与し、薬物動態パラメータを比較した。その結果、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に有意な差を認めなかった。

②反復投与

健康成人 6 例を対象に、本剤 50mg、1 日 2 回を 7 日間食後反復投与した際の薬物動態を検討した。反復投与により血清中濃度の上昇がみられたが、 C_{12hr} は投与開始後 1 日 (2 日目) 以降はほぼ一定の推移を示し、蓄積性は認められなかった。

投与開始日及び投与開始後 7 日目の薬物動態パラメータは下表のとおりである。



反復投与時の血清中濃度推移 (50mg、1 日 2 回投与)

反復投与時 (50mg、1 日 2 回投与) の薬物動態パラメータ

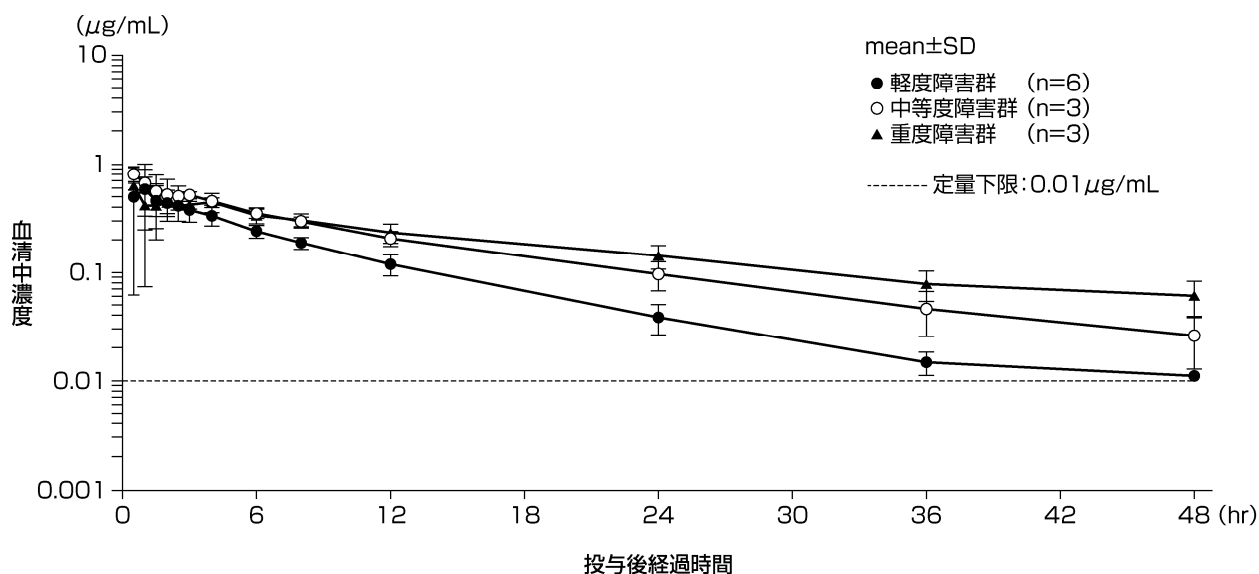
(ノンコンパートメント解析)

時期	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	C_{12h} (μg/mL)	AUC_{0-12h} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
投与開始日	6	0.38 ± 0.04	2.3 ± 0.9	0.07 ± 0.01	2.20 ± 0.29	—
投与 7 日目	6	0.50 ± 0.10	1.8 ± 0.8	0.09 ± 0.02	2.71 ± 0.35	5.1 ± 1.2

mean ± SD、— : 算出不能

2) 腎機能障害患者²⁴⁾

軽度腎機能障害者（ $60\text{mL/min} \leq C_{cr} < 90\text{mL/min}$ 、6例）、中等度腎機能障害者（ $30\text{mL/min} \leq C_{cr} < 60\text{mL/min}$ 、3例）及び重度腎機能障害者（ $10\text{mL/min} \leq C_{cr} < 30\text{mL/min}$ 、3例）を対象に、本剤50mgを空腹時単回経口投与した際の薬物動態を検討した。腎機能低下に伴い、血清中濃度の消失の遅延及び尿中排泄の遅延が認められた。「Ⅴ.2.用法及び用量」参照。



腎機能障害患者における単回経口投与時の血清中濃度

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析)

腎機能 (C_{cr} mL/min)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	累積尿中排泄率 (%)	
						0~24時間	0~48時間
軽度障害者 $60 \leq C_{cr} < 90$	6	0.63 ± 0.35	1.7 ± 1.1	7.5 ± 1.3	4.18 ± 0.91	43.4 ± 7.1	48.9 ± 7.4
中等度障害者 $30 \leq C_{cr} < 60$	3	0.75 ± 0.22	1.5 ± 1.3	11.5 ± 2.2	6.29 ± 1.21	37.4 ± 4.2	44.7 ± 2.2
重度障害者 $10 \leq C_{cr} < 30$	3	0.60 ± 0.06	1.8 ± 1.9	16.3 ± 2.1	6.33 ± 0.67	14.5 ± 5.1	20.1 ± 5.8

mean \pm SD

3) 高齢者²⁵⁾

高齢者5例（67~80歳）及び非高齢者6例（25~35歳）を対象に、本剤100mgを空腹時単回経口投与した際の薬物動態を検討した。非高齢者群に比べて高齢者群では $t_{1/2}$ の延長、 C_{max} の低下及び AUC_{0-24h} の増加がみられた。本剤の薬物動態は、加齢に伴う吸収・排泄機能低下により影響されることが示唆された。

高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析)

群	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$t_{1/2}$ ^{a)} (hr)	尿中排泄率 ^{c)} (%)	腎クリアランス (mL/min)
高齢者	5	0.61 ± 0.23	3.80 ± 1.48	6.35 ± 1.51	6.05 ± 1.19	43.4 ^{b)}	105.7 ^{b)}
非高齢者	6	0.91 ± 0.38	0.92 ± 0.20	4.86 ± 0.82	3.30 ± 1.18	48.2 ^{b)}	156.9 ^{b)}

mean \pm SD

a) 1-コンパートメントモデル解析より算出

b) 標準偏差 (SD) は算出せず

c) 48時間までの累積尿中排泄率

＜参考：錠剤、細粒の生物学的同等性＞

錠剤と細粒は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成9年12月22日付、医薬審第487号）」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成18年11月24日付、薬食審査発第1124006号）」に準じて生物学的同等性試験を実施し、生物学的に同等であることを確認した。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「VII.1.(3)1)①単回投与」、「VIII.7.相互作用」参照

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

母集団薬物動態解析の結果、腎機能（Ccr）、体重、年齢および服薬時の食事の有無がシタフロキサシンの薬物動態に及ぼす影響が認められた。これら要因のうち、Ccrの影響が最も大きかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

1-コンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス²²⁾

CL_r/F : $327 \pm 57 \text{ mL/min}$ (mean \pm SD、健康男性成人6名、50mg 空腹時単回投与時)

(6)分布容積²²⁾

V_d/F : $2.8 \pm 0.5 \text{ L/kg}$ (mean \pm SD、健康男性成人6名、50mg 空腹時単回投与時)

(7)血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率²³⁾

健康成人に本剤を100mg 単回経口投与した場合、投与後1時間、4時間、8時間における本剤の血清蛋白結合率は46%～55%（限外ろ過法）であり、いずれの時点においてもほぼ一定の値を示した。

3. 吸 収

累積尿中排泄率が約70%であることから、吸収率は70%以上と考えられる。

＜参考：動物データ＞

¹⁴C 標識シタフロキサシン水和物を雄性及び雌性ラット、雄性イヌ及び雄性カニクイザルに絶食条件下単回経口投与した時、血清中の放射能濃度は投与後0.5～2時間で最高濃度に達した。

¹⁴C 標識シタフロキサシン水和物を雄性カニクイザルに絶食条件下で単回経口投与時の血清中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-t} ）は、静脈内投与時のその91.0%であった。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

¹⁴C 標識シタフロキサシン水和物 4.69mg/kg を妊娠ラットに絶食条件下単回経口投与した。胎児中放射能濃度は、母体血清中放射能濃度より低値を示し（妊娠 18 日目の 8 時間のデータを除く）、投与後 24 時間では検出限界未満に低下した。胎児 1 匹あたりの放射能移行率は、母体への投与量の 0.04%以下であった。

妊娠ラットにおける母体血清中、羊水中及び胎児中放射能濃度

組 織	シタフロキサシン当量濃度 (µg eq./g or mL)						
	妊娠期間12日			妊娠期間18日			
	1hr	4hr	24hr	1hr	4hr	8hr	24hr
母体血清	0.45	0.09	N.D.	0.58	0.28	0.03	N.D.
羊水	—	—	—	0.06	0.07	0.03	0.00
胎児	0.26	0.04	N.D.	0.37	0.15	0.04	N.D.

値は 4 例の平均値を示す

N.D. : 検出限界未満

— : 該当なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

分娩後 9 日目の哺育中ラットに ¹⁴C 標識シタフロキサシン水和物 4.69mg/kg を非絶食条件下単回経口投与した。投与後 24 時間まで 4.4 時間の消失半減期で減衰し、投与後 48 時間には検出限界未満となった。投与後 8 時間までの乳汁中放射能濃度の血清中放射能濃度に対する比は 2.59~4.25 であった。

哺育中ラットにおける乳汁中及び血清中放射能濃度

投与後時間	シタフロキサシン当量濃度 (µg eq./ mL)		
	乳汁	血清	乳汁/血清
1hr	0.44	0.17	2.59
2hr	0.30	0.11	2.73
4hr	0.17	0.04	4.25
8hr	0.06	0.02	3.00
24hr	0.01	N.D.	N.C.
48hr	N.D.	N.D.	N.C.

値は 4 例の平均値を示す

N.D. : 検出限界未満

N.C. : 算出せず

(4)髄液への移行性

「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照

(5) その他の組織への移行性

耳鼻咽喉科手術あるいは歯科口腔外科手術施行患者に本剤 50mg 又は 100mg 単回、あるいは泌尿器科手術施行のため腰痛麻酔実施患者に 50mg 反復経口投与した場合の各組織及び体液中濃度は以下のとおりであり、良好な組織移行性が確認された^{6,12)}。

これら組織・体液中濃度は、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌（黄色ブドウ球菌（MSSA）、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属）の MIC₉₀ をカバーしていた^{7,26)}。

組織・体液中シタフロキサシン濃度

組織・体液	投与量	例数	投与後時間 (hr)	組織・体液中濃度 ($\mu\text{g/g}$, $\mu\text{g/mL}$)	対血清中 濃度比
中耳粘膜	100mg	9	2.7~3.1	0.82 \pm 0.73	1.4 \pm 0.7 ^{a)}
上顎洞粘膜	100mg	4	2.0~3.0	0.56 \pm 0.31	1.1 \pm 0.8
篩骨洞粘膜	100mg	6	2.3~4.0	0.96 \pm 0.61	1.6 \pm 0.5
口蓋扁桃	50mg	10	2.0~3.8	0.63 \pm 0.20	1.8 \pm 0.4
歯肉	50mg	10	2.7~3.7	0.57 \pm 0.17	1.3 \pm 0.4
抜歯創貯留液	50mg	10	2.7~3.7	0.32 \pm 0.17	0.8 \pm 0.5
髄液 ^{b)}	50mg	5	1.9~4.5	0.08	0.1

mean \pm SD

a) 血清中濃度が定量下限未満となった被験者以外の 8 例の値

b) 50mg \times 2/日、11 回反復投与後

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：動物データ>

雄性及び雌性ラットに単回経口投与した時の組織中放射能濃度

組 織	シタフロキサシン当量濃度 (µg eq./g or mL)					
	雄			雌		
	0.5hr	8hr	24hr	0.5hr	8hr	24hr
血清	0.75 (1.00)	0.04 (1.00)	0.00	0.74 (1.00)	0.03 (1.00)	0.00
血液	0.91 (1.21)	0.03 (0.75)	N.D.	0.76 (1.03)	0.02 (0.67)	N.D.
大脳	0.05 (0.07)	0.01 (0.25)	N.D.	0.04 (0.05)	N.D.	N.D.
下垂体	2.13 (2.84)	N.D.	N.D.	1.47 (1.99)	N.D.	N.D.
脊髄	0.06 (0.08)	0.01 (0.25)	N.D.	0.05 (0.07)	0.01 (0.33)	N.D.
眼球	0.25 (0.33)	0.02 (0.50)	N.D.	0.22 (0.30)	0.01 (0.33)	N.D.
ハーダー腺	1.09 (1.45)	0.05 (1.25)	0.01	0.91 (1.23)	0.04 (1.33)	0.01
甲状腺	1.19 (1.59)	N.D.	N.D.	1.07 (1.45)	N.D.	N.D.
下顎腺	2.58 (3.44)	0.08 (2.00)	N.D.	1.76 (2.38)	0.05 (1.67)	N.D.
胸腺	1.26 (1.68)	0.05 (1.25)	N.D.	1.01 (1.36)	0.04 (1.33)	N.D.
心臓	2.10 (2.80)	0.08 (2.00)	N.D.	1.39 (1.88)	0.05 (1.67)	N.D.
気管	1.20 (1.60)	0.13 (3.25)	0.02	1.11 (1.50)	0.07 (2.33)	N.D.
肺	1.99 (2.65)	0.07 (1.75)	N.D.	1.38 (1.86)	0.05 (1.67)	N.D.
肝臓	9.77 (13.03)	0.86 (21.50)	0.43	5.96 (8.05)	0.31 (10.33)	0.10
腎臓	9.99 (13.32)	0.48 (12.00)	0.06	6.59 (8.91)	0.19 (6.33)	0.02
副腎	1.79 (2.39)	0.14 (3.50)	0.04	1.44 (1.95)	0.08 (2.67)	0.03
脾臓	2.40 (3.20)	0.07 (1.75)	N.D.	1.92 (2.59)	0.08 (2.67)	0.01
膵臓	4.68 (6.24)	0.09 (2.25)	N.D.	2.48 (3.35)	0.06 (2.00)	N.D.
脂肪	0.17 (0.23)	0.01 (0.25)	N.D.	0.16 (0.22)	0.01 (0.33)	N.D.
褐色脂肪	0.97 (1.29)	0.04 (1.00)	N.D.	0.96 (1.30)	0.03 (1.00)	N.D.
骨格筋	1.48 (1.97)	0.05 (1.25)	N.D.	1.15 (1.55)	0.04 (1.33)	N.D.
皮膚	0.90 (1.20)	0.05 (1.25)	0.01	0.79 (1.07)	0.10 (3.33)	0.01
リンパ節	2.67 (3.56)	0.07 (1.75)	N.D.	1.76 (2.38)	0.05 (1.67)	N.D.
大動脈	1.36 (1.81)	0.08 (2.00)	N.D.	1.39 (1.88)	0.05 (1.67)	N.D.
静脈	1.07 (1.43)	0.08 (2.00)	N.D.	0.92 (1.24)	N.D.	N.D.
坐骨神経	0.30 (0.40)	0.06 (1.50)	N.D.	0.24 (0.32)	0.05 (1.67)	N.D.
骨髄	1.85 (2.47)	0.05 (1.25)	N.D.	1.35 (1.82)	0.04 (1.33)	N.D.
精巣/子宮	0.25 (0.33)	0.24 (6.00)	0.02	1.22 (1.65)	0.04 (1.33)	N.D.
精巣上部	0.62 (0.83)	0.08 (2.00)	0.01	—	—	—
精囊/卵巣	1.10 (1.47)	0.06 (1.50)	N.D.	1.04 (1.41)	0.04 (1.33)	N.D.
前立腺	0.80 (1.07)	0.11 (2.75)	N.D.	—	—	—
骨	0.70 (0.93)	0.08 (2.00)	0.02	0.66 (0.89)	0.06 (2.00)	0.03

値は4例の平均値を示す。

()内の値は、血清中濃度を1とした時の濃度比を表す。

N.D. : 検出限界未満、— : 該当しない

5. 代謝

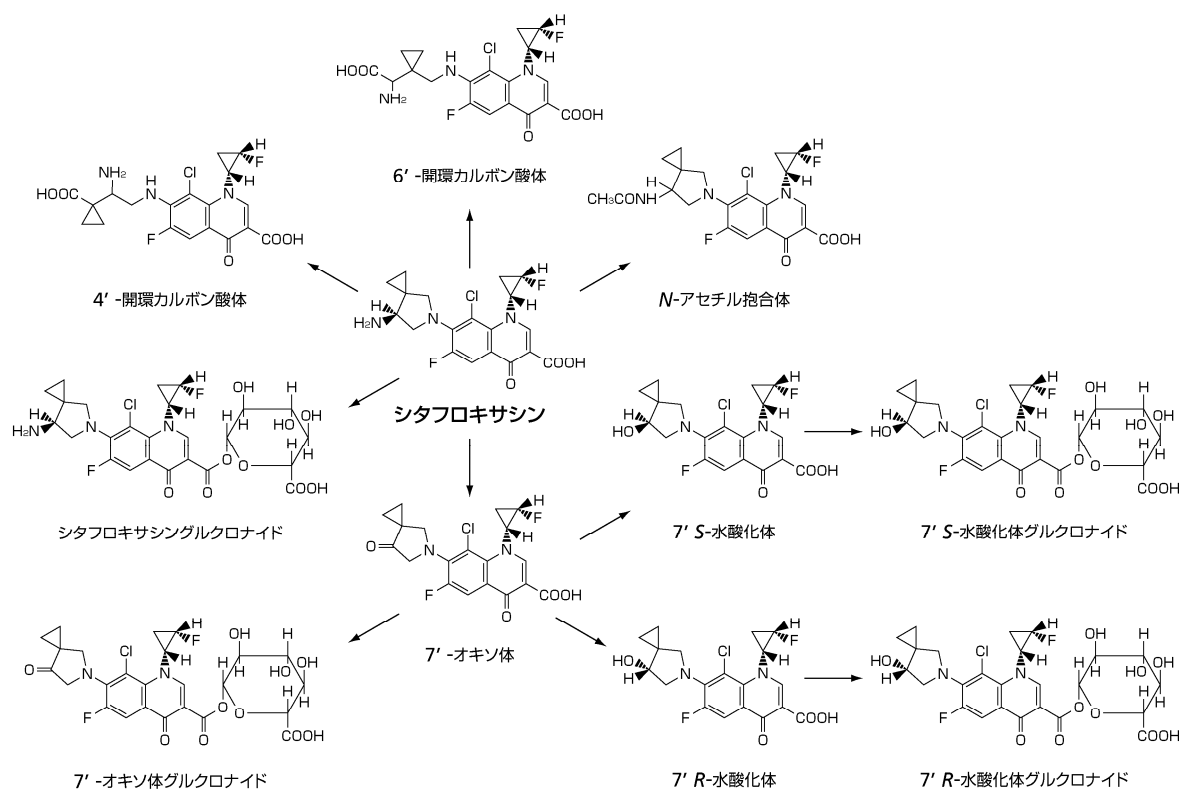
(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

ヒトにおけるシタフロキサシンの推定代謝経路を示す。

シタフロキサシンはほとんど代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄された。一部、血清、尿、糞中代謝物としてグルクロナイド、7'-オキシ体、7'S-水酸化体、7'S-水酸化体グルクロナイド、N-アセチル抱合体が認められた²⁷⁾。



ヒトにおける推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、チトクローム P450 分子種 CYP1A1 及び CYP1A2 に対し弱い阻害を示したが、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A4 などに対しては、阻害は認められなかった²⁸⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

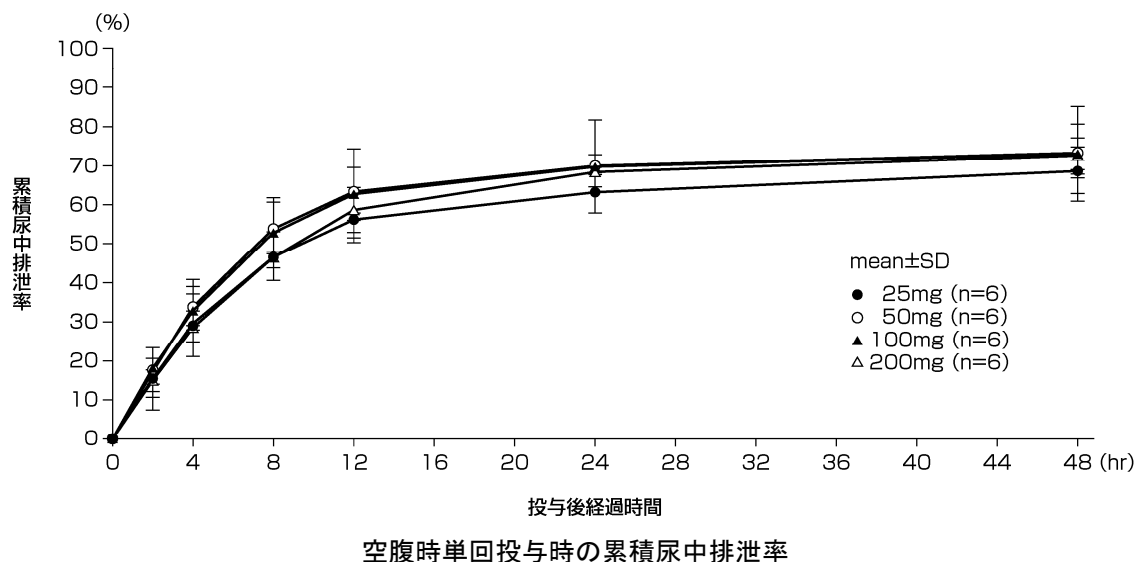
(1)排泄部位及び経路

尿、一部は糞便。「VII.6.(2)排泄率」参照

(2)排泄率

1) 健康成人

本剤 25mg、50mg、100mg、200mg を空腹時単回経口投与した場合、投与後 48 時間までに、いずれの投与量においても約 70%が未変化体のまま尿中に排泄された²³⁾。



空腹時単回投与時の尿中排泄率、腎クリアランス

投与量	被験者数	投与後48時間までの 累積尿中排泄率 (%)	腎クリアランス (mL/min)
25mg	6	69.2±5.9	189±23
50mg	6	73.6±6.8	240±31
100mg	6	73.3±11.9	227±57
200mg	6	72.4±4.6	211±64

mean±SD

<参考：外国人データ>

海外において¹⁴C 標識シタフロキサシン 100mg 投与後、72 時間までに放射能の約 80%が尿中へ、約 20%が糞中に排泄された²⁹⁾。

2) 腎機能障害患者

クレアチニンクリアランス値 (C_{cr}) により 3 群に分け、本剤 50mg を空腹時単回投与した場合、腎機能低下に伴い、血清中濃度の消失の遅延及び尿中排泄の遅延が認められた²⁴⁾ (「VII.1.(3) 2)腎機能障害患者」参照)。

(3)排泄速度

「VII.6.(2)排泄率」参照

7. トランスポーターに関する情報

本剤は腎尿細管分泌を受ける。*In vitro* 試験で本剤は P-gp (P-糖タンパク) により輸送されることが示され、P-gp が尿細管分泌に一部関与している可能性がある³⁰⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分又は他のキノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3. 小児等（「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照）

解説：1. 「過敏症」の副作用のある医薬品に共通の注意。過去に本剤の投与で過敏症を起こしたことがある患者には絶対に投与しないこと。再投与によりショックなどの重篤な副作用が発現するおそれがある。他のキノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者においても、本剤を投与したとき過敏症状を起こす可能性があるので投与しないこと。

2. 「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」参照
3. 「VIII.11.小児等への投与」参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者 [高い血中濃度の持続が認められている（「薬物動態」の項参照）。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [類薬で痙攣を起こすとの報告がある。]
- (3) 重症筋無力症の患者 [類薬で症状を悪化させるとの報告がある。]
- (4) 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者 [海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

解説：(1) 腎機能障害のある患者

腎機能障害患者では、腎機能低下に伴い、シタフロキサシンの血清中濃度の減衰の遅延及び尿中排泄の遅延が認められ、高い血中濃度が持続する可能性があるため設定した（「VII.1.(3)2腎機能障害患者」参照）。

(2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

類薬で痙攣性疾患が認められているため設定した。本剤の臨床試験では、痙攣性疾患を疑わせる所見は認められていない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) 動物試験において、類薬であるフルオロキノロン系抗菌剤〔ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン（国内未承認）〕が神経筋伝達遮断作用を示し、試験結果からその他のフルオロキノロン系抗菌剤でも同様の作用を有する可能性が報告されているため設定した。
- (4) 海外において、フルオロキノロン系抗菌薬投与による大動脈瘤又は大動脈解離の発生リスクの増加が報告されている^{31~34}（「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.8.副作用」参照）。
- (5) 「VIII.9.高齢者への投与」参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。

解説：フルオロキノロン系抗菌薬の使用により大動脈瘤及び大動脈解離発現リスクの上昇を示唆する海外での疫学研究^{31~34}及び海外での発生機序に関する非臨床研究³⁵の報告を踏まえ、設定した。なお、大動脈瘤又は大動脈解離のリスク因子には、マルファン症候群の他、エーラス・ダンロス症候群、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、高血圧、アテローム性動脈硬化症等も含まれる（「VIII.5.慎重投与内容とその理由」、「VIII.8.副作用」参照）。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、カルシウム剤、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与後 2 時間以上あけて投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 ケトプロフェン等	痙攣を起こすことがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。

解説：アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、カルシウム剤、鉄剤³⁶

本剤 100mg とアルミニウム含有制酸薬（乾燥水酸化アルミニウムゲル 1g）との併用では、本剤単独投与時と比較して AUC_{0-24hr} は 75%、C_{max} は 82%低下した^{a)}。マグネシウム含有制酸薬（酸化マグネシウム 500mg）との併用では、AUC_{0-24hr} は 51%、C_{max} は 57%低下した^{a)}。本剤 100mg とカルシウム剤（沈降炭酸カルシウム 1g）との併用では、本剤単独投与時と比較して AUC_{0-24hr} は 33%、C_{max} は 37%低下した^{b)}。鉄剤（乾燥硫酸鉄、鉄として 50mg）の併用では、AUC_{0-24hr} は 56%、C_{max} は 67%低下した^{b)}。以上より、本剤は、アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬、カルシウム剤、鉄剤との併用で、血清中濃度が低下するため設定した。

a) 健康成人男性 7 例を対象に、本剤 100mg 単独又は本剤 100mg と乾燥水酸化アルミニウムゲル 1g 又は酸化マグネシウム 500mg を単回併用経口投与した際の薬物動態を 3 期クロスオーバー法により検

討。

STFX 単独投与時及び制酸剤併用時の薬物動態パラメータ

投与薬剤	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	尿中排泄量 (mg)
STFX	7	1.42±0.33	1.14±0.52	6.30±1.26	5.70±0.53	50.06±6.65
STFX+Al	7	0.27±0.11	1.21±0.74	1.56±0.45	7.32±1.18	15.28±4.09
STFX+Mg	7	0.64±0.20	1.14±0.48	3.12±0.82	6.59±0.81	28.57±6.97

mean±SD

- b) 健康成人男性 8 例を対象に、本剤 100mg 単独又は本剤 100mg と沈降炭酸カルシウム末 1g 又は乾燥硫酸鉄錠 50mg を単回併用経口投与した際の薬物動態を 3 期クロスオーバー法により検討。

STFX 単独投与時及びカルシウム剤又は鉄剤併用時の薬物動態パラメータ

投与薬剤	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	尿中排泄量 (mg)
STFX	8	1.30±0.39	0.97±0.36	5.90±0.70	6.02±0.92	48.35±6.73
STFX+Ca	8	0.82±0.24	1.34±0.65	4.27±1.54	6.89±1.35	36.22±8.63
STFX+Fe	8	0.43±0.14	0.91±0.40	2.66±0.57	7.06±1.00	24.22±5.29

mean±SD

フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬（ケトプロフェン等）

国内において、本剤と非ステロイド性消炎鎮痛薬との相互作用が疑われる痙攣が報告されたため、設定した。

<参考：動物データ>

本剤の非臨床試験で、マウスにフェンブフェンの活性代謝物である 4-ビフェニル酢酸を併用経口投与しても痙攣誘発作用はみられず、比較した 6 種類のニューキノロン系抗菌薬（スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、オフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、ノルフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン）の中で作用が弱い部類に属することが示された（「IX.2.(4)その他の特殊毒性」参照）。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

国内の臨床試験において、総症例 1,220 例中 409 例（33.5%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 69 例（5.7%）、軟便 86 例（7.0%）、頭痛 26 例（2.1%）、ALT（GPT）上昇 72 例（5.9%）、AST（GOT）上昇 59 例（4.8%）、好酸球数増加 47 例（3.9%）等であった。

[用法・用量追加承認時]

使用成績調査（調査期間：2008 年 12 月～2010 年 11 月）において、総症例 3,331 例中 148 例（4.4%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、下痢 41 例（1.2%）、軟便 14 例（0.4%）、ALT（GPT）上昇 22 例（0.7%）、AST（GOT）上昇 16 例（0.5%）、発疹 12 例（0.4%）等であった。

[使用成績調査終了時]

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、皮疹、血管性浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明^{注1)}）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 急性腎障害（頻度不明^{注1)}）：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝機能障害（0.1%未満）：肝機能障害（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 血小板減少（頻度不明^{注1)}）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}）：偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 低血糖（0.1%未満）：低血糖があらわれることがあり、低血糖性昏睡に至る例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者、腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。
- 8) 錯乱、せん妄、幻覚等の精神症状（頻度不明^{注1)}）：錯乱、せん妄、幻覚等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 大動脈瘤、大動脈解離（頻度不明^{注2)}）：大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）。

(2)重大な副作用（類薬）

他のニューキノロン系抗菌薬で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）
- 2) 痙攣
- 3) QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）
- 4) 黄疸
- 5) 間質性肺炎
- 6) 横紋筋融解症
- 7) 腱障害
- 8) 無顆粒球症
- 9) 汎血球減少症
- 10) 溶血性貧血
- 11) 重症筋無力症の悪化³⁷⁾

注 1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

注 2) 海外の疫学研究における報告のため頻度不明。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		発疹	そう痒症、蕁麻疹	光線過敏症
精神神経系		めまい、頭痛	不眠症	
消化器	下痢、軟便	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良、悪心、口内炎	口唇炎、排便回数増加、舌炎、嘔吐、口の錯感覚、口渇	
肝 臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇	LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇		
血 液	好酸球数増加	好中球数減少、血小板数増加、白血球数減少	白血球数増加	
その他		CK (CPK) 上昇、血糖減少、血中カリウム増加、トリグリセリド増加、尿蛋白陽性	膕カンジダ症、背部痛、悪寒、異常感、倦怠感、血中カリウム減少	浮腫

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況（表1、表2：国内臨床試験）

表1

安全性評価対象例数	1,220 例
副作用発現例数 (%)	409 例 (33.5)
副作用発現件数	608 件

副作用の種類	発現例数 (%)	発現件数
感染症及び寄生虫症	5 (0.4)	5
クロストリジウム・ディフィ シレ大腸炎	1 (0.1)	1
外陰部膣カンジダ症	4 (0.3)	4
代謝及び栄養障害	1 (0.1)	1
食欲減退	1 (0.1)	1
精神障害	5 (0.4)	5
不眠症	4 (0.3)	4
睡眠障害	1 (0.1)	1
神経系障害	34 (2.8)	36
注意力障害	1 (0.1)	1
浮動性めまい	6 (0.5)	6
味覚異常	1 (0.1)	1
頭痛	26 (2.1)	26
感覚鈍麻	1 (0.1)	1
傾眠	1 (0.1)	1
眼障害	2 (0.2)	2
眼瞼浮腫	1 (0.1)	1
霧視	1 (0.1)	1
耳及び迷路障害	1 (0.1)	1
頭位性回転性めまい	1 (0.1)	1
心臓障害	2 (0.2)	2
動悸	1 (0.1)	1
洞性頻脈	1 (0.1)	1
呼吸器、胸部及び縦隔障害	2 (0.2)	2
鼻出血	1 (0.1)	1
鼻漏	1 (0.1)	1
胃腸障害	204 (16.7)	234
腹部不快感	12 (1.0)	12
腹部膨満	5 (0.4)	5
腹痛	4 (0.3)	4
下腹部痛	2 (0.2)	2
上腹部痛	10 (0.8)	11
口唇炎	4 (0.3)	4
便秘	5 (0.4)	5
下痢	153 (12.5)	155
消化不良	5 (0.4)	5
硬便	1 (0.1)	1
鼓腸	3 (0.2)	3
排便回数増加	2 (0.2)	2
胃炎	1 (0.1)	1
舌炎	2 (0.2)	2
悪心	12 (1.0)	12
耳下腺腫大	1 (0.1)	1
口内炎	2 (0.2)	2
嘔吐	4 (0.3)	4
胃障害	1 (0.1)	1
口の感覚鈍麻	1 (0.1)	1
口の錯感覚	1 (0.1)	1

副作用の種類	発現例数 (%)	発現件数
皮膚及び皮下組織障害	18 (1.5)	19
薬疹	1 (0.1)	1
紅斑	2 (0.2)	2
そう痒症	3 (0.2)	3
発疹	10 (0.8)	10
蕁麻疹	3 (0.2)	3
筋骨格系及び結合組織障害	5 (0.4)	5
背部痛	2 (0.2)	2
筋肉痛	1 (0.1)	1
四肢痛	1 (0.1)	1
筋緊張	1 (0.1)	1
腎及び尿路障害	1 (0.1)	1
尿失禁	1 (0.1)	1
生殖系及び乳房障害	1 (0.1)	1
陰部そう痒症	1 (0.1)	1
全身障害及び投与局所様態	9 (0.7)	10
悪寒	2 (0.2)	2
異常感	3 (0.2)	3
倦怠感	2 (0.2)	2
口渴	3 (0.2)	3
臨床検査	200 (16.4)	284
ALT (GPT) 上昇	72 (5.9)	72
AST (GOT) 上昇	59 (4.8)	59
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1
CK (CPK) 上昇	10 (0.8)	10
血中ブドウ糖減少	5 (0.4)	5
LDH 上昇	9 (0.7)	9
血中カリウム減少	3 (0.2)	3
血中カリウム増加	5 (0.4)	5
血中トリグリセリド増加	5 (0.4)	5
体温上昇	1 (0.1)	1
好酸球数増加	47 (3.9)	47
γ-GTP 上昇	22 (1.8)	22
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)	1
ロイシンアミノペプチダ ーゼ上昇	1 (0.1)	1
単球数増加	1 (0.1)	1
好中球数減少	11 (0.9)	11
好中球数増加	1 (0.1)	1
血小板数減少	1 (0.1)	1
白血球数減少	5 (0.4)	5
白血球数増加	2 (0.2)	2
血小板数増加	5 (0.4)	5
尿中蛋白陽性	5 (0.4)	5
ALP 上昇	12 (1.0)	12

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 2

1日投与量	50mg×2/日	100mg×1/日	100mg×2/日	合計*
安全性評価対象例数	804例	98例	306例	1,220例
副作用発現例数(%)	273例(34.0)	33例(33.7)	101例(33.0)	409例(33.5)
副作用発現件数	413件	57件	135件	608件

1日投与量	50mg×2/日		100mg×1/日		100mg×2/日		合計*	
	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)	発現件数
感染症及び寄生虫症	3(0.4)	3	1(1.0)	1	1(0.3)	1	5(0.4)	5
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1(1.0)	1	0	0	1(0.1)	1
外陰部腔カンジダ症	3(0.4)	3	0	0	1(0.3)	1	4(0.3)	4
代謝及び栄養障害	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
食欲減退	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
精神障害	4(0.5)	4	1(1.0)	1	0	0	5(0.4)	5
不眠症	3(0.4)	3	1(1.0)	1	0	0	4(0.3)	4
睡眠障害	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
神経系障害	21(2.6)	23	2(2.0)	2	10(3.3)	10	34(2.8)	36
注意力障害	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
浮動性めまい	3(0.4)	3	0	0	3(1.0)	3	6(0.5)	6
味覚異常	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
頭痛	16(2.0)	16	2(2.0)	2	7(2.3)	7	26(2.1)	26
感覚鈍麻	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
傾眠	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
眼障害	2(0.2)	2	0	0	0	0	2(0.2)	2
眼瞼浮腫	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
霧視	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
耳及び迷路障害	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
頭位性回転性めまい	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
心臓障害	1(0.1)	1	0	0	1(0.3)	1	2(0.2)	2
動悸	0	0	0	0	1(0.3)	1	1(0.1)	1
洞性頻脈	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2(0.2)	2	0	0	0	0	2(0.2)	2
鼻出血	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
鼻漏	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
胃腸障害	123(15.3)	145	16(16.3)	18	63(20.6)	69	204(16.7)	234
腹部不快感	5(0.6)	5	1(1.0)	1	6(2.0)	6	12(1.0)	12
腹部膨満	2(0.2)	2	0	0	3(1.0)	3	5(0.4)	5
腹痛	2(0.2)	2	0	0	2(0.7)	2	4(0.3)	4
下腹部痛	2(0.2)	2	0	0	0	0	2(0.2)	2
上腹部痛	9(1.1)	10	0	0	1(0.3)	1	10(0.8)	11
口唇炎	3(0.4)	3	1(1.0)	1	0	0	4(0.3)	4
便秘	1(0.1)	1	3(3.1)	3	1(0.3)	1	5(0.4)	5
下痢	93(11.6)	95	12(12.2)	12	46(15.0)	46	153(12.5)	155
消化不良	4(0.5)	4	0	0	1(0.3)	1	5(0.4)	5
硬便	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
鼓腸	3(0.4)	3	0	0	0	0	3(0.2)	3
排便回数増加	1(0.1)	1	0	0	1(0.3)	1	2(0.2)	2
胃炎	0	0	0	0	1(0.3)	1	1(0.1)	1
舌炎	1(0.1)	1	0	0	1(0.3)	1	2(0.2)	2
悪心	8(1.0)	8	0	0	4(1.3)	4	12(1.0)	12
耳下腺腫大	1(0.1)	1	0	0	0	0	1(0.1)	1
口内炎	1(0.1)	1	0	0	1(0.3)	1	2(0.2)	2

* : 50mg×2/日、100mg×1/日、100mg×2/日、200mg×1/日の合計

副作用の種類	50mg×2/日		100mg×1/日		100mg×2/日		合計*	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
胃腸障害（続き）								
嘔吐	3 (0.4)	3	1 (1.0)	1	0	0	4 (0.3)	4
胃障害	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
口の感覚鈍麻	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.3)	1	1 (0.1)	1
皮膚及び皮下組織障害	12 (1.5)	12	1 (1.0)	1	5 (1.6)	6	18 (1.5)	19
薬疹	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
紅斑	2 (0.2)	2	0	0	0	0	2 (0.2)	2
そう痒症	2 (0.2)	2	0	0	1 (0.3)	1	3 (0.2)	3
発疹	5 (0.6)	5	0	0	5 (1.6)	5	10 (0.8)	10
蕁麻疹	2 (0.2)	2	1 (1.0)	1	0	0	3 (0.2)	3
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.1)	1	2 (2.0)	2	2 (0.7)	2	5 (0.4)	5
背部痛	1 (0.1)	1	1 (1.0)	1	0	0	2 (0.2)	2
筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.3)	1	1 (0.1)	1
四肢痛	0	0	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.1)	1
筋緊張	0	0	0	0	1 (0.3)	1	1 (0.1)	1
腎及び尿路障害	0	0	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.1)	1
尿失禁	0	0	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.1)	1
生殖系及び乳房障害	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
陰部そう痒症	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
全身障害及び投与局所様態	7 (0.9)	8	0	0	2 (0.7)	2	9 (0.7)	10
悪寒	2 (0.2)	2	0	0	0	0	2 (0.2)	2
異常感	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.7)	2	3 (0.2)	3
倦怠感	2 (0.2)	2	0	0	0	0	2 (0.2)	2
口渇	3 (0.4)	3	0	0	0	0	3 (0.2)	3
臨床検査	148 (18.4)	209	17 (17.3)	31	35 (11.4)	44	200 (16.4)	284
ALT (GPT) 上昇	51 (6.3)	51	9 (9.2)	9	12 (3.9)	12	72 (5.9)	72
AST (GOT) 上昇	43 (5.3)	43	8 (8.2)	8	8 (2.6)	8	59 (4.8)	59
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
CK (CPK) 上昇	8 (1.0)	8	0	0	2 (0.7)	2	10 (0.8)	10
血中ブドウ糖減少	5 (0.6)	5	0	0	0	0	5 (0.4)	5
LDH 上昇	5 (0.6)	5	2 (2.0)	2	2 (0.7)	2	9 (0.7)	9
血中カリウム減少	2 (0.2)	2	1 (1.0)	1	0	0	3 (0.2)	3
血中カリウム増加	4 (0.5)	4	0	0	1 (0.3)	1	5 (0.4)	5
血中トリグリセリド増加	4 (0.5)	4	0	0	1 (0.3)	1	5 (0.4)	5
体温上昇	0	0	1 (1.0)	1	0	0	1 (0.1)	1
好酸球数増加	38 (4.7)	38	3 (3.1)	3	6 (2.0)	6	47 (3.9)	47
γ-GTP 上昇	18 (2.2)	18	2 (2.0)	2	2 (0.7)	2	22 (1.8)	22
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
ロイシンアミノペプチダーゼ 上昇	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
単球数増加	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
好中球数減少	6 (0.7)	6	1 (1.0)	1	4 (1.3)	4	11 (0.9)	11
好中球数増加	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
血小板数減少	1 (0.1)	1	0	0	0	0	1 (0.1)	1
白血球数減少	4 (0.5)	4	1 (1.0)	1	0	0	5 (0.4)	5
白血球数増加	1 (0.1)	1	1 (1.0)	1	0	0	2 (0.2)	2
血小板数増加	3 (0.4)	3	0	0	2 (0.7)	2	5 (0.4)	5
尿中蛋白陽性	4 (0.5)	4	0	0	1 (0.3)	1	5 (0.4)	5
ALP 上昇	7 (0.9)	7	2 (2.0)	2	3 (1.0)	3	12 (1.0)	12

* : 50mg×2/日、100mg×1/日、100mg×2/日、200mg×1/日の合計

表3（2008年12月～2010年11月までの2年間の使用成績調査の成績）

安全性解析対象症例数	3,331
副作用発現症例数	148
副作用発現件数	192
副作用発現率（%）	4.44

副作用の種類	副作用種類別発現率（%）	副作用の種類	副作用種類別発現率（%）
感染症及び寄生虫症	3（0.09）	皮膚及び皮下組織障害	13（0.39）
肺炎	1（0.03）	薬疹	3（0.09）
偽膜性大腸炎	1（0.03）	そう痒症	1（0.03）
重複感染	1（0.03）	発疹	9（0.27）
ブドウ球菌性創感染	1（0.03）	筋骨格系及び結合組織障害	1（0.03）
代謝及び栄養障害	4（0.12）	関節痛	1（0.03）
高血糖	1（0.03）	腎及び尿路障害	4（0.12）
高カリウム血症	1（0.03）	蛋白尿	2（0.06）
低血糖症	1（0.03）	腎機能障害	2（0.06）
高アルカリホスファターゼ血症	1（0.03）	一般・全身障害及び投与部位の状態	8（0.24）
精神障害	1（0.03）	異常感	1（0.03）
不安	1（0.03）	熱感	2（0.06）
神経系障害	5（0.15）	倦怠感	1（0.03）
意識変容状態	1（0.03）	浮腫	1（0.03）
浮動性めまい	2（0.06）	末梢性浮腫	1（0.03）
頭痛	2（0.06）	発熱	1（0.03）
眼障害	2（0.06）	滴下投与部位紅斑	1（0.03）
眼の異常感	1（0.03）	臨床検査値異常	43（1.29）
眼瞼浮腫	1（0.03）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22（0.66）
心臓障害	1（0.03）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16（0.48）
動悸	1（0.03）	血中アミラーゼ増加	1（0.03）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1（0.03）	血中クロール減少	1（0.03）
咽喉刺激感	1（0.03）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.03）
胃腸障害	70（2.10）	血中クレアチニン増加	1（0.03）
腹部不快感	1（0.03）	血中ブドウ糖増加	1（0.03）
腹痛	1（0.03）	血中乳酸脱水素酵素増加	4（0.12）
上腹部痛	5（0.15）	血中ナトリウム減少	1（0.03）
便秘	2（0.06）	好酸球数増加	1（0.03）
下痢	55（1.65）	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6（0.18）
消化不良	1（0.03）	単球数増加	1（0.03）
胃腸出血	1（0.03）	赤血球数減少	1（0.03）
舌炎	1（0.03）	白血球数減少	2（0.06）
悪心	1（0.03）	好酸球百分率増加	4（0.12）
口内炎	3（0.09）	血中アルカリホスファターゼ増加	6（0.18）
心窩部不快感	1（0.03）	肝酵素上昇	1（0.03）
肝胆道系障害	6（0.18）		
肝機能異常	3（0.09）		
高ビリルビン血症	1（0.03）		
肝障害	2（0.06）		

副作用の種類：ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Version 14.0）に基づき記載した。

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分又は他のキノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、皮疹、血管性浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		発疹	そう痒症、蕁麻疹	光線過敏症

注1) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

9. 高齢者への投与

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。

解説：高齢者では、一般に生理機能が低下しており、加齢に伴う吸収・排泄機能低下の影響を受けることが示唆されたため設定した（「VII.1.(3) 3)高齢者」参照）。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

解説：(1) 本剤の臨床試験で、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与した経験はなく、安全性情報が得られていないため設定した。

(2) ラットにおいてシタフロキサシンの乳汁中への移行が認められている（「VII.4.(3)乳汁への移行性」参照）。

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与しないこと（「その他の注意」の項参照）。

解説：本剤の臨床試験で小児等に投与した経験はなく安全性情報が得られていないため設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

8. 過量投与（海外データ）

本剤 500mg 1 日 1 回又は 2 回の経口投与後、紫外光照射により光毒性を示した。

また、本剤 400~800mg 1 日 2 回の静脈内投与で、QT 間隔延長に用量相関性を認め、変動幅の平均は 10msec 以下であった。

解説：海外では白人に対する 500mg×1/日又は 500mg×2/日の経口投与で紫外光照射により重度の光毒性誘発能が認められた。また、白人に 400mg×2/日、600mg×2/日又は 800mg×2/日を 4 日間反復静脈内投与した時、投与開始後 3 日（4 日目）の Fridericia'sQTc (QTcF) 間隔の平均変化量（投与開始前日からの差）はそれぞれ 0msec、6msec、10msec であり、用量依存的な QTcF 間隔の延長が認められたことから、注意喚起のために記載した。

<参考：ニューキノロン剤の中毒症状>

〔中毒症状〕

悪心、嘔吐、胃痛、胸やけ、下痢、口渇、口内炎、ふらつき、めまい、頭痛、全身倦怠感、しびれ感、冷感、熱感、錐体外路症状、多呼吸、心悸亢進、興奮、幻覚、痙攣、せん妄、小脳失調、錯乱、頭蓋内圧上昇（頭痛、嘔吐、うっ血乳頭等の症状）、代謝性アシドーシス、血糖上昇、AST (GOT)・ALT (GPT)・AL-P の上昇、白血球減少、好酸球増多、血小板減少、溶血性貧血、血尿、軟骨・関節障害、白内障、視力障害、色覚異常、複視

〔処置法〕

- 1) 胃洗浄
- 2) 吸着剤 活性炭（40~60g→水 200mL）
- 3) 下剤 硫酸マグネシウム（30g→水 200mL）
又は、クエン酸マグネシウム（50g→水 200mL）
- 4) 輸液（肝保護剤を加える）
○代謝性アシドーシス・・・炭酸水素ナトリウム注
○尿のアルカリ化・・・炭酸水素ナトリウム注
＜腎からの排泄を増加させる＞
- 5) 強制利尿 フロセミド注を加える
- 6) 対症療法 痙攣・・・ジアゼパムの静注を繰り返す
- 7) 重症の場合 血液灌流を行う

（参考：山崎 太、森 博美編著：医薬品急性中毒ガイド 2000:p214, (株) ヴァン メディカル）

14. 適用上の注意

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

15. その他の注意

10. その他の注意

- (1) 動物実験（幼若犬）で関節部の軟骨障害が認められている。
- (2) 培養細胞（チャイニーズ・ハムスター由来）で、光染色体異常誘発性が認められている。

解説：(1) 幼若（4 ヶ月齢）雄性ビーグル犬に経口 8 日間反復投与（4.69、14.1 又は 42.2mg/kg/day）した結果、14.1mg/kg/day 群の 1/3 例で上腕骨及び尺骨の関節軟骨に、42.2mg/kg/day 群の 2/3 例で上腕骨及び 3/3 例で大腿骨の関節軟骨において、肉眼的には水疱形成又は糜爛が認められ、組織学的には関節軟骨中間層の空洞形成が認められた。また、42.2mg/kg/day の 1/3 例で股関節滑液が軽度に増量していた。幼若犬で関節異常が認められたことから、注意喚起のため記載した（「IX.2.(4)6 関節に対する影響」参照）。

- (2) 本剤の太陽類似光照射による染色体異常誘発性をチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いて検討した。光照射を行う場合は 0.005～0.08mg/mL、光照射を行わない場合は 0.26～4.1mg/mL の濃度で細胞を処理した。その結果、本剤はいずれの処理群でも染色体異常誘発作用を示したことから、注意喚起のため記載した（「IX.2.(4)2 変異原性」参照）。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

試験項目（方法）	動物種/系統	性別、匹数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	結果	
一般症状及び神経行動学的機能 (FOB法)	CD (SD) ラット	雄、6	経口	60, 200, 600	影響なし	
一般症状及び行動 (Irwin多次元観察法)	ddYマウス	雄、3	経口	56.3,188, 563	影響なし	
自発運動量 (回転カゴ法)	ddYマウス	雄、10	経口	56.3,188, 563	563 mg/kgで約30%低下	
ヘキソバルビタール麻酔時間	ddYマウス	雄、10	経口	56.3,188, 563	影響なし	
痛覚	酢酸ライジング法	ddYマウス	雄、10	経口	56.3,188, 563	影響なし
	テールピンチ法	ddYマウス	雄、10	経口	56.3,188, 563	影響なし
誘発痙攣 (電撃及びペンチレントラゾール)	ddYマウス	雄、10	経口	56.3,188, 563	影響なし	
体温	JWウサギ	雄、5	経口	56.3,188, 563	563 mg/kgで体温約1℃低下	
脳波	雑種ネコ	雄、5~6	静脈内	5.63,18.8	影響なし (ただし、18.8mg/kgで軽微な血圧低下及び心拍数の減少を認めた)	
脳波 (非ステロイド系抗炎症薬との相互作用 - 非動下 -)		雄、4~5	静脈内	0.313 (mg/kg/min) 持続注入、最大240分間	影響なし [てんかん性脳波発現に要する用量 (>59.0mg/kg) は、4-ピフェニル酢酸 (フェンブフェンの活性代謝物) の併用で増強されなかった (併用時: >60.6 mg/kg)]	
自律神経系	摘出回腸 (静止時筋緊張及びヒスタミン収縮)	Hartley モルモット	雄、4~5	<i>in vitro</i>	9.38×10 ⁻⁷ 9.38×10 ⁻⁶ 9.38×10 ⁻⁵ (g/mL)	影響なし (ただし、アセチルコリン、ニコチン、セロトニン及び塩化バリウム収縮を9.38×10 ⁻⁵ g/mLで抑制)
呼吸・循環器系	テレメトリー法	カニクイザル	雄、4	経口	10, 30, 100	呼吸器系: 呼吸数、血液ガスパラメータ (動脈血pH、動脈血ガス分圧、ヘモグロビン酸素飽和度) に対して影響なし 循環系: 血圧 (収縮期圧、拡張期圧、平均血圧)、心拍数、心電図に対して影響なし その他: 一般症状、運動量、体温、血漿中ヒスタミン濃度に対して影響なし
	呼吸数、心拍数、血圧、等	Beagleイヌ	5 (雌雄)	静脈内	0.563,1.88, 5.63	1.88mg/kg以上で呼吸数増加、血圧低下、心拍数減少、左心室内圧低下、LV dp/dt max減少、大腿動脈血流量減少 5.63mg/kgではその他、最大呼気速度低下、心収縮力増加、左心室拡張終期圧低下、大腿動脈血管抵抗低下後増加

試験項目 (方法)		動物種/系統	性別、 匹数/群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	結 果	
呼吸・ 循環器系	心筋活動 電位	微小電極法	Hartley モル モット	雄、4	<i>in vitro</i>	10,100,300 (μ M)	100 μ Mで右心室乳頭筋のAPD ₉₀ ^{a)} を 延長 (4.4%) 300 μ Mで右心室乳頭筋のAPD ₉₀ 及び APD ₅₀ を延長 (16.5%及び14.7%)
						1,10,100 (μ M)	影響なし
	HERG電流 ^{b)}		HEK293 細 胞	n=4	<i>in vitro</i>	5, 15, 50, 150, 250 (μ g/mL)	50 μ g/mLで抑制 (HERG電流を25% 抑制する濃度は102 μ g/mL)
	循環作用機序 —覚醒下—		Beagleイヌ	5 (雌雄)	静脈内	28.1 (30分間持続注 入)	血圧低下 (約23mmHg) 心拍数増加傾向 (約20%) 血漿中ヒスタミン濃度増加 (0.8nM→ 96 nM) 興奮症状、顔面紅潮、嘔吐などを認めた
		4 (雌雄)		静脈内	30 (30分間持続注 入)	血圧低下 (約35mmHg) 心拍数変化なし 血漿中ヒスタミン濃度増加 (4nM→ 330 nM) 顔面紅潮、嘔吐、流涎などを認めた	
腎機能 (尿量及び尿中電解 質排泄)		Wistar ラッ ト	雄、10	経口	56.3,188, 563	影響なし	
消化器系	胃腸管輸送能		ddYマウス	雄、10	経口	56.3,188, 563	影響なし
	下痢誘発機序		通常マウス Jcl/MCH 無菌マウス IQI/Jic[GF]	雄、5	経口	300 (1日1回、 7日間反復)	通常マウスでは、下痢症状、盲腸内容 物水分含量の増加及び盲腸肥大 無菌マウスでは上記変化を認めず
網膜 (電位図及び組織学的 評価)		BN/Crj ラッ ト	雄、5	経口	600,1200 (1日 1回、4週間反 復)	影響なし	

a) 90%再分極レベルにおける活動電位持続時間

b) HERG : Human ether-a-go-go related gene

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

概略の致死量 (mg/kg)

動物種	性	投与経路	
		経口	静脈内
マウス	雄	—	LD ₅₀ =188
ラット	雄	>1,880	—
	雌	>1,880	—
カニクイザル	雌	>469	—

— : 未実施

(2)反復投与毒性試験

動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量(mg/kg/day)	無毒性量 ^(注) (mg/kg/day)	結果
ラット	4	経口	11.7, 46.9, 188, 750	46.9	188mg/kg/day以上で腎病変を伴わない尿中薬物様結晶及び自然発生骨軟骨症病変の増強が認められた。トキシコキネティクスでは、用量に応じた曝露が確認され、性差及び明らかな蓄積性は認められなかった。
	13	経口	5, 20, 80, 320	20	80mg/kg/day以上で腎病変を伴わない尿中薬物様結晶及び自然発生骨軟骨症病変の増強が認められた。トキシコキネティクスでは、雄性は80mg/kg/dayまで、雌性は320mg/kg/dayまで用量に応じた濃度の増加が認められ、320mg/kg/dayでは雌性でわずかに高値を示した。
カニクイザル	4	経口	9.38, 28.1, 93.8	28.1	93.8mg/kg/dayで1例に精巣の精細管内精細胞減少が認められた。
	52	経口	4, 10, 25, 62.5	25	62.5mg/kg/dayで血清リン脂質の軽度増加が認められたが、13週間の休薬後、回復した。トキシコキネティクスでは、25mg/kg/dayまではほぼ用量に応じた曝露が確認されたが、62.5 mg/kg/dayでは投与52週にAUCの増加が認められた。しかし、明らかな性差は認められなかった。
	26	静脈内	10, 25, 62.5	25	62.5mg/kg/dayで投与後に一過性の眼瞼下垂と流涎、肝の組織変化を伴わない血清ALTの増加が一過性(投与4週)に認められた。いずれの変化も13週間の休薬後、回復した。トキシコキネティクスでは、62.5mg/kg/dayまでは用量に応じた曝露が確認され、13及び26週では初回投与時に比べてやや高値を示したが、明らかな性差は認められなかった。

(注)性差は認められなかった。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期

ラット妊娠前及び妊娠初期の経口投与試験では、投薬に起因する変化は認められず、無毒性量は雌雄親動物(一般毒性及び生殖毒性)、胎児ともに188mg/kg/dayであった。

2) 器官形成期

ラット胎児器官形成期投与試験では母動物に対する毒性は認められず、一般毒性及び生殖毒性に関する無毒性量は1000mg/kg/dayであった。胎児においては、催奇形作用は認められなかったが、100mg/kg/day以上で体重減少及び骨化遅延が認められた。また出生児においては、100mg/kg/day以上で体重増加抑制が認められ、胎児及び出生児に対する無毒性量は10mg/kg/dayであった。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では母動物において、2mg/kg/day以上で流産動物数の増加が認められ、一般毒性及び生殖毒性に関する無毒性量は0.4mg/kg/dayであった。胎児において、10mg/kg/dayで13肋骨形成の増加が認められ無毒性量は2mg/kg/dayであった。

3) 周産期・授乳期

ラット周産期及び授乳期投与試験では、母動物に対する毒性は認められず、一般毒性及び生殖毒性に関する無毒性量は1000mg/kg/dayであった。出生児においては、1000mg/kg/dayで授乳期間中の生存率に低下傾向が認められ、無毒性量は100mg/kg/dayであった。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性

マウスのIgE抗体産生系において、アレルギー誘発性が認められたが、免疫原性は認められなかった。モルモットの全身性アナフィラキシー反応及び受身皮膚アナフィラキシー反応誘発性において陰性であ

り、抗原性はないものと推察された。モルモットのマキシマイゼーション試験において、弱い抗原性が少数例 (2/30) に認められた。

2) 変異原性

細菌を用いる突然変異誘発頻度試験で陰性であったが、*Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 を用いる復帰突然変異試験において、本剤は陽性であった。しかし、他の4種類のニューキノロン系抗菌薬 (ノルフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン水和物) も陽性であり、この作用はニューキノロン系抗菌薬に共通していることが示された。

また、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験において本剤は陽性であったが、経口及び静脈内投与によるマウス小核試験、ラット不定期 DNA 合成試験及び経口投与によるマウス優性致死試験において、いずれも陰性であった。

3) 癌原性

本剤は長期服用される可能性が低く、遺伝毒性試験の結果から生体内で遺伝毒性を示す可能性が極めて低いと考えられることから、本試験は実施されていない。

4) 腎に対する影響

ウサギに 200mg/kg/day を 10 日間反復経口投与した場合、腎障害作用は認められなかった。

5) ニューキノロン系薬と 4-ビフェニル酢酸併用投与時の痙攣誘発作用

マウスに 4-ビフェニル酢酸 400mg/kg を併用経口投与した場合、本剤は 188mg/kg 及び 938mg/kg で痙攣誘発作用を示さなかった。

対象：ddY 系マウス 各群 6 匹

方法：本剤及び 6 種のニューキノロン系抗菌薬と、フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤フェンブフェンの活性代謝物である 4-ビフェニル酢酸 400mg/kg を、経口単回併用投与した時の痙攣誘発作用を検討。

薬 剤	投与量 (mg/kg)	痙攣発症数	痙攣までの潜時 (分)
STFX	188	0	—
	938	0	—
SPFX	200	0	—
	1000	0	—
TFLX	136	0	—
	680	0	—
OFLX	200	0	—
	1000	5	103±65
CPFX	9	0	—
	43	2	45
NFLX	10	0	—
	50	5	55±14
LFLX	9	2	63
	45	6	16±10**

ニューキノロン系薬の投与量は、原薬値で 10、50、200 及び 1000mg/kg 各群 n=6 mean±SD

** : P<0.01 (Scheffé 検定)

6) 関節に対する影響

幼若犬での関節に対する無毒性量は、本剤の投与量 4.69、14.1 及び 42.2mg/kg/day のうち 4.69mg/kg/day であった。しかし、成犬では 42.2mg/kg/day までの 8 日間反復経口投与でも、関節毒性は認められなかった。

7) 光毒性

単回経口投与直後の光照射による耳介肥厚を指標とした場合、無毒性量はアルビノマウスで 20mg/kg、有色マウスで 93.8mg/kg であった。アルビノマウスにおける 46.9mg/kg 投与時の耳介肥厚は、2 日目以降回復した。また、眼に対する影響を検討したところ、アルビノマウスでは 188mg/kg で網膜変性が認められ、無毒性量は 93.8mg/kg であった。なお、有色マウスでは 188mg/kg で変化は認められなかった。耳介及び眼球の組織学的変化は、本剤投与後の光照射開始を遅らせることで発現しなかった。

8) 光遺伝毒性試験

光照射による *in vitro* 染色体異常試験 (0.005~0.08mg/mL) では陽性であったが、光照射によるマウス経口投与皮膚小核試験では 20mg/kg で陰性であった。

9) 視聴覚毒性試験

ラットに 1 ヶ月間反復経口投与した後の眼科学的検査及び視聴覚機能検査では、300、600、1200mg/kg/day の各投与群で異常は認められなかった。

10) 肝に対する影響

ヒト新鮮培養肝細胞、4 種のラット肝負荷モデル及びイヌ 2 週間反復経口投与では、肝の機能及び形態に変化は認められなかった。カニクイザルの静脈内 2 及び 26 週間反復投与において、62.5mg/kg/day の一部の動物で血清 ALT の増加が一過性に認められたが、肝に組織変化は認められなかった。

11) 制酸剤併用消化管毒性試験

ラットに制酸剤 (水酸化アルミニウム 100mg/kg/day、酸化マグネシウム 50mg/kg/day 又は炭酸カルシウム 50mg/kg/day) と本剤の 100mg/kg/day を経口にて 7 日間反復併用投与した場合、消化管組織に影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

グレースビット錠 50mg：室温保存
グレースビット細粒 10%：室温、遮光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り　くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

グレースビット錠 50mg
（プラスチックボトル） 100錠
（PTP） 100錠

グレースビット細粒 10%
（プラスチックボトル） 30g

7. 容器の材質

グレースビット錠 50mg　プラスチックボトル：ポリプロピレン（キャップ）、高密度ポリエチレン（ボトル）
PTP：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

グレースビット細粒 10%　プラスチックボトル：ポリプロピレン（キャップ）、COC（ボトル）
COC=Cyclo olefin Copolymer（環状オレフィンコポリマー）

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：レボフロキサシン水和物、オフロキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、トスフロキサシントシル酸塩水和物、塩酸ロメフロキサシン、プルリフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、メシル酸ガレノキサシン水和物等

9. 国際誕生年月日

2008年1月25日（日本）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年1月25日

承認番号 グレースビット錠 50mg : 22000AMX00015

グレースビット細粒 10% : 22000AMX00016

11. 薬価基準収載年月日

2008年4月18日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

用法及び用量変更追加承認年月日：2011年8月17日

内容：用法・用量として1回100mgを1日1回経口投与の追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2017年9月28日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

8年（2008年1月25日～2016年1月24日：終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
グレースビット錠 50mg	1182699010201（プラスチックボトル100錠） 1182699010101（PTP100錠）	6241018F1027	620006773
グレースビット細粒 10%	1182705010101（プラスチックボトル30g）	6241018C1020	620006774

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):36-48
- 3) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):81-91
- 4) 斎藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):49-62
- 5) 斎藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):63-80
- 6) 馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):110-120
- 7) Kohno S, et al. : J Infect Chemother 2013;19(3):486-494
- 8) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):92-102
- 9) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):103-109
- 10) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):130-138
- 11) 松田静治ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):139-145
- 12) 佐々木次郎、堀 誠治：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):121-129
- 13) 松本卓之ほか：Jpn J Antibiot 2011;64(5):319-337
- 14) 天野綾子ほか：Jpn J Antibiot 2010;63(6):411-430
- 15) 神田裕子ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):1-17
- 16) Onodera Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1800-1804
- 17) Tanaka M, et al. : J Infect Chemother 2000;6(3):131-139
- 18) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1999;43(3):530-536
- 19) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2001;45(8):2263-2268
- 20) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1998;42(5):1284-1287
- 21) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2006;59(6):428-451
- 22) 中島光好：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):154-155
- 23) Nakashima M, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1995;39(1):170-174
- 24) 中島光好、河田幸道：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):21-24
- 25) 関野久邦：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):18-20
- 26) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2009;62(4):346-370
- 27) 社内資料：体内動態の検討
- 28) 社内資料：チトクローム P450 に及ぼす影響
- 29) 社内資料：¹⁴C 標識物質を用いた体内動態の検討
- 30) Ito T, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1997;282(2):955-960
- 31) Lee CC, et al. : JAMA Intern Med. 2015;175(11):1839-1847
- 32) Daneman N, et al. : BMJ Open 2015;5:e010077
- 33) Pasternak B, et al. : BMJ. 2018 Mar 8;360:k678
- 34) Lee CC, et al. : J Am Coll Cardiol 2018;72(12):1369-1378
- 35) LeMaire SA, et al. : JAMA Surg. 2018;153(9):e181804
- 36) 柴 孝也：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):25-31
- 37) Sieb JP : Neurology 1998;50(3):804-807

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では、タイで販売している。

国名	会社名	販売名	販売開始年月
タイ	DAIICHI SANKYO (Thailand) LTD.	Gracevit Tab 50	2012年3月

(2019年2月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当資料なし

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132