

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部会
議事次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品アバスチン点滴静注用100mg/4mL及び同点滴静注用400mg/16mLの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題2 医薬品インフルエンザHAワクチン“化血研”TF、インフルエンザHAワクチン“化血研”及びインフル“化血研”シリンジの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品「ビケンHA」、フルービックHA及びフルービックHAシリンジの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品インフルエンザHAワクチン「生研」及びFlu-シリンジ「生研」の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」、インフルエンザHAワクチン「S北研」及びインフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題6 カフェインクエン酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

[報告事項]

- 議題1 医薬品パタノールEX点眼液0.2%の製造販売承認について
- 議題2 医薬品注射用グレースビット錠50 mg及び同細粒10%の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題3 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題4 優先審査指定品目の審査結果について

[その他]

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

平成 23 年 8 月 1 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
2 インフルエンザHAワクチン“化血研”TF インフルエンザHAワクチン“化血研” インフル“化血研”シリンジ ((財)化学及血清療法研究所)	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	インフルエンザ HA ワク チン	インフルエンザの予防を効 能・効果とし、小児の用量を 変更する新用量医薬品 【迅速審査】	4 年	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
3 「ビケンHA」 フルービックHA フルービックHAシリンジ ((財)阪大微生物病研究会)	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	インフルエンザ HA ワク チン	インフルエンザの予防を効 能・効果とし、小児の用量を 変更する新用量医薬品 【迅速審査】	4 年	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
4 インフルエンザHAワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」 (デンカ生研(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	インフルエンザ HA ワク チン	インフルエンザの予防を効 能・効果とし、小児の用量を 変更する新用量医薬品 【迅速審査】	4 年	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
5 インフルエンザHAワクチン「北里 第一三共」 インフルエンザHAワクチン「S北研」 インフルエンザHAワクチン「北里 第一三共」シリンジ (北里第一三共ワクチン(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	インフルエンザ HA ワク チン	インフルエンザの予防を効 能・効果とし、小児の用量を 変更する新用量医薬品 【迅速審査】	4 年	原体：劇薬 (済) 製剤：劇薬 (済) 生物由来製品 (済)
<報告品目>						
6 パタノールEX点眼液0.2% (日本アルコン(株))	製 販	承 認	オロパタジン塩酸塩	アレルギー性結膜炎を効能・ 効果とする新用量・剤型追加 に係る医薬品	残 余 期 間 (平成 24年7 月25日 まで)	原体：非該当 (済) 製剤：非該当 (予定)
7 グレースビット錠50 mg 同 細粒10% (第一三共(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	シタフロキサシン水和 物	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、 顎炎を効能効果とする新用量 医薬品	残 余 期 間 (平成 28年1 月24日 まで)	原体：非該当 (済) 製剤：非該当 (済)

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	カフェインクエン酸塩	<p>早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)</p> <p>※在胎期間37週以前に出生した児が発症する症状であり、低酸素症や徐脈により脳や諸臓器が障害された結果、発達予後に重大な影響を及ぼす。治療が遅れた場合は死に至る場合もある。</p> <p>本剤の投与対象患者は最大でも26000人程度と推定される。</p> <p>薬物療法として海外ではカフェインクエン酸塩が第一選択薬とされている一方、本邦ではアミノフィリン及びテオフィリンが第一選択薬とされている。しかしながら、アミノフィリン及びテオフィリンは血中濃度安全域が狭く、個体内変動も大きいことから、薬物血中モニタリング(TDM)が必須とされている。一方カフェインクエン酸塩は個体内変動が少なく安定していること、血中濃度安全域が広いこと等から、新生児に使用する上ではメリットが大きい薬剤と考えられる。</p> <p>2011年5月現在、海外では米国、EUを含む37カ国以上で承認されている。国内では年内に第Ⅲ相臨床試験開始予定。</p>	ノーベルファーマ株式会社

平成23年8月1日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	エピビル錠150	ヴィーブヘルスケア (株)	ラミブジン	下記疾患における他の抗HIV薬との併用療法 HIV感染症	10年	平成9年2月14日
	エピビル錠300				残余(平成19年 2月13日まで)	平成15年9月29日
2	コンビビル配合錠	ヴィーブヘルスケア (株)	ジドブジン・ラミブジン	HIV感染症	残余(平成19年 2月13日まで)	平成11年6月11日
3	エンペシドトローチ10mg	バイエル薬品(株)	クロトリマゾール	HIV感染症患者における口腔カンジダ症(軽 症、中等症)	10年	平成11年6月11日

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価が行われ、当該品目について公知申請を行って差し支えないとされた。

記

①注射用ペニシリンGカリウム（一般名：ベンジルペニシリンカリウム）

予定される適応：梅毒、化膿性髄膜炎及び感染性心内膜炎の静脈内投与の追加

②フラジール錠ほか（一般名：メトロニダゾール）

予定される適応：細菌性膣症

③ラステットSカプセルほか（一般名：エトポシド）

予定される適応：卵巣癌

④プリプラチン注ほか（一般名：シスプラチン）

予定される適応：胆道癌

⑤サワシリン細粒ほか（一般名：アモキシシリン水和物）

予定される適応：小児における最大投与量の引き上げ

⑥クラフォラン注射用（一般名：セフォタキシムナトリウム）

予定される適応：小児化膿性髄膜炎における最大投与量の引き上げ

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。

貯法: 遮光、室温保存
使用期限:

抗アレルギー点眼薬

パタノール EX 点眼液 0.2%

Patanol® EX Ophthalmic Solution 0.2%
オロパタジン塩酸塩点眼液

承認番号	
薬価基準	
販売開始	
国際誕生	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

パタノール EX 点眼液 0.2%は、1 本中 2.5mL を含有する。

有効成分	オロパタジン塩酸塩
1mL 中含量	2.2mg (オロパタジンとして 2mg)
添加物	ベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、ポビドン、塩化ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、pH 調節剤 2 成分

2. 製剤の性状

外 観	無色～微黄色澄明の無菌水性点眼液
浸透圧比	0.9～1.2 (生理食塩液に対する比)
pH	約 7.0

【効能・効果】

アレルギー性結膜炎

【用法・用量】

通常、1 回 1～2 滴、1 日 2 回 (朝、夕方) 点眼する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 1) 本剤はベンザルコニウム塩化物を含有するため、含水溶性ソフトコンタクトレンズを装着したまま点眼することは避けること。[「適用上の注意」の項参照]
- 2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

2. 副作用

承認時までに実施したアレルギー性結膜炎患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 234 例中、1 例 (0.4%) に眼刺激が認められた

(参考)

オロパタジン点眼液 0.1% の臨床試験
安全性評価対象例 803 例中、39 例 (4.9%) に副作用が認められた。主な副作用は眼局所における眼痛 17 件 (2.1%) であった。眼局所以外は頭痛 2 件 (0.2%)、また、点眼前後で臨床検査の測定がなされた 736 例中、

ALT(GPT)上昇 2 件 (0.3%) が認められた。

その他の副作用

頻度はオロパタジン点眼液 0.1% の臨床試験で認められている副作用に基づく。

下記のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

	0.5～5% 未満	0.5%未満	頻度不明
眼局所	眼痛、角膜炎、そう痒症	眼の異常感、眼瞼浮腫等の眼瞼障害、眼脂、眼部不快感、充血、結膜出血、結膜濾胞、流涙増加、眼刺激*	眼瞼炎
精神神経系		頭痛	
肝 臓		ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	
その他		ヘマトクリット減少、尿中ブドウ糖陽性	

*眼刺激はオロパタジン点眼液 0.2% 投与症例に発現

3. 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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験 (ラット、経口) で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

5. 適用上の注意

1) 投与経路

点眼用のみ使用すること。

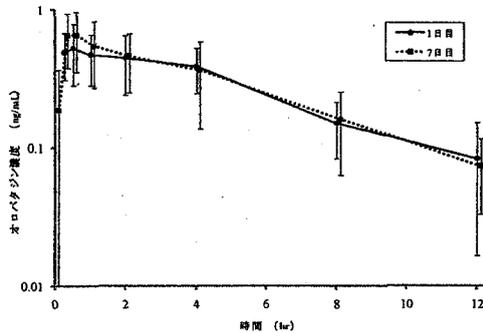
2) 投与時

患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
(1) 点眼のとき、薬液が眼瞼皮膚等についた場合は、すぐにふき取ること。

- (2)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 (3)本剤に含まれているベンザルコニウム塩化物は、ソフトコンタクトレンズに吸着されることがあるので、点眼時はコンタクトレンズをはずし、10分以上経過後装用すること。¹²⁾

【薬物動態】³⁾

健康成人（10名）にオロパタジン点眼液 0.2%を、両眼に1回2滴、1日2回、7日間反復点眼したときのオロパタジン（未変化体）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。



オロパタジン（未変化体）血漿中濃度推移
 (平均値±標準偏差 n=10)

オロパタジン（未変化体）の薬物動態パラメータ
 (平均値±標準偏差 n=10)

点眼日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	消失半減期 (hr)
1日目	0.586 ±0.234	1.00 ±1.19	3.41 ±1.11	4.5 ±2.4
7日目	0.736 ±0.327	0.68 ±0.71	3.63 ±1.70	4.1 ±1.1

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相比較試験（抗原誘発試験）⁴⁾

無症状期のアレルギー性結膜炎患者（245例）を対象に、片眼にオロパタジン点眼液（0.2%群 124例、0.1%群 121例）、対眼にプラセボをそれぞれ1回1滴点眼し、0.2%群は点眼8時間後に、0.1%群は点眼4時間後に抗原誘発を行ったときの、0.2%群における、そう痒感スコア及び総合充血スコアは下表のとおりであった。なお、オロパタジン点眼液0.2%群の有効性はオロパタジン点眼液0.1%群と同程度であった。

そう痒感スコア (ITT)

		抗原誘発後		
		3分	5分	10分
スコアの差 (0.2%-プラセボ)	平均値	-1.06	-1.26	-1.17
	標準偏差	0.89	0.90	0.99
	例数	124	124	124
	p値*	<0.0001	<0.0001	<0.0001

*1 標本t検定（時点ごとの検定）

総合充血スコア (ITT)

		抗原誘発後		
		3分	10分	20分
スコアの差 (0.2%-プラセボ)	平均値	-0.73	-0.58	-0.22
	標準偏差	1.53	1.62	1.25
	例数	124	124	124
	p値*	<0.0001	0.0001	0.0543

*1 標本t検定（時点ごとの検定）

2. 第Ⅲ相試験（長期投与試験）⁵⁾

アレルギー性結膜炎患者（110例）を対象に、オロパタジン点眼液0.2%を両眼に1回2滴、1日2回（朝、夕）10週間点眼投与したところ、そう痒感及び充血の合計重症度点数は投与前に比べて低下し、投与終了時まで効果減弱はみられなかった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

オロパタジン塩酸塩は、選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を主作用とし、更に肥満細胞からの化学伝達物質の遊離・産生抑制作用を有する。

2. 抗ヒスタミン作用^{6)~8)}

受容体結合実験において、ヒスタミンH₁受容体に強い拮抗作用 (K_i値: 41.1~59.0 nmol/L) を有し、その作用は選択的である。ヒスタミン刺激によるヒト結膜上皮細胞からのインターロイキン-6 (IC₅₀値: 5.5 nmol/L) 及びインターロイキン-8 (IC₅₀値: 1.7 nmol/L) の遊離・産生を抑制した。

3. 抗アレルギー作用⁹⁾¹⁰⁾

抗ヒトIgE抗体刺激によるヒト結膜肥満細胞からのヒスタミン (IC₅₀値: 314~859 μmol/L)、トリプターゼ (IC₅₀値: 1.21 mmol/L)、プロスタグランジンD₂ (IC₅₀値: 736 μmol/L) 及びTNFα (IC₅₀値: 13.1 μmol/L) の遊離・産生を抑制した。

4. 動物結膜炎モデルにおける作用¹¹⁾

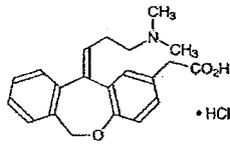
ヒスタミン誘発によるモルモット結膜における血管透過性亢進を抑制 (ED₅₀値: 0.002%) した。感作モルモットの抗原誘発による眼瞼と眼球結膜の充血及び膨疹を抑制 (ED₅₀値: 0.017%) した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オロパタジン塩酸塩 Olopatadine Hydrochloride
 化学名: (Z)-11-(3-Dimethylaminopropylidene)-6,11-dihydrodibenz [b,e]oxepin-2-acetic acid monohydrochloride

分子式: C₂₁H₂₃NO₃ · HCl=373.87

化学構造式:



性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

溶解性：ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

融 点：約 250°C (分解)

分配係数： $\log P'_{\text{ocr}}=0.3$

[測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4 緩衝溶液]

【包装】

2.5mL×10 本

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求 No.〉
1) Momose T, et al.: CLAO J., 23, (2), 96, (1997)	017-163
2) Christensen MT, et al.: CLAO J., 24, (4), 227, (1998)	017-164
3) 社内資料：健康成人における血中濃度	
4) 社内資料：第Ⅲ相試験 (抗原誘発試験)	
5) 社内資料：第Ⅲ相試験 (長期投与試験)	
6) Sharif NA, et al.: J.Ocul.Pharmacol. Ther., 12, (4), 401, (1996)	013-389
7) 社内資料：作用機序 (ヒスタミン受容体拮抗作用)	
8) Yanni JM, et al.: Arch.Ophthalmol., 117, (5), 643, (1999)	013-380
9) 社内資料：作用機序 (ヒト結膜肥満細胞からの炎症性伝達物質遊離へ及ぼす影響)	
10) Cook EB, et al.: Ann.Allergy Asthma Immunol., 84, (5), 504, (2000)	014-101
11) Yanni JM, et al.: J.Ocul.Pharmacol. Ther., 12, (4), 389, (1996)	013-388

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部
〒107-0052 東京都港区赤坂 2-17-7

電話 03 (3588) 3221

FAX 03 (3588) 3229

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日・社休日を除く)

製造販売元 (輸入元)
Alcon® 日本アルコン株式会社
JAPAN 東京都港区赤坂 2-17-7

©2006-2010 Alcon, Inc.

(新聞発表用)

1	販 売 名	①グレースビット錠 50 mg ②グレースビット細粒 10%
2	一 般 名	シタフロキサシン水和物
3	申 請 者 名	第一三共株式会社
4	成 分 ・ 含 量	①グレースビット錠 50 mg (1錠中シタフロキサシン水和物 53.3 mg (シタフロキサシンとして 50 mg) 含有) ②グレースビット細粒 10% (細粒 1 g 中シタフロキサシン水和物 106.6 mg (シタフロキサシンとして 100 mg) 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人に対してシタフロキサシンとして 1回 50 mg を 1日 2回又は 1回 100 mg 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 100 mg を 1日 2回経口投与することができる。 (下線部は今回追加)
6	効 能 ・ 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 (変更なし)
7	備 考	本剤は、フルオロキノロン系抗菌薬であるシタフロキサシン水和物を有効成分とする経口抗菌製剤である。

処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号
876241

貯法	錠：室温保存 細粒：室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に 使用すること。

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

	錠50mg	細粒10%
承認番号	22000AMX00015	22000AMX00016
薬価収載	2008年4月	2008年4月
販売開始	2008年6月	2008年6月
国際誕生	2008年1月	

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

【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)

- 中耳炎、副鼻腔炎
- 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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)。

【組成・性状】

1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
グレースビット錠50mg	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)	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%	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)	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、テラアルル硫酸ナトリウム、タルク、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、アズナルテム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、乳糖水和物

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			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	DSC 741
グレースビット細粒10%	コーティング細粒 ^(注)	淡黄色~黄色	—			—

注)味はわずかに甘い。

【効能・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(プランハメラ)・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、ボルフィロモナス属、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

**【用法・用量】

通常、成人に対してシタフロキサシンとして1回50mg(錠：1錠又は細粒：0.5g)を1日2回又は1回100mg(錠：2錠又は細粒：1.0g)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(錠：2錠又は細粒：1.0g)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、疾病の治療に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)。

【使用上の注意】

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¹⁾[類薬で症状を悪化させるとの報告がある。]
 - (4) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 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	他のキノロン系抗菌薬で、痙攣を起こしたとの報告がある。	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。

3. 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〕

(1) 重大な副作用

肝機能障害(頻度不明)：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。

(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) ショック、アナフィラキシー様症状

* 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)

3) 痙攣

4) 急性腎不全

5) 黄疸

6) 間質性肺炎

7) 偽膜性大腸炎

8) 横紋筋融解症

9) 低血糖

10) 腱障害

11) 無顆粒球症

12) 汎血球減少症

13) 血小板減少

14) 溶血性貧血

15) 錯乱、せん妄、幻覚などの精神症状

* 16) 重症筋無力症の悪化¹⁾

** (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。

	1～10%未満	1%未満
過敏症	発疹	そう痒症、蕁麻疹
精神神経系	頭痛	不眠症、めまい
消化器	腹痛、下痢、軟便、 悪心、腹部不快感	腹部膨満、口唇炎、 便秘、消化不良、 排便回数増加、舌炎、 口内炎、嘔吐、 口の錯感覚、口渇
肝臓	ALT(GPT)上昇、 AST(GOT)上昇、 γ-GTP上昇、 ALP上昇	LDH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		腔カンジダ症、 背部痛、悪寒、 異常感、倦怠感、 CK(CPK)上昇、 血糖減少、 血中カリウム増加、 血中カリウム減少、 トリグリセリド増加、 尿蛋白陽性

4. 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)。

5. 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。]

6. 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)。

7. 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。

8. 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。)

9. その他の注意

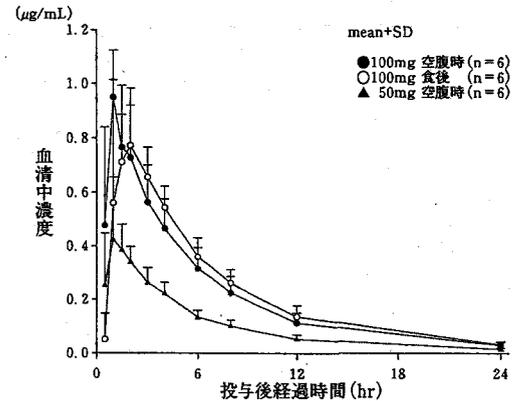
- (1) 動物実験(幼若犬)で関節部の軟骨障害が認められている。
- (2) 培養細胞(チャイニーズ・ハムスター由来)で、光染色体異常誘発性が認められている。

【薬物動態】

1. 血清中濃度^{2, 3)}

健康成人にシタフロキサシンを単回経口投与(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。

シタフロキサシン単回経口投与時の血清中濃度推移



シタフロキサシン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(mean±SD)

投与量	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

2. 血清蛋白結合率³⁾

健康成人にシタフロキサシンを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. 分布^{4, 5)}

シタフロキサシン50mg又は100mgを単回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。

組織・体液中シタフロキサシン濃度

(mean±SD)

組織・体液	投与量	例数	投与後時間 (hr)	組織・体液中濃度 (µg/g, µg/mL)	対血清中 濃度比
中耳粘膜	100mg	9	2.7～3.1	0.82±0.73	1.4±0.7 ^{a)}
上顎洞粘膜	100mg	4	2.0～3.0	0.56±0.31	1.1±0.8

篩骨洞粘膜	100mg	6	2.3~4.0	0.96±0.61	1.6±0.5
口蓋扁桃	50mg	10	2.0~3.8	0.63±0.20	1.8±0.4
歯肉	50mg	10	2.7~3.7	0.57±0.17	1.3±0.4
抗菌創貯留液	50mg	10	2.7~3.7	0.32±0.17	0.8±0.5

a) 血清中濃度が定量下限未満となった被験者以外の8名の値

4. 代謝

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⁶⁾。

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⁷⁾。

5. 排泄

健康成人にシタフロキサシン50mg、100mgを空腹時単回経口投与した場合、投与後48時間までに、それぞれ投与量の約70%が未変化体のまま尿中に排泄された³⁾。

また、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⁸⁾。

6. 腎機能障害患者での体内動態⁹⁾

クレアチニンクリアランス値(Ccr)により3群に分け、シタフロキサシン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。

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(mean±SD)

腎機能 (Ccr mL/min)	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	累積尿中排泄率 (%)	
						0~24 時間	0~48 時間
軽度障害群 60≤Ccr<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
中等度障害群 30≤Ccr<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
重度障害群 10≤Ccr<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

**参考:

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 (Ccr 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} (μg/mL)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)
50≤Ccr	50mg 1日2回	C _{max} ≤0.72	AUC _{0-24hr} ≤12.92
	100mg 1日1回	C _{max} ≤1.01	AUC _{0-24hr} ≤12.92
30≤Ccr<50	50mg 1日1回	0.51<C _{max} ≤0.67	6.46<AUC _{0-24hr} ≤10.78
10≤Ccr<30	1回50mgを 48時間以上の間隔毎	0.50<C _{max} ≤0.91	5.39<AUC _{0-48hr} ×1/2≤16.13

7. 高齢者での体内動態¹⁰⁾

高齢者5名(67~80歳)及び非高齢者6名(25~35歳)にシタフロキサシン100mgを空腹時単回投与した場合、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_{0-24hr}の増加がみられた。シタフロキサシンの薬物動態は、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(mean±SD)

群	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	t _{1/2} ^{a)} (hr)
高齢者	5	0.61±0.23	3.80±1.48	6.35±1.51	6.05±1.19
非高齢者	6	0.91±0.38	0.92±0.20	4.86±0.82	3.30±1.18

a) 1-コンパートメントモデル解析により算出

**【臨床成績】

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、シタフロキサシン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。

疾患名	有効例数/ 評価対象例数	有効率(%)
全疾患	991/1059	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	350/373	93.8
細菌性肺炎	323/344	93.9
非定型肺炎	27/29	93.1
(細菌との混合感染を含む)	20/22	90.9
マイコプラズマ肺炎	6/6	100
クラミジア肺炎	1/1	—
レジオネラ肺炎	106/117	90.6
慢性呼吸器病変の二次感染	302/318	95.0
尿路感染症 全体	239/252	94.8
膀胱炎	63/66	95.5
腎盂腎炎	70/75	93.3
非淋菌性性感染症 全体	31/35	88.6
尿道炎	23/27	85.2
非淋菌性クラミジア性	8/8	100
非淋菌性非クラミジア性	39/40	97.5
子宮頸管炎	85/96	88.5
耳鼻咽喉科領域感染症 全体	43/49	87.8
中耳炎	42/47	89.4
副鼻腔炎	41/42	97.6
歯科・口腔外科領域感染症 全体	17/17	100
歯周組織炎	7/7	100
歯冠周囲炎	17/18	94.4
顎炎		

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。

菌種・菌属	消失菌株/ 菌消失率評価菌株数	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
ベプトストレプトコッカス属	21/21	100
プレボテラ属	33/33	100
ボルフィロモナス属	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 $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ [経口ペニシリンVの基準 (CLSI法) を使用]
b) ペニシリンG; $0.12 \mu\text{g/mL} \leq \text{MIC} \leq 1 \mu\text{g/mL}$ [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 $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ 又は エリスロマイシン; MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$
d) キノロン耐性 (レボフロキサシン; MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ 又は モキシフロキサシン; MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$), ペニシリン耐性 (ペニシリンG; MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ [経口ペニシリンVの基準 (CLSI法) を使用]), セフェム耐性 (セフェキシム; MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$), マクロライド耐性 (クラリスロマイシン; MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ 又は エリスロマイシン; MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$), テリスロマイシン耐性 (テリスロマイシン; MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$), テトラサイクリン耐性 (テトラサイクリン; MIC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$), 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 $\geq 76/4 \mu\text{g/mL}$), 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

【薬効薬理】

** 1. 抗菌作用

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 (プランクハメラ)・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、ボルフィロモナス属、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¹¹⁾。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)^{4, 11, 12, 13)} 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)^{11, 14)} 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。

2. 実験的感染症に対する治療効果

グラム陽性菌及びグラム陰性菌によるマウス敗血症モデルにおいて、シタフロキサシンは *in vitro* での抗菌力を反映する感染防御効果を示した¹¹⁾。また、肺炎球菌による呼吸器感染モデルにおいて、対照とした他のニューキノロン系抗菌薬より優れた治療効果を示した¹¹⁾。

** 3. 呼吸器感染症におけるPK/PD解析

呼吸器感染症を対象とした臨床試験で実施した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¹²⁾。また、肺炎球菌性呼吸器感染症を対象とした臨床試験における肺炎球菌の消失率は、血清中シタフロキサシン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_{max}/MICが5を超えた場合に100%(69/69)であった¹³⁾。

4. 作用機序

シタフロキサシンは細菌の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^{11, 15)}。さらに、本剤はキノロン耐性菌由来酵素に対しても強い阻害活性を示した^{11, 16, 17)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：シタフロキサシン水和物 (Sitafloxacin Hydrate)

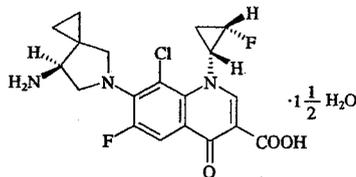
略名：STFX

化学名：(-)-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

分子式：C₁₉H₁₈ClF₂N₃O₃ · 1 1/2 H₂O

分子量：436.84

構造式：



性状：微黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。リン酸試液にやや溶けにくく、0.1mol/L塩酸試液、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって淡黄褐色となる。
(リン酸試液：リン酸50gを水950mLに溶かす)

融点：217～223℃

分配係数：1-オクタノール/水(25℃)；0.244

【包装】

グレースビット錠50mg
(バラ)100錠
(PTP)100錠 500錠
グレースビット細粒10%
(バラ)30g

【主要文献】

- 1) Sieb J P: Neurology 1998;50(3):804-807
- 2) 中島光好：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):154-155
- 3) Nakashima M, et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1995; 39(1):170-174
- 4) 馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):110-120
- 5) 佐々木次郎ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):121-129
- 6) 社内資料：体内動態の検討
- 7) 社内資料：チトクロームP450に及ぼす影響
- 8) 社内資料：¹⁴C標識物質を用いた体内動態の検討
- 9) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):21-24
- 10) 関野久邦：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):18-20
- 11) 神田裕子ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):1-17
- 12) 齋藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):63-80
- ** 13) 社内資料：肺炎球菌性呼吸器感染症を対象とした臨床試験
- 14) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):92-102
- 15) Onodera Y, et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 2002; 46(6):1800-1804
- 16) Tanaka M, et al.: J. Infect. Chemother. 2000; 6(3):131-139
- 17) Akasaka T, et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1999; 43(3):530-536

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

製造販売元
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1