

カルバペネム系抗生物質のβ-ラクタム環の開環にはDHP-Iも関与することが知られている。そこで、ブタ腎臓より精製したDHP-Iに対する安定性を検討したところ、本薬及びIPMの30分後の残存率は、バイオアッセイ法でそれぞれ、97.8%及び7.7%であり、本薬はIPMに比べてDHP-Iに対して安定であることが示された。ヒト組換えDHP-Iに対しても本薬は2時間後に100%の残存率を示し、MEPM（2時間後に79.3%残存）と比較しても安定であった。

一般薬理試験

一般薬理試験では、麻酔イヌにおいて100mg/kg静脈内投与で軽度な血圧低下と心拍数及び大腿動脈血流の増加が、またラットではブロムスルファレイン(BSP)排泄の遅延が示されたが、30mg/kg以下ではいずれの測定項目にも影響は認められなかった。また、本薬の類縁物質LJC10,905（主分解物）及びLJC11,352（分解物）の一般薬理作用には、特段の問題は認められなかった。

カルバペネム系抗生物質では、痙攣誘発及び痙攣増強作用が、またバルプロ酸ナトリウム併用時にバルプロ酸の血中濃度低下に基づくと思われる抗痙攣作用の減弱が報告されていることから、本薬と類薬の作用が比較された。本薬はラットに500mg/kg静脈内投与しても脳波及び行動上に影響は認められていない。しかし、300µgを脳室内投与すると5例中1例に脳波及び行動上に痙攣症状が発現した。また、マウスに600mg/kg静脈内投与してもペンチレントラゾール痙攣増強作用は示さなかった。一方、IPM/CSは250/250mg/kgの静脈内投与で、IPM及びPAPMはそれぞれ10µg及び30µg脳室内投与により脳波及び行動上に痙攣症状が発現し、IPM/CSでは300/300mg/kgの静脈内投与でペンチレントラゾール痙攣増強作用が認められている。MEPMでは、500mg/kg静脈内投与しても脳波及び行動上に影響は認められなかったものの、300µgの脳室内投与により5例中1例に脳波及び行動上に痙攣症状が発現している。

さらに、バルプロ酸ナトリウムとの併用では、サルへの20mg/kg静脈内投与により、バルプロ酸ナトリウムのC_{max}、T_{max}、T_{1/2}、AUCの低下が認められ、ラットへの300mg/kg静脈内投与でバルプロ酸ナトリウムのペンチレントラゾール誘発痙攣抑制作用の減弱が認められた。

審査センターは、本薬の試験管内での抗菌活性は他のカルバペネム系抗生物質とほぼ同程度のMIC₉₀を示していることから、本薬の抗菌活性の特徴とされている項目及び多剤耐性菌に対する効果は、臨床試験において検証される必要があると判断した。これに対して申請者は、*in vitro*の効果を反映すると考えられる緑膿菌に対する効果は、文献的比較ではあるが、他のカルバペネム系抗菌薬を上回る臨床成績が得られ、また、*S. pneumoniae*の場合にも動物実験モデル、一般臨床試験及び比較試験において、*S. pneumoniae*に対する臨床効果及び細菌学的効果がみられている、と回答した。さらに、新たに実施した多剤耐性緑膿菌全身感染モデルを用いた薬効評価検討試験の結果を示し、資料は平成12年8月8日に追加提出された。

審査センターは、本薬の効能効果の適応菌種・菌属は、臨床における有効性及び細菌学的効果から最終的に判断することとした。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本薬(L-627)の実験動物における薬物動態試験はラット、マウス、イヌ及びサルを用い、静脈内投与により実施されている。

動物の生体試料中の本薬及び代謝物の定量は HPLC 法を主として、一部の試験においては、バイオアッセイ法も用いられた。なお、代謝物の検討から、マウス、イヌの尿、並びにラット、サル
の血漿及び尿、ヒトの血漿及び尿のいずれの試料についても、抗菌活性を有する代謝物は認めら
れていない。

雄イヌに本薬を静脈内投与（10 及び 100mg/kg、n=4）すると、血漿中濃度（HPLC 法）は投与後
5 分で C_{max} に達した後、指数関数的に減少し、半減期 $T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 36.2
及び 36.5 分並びに 28 及び 297 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。サルでは血漿中本薬濃度の推移もイヌと類似
しており、緩やかな血漿中からの消失を示したが、雄ラット及び雄マウスに本薬 10mg/kg を静脈
内投与時の半減期の平均値は、それぞれ、12.8 及び 8.9 分であった。また、ラットにおいて性差
を検討したが、血漿中 L-627 濃度に性差は認められなかった。なお、イヌ（n=3）に 10mg/kg の本
薬を単回急速または 30 分持続静脈内投与した時の $T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に差は認められなかった。

イヌに本薬を反復静脈内投与（10mg/kg/日、1 日 1 回 7 日間、HPLC 法）した結果からは、初回
投与時と 7 回投与時で血漿中 L-627 濃度、 $T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に差は認められなかった。また、ラット
に ^{14}C 標識 L-627 を反復静脈内投与（10mg/kg/日、1 日 1 回 10 日間、ラジオアッセイ法）した場
合、半減期を単回投与時と同一と仮定して得られたシミュレーションカーブは、反復投与時の実
測値とよく一致した。これらの結果から、ラット及びイヌにおいて、本薬の体内動態は反復投与
により変動しないことが示唆された。なお、ラットに 5、10、20、50mg/kg を静脈内投与後の投与
量と $AUC_{0-\infty}$ との相関性については直線性（相関係数 0.998）が示されており、また、イヌ、サル
及びラットにおける本薬 100mg/kg 投与時の AUC は 10mg/kg 投与時の約 10 倍であった。

雄ラットに 10mg/kg の ^{14}C 標識 L-627 を単回静脈内投与すると、放射能は速やかに各組織に分布
し、投与 5 分後にいずれの組織においても最高濃度を示し、腎臓>膀胱>前立腺>血漿>皮膚>
肺の順に高い分布を示したが、投与後 1 時間で放射能は速やかに減少し、放射能が高い濃度で長
時間残留する組織は認められなかった。ラットに 10mg/kg の ^{14}C 標識 L-627 を 1 日 1 回 10 日間、
反復静脈内投与した結果からは、特定の臓器への放射能の蓄積性は認められなかった。静脈内投
与後 30 分の組織中放射能濃度（平均値：L-627 換算）を 1 日目と 10 日目で比較すると、血液中
濃度は 1 日目 4.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、10 日目 6.18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、最も組織中濃度の高かった腎臓では 1 日目
40.55 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、10 日目 62.55 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。10 日目の投与後 72 時間後には、腎臓以外の組織では
1 $\mu\text{g}/\text{g}$ （または $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）未満となり、168 時間後には腎臓でも 2.82 $\mu\text{g}/\text{g}$ となった。また妊娠ラット
への投与では、胎盤で投与 5 分後に 11.29 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、胎児で投与 1 時間後に 0.45 $\mu\text{g}/\text{g}$ と低く、羊水へ
の移行は認められていないことから、本薬の胎児移行性は低いと推測された。

血清蛋白、血球への分配が主としてラジオアッセイ法で検討され、*in vitro* での血漿蛋白への
本薬結合率はマウス、ラット、イヌ、ヒトで 10%以下であったが、*in vivo* では投与後 5 分より
も、ラットでは 1 時間、イヌでは 4 時間での血漿蛋白結合率が増加した。これは、代謝物 LJC10, 906
（結合率は *in vitro* 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 19⁻26%）が増加したことによると推察されている。

本薬の代謝経路は、 β -ラクタム環が加水分解され代謝物 LJC10, 905 となる経路と、本薬の β -
ラクタム環にシスチンが結合し代謝物 JTC10, 906 となる経路が推定された。カルバペネム系抗生
物質の β -ラクタム環の加水分解には DHP-I が関与することが明らかにされているが、本薬はヒト
DHP-I に対して安定である（ホ項参照）。ラット及びイヌにおいて、本薬単回静脈内投与により、
血漿中及び尿中に LJC10, 905 及び LJC10, 906 が検出されている。なお、代謝物の検討から、マウ
ス、イヌの尿、並びにラット、サルの血漿及び尿、ヒトの血漿及び尿のいずれの試料についても、

抗菌活性を有する代謝物は認められていない。また、本薬は、肝薬物代謝酵素にはほとんど影響しない。

サル、イヌ、ラット及びマウスに本薬を単回静脈内投与（10及び100mg/kg）した時、累積尿中排泄率（HPLC法）は投与量間で著しい差はなく、マウス、ラットでは投与後24時間までに投与量の71～76%が、イヌ、サルでは投与後48時間までに56～75%が尿中に排泄された。また、¹⁴C標識L-627を用いて糞中への排泄もあわせて累積尿・糞中放射能排泄率が検討された結果、サル、イヌ、ラットにおいて、投与後48時間までに90.7～98.2%が尿中に、0.4～2.6%が糞中に排泄され、本薬の主たる排泄経路は尿中排泄であると推測された。腎障害ラット及びイヌでは、クレアチニンクリアランスの低下による $T_{1/2}$ の延長及び $AUC_{0-\infty}$ の増大が認められた。また、ラットでは反復投与による蓄積性、胆汁排泄はほとんど認められていない。

授乳中ラットに¹⁴C標識L-627を静脈内（10mg/kg）投与し、乳汁中への排泄を検討した結果、静脈内投与では乳汁中放射能濃度は投与1時間後に最高濃度を示し、血液中濃度の約1.6倍であったが、24時間には検出限界未満となった。

本薬のヒトにおける薬物動態試験は、今回新たに高用量（600mg×2回/日）を追加し、実施されている。

日本人健康成人に本薬（150、300及び600mg）を60分間単回点滴静脈内投与したとき、血漿中濃度（HPLC法）は、静脈内投与終了直後に最高濃度に達し、その後1相性の指数関数的な消失を示した。 $T_{1/2\beta}$ は約1時間であり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的な増加を示し、全身クリアランスはほぼ一定（約 10^{-11} L/hr）であった。尿中排泄については、0～12時間累積尿中排泄率は各投与量において62.1～64.0%であり、投与量にかかわらず同程度であった。なお、参考試料として提出されたプロベネシドとの併用による試験から、プロベネシドの併用により本薬の尿中排泄率はほとんど影響されなかった。

一方、本薬300mg、1日2回、6日間計11回、及び600mg、1日2回、5日間計9回を60分間点滴静脈内反復投与しても、蓄積性は認められなかった。

健康高齢者（65歳以上）における薬物動態試験では、非高齢者と比較してAUCの増加は平均で約68%であった。 $T_{1/2\beta}$ に大きな差がみられないことから、AUCの増加は V_d 及びクリアランスの減少によるものと推察されている。

腎機能障害患者における薬物動態は、血液透析を必要とする腎機能障害患者（n=5）で検討され、 $T_{1/2}$ が3.33時間と健康成人の約3倍を示すことから、薬物動態学的には、投与回数を1日1回に減じる等の処置が必要であるとされた。なお、本薬は血液透析により除去されることが示されている。また、種々の程度の腎機能障害を有する患者（ C_{cr} ：49.4、40.6及び23.1mL/min）における薬物動態の結果では、 C_{max} はそれぞれ12.8、24.0及び25.6 μ g/mL、 $T_{1/2}$ はそれぞれ1.95、1.82及び2.28時間であり、健康成人（ C_{max} ：17.3 μ g/mL、 $T_{1/2}$ ：1.03時間）と比較して血漿中濃度の消失遅延がみられたが、 C_{cr} が23mL/minまでは投与量の調節等の臨床上の処置が必要となる程度ではないと申請者は主張している。

臓器・組織内濃度は、前回申請時の資料（参考資料）と追加で実施された試験結果を合わせて、胆汁中及び胆のう組織内、喀痰、肺組織、胸水、腹腔内浸出液、骨盤死腔液、女性性器、口腔組織、中耳粘膜、上顎洞粘膜及び扁桃組織、前房水及び涙液、皮膚組織、骨組織、熱死組織でのヒト組織移行性が示されている。

審査センターは、ラット全身オートラジオグラフィーにおいて、投与後 168 時間後に腎臓に 2.8% の放射活性化が認められたことについて考察を求めた。これに対し申請者より、本薬は特定の臓器への蓄積性は認められず、この変化は本薬が腎排泄型薬剤であることによるものであり、体内動態の変化によるものではない、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、本薬の投与回数を 1 日 2 回とした根拠及び MIC がトラフ値よりも高い菌種を申請適応菌種とした理由について説明を求めた。これに対して申請者より、本薬は time above MIC の考え方のみで効果を規定できる薬剤ではないこと、本薬の静脈内投与後 9 時間程度は血液中に存在し 2~3 時間の PAE が認められることから、1 日 2 回投与で効果を発現しうると考えた、と回答された。これについて審査センターは、既承認のカルバペネム系抗生物質においても通常の用法・用量は 1 日 2 回または 2~3 回投与とされていること、また、それらの類薬と薬物動態パラメータが類似していることから、臨床試験の結果から有効性が示されていれば問題ないと考える。

腎機能障害者への注意喚起については、申請者は血液透析患者以外には必要ないとしているが、腎機能障害者では Cr_e の低下に伴い血漿中濃度の消失遅延がみられることを添付文書等により臨床現場に情報提供する必要があると審査センターは考える。また、高齢者においても投与量調整の必要はないとされているが、C_{max} が上昇し AUC が増加することについて添付文書等により情報提供する必要があると考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

本薬は、平成 2 年 4 月より第 I 相試験を開始し、第 II 相試験、第 III 相比較試験を経て、平成 5 年 12 月に製造承認申請が行われた。厚生省（当時）は、申請された資料に対し、平成 6 年 7 月 GCP 査察（調査）を実施したところ下記の問題点が検出されたため、平成 7 年 1 月に「GCP 不適合」（旧 GCP：「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号薬務局長通知）」）との判定を下し、申請者は本薬の申請を取り下げた。

- ア. 治験の依頼に先立ち、予定している治験の内容について専門的な観点から検討を行うための組織及び手続きを定めておらず、当該治験の適否の判定が行われなかった。（旧 GCP 第 15 条（1）に不適合）
- イ. 上記の適否判定が行われなかったため、一般臨床試験の実施に当たり、プロトコール中に健康者での安全性が確認されていない 1,200 mg/日の投与量が設定されており、プロトコール作成段階での倫理的・科学的妥当性の検討が不十分である。
- ウ. 上記アについて、自主監査部門による監査が行われておらず、自主監査部門の責務が完遂されなかった。（旧 GCP 第 15 条（3）に不適合）
- エ. 一般臨床試験（小児科領域）については体内動態の検討を主目的とした投与が 7 例認められており、判定委員会では脱落症例として取り扱われている。これらの症例をエントリーしたことはプロトコールからの明らかな逸脱である。（旧 GCP 第 14 条（4）に不適合）

しかし、申請者は、①臨床試験を担当した医師等から再度の臨床試験を実施してでも、本薬を上市して欲しいとの強い要望を受けたこと、②本薬は幅広い抗菌スペクトル及び強力な殺菌力を

有するため、高齢者や重篤な基礎疾患を有する患者にみられる原因菌が特定できない段階の重症・難治性の感染症においても臨床的有用性の高い薬剤であると判断したことから、再度臨床試験を実施し、今回の再申請を行った。

1) 第 I 相試験

(1) 単回投与試験及び反復投与試験

単回投与試験 (20mg~600mg) 及び反復投与試験 (300mg 1日2回、11回投与) は、本薬の皮内反応が陰性であることを確認した健康成人男子を対象に、本薬の安全性の確認、及び本薬代謝物の生体内動態、腸内細菌叢に及ぼす影響を検討することを目的に実施された。

単回投与試験の投与量は、①最も感受性の高い動物での LD₅₀ の 1/600 以下、②最も感受性の高い動物での反復投与毒性試験の最大耐薬量の 1/60 以下、③類似薬の投与量の 3 点を考慮し、20mg/回 (2 例) より開始され、40mg (2 例)、80mg (3 例)、150mg (5 例)、300mg (5 例) 及び 600mg (5 例) まで増量された。反復投与試験 (5 例) の投与は 300 mg 1日2回、11回投与とされた。なお、いずれの投与も生理食塩水 100mL に溶解し、60 分間かけて点滴静脈内投与することにより行われた。

自覚症状、他覚所見、理学的検査、心電図、血液学的検査、血清生化学検査、凝固系検査、尿検査、脳波測定 (600mg 単回投与試験のみ) について検討が行われた。単回投与試験では、いずれの投与量においても本薬に起因すると考えられる影響は認められなかった。1日量 600mg (300mg 1日2回) の反復投与試験では、尿中 β_2 -ミクログロブリン、血中 β_2 -ミクログロブリンの一過性の上昇及び AST、ALT、尿中 NAG の軽度上昇が各々 1 例にみられた以外特記すべき所見は認められなかった。

血漿中濃度及び AUC と投与量の間には線形性が認められ、血漿中濃度の半減期はいずれの投与量においても 1 時間であり、投与後 12 時間までの尿中排泄率は 60% であった。反復投与試験において蓄積性は認められなかった。(詳細はへ項参照)

本薬の投与により腸内細菌叢の大きな乱れは検出されなかった。なお、腸内細菌叢の検討が行われた 5 例中 1 例において *C. difficile* が認められたが、下痢などの臨床症状は認められなかった。

(2) 反復投与試験

反復投与試験 (600mg 1日2回) は、本薬の安全性の確認、生体内動態及び腸内細菌叢への影響を検討する目的で健康成人 8 例を対象にプラセボ対照の単盲検試験として実施された (本薬 5 例、プラセボ 3 例)。なお、投与量は 600mg が採用され、1日2回、計 9 回点滴静脈内投与された。

自覚症状、他覚所見、理学的検査、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、便潜血反応、腸内細菌叢の検討が行われたが、いずれにおいても異常は認められず、安全性上問題は認められなかった。

600mg 反復投与においても蓄積性、尿中排泄量の飽和は認められず、反復投与による影響は認められなかった。

好気性菌、嫌気性菌のいずれにおいても $10^1 \sim 10^2$ 程度の変動が対照群、本薬投与群ともに認められたが、いずれも投与終了 1 週間後にはほぼ投与前の総菌数に回復した。また、主な菌種

ごとの検討においても大きな変動は認められず、本薬の腸内細菌叢に及ぼす影響は少ないものと考えられている。なお、本試験に参加した9例においては*C. difficile*は検出されていない。

本試験において、安全性上、特に問題となる点は認められなかったことから1日量1,200mgまでの用量範囲において臨床試験の実施は妥当であると判断されている。

2) 後期第Ⅱ相試験

前回申請時の臨床試験成績を参考にし、本薬の至適用量を再確認するための用量検討試験が再度実施された。

用量検討試験は「抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）」の考え方に沿って、臨床経過及び菌の消長を詳細に検討することに重点を置き、均質な患者背景を有する呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症を対象として、少数例にて実施した。

本薬の投与量は、前回の用量検討試験、第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験成績等を参考とし、低用量群（L群）1日量300mg（150mg 1日2回）、及び高用量群（H群）1日量600mg（300mg 1日2回）を採用し、対照群（C群）として同じカルバペネム系抗菌薬の中で、既にその有効性、安全性に関する評価が確立しているIPM/CS 1日量1,000mg（500mg 1日2回）が用いられた。

(1) 呼吸器感染症（慢性気管支炎）

慢性気管支炎の急性増悪に対する臨床的効果、安全性について本薬の2用量とIPM/CSとを比較し、呼吸器感染症における本薬の臨床用量を検討することを目的として、無作為化比較試験が実施された。割り付けは中央登録による実施施設グループを層とする逐次割り付けであった。なお、本試験においてL群とH群との間の盲検性は保たれているが、本薬群とC群との盲検性は保たれていない。

投与期間は14日間以内とされ、投与開始前、治験薬投与開始3日後、7日後及び14日後に臨床検査を実施し、可能な限り経日的検索が行われた。

本試験に組み入れられた35例のうち1例において皮内反応陽性となったため登録が中止され、34例が各群に無作為化された（L群10例、H群12例、C群12例）。有効性解析対象症例は32例（L群10例、H群10例、C群12例）、安全性解析対象集団は34例（L群10例、H群12例、C群12例）であった。

投与終了後における有効率（臨床効果、有効以上）はL群100%（10/10）、H群90.0%（9/10）及びC群91.7%（11/12）であった。投与開始3日後における有効率はL群60.0%（6/10）、H群90.0%（9/10）及びC群58.3%（7/12）であった。また、投与開始7日後における有効率はL群100%（8/8）、H群100%（9/9）及びC群91.7%（11/12）であった。いずれの時期においても各群間に有意差は認められなかった。

細菌学的効果については、いずれの薬剤群（L群6/6例、H群3/3例、C群9/9例）においても、原因菌はすべて消失していた。

安全性については、H群で1例に気胸、C群で1例に発疹及び発熱が認められた。気胸については、投与を中止し、胸腔ドレナージを施行することにより10日後に消失しており、因果関係は否定されている。発疹と発熱を来した1例については、治験薬の投与中止とともにソルメドロール250mgを1回投与することにより、これらの症状は消失した。

臨床検査値異常変動については「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」に基づき臨床的に有意と判定された場合には有害事象とし、そのうち治験薬に起因するものが集計された。L群 10例、H群 12例、C群 10例中、L群で好塩基球増多、ALT上昇が各1例、H群で好酸球増多1例、ALT上昇、血清カリウム値上昇、s-アミラーゼ上昇各1例、C群でAST上昇2例が認められたが、いずれも臨床上問題になるものではないと考えられた。

(2) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症に対する本薬の臨床的効果、安全性について本薬の2用量とIPM/CSを比較し、尿路感染症における本薬の有用な臨床用量を検討することを目的に、カテーテル非留置の複雑性尿路感染症（ただし、腸管利用尿路変更術後及び前立腺術後1年未満の症例は除外する）を対象とする無作為化比較試験を実施した。無作為化時には疾患群（複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎）を層別因子としている。なお、本試験においてL群とH群との間の盲検性は保たれているが、本薬群とC群との盲検性は保たれていない。本試験の投与期間は5日間とされた。

本試験では組み入れ症例44例のうち、皮内反応陽性2例、無作為化されなかった症例（電話登録せずに治験薬が投与された症例）3例を除く39例が無作為化され、C群に割り付けられたものの指示どおりに薬剤投与のされなかった症例1例を除く、38例（L群10例、H群13例、C群15例）が安全性解析対象症例とされ、選択基準逸脱、対象外疾患、投薬量不足の各1例を除く35例（L群10例、H群11例、C群14例）が有効性解析対象症例とされた。

有効性については、投与開始5日後における治験担当医師による判定と、尿所見、細菌学的効果、臨床症状などの推移を加えたUTI薬効評価基準第3版（日本化学療法学会）に従って総合臨床評価として判定された。

UTI総合臨床効果はL群80.0%（8/10）、H群100%（11/11）及びC群100%（14/14）であった。膿尿に対する効果はL群70.0%（7/10）、H群90.9%（10/11）、C群78.6%（11/14）であり、細菌尿に対する効果はL群80.0%（8/10）、H群100%（11/11）、C群92.9%（13/14）であった。投与開始時の年齢構成、膿尿の程度において3群間に偏りが認められたが、申請者は年齢、膿尿の偏りは有効率に影響を及ぼしていないものと考えられたとしている。

原因菌の消失率はL群85.7%（12/14）、H群100%（21/21）及びC群94.1%（16/17）であった。

治験担当医師判定による臨床効果において、有効率はL群80.0%（8/10）、H群100%（11/11）及びC群100%（14/14）であり、3群間に有意差は認められなかった。

安全性については、L群で発疹1例、H群で下痢・軟便1例、C群で下痢1例が認められたが、重篤とされたものはなく、因果関係が否定されなかったものは発疹の1例のみであった。

臨床検査値異常変動は「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」に基づき臨床的に有意と判定された場合には有害事象とし、そのうち治験薬に起因するものを集計した。L群9例、H群12例、C群14例中、L群にNAG上昇1例、C群に血小板数増多、LDH上昇各1例が認められたが、いずれも臨床上特に問題になるものではないと考えられた。

(3) 参考成績

初回の用量検討試験において、本薬の投与量は、1日量300mg（150mg 1日2回）を低用量群

(L群)及び1日量600mg(300mg1日2回)を高用量群(H群)とし、IPM/CS1,000mg(500mg1日2回)を対照群(C群)として実施された。

① 慢性気道感染症

慢性気道感染症を対象とした用量検討試験が総症例81例において実施され、有効性解析対象症例数は75例(L群28例、H群24例、C群23例)、安全性解析対象症例数は79例(L群28例、H群26例、C群25例)であった。

臨床効果の著効率及び有効率は、それぞれL群が10.7%(3/28)及び82.1%(23/28)、H群が25.0%(6/24)及び83.3%(20/24)、C群が17.4%(4/23)及び78.3%(18/23)であった。

原因菌の消失率は、L群77.3%(17/22)、H群82.4%(14/17)及びC群93.8%(15/16)であった。

副作用はL群において発疹・そう痒感1例(1/28、3.57%)、H群において発熱1例(1/26、3.85%)、C群において発疹・そう痒感、発熱の各1例(2/25、8.00%)であった。

臨床検査値異常変動発現率はL群28例、H群26例、C群25例中、L群で5例7件(5/28、17.9%)、H群5例26件(5/26、19.2%)、C群7例11件(7/25、28.0%)であり、発現した主な臨床検査値異常変動は好酸球増多、AST上昇、ALT上昇などであった。

以上の結果より、呼吸器感染症に対する本薬の臨床推奨用量は1日量600mg(300mg1日2回)とすることが妥当と判断された。また、今回の申請にあたって追加実施された試験成績(本節(1)参照)は本用量検討試験成績と同様の結果と判断されている。

② 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症を対象とした用量検討試験が76症例において実施され、うち、有効性解析対象症例数は66例(L群19例、H群26例、C群21例)、安全性解析対象症例数は76例(L群24例、H群28例、C群24例)であった。

UTI総合臨床効果における有効率はL群78.9%(15/19)、H群84.6%(22/26)及びC群81.0%(17/21)、膿尿に対する効果はL群63.2%(12/19)、H群65.4%(17/26)、C群52.4%(11/21)であり、細菌尿に対する効果はL群73.7%(14/19)、H群73.1%(19/26)、C群71.4%(15/21)であった。

原因菌の消失率はL群91.3%(21/23)、H群90.9%(30/33)、C群93.3%(28/30)であった。治験担当医師判定による臨床効果において有効率はL群78.9%(15/19)、H群80.8%(21/26)及びC群81.0%(17/21)であった。

安全性については、L群において24例中1例(4.17%)に発熱の副作用が認められたが、他の薬剤群での発現は認められなかった。

臨床検査値異常変動発現率は、L群24例、H群27例、C群24例中L群1例(4.2%)、H群3例(11.1%)、C群2例(8.3%)であり、主な臨床検査値異常は好酸球増多とALT上昇であった。

以上の結果より、複雑性尿路感染症に対する本薬の臨床推奨用量は1日量600mg(300mg1日2回)とすることが妥当と判断された。また、今回の申請にあたって追加実施された試験成績(本節(2)参照)は本用量検討試験と同様の結果と判断された。