

## 審議結果報告書

平成 19 年 6 月 12 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ジェニナック錠 200mg  
[一 般 名] メシル酸ガレノキサシン水和物  
[申 請 者] 富山化学工業株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 5 月 30 日

### [審議結果]

平成 19 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

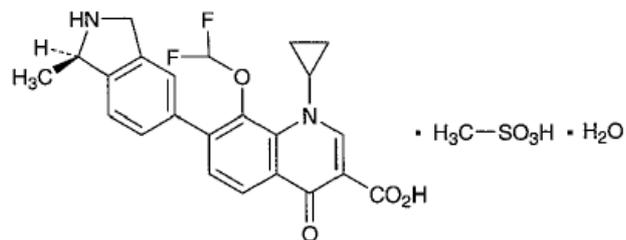
## 審査報告書

平成 19 年 5 月 15 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [ 販売名 ] ジェニナック錠 200mg  
[ 一般名 ] メシル酸ガレノキサシン水和物  
[ 申請者名 ] 富山化学工業株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 18 年 5 月 30 日  
[ 剤型・含量 ] 1 錠中にメシル酸ガレノキサシン水和物 253.53mg (ガレノキサシンとして 200mg) 含有するフィルムコーティング錠  
[ 申請区分 ] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[ 化学構造 ]



分子式 : C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> · CH<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · H<sub>2</sub>O

分子量 : 540.53

化学名 :

(日本名) 1-シクロプロピル-8-(ジフルオロメトキシ)-7-[(1*R*)-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-5-イル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ーメタンスルホン酸塩 一水和物

(英名)

1-Cyclopropyl-8-(difluoromethoxy)-7-[(1*R*)-1-methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monomethanesulfonate monohydrate

- [ 特記事項 ] なし  
[ 審査担当部 ] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 19 年 5 月 15 日作成

- [ 販 売 名 ] ジェニナック錠 200mg
- [ 一 般 名 ] メシル酸ガレノキサシン水和物
- [ 申 請 者 ] 富山化学工業株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 18 年 5 月 30 日
- [ 審査結果 ] (1) 提出された資料において、本剤の有効性は確認されており、安全性についても承認に係わる大きな問題はないと判断した。
- (2) 本剤は、MPC も加味した上で、PK/PD の観点から用法・用量の設定が行われた薬剤であり、有効性のみならず耐性菌発現抑制も期待できると考える。
- (3) 引き続き情報収集が必要と考えられる事項については、製造販売後調査を実施すること、医療従事者や患者への情報提供を実施することなど、現段階において、本剤適正使用のための適切な対応がなされていると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [ 効能・効果 ] < 適応菌種 >
- ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、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、中耳炎、副鼻腔炎
- [ 用法・用量 ] 通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。

## 審査報告(1)

平成 19 年 3 月 13 日

### ・申請品目

- [ 販 売 名 ] ジェニナック錠 200mg  
[ 一 般 名 ] メシル酸ガレノキサシン水和物  
[ 申 請 者 ] 富山化学工業株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 18 年 5 月 30 日  
[ 剤型・含量 ] 1 錠中にメシル酸ガレノキサシン水和物 253.53mg ( ガレノキサシンとして 200mg ) 含有するフィルムコーティング錠  
[ 申請時効能・効果 ] < 適応菌種 >  
ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属 ( ガレノキサシンに感性的 MRSA を含む )、レンサ球菌属、肺炎球菌、ペニシリン耐性肺炎球菌 ( 多剤耐性肺炎球菌を含む )、モラクセラ ( ブランハメラ ) ・カタラーリス (  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌を含む )、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌 ( BLNAR を含む )、レジオネラ・ニューモフィラ、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、中耳炎、副鼻腔炎  
[ 申請時用法・用量 ] 通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。

### ・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 ( 以下、機構 ) における審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ガレノキサシン ( GRNX ) は、富山化学工業株式会社で創製されたピリドンカルボン酸系合成抗菌薬であり、フルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていた 6 位フッ素置換基がない化学構造を有し、細菌特有の DNA トポイソメラーゼ 及び DNA ジャイレースに作用して DNA の複製を阻害することで抗菌活性を示す。

近年、フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性菌増加が報告されており、特にペニシリン耐性肺炎球菌 ( PRSP )、多剤耐性肺炎球菌 ( MDRSP ) は深刻な問題となっている。このような状況下、多剤耐性菌にも有効で、幅広い抗菌スペクトルを有する新規抗菌薬の開発が着手された。その結果、従来のフルオロキノロン系抗菌薬の開発研究においては、抗菌活性を増強すると変異原性が陽性となり、このことが抗菌活性の強い本系統薬剤の開発を困難とされていたが、7 位をメチルイソインドリニル基、8 位をジフルオロメトキシ基、6 位を水素原子とすることで抗菌活性の増強並びに安全性の向上が図られた GRNX が開発されるに至ったとされている。

GRNX は臨床試験に入る段階の 19 年 月に米国 Bristol-Myers Squibb Company へ導出され、19 年より海外で臨床試験が先行し、第 相から第 相臨床試験まで行われた。その後、商品





- ・ 高密度ポリエチレン瓶 (500錠/瓶): 高密度ポリエチレン  
長期保存試験
- ・ 30 /65%RH/PTP シート、高密度ポリエチレン瓶/暗所/12 カ月  
加速試験
- ・ 40 /75%RH/PTP シート、高密度ポリエチレン瓶/暗所/6 カ月  
苛酷試験
- ・ 熱に対する試験 (50 /ガラス製シャーレ (開放) PTP シート、高密度ポリエチレン瓶/暗所/3 カ月)
- ・ 湿度に対する試験 (40 /75%RH/ガラス製シャーレ (開放) /暗所/6 カ月)
- ・ 光に対する試験 (25 /60%RH/D65 ランプ/無色ガラスシャーレに入れポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆い、対照は更にアルミ箔で覆う。PTPシート、対照は更にアルミ箔で覆う。高密度ポリエチレン瓶/総照度として 120 万lx・hr (200W・hr/m<sup>2</sup>以上) 又は 240 万lx・hr)

苛酷試験の結果、無包装及び PTP シート包装では熱に対する試験において水分の減少 (各々試験開始時に比べ $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ %)、湿度及び光に対する試験において、無包装では水分の増加 (各々試験開始時に比べ $\blacksquare$ %、 $\blacksquare$ %) が認められたものの、他の試験項目では変化は認められなかった。加速試験の結果、PTP シート包装では水分の増加 (試験開始時に比べ最大 $\blacksquare$ %) が認められたものの、他の試験項目では変化は認められなかった。長期保存試験の結果、PTP シート包装では水分の増加 (試験開始時に比べ最大 $\blacksquare$ %) が認められたものの、他の試験項目では変化は認められなかった。

以上より、本剤を PTP シート包装又は高密度ポリエチレン瓶包装し室温保存した場合、有効期間は 1 年とされている。なお、長期保存試験 (30 /65%RH) は 60 カ月まで継続中である。

#### (4) 標準物質

標準物質の規格及び試験方法として、精製法、含量、性状 (外観) 確認試験 (UV/VIS、IR、<sup>1</sup>H-NMR) 純度試験 (類縁物質、残留溶媒 ( $\blacksquare$ ))、水分及び定量法 (メシル酸ガレノキサシン (電位差滴定法)、メタンスルホン酸 (メシル酸) (電位差滴定法)) が設定されている。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、メシル酸ガレノキサシン水和物 (以下、本薬) は光学活性な物質であるにもかかわらず、光学特異的な確認試験等が設定されていない点について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本薬の光学活性は $\blacksquare$  (物質A\*) に由来している。そこで、物質A\*中の物質A\*の光学異性体量を管理していく方法が本薬中の光学異性体量を管理していく上で最も適切な方法であると考え、物質A\*に物質A\*光学異性体を添加後、本薬を合成し、本薬の光学異性体の残留量を確認した (製造工程における物質A\*光学異性体の除去能力の確認)。その結果、物質A\*に物質A\*光学異性体を $\blacksquare$ %添加しても本薬中の光学異性体量は $\blacksquare$ %未満であり、

製造工程で光学異性体が除去されることが確認された。したがって、物質A\*の光学異性体量を■%以下で管理すれば理論上、本薬中の光学異性体量は■%以下と推定される。また、上記の検討試験結果から、本薬は製造工程中でラセミ化は生じないと考えられ、安定性試験においても光学異性体が増加しなかったことから、保存によるラセミ化も生じないと考える。したがって、本薬の光学特異的な確認試験を設定しなくても、物質A\*の光学異性体量を管理することにより、本薬が単一对掌体であることを十分に保証できると判断した。

機構は上記の回答を了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### ( ) 薬理試験成績の概要

以下、本薬の濃度及び投与量は全て活性本体である GRNX 換算で示す。

#### < 提出された資料の概略 >

##### (1) 効力を裏付ける試験

###### 1) *In vitro* 抗菌活性

**標準株に対する抗菌活性【添付資料 S1(4.2.1.1.1)、S2(4.2.1.1.2)、S3(4.2.1.1.3)、S4(4.2.1.1.4)、S5(4.2.1.1.5)、S6(4.2.1.1.6)】**

各種標準株に対する本薬及び対照薬の MIC が、日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法にて測定された(但し、*Chlamydia* spp. : 日本化学療法学会標準法クラミジア MIC 測定法、*M. pneumoniae* : 微量液体希釈法(フェノールレッド法)、*Legionella* spp. : 日本化学療法学会標準法を使用。以下の試験についても同様)。

各菌種に対する本薬の MIC は、好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌(10菌種11株):0.025~0.78µg/mL、好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌(20菌種21株):0.00313~12.5µg/mL、偏性嫌気性グラム陽性菌(12菌種13株):0.1~3.13µg/mL、偏性嫌気性グラム陰性菌(7菌種7株):0.05~0.78µg/mLであり、比較使用された他のキノロン系薬同様、幅広い抗菌スペクトルを示した。また、*C.pneumoniae*、*C.psittaci*、*C.trachomatis*、*M.pneumoniae* 及び *Legionella* spp.に対する本薬の MIC は各々0.008、0.002、0.016、0.0313 及び 0.0039~0.0313µg/mL であり、本薬は比較に用いたキノロン系薬と同程度若しくはそれ以上の抗菌活性を示した。

**臨床分離株に対する抗菌活性【添付資料 S7(4.2.1.1.7)、S8(4.2.1.1.8)、S9(4.2.1.1.9)、S3(4.2.1.1.3)、S5(4.2.1.1.5)、S10(4.2.1.1.10)】**

各種新鮮臨床分離株に対する本薬及び対照薬の抗菌活性が日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法により測定された(但し、BLNAR は CLSI の微量液体希釈法)。

試験菌株	株数	MIC ( µg/mL )			
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	90	0.0125	1.56	0.05	0.05
Levofloxacin-susceptible methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (LVFX-susceptible MRSA)	45	0.0125	1.56	0.39	1.56
Levofloxacin-resistant methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (LVFX-resistant MRSA)	41	0.39	100	6.25	50
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	15	0.025	0.1	0.05	0.1
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	15	0.05	1.56	0.39	1.56
Coagulase negative staphylococci	17	0.025	3.13	0.1	1.56
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	76	0.025	0.78	0.1	0.1
Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	25	0.0125	0.39	0.05	0.1
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	35	0.05	0.1	0.1	0.1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	64	0.025	0.2	0.05	0.1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18	0.05	0.39	0.05	0.1
<i>Enterococcus faecalis</i>	103	0.025	25	0.39	6.25
<i>Enterococcus faecium</i>	70	0.1	100	12.5	50
<i>Haemophilus influenzae</i>	115	0.00313	0.39	0.0125	0.05
-lactamase negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> ( BLNAR )	69	0.002	0.0625	0.0078	0.0313
<i>Moraxella catarrhalis</i>	90	0.00156	0.05	0.025	0.025
<i>Escherichia coli</i>	112	0.00625	100	0.05	12.5
<i>Salmonella</i> spp.	17	0.05	0.78	0.05	0.2
<i>Citrobacter freundii</i>	35	0.05	3.13	0.05	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i>	31	0.025	25	0.05	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	0.0125	6.25	0.2	1.56
Extended-spectrum -lactamase ( ESBL ) producing <i>K. pneumoniae</i>	13	0.1	6.25	0.2	0.78
<i>Serratia marcescens</i>	30	0.39	6.25	1.56	6.25
<i>Proteus mirabilis</i>	76	0.1	50	0.39	12.5
<i>Proteus vulgaris</i>	6	0.2	1.56	-	-
<i>Providencia</i> spp.	17	0.1	> 100	0.39	50
<i>Morganella morganii</i>	70	0.2	50	0.39	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54	0.025	12.5	0.78	6.25

試験菌株	株数	MIC (µg/mL)			
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
Imipenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	0.05	25	1.56	12.5
<i>Acinetobacter</i> spp.	61	0.0125	6.25	0.05	0.39
<i>Bacteroides fragilis</i>	40	0.1	25	0.39	3.13
<i>Prevotella</i> spp.	38	0.0125	1.56	0.39	1.56
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8	0.002	0.008	-	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	50	0.0156	0.0625	0.0313	0.0313
<i>Legionella pneumophila</i>	21	0.002	0.0078	0.0039	0.0039

**国内外で分離された耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性肺炎球菌に対する抗菌活性【添付資料 S11(4.2.1.1.11) S12(4.2.1.1.12) S13(4.2.1.1.13) S14(4.2.1.1.14)】**

国内外の臨床試験で分離されたペニシリン中等度耐性 (PCGのMIC : 0.12 ~ 1µg/mL以下PISP) 又は耐性 (PCGのMIC : 2µg/mL、以下PRSP) *S.pneumoniae* に対する本薬のMIC<sub>90</sub>は 0.06µg/mL (MIC range : 0.03-0.13µg/mL) 、マクロライド耐性 PRSP/PISPに対する本薬のMIC<sub>90</sub>は、国内株 (33 株) : 0.06µg/mL (MIC range : 0.03-0.06µg/mL) 、海外株 (30 株) : 0.06µg/mL (MIC range : 0.03-0.06µg/mL) であり、LVFX、GFLX及びMFLXより 2~4 管優れた抗菌力を呈していた。

また、多剤耐性\* *S.pneumoniae* 【多剤耐性\* : 海外株はEM、CXM、PCG、TC及びSMX/TMPの5剤、国内株はSMX/TMP耐性株が極めて少数であったため、EM、CXM、PCG及びTCの4剤にCLSIの基準にて耐性を示す株と定義】に対する本剤のMICは、海外分離株 (6 株) で 0.03-0.06µg/mL、国内分離株 (25 株) でMIC<sub>90</sub>が 0.06µg/mL (MIC range : 0.02-0.06µg/mL) であり、LVFX、GFLX及びMFLXより 1~5 管優れていた。

**キノロン中等度耐性 methicillin-resistant *S.aureus* 及びキノロン耐性 *S.pneumoniae* に対する抗菌活性【添付資料 S15 (4.2.1.1.15) S16 (4.2.1.1.16)】**

臨床分離のキノロン中等度耐性 (LVFX の MIC : 6.25µg/mL) methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) (15 株 : すべて保存株) に対する本薬の MIC は 0.39-1.56µg/mL であり LVFX、GFLX 及び MFLX より 1~3 管優れていた。

臨床分離のキノロン耐性 *S.pneumoniae* (LVFX の MIC : 6.25µg/mL) (7 株 : うち 5 株が本申請に際し実施された臨床試験において分離された株) に対する本薬の MIC は 0.2~3.13µg/mL であり、LVFX、GFLX 及び MFLX より 1~6 管優れていた。

**バンコマイシン耐性 enterococci に対する抗菌活性【添付資料 S17 (4.2.1.1.17)】**

米国で分離されたバンコマイシン耐性 enterococci (VanA 保有株) に対する本薬の MIC は 0.1~3.13µg/mL であり、LVFX の 1/4~4 倍、GFLX の 1/2~4 倍であった。VanB 及び VanC 保有株に対する T-3811ME の MIC は 0.1~3.13µg/mL であり、LVFX の 1/8~1/16、GFLX の 1/2~1/4 であった。

**抗菌活性に影響を及ぼす諸因子の検討【添付資料 S18 (4.2.1.1.18) 、 S19**

#### (4.2.1.1.19)】

*S. aureus* IFO 12732、*S. pneumoniae* ATCC 49619、*K. pneumoniae* ATCC 10031 及び *P. aeruginosa* ATCC 27853 を用いて、諸因子が本薬の抗菌活性に及ぼす影響を検討した結果、培地の種類、培地のpH、ヒト血清添加については影響が殆ど認められず、カルシウム/マグネシウム添加ではMICが2~16倍、接種菌量増加(3.2~4.8×10<sup>6</sup> 3.2~4.8×10<sup>8</sup>)ではMIC値が2倍と抗菌力の低下が認められた。

#### 殺菌作用【添付資料 S20 (4.2.1.1.20)】

*S. aureus* IFO 12732、*S. pneumoniae* ATCC 49619、*K. pneumoniae* ATCC 10031 及び *P. aeruginosa* ATCC 27853 を用いて、本薬のMICとMBCを測定した結果、いずれの菌種においてもMICとMBCは同値であった。

#### 耐性菌出現【添付資料 S25 (4.2.1.1.25)、S26 (4.2.1.1.26)】

##### 自然耐性菌出現頻度

4、8及び16MICの本薬存在下で自然耐性菌出現頻度を測定した結果、いずれの濃度においても*S. aureus* IFO 12732では $< 4.6 \times 10^{-11}$ 、*S. pneumoniae* ATCC 49619では $< 9.8 \times 10^{-10}$ であった。*K. pneumoniae* ATCC 10031の自然耐性菌出現頻度は、本薬4MIC作用時 $3.8 \times 10^{-9}$ ~ $4.2 \times 10^{-9}$ 、8及び16MIC作用時いずれも $< 3.5 \times 10^{-11}$ であった。

##### 試験管内耐性獲得

微量液体希釈法にて、肉眼的に薬物を含まないウェルと同程度の生育を示した最高薬物濃度の培養液を滅菌生理食塩液で約10<sup>7</sup>CFU/mLに希釈して接種菌液とし、MICを測定した。同様の操作を7回繰り返し、7代継代までの菌のMICを測定して、各薬物のMIC上昇の程度を調べた結果、*S. aureus* IFO 12732、*S. pneumoniae* ATCC 49619及び*K. pneumoniae* ATCC 10031では2倍、*P. aeruginosa* ATCC 27853では4倍の上昇が認められ、LVFX及びGFLXの2~4倍と同程度であった。

#### Mutant Prevention Concentration (MPC)【添付資料 S27 (4.2.1.1.27)】

キノロン低感受性【DNA ジャイレース又はトポイソメラーゼのキノロン耐性決定領域(Quinolone resistance determining region (QRDR))に変異を有する】及びキノロン感受性の*S. aureus*及び*S. pneumoniae*に対するT-3811MEのMPCは0.08~1µg/mLで、LVFX(0.5~30µg/mL)及びGFLX(0.3~7µg/mL)より低かった。

#### 細胞内移行性【添付資料 S28 (4.2.1.1.28)】

ヒト好中球(human polymorphonuclear leukocytes; PMNs)及び培養細胞のHeLa229を用い、T-3811MEの細胞内移行性をLVFX及びGFLXとともに測定した結果、細胞内濃度(C)と細胞外濃度(E)の比(C/E ratio)は、PMNsでは $9.39 \pm 1.20$ 、HeLa229では $11.2 \pm 0.964$ であり、いずれの細胞においてもLVFX及びGFLXより高かった。

#### 作用機序

*S. aureus* ATCC 25923 及び *S. pneumoniae* R6 由来のDNA ジャイレース、トポイソ

メラゼ 及びヒト由来 型トポイソメラーゼに対する T-3811ME の阻害の程度をアガロース電気泳動にて調べた結果、細菌由来の 型トポイソメラーゼを選択的に阻害した。

## 2) *In vivo* 抗菌活性

### AUC/MIC と殺菌効果との関係に関する検討【添付資料 S32 (4.2.1.1.32)】

キノロン耐性*S. pneumoniae* D-1687 を用い、日本人への 200mg又は 400mg単回経口投与時に相当する血清中濃度推移と菌の増殖との関係を*in vitro* pharmacokinetic model (IVPM) で検討した結果、Free AUC<sub>24</sub>/MICが 26.3 以上の場合に十分な効果が得られた。

### ラット背部皮下*S.aureus* 感染モデルにおける殺菌効果【添付資料 S33(4.2.1.1.33)、S34 (4.2.1.1.34)】

ラット背部皮下のポーチに*S. aureus* SA113 の菌液を染み込ませたペーパーディスク (2.0 ~ 12.0 × 10<sup>6</sup> CFU/disk) を挿入した感染モデルに、本薬及びLVFXの 1.25、2.5、5 及び 10mg/kgが経口投与 (ディスク埋め込み直後) された。薬物投与後、経時的にディスクを採取し生菌数が測定された結果、いずれの投与量においても本薬投与 24 時間後のディスク (浸出液) 中生菌数はLVFX投与に比べ少なかった。また、本薬及びLVFXの 5mg/kgを経口投与した際のPK/PDパラメータにおいて、本薬の C<sub>max</sub>/MIC及びAUC/MICは、トータル濃度ではLVFXの各々3.1 ~ 4.4 倍及び 6.0 ~ 7.4 倍大きく、フリー体ではLVFXの各々0.54 ~ 0.59 倍及び 0.98 ~ 1.0 倍であった。本薬は血清中におけるfree AUC/MICが 23.2 以上で強い*in vivo*殺菌効果を示した。

### マウス実験的全身感染モデルに対する治療効果【添付資料 S35 (4.2.1.1.35)、S36 (4.2.1.1.36)、S37 (4.2.1.1.37)、S38 (4.2.1.1.38)】

各菌液をマウス腹腔内に接種し、接種 1 時間後に本薬、LVFX又はGFLXを経口投与した際の感染 7 日後におけるマウスの生存匹数よりProbit法により、ED<sub>50</sub>値が算出された。メチシリン耐性*S.aureus* F-1479、ペニシリン耐性*S.pneumoniae* D-979、*E.coli* TK-16 及び*P.aeruginosa* S-1295 に対する本薬のED<sub>50</sub>値は各々0.00593、0.555、0.0111、0.913mg/マウスであり、LVFXやGFLXより低値ないしは同程度の値を示した。

### マウス実験的肺炎モデルに対する治療効果【添付資料 S39 (4.2.1.1.39)】

ペニシリン耐性*S.pneumoniae* D-979 を経鼻的に接種したマウスに接種 18 時間後より本薬、LVFX又はGFLXの 5mg/kgを 4 時間間隔で 1 日 3 回、2 日間経口投与した際の死亡率及び肺内生菌数が測定された。対照群における死亡率は 70%であったのに対し、本薬群、LVFX群及びGFLX群はいずれも 0%であった。肺内生菌数は、本薬群 : < 2.68 ± 0.83、LVFX群 : 5.30 ± 0.88 及びGFLX群 : 4.15 ± 0.74 Log<sub>10</sub> CFU/g of lungであった。

#### マウス クラミジア実験的肺炎モデルに対する治療効果【添付資料 S40 (4.2.1.1.40)】

シクロホスファミド 250mg/kgを腹腔内投与したマウスに*C.pneumoniae* TW-183を経気道的に接種し、接種翌日より本薬、LVFX又はAZMを8時間間隔で1日2回、3日間経口投与した際の最終投与14日後における生存匹数よりED<sub>50</sub>値及び95%信頼限界値が算出された(Probit法、1回当りの投与量として算出)。本薬のED<sub>50</sub>値は0.0286mg/bodyであり、LVFX及びAZMより低かった。

#### ハムスターマイコプラズマ肺炎モデルに対する治療効果【添付資料 S41 (4.2.1.1.41)、S5 (4.2.1.1.5)】

ハムスターの気道内に*M.pneumoniae* FHを接種し、感染7日後より本薬、LVFX又はCAMの10、20及び40mg/kgを1日1回、2又は5日間経口投与した際の気管支肺胞洗浄液(BALF)内生菌数が最終投与翌日(感染9及び12日後)に測定された。本薬10mg/kg投与群における感染12日後のBALF中生菌数は、コントロール群に比べて少なく、LVFX及びCAM投与群より少なかった。本薬20及び40mg/kg投与群における感染12日後のBALF中生菌数は各々 $< 2.90 \pm 0.71$  及び $< 2.30 \text{ Log}_{10} \text{ CFU/mL}$ であり、コントロール群及びLVFX投与群に比べて少なく、CAM投与群より少なかった。

#### モルモット レジオネラ肺炎モデルに対する治療効果【添付資料 S42(4.2.1.1.42)、S6 (4.2.1.1.6)】

モルモットの気道内に*L.pneumophila* ATCC 33152を接種し、感染24時間後より本薬、LVFX、CPFX、RFP及びCAMの5mg/kgを1日1回、2又は7日間経口投与した際の生菌数が、感染24時間後及び最終投与24時間後(感染3及び8日後)に測定された。本薬投与群の感染3日後における肺内生菌数はコントロール群に比較して少なく、CAM投与群と同程度であった。本薬投与群の感染8日後における肺内生菌数は、コントロール群に比較して少なく、CPFX及びCAM投与群より少なく、RFPと同程度であった。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) GABA受容体結合に対する作用【添付資料 S47 (4.2.1.2.1)】

ラット脳シナプス膜を用い、本薬が<sup>3</sup>H]GABAの受容体結合に及ぼす影響が過法により測定された。その結果、本薬は100µmol/Lまでの単独添加でGABA受容体結合を阻害しなかった。また、アスピリン、メフェナム酸、ジクロフェナク、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム及びピフェニル酢酸(適用濃度100µmol/L)の共存下においても100µmol/Lまで阻害作用は認められなかった。一方、ENX、NFLX、CPFX、OFLX及びトロバフロキサシンでは、いずれも単独添加では100µmol/LまではGABA受容体結合は阻害されなかったものの、ピフェニル酢酸の共存下では阻害が認められた。

## 2) 痙攣誘発作用【添付資料 S68 (4.2.1.4.1) S69 (4.2.1.4.2)】

マウス(雄性、7匹/群)に非ステロイド性抗炎症薬(アスピリン 300mg/kg、メフェナム酸 200mg/kg、ジクロフェナク 17.5mg/kg、フェンブフェン 100及び200mg/kg、インドメタシン 12.5mg/kg、イブプロフェン 100mg/kg、ケトプロフェン 25mg/kg、ナプロキセン 100mg/kg、ピロキシカム 3.5mg/kg)又はビフェニル酢酸 50mg/kg を経口投与し、30分後に本薬 15、30又は60mg/kg を静脈内投与した際の痙攣誘発作用が観察された。本薬はいずれの投与量・併用薬においても痙攣を誘発しなかったが、対照のフルオロキノロン系抗菌薬では、フェンブフェン(200mg/kg)との併用により、ENXは1.88mg/kg以上、NFLXは7.5mg/kg以上、CPFLEXは15mg/kg以上、OFLX及びアラトロフロキサシンは60mg/kgの投与量において間代性痙攣が誘発された。アスピリンとの併用では、いずれも痙攣の誘発は認められなかったが、ナプロキセンとの併用により、ENXは60mg/kgで間代性痙攣が誘発された。

マウス(雄性、10匹/群)に本薬 12.5、25、50及び100 $\mu$ g を脳室内投与した際の痙攣の有無が観察された結果、本薬は50 $\mu$ g以上で間代性痙攣を誘発した。一方、NFLXは3.13 $\mu$ g以上、CPFLEXは12.5 $\mu$ g以上、STFX及びトロバフロキサシンは25 $\mu$ g以上、OFLX及びオラムフロキサシンは50 $\mu$ g以上にて間代性痙攣が誘発された。

## 3) 正向反射及びその他一般症状に及ぼす影響【添付資料 S48 (4.2.1.2.2)】

マウス(雄性、10匹/群)に本薬 15、30及び60mg/kgを静脈内投与した際の正向反射及びその他一般症状が観察された結果、いずれの投与量においても影響は認められなかった。一方、トロバフロキサシンでは15mg/kg以上で警戒性及び触反応の低下、体姿勢の弛緩並びに呼吸数の減少が、30mg/kg以上で正向反射消失例数の増加が認められ、CPFLEXではいずれの投与量においても正向反射に影響は認められなかったが、15又は30mg/kgで受動性の低下、身繕い行動の減少及び体姿勢の弛緩が認められた。

## 4) 協調運動能に及ぼす影響【添付資料 S49 (4.2.1.2.3)】

マウス(雄性、7匹/群)に本薬 15、30及び60mg/kgを静脈内投与し、5及び30分後における協調運動能がRotarod法により評価された。対照としてフルオロキノロン系抗菌薬(NFLX、CPFLEX及びアラトロフロキサシン)が用いられた。

T-3811MEは60mg/kgまでの静脈内投与時にマウスの協調運動能に影響を及ぼさなかった。対照薬のNFLX及びCPFLEXでは、60mg/kgまでの静脈内投与で影響は認められず、アラトロフロキサシンの60mg/kg静脈内投与では投与30分後に協調運動能の低下(回転棒からの落下例数の増加)が認められた。

## (3) 安全性薬理試験【添付資料 S50(4.2.1.3.1) S52(4.2.1.3.3) S53(4.2.1.3.4) S54(4.2.1.3.5) S55(4.2.1.3.6)】

本剤が中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎/泌尿器系、自律神経系及び胃腸管系に対する作用等が検討された。

### 1) 中枢神経系に対する作用

本薬 60mg/kg 静脈内投与は、マウスの自発運動量を減少させたが、一般症状及び行動、ヘキソバルビタール誘発睡眠、侵害受容反応（以上、マウス）及び体温（ラット）に対しては 60mg/kg まで影響は認められず、抗痙攣作用（最大電撃痙攣及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣）並びにペンチレンテトラゾールとの痙攣協力作用（以上、マウス）も認められなかった。

## 2) 心血管系に対する作用

覚醒イヌ（雌雄性、各 3 匹）に、本薬 30、50 及び 75mg/kg/12min 単回静脈内投与した際、用量依存的に一過性の血圧低下、心拍数増加及び血漿中ヒスタミン濃度上昇が認められた。この血圧低下は抗ヒスタミン薬（塩酸ジフェンヒドラミン 4 mg/kg 及び塩酸シメチジン 20mg/kg）の前投与により減弱した。心電図については、30 及び 75mg/kg で用量に関連した QTc の延長（それぞれ約 20 及び 40msec）並びに PR 間隔の延長（約 10msec）が認められた。また、本薬 50 及び 75mg/kg/12min 反復静脈内投与時に、50mg/kg の 1 回目投与時に一過性の血圧低下が認められたが、2～4 回目投与時並びに 75mg/kg の 1 及び 2 回目投与時に血圧に影響は認められなかった。なお、血漿中ヒスタミン濃度の上昇は、反復投与時においても認められた。また、同用量を 1 時間で投与した際に、雌では、血圧低下、血漿中ヒスタミン濃度の上昇ともに認められず、雄では血圧低下が認められたものの、その程度は 12 分間投与時と比較して軽度であった。

また、CPFEX では、80 及び 160mg/body の静脈内投与時に血漿中ヒスタミン濃度の上昇並びに耳介及び口唇部の潮紅が認められたのに対し、本薬では 320mg/body までの静脈内投与で血漿中ヒスタミン濃度及び一般状態に影響は認められなかった。

覚醒サル（雄性、5 匹/群）に本薬 75 及び 112mg/kg を 1 時間で単回静脈内時に、血圧変化は認められなかったものの、用量に関連しない緩やかな心拍数減少（35～67beats/min の減少、投与終了 1 時間後まで持続）が認められ、並行して心電図 QT 間隔の延長（42～57msec）、QTc の延長（29～44msec）並びに PR 間隔の延長（8～20msec）が認められた。

## 3) 呼吸系に対する作用

麻酔イヌに、本薬 60mg/kg までを静脈内投与した際、呼吸数に影響は認められなかった。

## 4) 腎・泌尿器系に対する作用

ラットに本薬を静脈内投与した際、20mg/kg 以上の投与量において尿中カリウム排泄量増加、尿中ナトリウム/カリウム比の低下が認められ、60mg/kg の投与量においては、尿中クレアチニン排泄量の増加、尿浸透圧の上昇及び尿 pH の低下が認められた。

## 5) 自律神経系に対する作用

本薬 100µg/mL はウサギ摘出回腸の自動運動を抑制し、モルモット摘出回腸のアゴニスト（アセチルコリン、ヒスタミン、バリウム及びセロトニン）による収縮を抑制した。

#### 6) 胃腸管系に対する作用

本薬 60mg/kg までの静脈内投与は、マウスの腸管輸送能（炭素未移行率）に影響を及ぼさなかった。

#### 7) 一般状態に対する作用

覚醒イヌ（雌雄性、各 3 匹）に本薬 30、50 及び 75mg/kg/12min を単回静脈内投与した際、30mg/kg 投与中から自発運動の減少、嘔吐、旋回、流涎及び身震いが認められ、50 及び 75mg/kg ではこれらに加え、眼瞼下垂、嘔気、不穏、腫脹（鼻口、眼、耳）、呼吸数減少、横臥位、紅斑、呼吸困難又は粘膜の蒼白が認められた。

#### 8) 各種受容体、イオンチャンネル及び酵素に及ぼす影響【添付資料 S56 (4.2.1.3.7)、S57 (4.2.1.3.8)、S58 (4.2.1.3.9)、S59 (4.2.1.3.10)】

心血管系に関連する受容体、イオンチャンネル及び酵素として、アドレナリン受容体 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 及び $\beta_2$ 、アンジオテンシン受容体AT<sub>1</sub>及びAT<sub>2</sub>、ドパミン受容体D<sub>1</sub>及びD<sub>2</sub>、エンドセリン受容体ET<sub>A</sub>、ヒスタミン受容体H<sub>1</sub>及びH<sub>2</sub>、L型カルシウムチャンネル、ドパミントランスポーター、プロテインキナーゼC（以上、添付資料 4.2.1.3.7）、アデノシン受容体A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>及びA<sub>2B</sub>、ブラジキニン受容体B<sub>1</sub>及びB<sub>2</sub>、バソプレッシン受容体V<sub>1a</sub>及びV<sub>2</sub>、ホスフォジエステラーゼ 3（以上、添付資料 4.2.1.3.8）に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬 10 $\mu$ mol/Lで $\alpha_2$ 、 $\beta_2$ 及びプロテインキナーゼCに阻害が認められ、そのIC<sub>50</sub>値は各々>100 $\mu$ mol/L、21 又は 40 $\mu$ mol/L及び>100 $\mu$ mol/Lであった。また、 $\beta_1$ に対するIC<sub>50</sub>値は>300 $\mu$ mol/Lであった。その他の受容体、イオンチャンネル及び酵素に対して阻害は認められなかった。

#### 9) hERG 電流に及ぼす影響【添付資料 S60 (4.2.1.3.11)】

hERG遺伝子(human ether-a-go-go related gene)を発現させたHEK293細胞を用い、hERG電流がホールセルクランプ法により測定された結果、本薬は濃度に依存的にhERG電流阻害を示し、そのIC<sub>50</sub>値は約 300 $\mu$ mol/Lであった。hERG電流阻害の強度は、SPFX > GPFX > CAM > 本薬 ジェミフロキサシン > EM AZMの順であった。

#### 10) 心筋活動電位に及ぼす影響【添付資料 S61 (4.2.1.3.12)】

ウサギのプルキンエ線維を用い、微小電極法による活動電位が測定された結果、本薬は濃度依存的に活動電位持続時間（APD<sub>90</sub>：90%再分極するまでの時間）を延長させ、その作用の程度は、SPFX > EM > CAM > GPFX > 本薬の順であった。

#### 11) カルシウム電流に及ぼす影響【添付資料 S62 (4.2.1.3.13)】

ヒトのカルシウムチャンネル遺伝子(CACNA1H 及び CACNA1C)を発現させた HEK293細胞を用い、ホールセルクランプ法により T 型及び L 型カルシウム電流が測定された。その結果、本薬及び CPF300 $\mu$ mol/L は用量依存的に T 型及び L 型カルシウム電流を阻害した（本薬：各々41.8 及び 27.9%阻害、CPF300：各々15.5 及び 23.6%阻害）。

#### 12) 摘出血管に及ぼす影響【添付資料 S63 (4.2.1.3.14)】

雄性ラット(4匹/群)より内皮細胞を除去した摘出大動脈標本を作製し、各種薬剤による収縮反応に対する抑制作用が評価された。その結果、本薬は100 $\mu$ mol/L以上でフェニレフリン(0.03 $\mu$ mol/L)及び塩化カリウム(80mmol/L)による収縮を抑制し、300 $\mu$ mol/LでプロスタグランジンF<sub>2</sub>による収縮を抑制した。セロトニン(10 $\mu$ mol/L)及びフォルボール-12, 13-ジブチレート(3 $\mu$ mol/L)による収縮には300 $\mu$ mol/Lまで影響を及ぼさず、エンドセリン-1(0.1~316nmol/L)及びアンジオテンシン(0.1~100nmol/L)による収縮に対しては100 $\mu$ mol/Lで増強が認められた。CPFXでは、塩化カリウムによる収縮に影響が認められなかった以外、本薬と同様の作用が認められた。

#### 13) 摘出心臓に及ぼす影響【添付資料 S64 (4.2.1.3.15)】

雄性ラット(8又は15匹/群)よりランゲンドルフ摘出灌流心臓標本を作製、左心室内腔の容積変化を測定することにより、心拍数、冠動脈血流量及び左心室圧と容積との関係が評価された。その結果、本薬は100 $\mu$ mol/Lで心拍数を12%減少させ、1 $\mu$ mol/L以上で相対収縮末期圧及び相対拡張末期容積の増加あるいは相対収縮末期容積の減少を認めたと、濃度依存性は認められなかった。CPFXでは心拍数に影響は認められず、1 $\mu$ mol/L以上で本薬同様、濃度依存性の無い相対収縮末期圧及び相対拡張末期容積の増加あるいは相対収縮末期容積の減少が認められた。

#### (4) 薬力学的薬物相互作用

##### 1) ワルファリンの抗血液凝固作用に及ぼす影響【添付資料 S70 (4.2.1.4.3)】

雄性ラット(6又は7匹/群)にワルファリン0.3mg/kgを1日1回5日間反復経口投与し、ワルファリン投与3日目から本薬(6、20及び60mg/kg、静脈内投与)を1日1回3日間併用投与した際の、最終投与24時間後の血液凝固能(プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間)が測定された。その結果、本薬、CPFX及びOFLXは60mg/kgまでワルファリンの抗凝固作用に影響を及ぼさなかった。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、薬理試験の成績より、申請された適応菌種に対して、本薬は抗菌力を有すると判断した。また、安全性薬理試験の成績より、ヒスタミン遊離に伴う血圧低下等が認められており、臨床使用においてもヒスタミン遊離に伴う反応に十分な留意が必要であると考えられる。なお、機構は本薬のインスリン分泌に及ぼす影響について、色素沈着した臓器の機能について検討する予定について申請者に照会中である。

#### ( ) 薬物動態試験成績の概要

以下、本薬の投与量、濃度、C<sub>max</sub>及びAUCは全て活性本体であるGRNX換算で示す。

#### < 提出された資料の概略 >

ラット、イヌ及びサルに対し、本薬を経口投与した際の薬物動態が検討された。血漿中の

GRNX濃度はラットでは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により、イヌ及びサルでは液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定された。<sup>14</sup>C標識した本薬の放射能測定には、液体シンチレーションカウンター（LSC）が用いられ、サルの血漿中のGRNX濃度は、薄層クロマトグラフィー（TLC）分離後にバイオ・イメージアナライザーで測定し、GRNXの存在比より算出された。

### (1) 吸収

ラット、イヌ及びサルに本薬を単回静脈内投与（各動物種で各々、10、15、5mg/kg）及び経口投与（各動物種で各々、10、8、5mg/kg）した時のAUCから算出されたバイオアベイラビリティは、各々78.7、66.7及び76.7%であった。ラットに本薬10mg/kgを単回経口投与した際、絶食下に比べて摂餌下では、血漿中GRNXの $C_{max}$ は33%、AUCは43%に低下し、食事による影響が認められた。また、ラットに本薬25～200mg/kgを単回経口投与した際、雌では雄に比べて血漿中GRNXの $C_{max}$ は45～54%、AUCは23～33%に低下したが、イヌ（8～75mg/kg）及びサル（25～100mg/kg）では血漿中GRNXの $C_{max}$ 、AUCに性差は認められなかった。これらの試験において、血漿中GRNXの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に依存して増加したが、 $t_{1/2}$ には投与量間で大きな差異は認められず、各々1.60～3.73hr、5.26～7.81hr及び4.05～6.46hrであった。

### (2) 分布

ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬5mg/kgを絶食下で単回経口投与した際、投与後15分の胃、小腸、肝臓、食道及び腎臓の放射能濃度は血漿中放射能濃度の3.6～16倍高値であり、投与後15分の大脳及び脊髄の放射能濃度は血漿中放射能濃度の0.02～0.04倍低値であった。放射能の血球移行率は投与後15分～24時間で26.8～36.0%であった。サルに<sup>14</sup>C標識した本薬5mg/kgを経口投与し、放射能の組織分布を検討した結果、投与後1時間に放射能は大脳、脊髄、硝子体等の一部の組織を除き、全身の組織に広く移行した。放射能の血球移行率は投与後30分～24時間で6.6～13.3%であった。器官形成期（妊娠13日）及び妊娠末期（妊娠19日目）のラットに<sup>14</sup>C標識した本薬5mg/kgを経口投与した際、放射能は胎盤を通過し、胎児への移行が認められた。

### (3) 代謝

ラット、イヌ及びサルに<sup>14</sup>C標識した本薬を単回経口投与（ラット及びサル）静脈内投与（イヌ）及び十二指腸内投与（サル）した結果、血漿中及び尿中には主にGRNX（70%以上）、次いで硫酸抱合体（M1、30%以下）が存在し、胆汁中にはラットでは主にM1（40%以上）及びグルクロン酸抱合体（M6、40%以上）が、サルにおいては主にM1（80%以上）が存在した。本薬がヒト肝ミクロソームの各CYP分子種の代謝活性に及ぼす影響を検討した結果、1000 $\mu$ mol/L（426 $\mu$ g/mL）でCYP2A6、2C19、2D6及び2E1の活性を各々75.1、83.8、77.1及び82.4%に低下させ、阻害作用が認められたが、その他の分子種では阻害作用は弱かった。本薬投与によるCYP分子種の誘導作用は認められず、また、*in vitro*での本薬自体の代謝反応も殆ど認められなかった。

#### (4) 排泄

雄性ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬 5mg/kgを絶食下、単回経口投与した際、投与後 24 時間までに、投与された放射能の 63.6、15.0 及び 6.95%がそれぞれ胆汁中、尿中及び糞中に排泄された。また、<sup>14</sup>C標識した本薬 5mg/kgを単回経口投与時の放射能の排泄量について、ラットでは投与後 96 時間まで、サルでは投与後 168 時間まで測定した結果、測定時間内に、ラットでは投与放射能の 97.8%(糞中に 84.8%、尿中に 13.0%)、サルでは投与放射能の 99.6%(糞中に 60.7%、尿中に 38.9%)が排泄された。ラットにおけるGRNXの尿中排泄機構に関する検討では、GRNXの尿中排泄にトランスポーターを介した尿細管分泌が関与しており、投与量の増加による累積尿中排泄率減少の一因として、尿細管分泌の飽和によるCL<sub>r</sub>の減少の可能性が示唆された。

#### (5) 薬物相互作用

GRNX の *in vitro* 蛋白結合率はマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて各々66.7~71.9、86.5~89.0、64.5~67.6、71.2~74.5 及び 78.3~84.0%であった。また、ヒトの *ex vivo* 血清蛋白結合率は、投与後 3 及び 12 時間で各々78.9 及び 79.8%であり、ほぼ一定値を示した。主な結合蛋白はアルブミンであり、結合サイト への結合が示唆されたことから、結合サイト に結合するワルファリンとの相互作用について検討された。その結果、GRNX 及びワルファリンは相互の蛋白結合に対し影響を及ぼすことはなかった。ヒト肝ミクロソームによるテオフィリン代謝に対する GRNX の阻害作用を検討した結果、テオフィリン代謝 (3-demethylation 及び 8-hydroxylation) に対する阻害定数 (K<sub>i</sub> 値) は各々4.06 及び 9.15mmol/L であり、GFLX (各々4.46 及び 18.06mmol/L) と同程度であった。

#### <機構における審査の概略>

機構は、ラットにおいて本薬の尿中排泄に尿細管分泌の関与が考えられること、投与量の増加により尿細管分泌が飽和する可能性が示唆されていることを踏まえ、本剤と尿細管分泌阻害作用を有する薬剤との相互作用及び併用時の注意喚起の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本剤経口投与後のCL/F (CL) に対するCL<sub>r</sub>の割合は約 48%、CL<sub>nr</sub>は約 52%と推定されている。61001 試験のデータを利用して、腎クリアランスが全くない場合 (尿細管分泌阻害作用を有する薬剤と併用し完全に腎排泄が阻害された場合を想定) と腎クリアランスが 1/2 に低下した場合 (尿細管分泌阻害作用を有する薬剤と併用し腎排泄が 1/2 に阻害された場合を想定) における血漿中濃度をシミュレートして算出したAUC、及び日本人の正常 (CL<sub>Cr</sub> 80) ~ 中等度腎機能障害 (50 > CL<sub>Cr</sub> 20) 患者を対象とした母集団薬物動態解析による検討で算出されたAUCは、日本人健康被験者に本剤を 600mg単回経口投与した際(61001 試験)のAUC 及びC<sub>max</sub> (それぞれ 165.5µg·hr/mL及び 12.34µg/mL) を考慮すると、安全性が確認された範囲を逸脱するものではないと考えられた。また、本薬の薬物動態に対する腎トランスポーター阻害剤の併用効果を検討した母集団薬物動態解析の結果より、本薬の動態にこれらの阻害剤は影響しないものと推定されている (Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48 (12): 4766)。以上より、本薬の体内からの消失は、腎排泄と腎外からの排泄の両経路により行われ、尿細

管分泌阻害作用を有する薬剤により腎排泄が阻害された場合にも、本薬の動態に臨床上意味のある変化はないものと考えられる。また、現在までに本薬が尿細管分泌により排泄される薬剤の動態を変化させるという知見は得られていないことから、これら薬剤と本剤の併用について注意喚起する必要はないと考えている。しかし、製造販売後に更なる情報提供が可能となるよう、本薬の腎排泄に関与するトランスポーターの特定及びその親和性について、検討する予定である。

機構は、本剤と尿細管分泌阻害剤との併用について現時点では注意喚起する必要はないとの回答を了承した。ただし、AI464047 試験において透析を必要としない腎機能障害患者( $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ )のAUCは正常腎機能被験者と比較して51%上昇しており、母集団薬物動態解析の対象とされていない重度の腎機能障害患者における本剤と尿細管分泌阻害剤の併用時の相互作用については現段階では不明であると考えられる。

#### ( ) 毒性試験成績の概要

以下、本薬の投与量及び濃度は全て活性本体である GRNX 換算で示す。

#### < 提出された試験成績の概要 >

##### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性はマウスの経口投与(0, 1000, 1500, 2000mg/kg、雌雄)及び静脈内投与(0, 100, 150, 200, 250mg/kg、雌雄、300mg/kg、雌のみ)、ラットの経口投与(0, 1000, 1500, 2000mg/kg、雌雄)及び静脈内投与(0, 100, 150, 200, 250, 300mg/kg、雌雄)並びにイヌの経口投与(1000, 2000mg/kg、雄のみ)及び静脈内投与(200, 300mg/kg、雄のみ)で検討された。概略の致死量は経口投与ではいずれの動物でも2000mg/kg以上と判断されており、静脈内投与ではいずれの動物種でも200~300mg/kgの範囲にあるものと判断されている。

##### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性は、ラット、イヌ並びにサルを用いて経口投与及び静脈内投与によって検討された。ラットでは1カ月(経口投与:0, 25, 50, 100, 200, 400, 800mg/kg/日、800mg/kg/日群は雌のみ。静脈内投与:0, 10, 30, 100mg/kg/日)及び3カ月(経口投与:0, 50, 100, 200, 400, 800mg/kg/日、50mg/kg/日群は雄のみ、800mg/kg/日群は雌のみ。静脈内投与:0, 10, 30, 100mg/kg/日)投与試験が、イヌでは1カ月(経口:0, 8, 25, 75mg/kg/日、静脈内投与:0, 5, 15, 50mg/kg/日)及び6カ月(経口投与:0, 8, 20, 50mg/kg/日)投与試験が、サルでは1カ月(経口投与:0, 25, 50, 100mg/kg/日、静脈内投与:0, 12, 30, 75mg/kg/日)及び3カ月投与試験(経口投与:0, 10, 30, 100mg/kg/日、静脈内投与:0, 8, 20, 50mg/kg/日)が実施された。本薬投与に関連した死亡/切迫屠殺動物はラット3カ月静脈内投与試験の100mg/kg/日投与群の雄1/16例、サル1カ月静脈内投与試験の75mg/kg/日投与群の雌1/7例に認められた。また、ラットの経口投与試験において曝露量(AUC)に性差が認められており、雌に比して雄で3~4倍の曝露であった。

本薬の反復投与に関連して認められた毒性変化には以下に挙げるものが認められている。中枢神経系に対する影響として、ラットでは静脈内投与で散瞳及び流涎が、イヌでは経口投与及び静脈内投与で嘔吐及び流涎が、サルでは経口投与で嘔吐及び流涎が認められてお

り（イヌ及びサルで認められた嘔吐及び流涎については消化管に対する刺激性の影響の関与も示唆されている）ラットで認められた所見はヒトの臨床予定投与量下における $C_{max}$ の約9~10倍で、イヌで認められた所見はヒトの臨床予定投与量下における $C_{max}$ の約1~4倍で、サルで認められた所見はヒトの臨床予定投与量下における $C_{max}$ の約3~5倍で発現したものである。

心血管系に対する影響として、サルでは1カ月静脈内投与試験の75mg/kg/日投与でQTcの延長が、イヌでは1カ月经口投与試験の75mg/kg/日群及び1カ月静脈内投与の50mg/kg/日投与群で心電図P波の陰性化が認められている。

消化管に対する影響として、ラット及びサルでは本薬の抗菌作用に基づくと考えられる軟便が認められている。また、サルの3カ月经口投与試験では、100mg/kg/日投与群で胃底腺の萎縮が認められているが、回復性の変化であり、本薬を大量に長期間投与したことによる直接的な刺激に起因するものと推察されている。

関節に対する影響として、イヌでは1カ月经口投与試験の75mg/kg/日投与群及び1カ月静脈内投与試験の50mg/kg/日投与群で関節軟骨障害が認められた。また、ラットでは1カ月及び3カ月经口投与試験の400mg/kg/日以上投与群及び3カ月静脈内投与試験の100mg/kg/日投与群で関節軟骨障害が認められた。

肝臓に対する影響として、ラットでは1カ月经口投与試験の雄400mg/kg/日投与群及び3カ月经口投与試験の雄100mg/kg/日以上、雌800mg/kg/日投与群で、肝細胞の脂肪滴沈着が認められた。イヌでは1カ月经口投与試験の25mg/kg/日以上投与群でALTの増加が、75mg/kg/日投与群で肝臓の中心静脈周囲の炎症細胞浸潤が認められた。これらの肝臓に対する変化は予定臨床投与量下におけるヒトのAUCとほぼ同等の曝露量で生じているが、ラットにおける脂肪滴沈着はAST、ALT等の肝機能検査値の変動を伴っておらず、イヌにおけるALTの増加と炎症細胞浸潤は1カ月静脈内投与試験や、より長期の6カ月经口投与試験において同様の変化が認められなかったことより、本薬が強い肝障害作用を有するものではないと推察されている。

反復投与毒性試験が実施されたすべての動物種で、口腔粘膜、眼瞼結膜、皮膚、胃等の器官・組織で赤紫又は紫色の着色が、投与量及び投与期間に依存して観察されている（最も低い用量で観察されたのは、イヌ6カ月反復経口投与試験の8mg/kg/日）。着色の原因は本薬の代謝物の沈着であると推察されており、着色に起因すると考えられる機能低下や病理組織学的変化はなく、回復性のある変化であることから、毒性学的意義の乏しい変化であると判断されている。なお、臨床試験の結果より、通常の用量及び使用期間での使用ではヒトで着色が生じる可能性は低いものと推察されている。着色については、回復性が認められるものの比較的長期間を要するものであることから、その遺伝毒性を評価する目的で、ヘアレスマウスを用いる皮膚小核試験、イヌ着色皮膚を用いたコメットアッセイ及び推察される着色原因物質の細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られている。また、イヌ及びサルの反復投与毒性試験においては、甲状腺の黒褐色変色又は紫色の着色が観察されているが、これらについても本薬の代謝物の沈着が原因であると推察されており、組織学的・機能的な異常は認められていない。

既存のキノロン薬で知られている毒性として、眼毒性や膝毒性があるが、本薬ではいずれの毒性を示唆する変化も認められておらず、これらを誘発する可能性は低いものと推察

されている。

各反復投与毒性試験における無毒性量は以下のとおりと判断されている。

動物種	投与経路	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口	1 カ月	200 (雄) 400 (雌)
		3 カ月	50 (雄) 200 (雌)
	静脈内	1 カ月	30
		3 カ月	30
イヌ	経口	1 カ月	8
		6 カ月	20
	静脈内	1 カ月	15
サル	経口	1 カ月	50
		3 カ月	30
	静脈内	1 カ月	30
		3 カ月	50

これらの反復投与毒性試験で得られた無毒性量下における薬物曝露量 (AUC、 $C_{max}$ ) は予定臨床投与量条件下のヒトの曝露量とほぼ同等又はそれ以下であり、無毒性量近辺で認められた中枢毒性 (嘔吐等)、肝毒性等の毒性変化がヒトで生じる可能性は否定できないものと考えられる。また、ある程度の安全域は存在するものの、致命的な変化となりうる心電図への影響 (QT/QTc延長等) にも注意が必要と考えられる。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウス小核試験及びラット肝細胞を用いる *in vivo* / *in vitro* 肝細胞不定期 DNA 合成試験が実施されており、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において高濃度の処理 (6 時間処理の代謝活性化系非存在下及び存在下では 250 $\mu$ g/mL 以上及び 350 $\mu$ g/mL 以上、24 時間処理の代謝活性化系非存在下では 100 $\mu$ g/mL 以上) により染色体異常誘発作用が認められているが、マウス小核試験 (500mg/kg、腹腔内投与) は陰性であり、他の試験系においてもいずれも陰性結果が得られていることから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いものと推察されている。

### (4) がん原性試験

がん原性試験は、本薬の臨床使用期間は基本的に短期であり、がん原性を有する可能性も低いと考えられることから、実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性はラット及びウサギを用いて検討されている。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (経口投与: 雄 0, 25, 100, 400mg/kg/日、雌 0, 60, 250, 1000mg/kg/日) では、100mg/kg/日以上以上の投与群の雄動物と、1000mg/kg/日投与群の雌動物に体重増加抑制等の変化が認められたが、雌雄親動物の生殖能や初期胚発生に影響は認められず、無毒性量は雄親動物の一般毒性に対して 25mg/kg/日、雌親動物の一般毒性に対して 250mg/kg/日、雌雄親動物の生殖能及び初期胚発生に対してはいずれも最高用量まで問題はないもの

と判断されている。ラット胚・胎児発生に関する試験（経口投与：0, 60, 250, 1000mg/kg/日）では、1000mg/kg/日投与群の母動物に摂餌量の減少と体重増加抑制が認められたが、生殖能及び胎児には影響は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性に対して、250mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児に対していずれも 1000mg/kg/日と判断されている。ウサギ胚・胎児発生に関する試験（静脈内投与：0, 6.25, 12.5, 25mg/kg/日）では、すべての薬物投与群の母動物において摂餌量の減少と体重増加抑制が認められた。これに関連すると考えられる流産・早産も各群で散見されており、12.5mg/kg/日投与群では、1例の母動物で流産後に死亡が認められている。胎児では、25mg/kg/日投与群で胎児体重の減少傾向と胸腺頸部残留を示す胎児数の増加が認められているが、これらは母動物の摂餌量減少に伴う胎児の発育遅延を反映した変化であると考えられている。催奇形性はないものと判断されており、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能に対していずれも 6.25mg/kg/日未満、胚・胎児に対して 12.5mg/kg/日と判断されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（経口投与：0, 60, 250, 1000mg/kg/日）では、250mg/kg/日以上投与群の母動物で妊娠期間中に摂餌量の減少と体重増加抑制が認められたが、母動物の生殖能並びにF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児に影響は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 60mg/kg/日、母動物の生殖能及びF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>出生児に対して 1000mg/kg/日と判断されている。

#### (6) 抗原性試験

抗原性試験は、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー（ASA）及び同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験並びにマウスにおける IgE 抗体産生能試験が実施されており、いずれも陰性結果が得られている。

#### (7) その他の毒性試験

光毒性については、ヘアレスマウスを用いた光毒性試験及びモルモットを用いた光毒性試験が実施され、いずれも陰性結果が得られている。

光遺伝毒性については、細菌を用いる光復帰突然変異試験において陰性結果が得られている。一方、ほ乳類培養細胞を用いる光染色体異常試験では紫外線照射による染色体異常誘発作用の増強が認められているが、その作用は LFLX 及び CPFX より弱いものと判断されている。

関節毒性については、幼若イヌ（3カ月齢）を用いた1週間反復経口投与試験及び1週間反復静脈内投与試験が実施されており、本薬の関節毒性は CPFX 及び NFLX に比べて弱いものと判断されている。

#### <機構における審査の概略>

機構は、反復投与試験で認められた組織の着色について、申請者は臨床的検討の結果よりヒトで生じる可能性は低いとの結論に至っているが、イヌの1カ月経口投与試験で着色が認められた際の AUC は、ヒトの予定臨床投与条件下の AUC とほぼ同等であり、さらに本薬はメラニンとの親和性を有することから、有色人種においては皮膚での薬物濃度が高くなることが予想される。このような条件を考慮した上でヒトにおける着色の可能性について申請者に再度検討を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

組織着色には累積 AUC との関連性があるものと考えられ、イヌでは平均累積 AUC が 2850 ~ 6272 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  で、サルでは平均累積 AUC が 6500 ~ 13671 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  で着色が認められている。本邦における臨床第 Ⅲ 相試験で 400mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与を行った際の平均累積 AUC は 1552.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であり、イヌで着色が見られた最小累積 AUC の約 1/2 であった。また、着色物質と考えられる化合物の局在部位は膠原線維及び弾性線維の分布部位と一致することが示唆されており、メラニンを含む表皮組織には着色物質が局在する可能性は低いものとする。よって、通常の臨床投与量 (400mg) を 14 日間適用する場合において、ヒトでの組織着色の可能性は低いものと考えているが、長期投与を行って累積 AUC が大きくなった場合には着色が生じる可能性は否定できない。

機構は、申請者の回答を了承するが、ヒトで 400mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の累積 AUC の個別最大値は 1736 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であり、イヌで着色が見られた際の累積 AUC の個別最小値が 2475.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であることから、動物で着色が認められた曝露量とヒトでの 14 日間投与時の曝露量の比は 1.5 倍未満と小さく、本薬が長期に投与された場合にはヒトでの組織着色に十分注意する必要があるものと考えている。

以上、機構は非臨床安全性試験の結果より本薬の適用は差し支えないものと判断したが、臨床適用においては中枢毒性 (嘔吐等) 肝毒性、心毒性 (QTc 延長等) 組織の着色等について十分な注意を払う必要があるものと考えている。

#### 4. 臨床に関する資料

##### ( ) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

以下、本剤の投与量は全て活性本体である GRNX 換算で示す。

##### < 提出された試験成績の概要 >

今回の申請に際し、本剤の薬物動態、安全性及び忍容性について、海外では外国人健康被験者を対象として、本剤 50mg から 800mg までの単回経口投与試験 (AI464001 試験)、本剤 100mg から 1200mg までの 14 日間の反復経口投与試験 (AI464002 試験) が実施された。国内では日本人健康男性被験者を対象として、本剤 100mg から 600mg までの単回経口投与試験 (61001 試験)、本剤 200mg の 7 日間反復経口投与試験及び 400mg の 14 日間反復経口投与試験 (61002 試験) が実施された。また、本剤経口投与による絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験 (AI464032 試験)、 $^{14}\text{C}$ -GRNX の分布及び排泄に関する検討試験 (AI464031 試験)、薬物動態に及ぼす食事の影響に関して、外国人健康被験者を対象とし高脂肪食の影響を検討した試験 (AI464007 試験) 並びに日本人健康被験者を対象として通常食の影響を検討した試験 (61004 試験) が実施された。本剤との薬物相互作用の可能性については、海外においてモルヒネ (AI464038 試験)、ジゴキシン (AI464050 試験)、経腸栄養剤 (AI464055 試験)、制酸剤 (AI464057 試験) 及びオメプラゾール (AI464058 試験) について計 5 試験、国内ではテオフィリン (61013 試験) について 1 試験が実施された。さらに、本剤の特殊病態患者における薬物動態に関して、外国人肝機能障害患者を対象とした試験 (AI464052 試験)、腎機能障害患者を対象とした試験 (AI464047 試験) が実施された。本剤の効果を裏付ける目的で、各種組織及び体液への移行性に関する検討がなされ、海外では肺組織 (AI464048

試験) 気管支粘膜及び肺泡マクロファージ (AI464049 試験) 乳汁 (AI464061 試験) 皮下組織、鼻腔粘膜、胆汁、肝臓、小腸及び大腸等 (AI464037 試験) への移行性についての検討、国内では喀痰 (61007 試験) 耳鼻咽喉領域における組織 (61012 試験) への移行性について検討された。また、安全性の観点から光毒性試験 (AI464006 試験) 臨床用量である本剤 400mg を用いた 28 日間反復経口投与試験 (AI464008 試験) が実施された。

### (1) 国内試験

#### 1) 単回経口投与試験【試験番号：61001 試験、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料】

日本人健康成人男性 24 名を対象に、本薬カプセル剤 100、200、400 及び 600mg 単回投与時の薬物動態が検討された。100mg から 600mg の間で、 $C_{max}$  及び AUC は、増量に伴い用量依存的に増加することが確認された。

なお、100、200、400 及び 600mg 投与での 0～72 時間までの平均累積尿中排泄率はそれぞれ 52.86、49.38、47.31 及び 39.92% であった。

#### 日本人健康被験者における本剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	CLr ( $\text{mL/hr}$ )
100mg	2.09±0.47	21.5±6.3	14.46±3.54	2685.5±774.1
200mg	4.89±1.53	48.9±15.3	12.65±1.96	2127.8±463.8
400mg	7.43±1.42	100.7±16.4	12.36±2.21	1961.6±449.5
600mg	12.34±2.08	165.5±26.3	12.39±1.36	1525.0±429.1

各投与量における例数は 6 例。算術平均値±標準偏差

#### 2) 反復投与試験【試験番号：61002 試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】

日本人健康成人男性 12 名を対象に、本薬カプセル剤 200mg を 7 日間反復投与時、或いは 400mg を 14 日間反復経口投与時の薬物動態が検討された。血漿中 GRNX 濃度は投与 7 日目までには定常状態に達した。

#### 日本人健康被験者における本薬カプセル剤 200mg 1 日 1 回 7 日間、 又は 400mg 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	CLr ( $\text{mL/hr}$ )
200mg (1 日目)	4.84±0.77	46.9±6.9	8.76±0.89	1950±476
200mg (4 日目)	4.49±0.57	59.5±7.7	9.36±0.50	2250±552
200mg (7 日目)	5.80±0.91	72.2±8.7	9.33±0.76	1750±205
400mg (1 日目)	8.36±1.64	98.9±13.4	11.66±1.55	1900±456
400mg (7 日目)	11.06±1.81	138.2±14.8	9.76±0.60	1950±474
400mg (14 日目)	10.90±2.08	146.8±16.2	10.67±0.55	1640±487

200mg 投与群における例数は 5 例、400mg 投与群における例数は 6 例。算術平均値±標準偏差

#### 3) 食事の影響試験【試験番号：61004 試験、実施期間：20■■年■■月、評価資料】

日本人健康成人男性 14 名を対象に、本剤 400mg を空腹時又は標準的な日本食摂取 30 分後に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。下記の結果より、GRNX の  $C_{max}$  及び AUC は食事の影響を受けないことが示された。

**本剤 400mg空腹時投与と日本食摂取後投与におけるC<sub>max</sub>及びAUCの比**

薬物動態パラメータ	空腹時投与 (例数 14)	食後投与 (例数 14)	比 (90%信頼区間)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	7.00	6.13	0.876 (0.807, 0.952)
AUC (µg·hr/mL)	88.2	81.6	0.925 (0.881, 1.04)

幾何平均値

**4) 喀痰移行性試験【試験番号：61007 試験、公表論文：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】**

慢性呼吸器疾患（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核等）の二次感染症の患者（男性 1 名、女性 4 名）を対象に、本剤 1 日 1 回 400mg を 10 日間投与した際の GRNX の喀痰中への薬物移行性が検討された。喀痰中及び血漿中濃度が最高値となる投与 3 時間後の喀痰中薬物移行比（喀痰中濃度/血漿中濃度）は 0.216～0.948 であった。各患者内の喀痰中への薬物移行比は投与 24 時間後までほぼ一定であり、血漿中濃度の経時的推移と同様の推移を示した。

**5) 耳鼻咽喉科領域組織移行性試験【試験番号：61012 試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】**

慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎、慢性扁桃炎及び口蓋扁桃肥大症の男性患者 10 名及び女性患者 5 名を対象に、本剤 400mg 単回経口投与時の血漿中及び組織中の GRNX 濃度が測定された。移行比（組織中濃度/血漿中濃度）は、副鼻腔粘膜で 1.028±0.386、中耳粘膜で 1.038±0.381、口蓋扁桃組織で 1.605±0.244 であった。

**6) テオフィリンとの併用試験【試験番号：61013 試験、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】**

日本人健康成人男性 9 名を対象に、定常状態のテオフィリン（400mg、分 2）の薬物動態に及ぼす本剤（400mg、テオフィリン投与開始 5 日目から併用投与）の影響が検討された。血漿中テオフィリン濃度は投与 4 日目で 6.63～8.19µg/mL、8 日目で 7.87～9.61µg/mL、11 日目では 8.17～9.60µg/mL であり、本剤はテオフィリンと併用することによって、血漿中のテオフィリン濃度を約 20%程度上昇させると推測された。

**(2) 海外試験**

**1) 単回投与試験【試験番号 AI464001、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】**

外国人健康成人男性 36 名を対象に、本剤（カプセル剤）50、100、200、400、600、又は 800mg を単回経口投与時の薬物動態が検討された。C<sub>max</sub> は用量にほぼ比例して増加することが示されたが、AUC は用量に対し比例関係よりも若干上回っていた。

**外国人健康被験者における本薬カプセル剤単回経口投与時の薬物動態パラメータ**

投与量	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC (µg·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	CLr (mL/min)
-----	--------------------------	----------------	-----------------------	--------------

50mg	0.60 (11.2%)	6.9 (6.8%)	10.5±2.4	66.8±9.7
100mg	1.16 (9.2%)	14.3 (9.0%)	11.7±3.2	54.7±9.9
200mg	2.81 (12.8%)	38.6 (14.3%)	15.4±2.2	42.5±7.7
400mg	6.15 (32.9%)	83.5 (13.2%)	12.6±1.1	34.2±3.8
600mg	6.95 (9.6%)	102.8 (16.7%)	13.4±2.7	43.0±8.0
800mg	10.67 (23.0%)	149.1 (31.4%)	13.2±3.0	27.1±7.8

各投与量における例数は6例。幾何平均値(変動係数%)又は算術平均値±標準偏差

## 2) 反復投与試験【試験番号 AI464002、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

外国人健康成人30名を対象に、本薬カプセル剤100、200、400、800mg又は1200mgを1日1回14日間反復投与した際の薬物動態が検討された。その結果、400mgまでの投与量の範囲では、投与4日目前後には定常状態に到達するが、400mgを超える、800又は1200mg投与後の平均血漿中トラフ濃度は投与4日目以降も経時的に増加することが示された。

## 3) 食事の影響検討試験【試験番号 AI464007、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、参考資料】

外国人健康成人(男性13名、女性1名)を対象に、本剤400mgを空腹時又は高脂肪食摂取5分後に単回経口投与した際の薬物動態が比較検討された。下記の結果より、GRNXの $C_{max}$ 及びAUCは食事の影響を受けないことが示された。

### 本剤400mg空腹時投与と高脂肪食摂取後投与における $C_{max}$ 及びAUCの比

薬物動態パラメータ	空腹時投与(例数13)*	食直後投与(例数13)*	比(90%信頼区間)
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	5.76	4.69	0.81(0.71, 0.94)
AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	71.7	63.8	0.89(0.85, 0.93)

幾何平均値 \*脱落例1例を除く

## 4) $^{14}\text{C}$ 標識本剤の薬物動態と代謝を検討した試験【試験番号AI464031、実施期間：20■■年■■月、評価資料】

外国人健康成人男性8名を対象に、 $^{14}\text{C}$ 標識した本剤600mgを経口投与した際の血漿中GRNX及び放射性同位体に対する薬物動態が投与後168時間まで検討された。尿中には投与放射能の41.8%、糞便中には投与放射能の45.4%が排泄された。尿中の代謝物としてグルクロン酸抱合体(M6)及び硫酸抱合体(M1)が各々3%及び2%検出された。M1は血漿中にも微量代謝物として認められた。糞便中には34%が未変化体として、55%がM1(主代謝物)として排出された。M5(酸化代謝物)は、 $^{14}\text{C}$ 標識した本剤を投与した被験者からは認められなかった。非臨床試験の動物で認められたM2及びM3は、本試験では検出されなかった。

## 5) 肝機能障害者の薬物動態試験【試験番号 AI464052、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】

軽度～重度の肝機能障害を有する外国人患者14名及び肝機能正常被験者6名を対象に(男性13名、女性7名)本剤600mgを単回経口投与時の薬物動態が検討された。 $C_{max}$ は中等度及び重度のグループで低下したが、AUCについては肝障害の重症度による

有意差を認めなかった。

### 正常な肝機能被験者に対する肝機能障害被験者における

#### 本剤 600mg単回経口投与時の $C_{max}$ 、AUC及び $T_{1/2}$

薬物動態パラメータ	軽度(n=5)*	中等度(n=6)	重度(n=2)	肝機能正常 (n=6)
$C_{max}$ (µg/mL)	9.8 (21.1%)	8.3 (17.5%)	7.0 (1.4%)	11.0 (29.0%)
AUC (µg·hr/mL)	113.9 (16.5%)	108.6 (14.1%)	113.9 (37.1%)	113.0 (25.8%)
$T_{1/2}$ (hr)	16.7±6.2	20.2±6.8	16.3±2.6	11.8±1.5

幾何平均値(変動係数%)又は算術平均値±標準偏差 \*外れ値を示した1名を除く

#### 6) 腎機能障害患者の薬物動態試験【試験番号 AI464047、実施期間: 20■■年■■月~20■■年■■月、評価資料】

血液透析を必要としない腎機能障害( $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ )を有する、又は血液透析(HD)又は持続式携帯腹膜透析(CAPD)を受けている外国人患者20名及び腎機能正常被験者6名を対象に(男性15名、女性11名)本剤600mg単回経口投与時の薬物動態が検討された。透析を必要としない腎機能障害被験者では $C_{max}$ は約20%減少し、 $T_{1/2}$ は14.4±3.3時間から26.5±6.9時間に延長し、AUCは約51%増加した。

#### 透析を必要としない腎機能障害被験者、透析中の腎機能被験者及び腎機能正常被験者

#### における本剤 600mg単回経口投与時の $C_{max}$ 、AUC及び $T_{1/2}$

薬物動態パラメータ	腎機能正常 $CL_{Cr} > 80\text{mL/min}$	腎機能障害 $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$	HD施行 3時間前投与	HD施行 直後投与	CAPD施行
$C_{max}$ (µg/mL)	12.6 (30.3%)	10.1 (37.0%)	6.0 (23.6%)	9.2 (24.0%)	7.1 (26.7%)
AUC (µg·hr/mL)	136.4 (20.1%)	205.4 (36.4%)	138.0 (37.4%)	156.5 (34.6%)	165.0 (27.7%)
$T_{1/2}$ (hr)	14.4±3.3	26.5±6.9	32.7±4.5	24.5±5.0	28.5±6.5

幾何平均値(変動係数%)又は算術平均値±標準偏差

#### 7) 肺組織への移行性を検討した試験【試験 AI464048、実施期間: 20■■年■■月~20■■年■■月、評価資料】

肺生検又は肺組織切除術施行の外国人患者(男性16名、女性11名)を対象に、本剤600mg単回経口投与時の肺実質への薬物移行性が検討された。本剤の肺実質中濃度は投与後4~6時間に最高値(15.16µg/g)に達し、本剤の肺実質中への薬物移行比(肺実質中濃度/血漿中濃度)は投与2~4時間後が1.28、4~6時間後が2.57であった。

#### 8) カチオン製剤の影響を検討した試験【試験番号 AI464057、実施期間: 20■■年■■月、評価資料】

外国人健康成人(男性12名、女性8名)を対象に、水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤が本剤の吸収に与える影響が検討された。本剤と水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤を同時に経口投与した際、GRNXの $C_{max}$ 及びAUCは各々60.6%、58%減少した。水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤投与2時間前に本剤を経口投与時の $C_{max}$ 及びAUCは、本剤単独投与時よりも各々3.3%、11.6%低下した。水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム配合剤投与2又は4時間後に本剤を経口投与時のGRNXのAUCはそれぞれ22%及び15.5%低下した。

9) 絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験【試験番号 AI464032、実施期間：20 年 月、評価資料】

外国人健康成人（男性 7 名、女性 7 名）を対象に、本剤 600mg を 1 時間持続点滴静脈内投与又は本剤 600mg（200mg 錠 + 400mg 錠）を経口投与時の薬物動態が比較検討された。本剤経口投与における絶対的バイオアベイラビリティは約 92%であった。

(3) その他

1) 国内と海外で使用された製剤

臨床試験で使用されたカプセル剤は、国内外ともに同一（同一成分・分量、同一製造方法、同一製造場所）製剤であったが、錠剤は同一成分・分量、同一製造方法で製造場所が異なる製剤であったことから、溶出挙動を確認した上で国内の臨床試験に使用された。薬物動態パラメータの比較においては、カプセル剤を用いた国内第 相試験（61001）と海外で実施された第 相試験（AI464001）、錠剤を用いた国内の食事の影響試験（61004）と海外の食事の影響試験（AI464007）のいずれの比較においても、日本人は外国人に比べて $C_{max}$ 及びAUCが高値であった。しかしながら、体重補正後の $C_{max}$ 及びAUCは類似することが確認され、臨床試験に使用された日本と海外で製造された錠剤は同等と判断された。

2) カプセル剤から錠剤への移行

国内及び海外での第 相試験（単回投与、反復投与試験）ではカプセル剤が、臨床薬理試験や第 相試験以降では錠剤が使用されたことから、海外の第 相試験（AI464001）と錠剤を用いた食事の影響試験（AI464007）の薬物動態パラメータ、及び日本で実施された第 相試験（61001）と錠剤を用いた食事の影響試験（61004）の薬物動態パラメータが各々比較検討され、カプセル剤と錠剤の薬物動態の類似性が確認された。結果を以下に示す。

海外におけるカプセル剤と錠剤の単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	製剤と投与量	幾何平均値	変動係数
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	錠剤 400 mg (200 mg $\times$ 2)	5.76	25.4
	カプセル剤 400 mg (100 mg $\times$ 4)	6.15	32.9
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	錠剤 400 mg (200 mg $\times$ 2)	71.7	24.3
	カプセル剤 400 mg (100 mg $\times$ 4)	83.5	13.2

錠剤投与群における例数は 13 例、カプセル剤投与群における例数は 6 例。

国内におけるカプセル剤と錠剤の単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	製剤と投与量	幾何平均値	比の推定値	比の 90% 信頼区間
-----------	--------	-------	-------	-------------

薬物動態パラメータ	製剤と投与量	幾何平均値	比の推定値	比の90%信頼区間
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	錠剤 400 mg (200 mg $\times$ 2)	7.00	0.96	0.79 ~ 1.16
	カプセル剤 400 mg (100 mg $\times$ 4)	7.31		
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	錠剤 400 mg (200 mg $\times$ 2)	88.22	0.89	0.75 ~ 1.04
	カプセル剤 400 mg (100 mg $\times$ 4)	99.54		

錠剤投与群における例数は14例、カプセル剤投与群における例数は6例。

以上より、臨床試験に用いられた製剤間にバイオアベイラビリティの大きな差は認められず、また、日本人と外国人における本剤単回投与時の $C_{max}$ 及びAUCは体重補正することで類似することが確認されたことから、海外の臨床試験成績を国内申請に利用可能と申請者は判断している【( ) < 機構における審査の概略 > (1) 申請データパッケージについて】の項、参照】。

### 3) 母集団薬物動態解析法による解析

国内で実施された61001試験(被験者数24、サンプル数382)、61002試験(被験者数11、サンプル数502)及び61004試験(被験者数14、サンプル数437)並びに呼吸器感染症を対象とした第Ⅲ相試験(61003;患者数55、サンプル数75)及び第Ⅲ相試験(61006;被験者数133、サンプル数346)から、母集団薬物動態解析により、本剤の日本人における薬物動態が検討された。その結果、 $CL/F$ は $CL_{Cr}$ 及び体重に影響を受けること、分布容積( $V_d$ )は体重及び性別に影響を受けることが示された。 $CL/F$ は $CL_{Cr}$ に依存して低下し、AUC及び $C_{max}$ は増加するものの、腎機能及び性別でサブグループ化した結果、腎機能の障害が軽度～中等度までは腎機能低下に伴うGRNXの曝露量の増加は安全性が確認された範囲を逸脱するものではないと考えられた。また、 $C_{max}$ について、女性が男性よりも高値を示した要因として、男女間の体重差が分布容積に影響したことが考えられた。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、本剤の薬物動態が体重の影響を受けること、透析を受けていない高度の腎機能障害患者( $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ )においてAUCが51%増加すること(AI464047試験)、本剤200mg投与時の有効性は国内第Ⅲ相臨床試験で確認されていることを踏まえ、透析等を受けていない高度の腎機能障害を有する低体重患者への投与量については、医師の裁量に委ねず、減量規定を設定する必要はないか、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

低体重(<40kg)の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害( $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ )患者に対する本剤の減量の必要性を判断するため、以下の検討を行った。

#### AUCと有害事象発現との関係

61006試験(慢性呼吸器病変の二次感染を対象としたPK/PD試験)において、日本人の低体重患者11例に本剤400mgを投与した際のtotal AUCの平均値は $145.0\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (範囲

111 ~ 181 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )であった。低体重患者における平均 total AUC ( 145.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) が高度の腎機能障害患者で 51%増加するという仮定に基づくと、高度の腎機能障害を有する低体重患者における平均 total AUC は 219.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  に達すると推定されたことから、日本人で total AUC が 200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  を超える患者の有害事象を調査した。その結果、total AUC が 200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  を超えた症例は PK 解析対象集団 131 名中 5 名 ( 201 ~ 232 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) であり、有害事象は 5 例中 4 例に発現した。発現した有害事象のすべては軽度であり、特異的な有害事象はなかった。

#### 体重と有害事象発現との関係

日本人を対象とした全試験において、随伴症状は体重が 40kg 未満の患者集団 ( 34 例) で 11 例 23 件認められたが、体重が 40kg 以上の患者に比べて発現率は増加しておらず、また重度以上の随伴症状の発現は認められなかった。臨床検査値異常変動は 17 例 21 件認められたが、体重が 40kg 以上の患者に比べて臨床検査値異常変動の発現率が増加することはなく、低体重患者に特異的な臨床検査値の変動も認められなかった。

#### 腎機能検査値別の有害事象発現

患者の体重、年齢及び血清 $C_{Cr}$ より、 $CL_{Cr}$ を算出し、腎機能を正常患者 ( > 80mL/min )、軽度腎機能検査値異常患者 ( 50 ~ 80mL/min )、中等度腎機能検査値異常患者 ( 30 ~ 50mL/min ) 及び重度腎機能検査値異常患者 ( < 30mL/min ) に分類し、腎機能と有害事象との関連性を検討した。日本人を対象とした全試験における $CL_{Cr}$ 毎の随伴症状発現率及び臨床検査値異常変動の発現率について、ロジスティック回帰分析を行ったところ、いずれの発現率にもクレアチニンクリアランスとの相関性は認められず、また 61003 試験における 200mg 投与の 31 例を除いた場合も同様の結果であった。

#### 透析等を受けていない高度の腎機能障害を有する低体重患者に対する減量について

) 61001 試験成績を基に日本人の低体重かつ高度の腎機能障害患者に本剤 400mg を反復投与した際の平均 total AUC は 219.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  と推定された。total AUC が 200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  を超えた症例は 5 例であり、随伴症状及び臨床検査値異常変動はすべて軽度であるが、発現率はともに 60.0% ( 3/5 ) であり全試験における低体重患者や $CL_{Cr}$  が 30mL/分以下の患者に比べると高値であった。結果は以下に示すとおりである。

#### 各種患者集団における有害事象発現率

	total AUC が 200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ を超える患者 (61006 試験)	低体重 ( 40 kg 未満 ) の患者 ( 全試験 )	$CL_{Cr}$ が 30 mL/分以下の患者 ( 全試験 )
随伴症状発現率	60.0% ( 3/5 )	32.4% ( 11/34 )	35.7% ( 5/14 )
臨床検査値異常変動発現率	60.0% ( 3/5 )	32.4% ( 11/34 )	42.9% ( 6/14 )

) 61006 試験で低体重患者 ( 11 例 ) に本剤 400mg 反復投与した際の free AUC は、最も低い患者は 28 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  ( 症例番号 603101 ) であり、200mg に減量した場合の free AUC は 14 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  と推定された。GRNX は free AUC/MIC が 30 ~ 50 以上で 90% 以上の有効率が示されており、これに必要な MIC は 0.20 ~ 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と算出された。この

結果を参考に、低体重かつ高度の腎機能障害患者において、本剤 400mg から 200mg へ減量時の free AUC/MIC が 50%以上を占めるために必要な MIC を算出したところ、200mg に減量しても呼吸器感染症の起炎菌の 95.5%を占めることが明らかとなり、十分な有効率が期待できると考えた。

添付文書（案）の「用法・用量の使用上の注意」においては、200mgの投与でも有効率が期待できると判断したため、低体重かつ透析等を受けていない高度の腎機能患者に対する減量は医師の判断に任せる記載とした。しかし、低体重かつ高度の腎機能障害患者では平均total AUCが 219 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と推測され、61006 試験において total AUCが 200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上の患者に発現した有害事象は軽度かつ特異的なものはないが、有害事象の発現率（4/5 例）は全試験における低体重患者及び $\text{CL}_{\text{Cr}}$ が 30 $\text{mL}/\text{min}$ 以下の患者に比べて高い傾向にあること、AUC/MICの解析から 200mg に減量しても 400mg投与時と同様に有効性が期待できることを踏まえ、低体重かつ重度の腎機能障害患者に対して本剤を一律 200mgへの減量は可能であると考えます。

機構は、61006 試験における有害事象発現状況より、低体重（40kg未満）の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害（ $\text{CL}_{\text{Cr}} < 30\text{mL}/\text{min}$ ）に対する本剤の投与を、有効性が期待できる 200mgへ一律減量可能と判断した申請者の見解を了承した。なお、当該患者に対する一律減量を推奨することについて、添付文書への記載等、用量調節に関する情報提供が必要であると考え【（ ）<機構における審査の概略>（6）用法・用量について】の項、参照】。

機構は、肝機能障害者の薬物動態試験（AI464052 試験）において、薬物動態解析時に外れ値として除外された患者（1 例、AI464052-1-5）の背景因子が同グループの他の患者と異なる点があるかどうかという点について検討を行い、結果について考察するよう申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

AI464052 試験は肝機能障害被験者における本剤の単回投与時の薬物動態及び安全性の検討を目的とした海外臨床試験である。被験者を肝機能毎に 4 グループ（軽度、中等度、重度及び対照健康被験者）に割りあて、本剤 600mg単回経口投与した際の肝機能障害患者と健康被験者における薬物動態を比較することにより、肝機能障害のGRNX薬物動態に及ぼす影響を検討した。本試験では、AI464052-1-5 は軽度であり、当該グループの各患者の薬物動態パラメータは以下に示すとおりである。

軽度の肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

患者番号	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC(INF) ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$t_{\text{max}}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	UR (%)	$\text{CLr}$ ( $\text{mL}/\text{min}$ )
AI464052-1-1	10.8	123.2	0.75	15.3	31.6	25.8
AI464052-1-2	13.0	135.6	0.75	18.6	20.9	15.5
AI464052-1-3	7.5	85.9	2.00	12.7	22.1	25.8
AI464052-1-4	9.6	108.6	1.00	10.5	8.3	7.7
AI464052-1-5	10.7	267.0	1.33	21.1	11.9	4.5
AI464052-1-6	8.8	123.3	3.00	26.4	14.5	11.8
平均（標準偏差）	10.1 (1.9)	140.6 (64.2)	1.47 (0.88)	17.4 (5.8)	18.2 (8.4)	15.2 (9.0)

AI46052-1-5 の AUC が当該グループの平均から大きく外れた原因を考察するため、以下の検討を行った。

#### 人口統計学的因子

AI464052-1-5 の試験前のクレアチニンクリアランス( $CL_{Cr}$ )は 48.5mL/minであり、当該グループの他の患者に比べて低値を示した(軽度の肝機能障害患者の平均値 ± 標準偏差は 75.0 ± 21.9 mL/min)。

#### 肝機能障害の程度

AI464052-1-5 は総ビリルビン値が正常範囲(0 ~ 1.3)より高値(1.6)を示したが、アルブミン及びプロトロンビンは正常値(各々4.1、10.3)を示した。

#### 肝機能及び腎機能検査値

AI464052-1-5 の試験開始前の肝機能及び腎機能検査値は総ビリルビンを除いて正常であった。

#### 考察

中等度又は重度の肝機能障害患者の薬物動態パラメータ及び $CL_{Cr}$ を以下に示す。

中等度又は重度の肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

重症度	患者番号	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC (INF) ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	%UR	CLr (mL/min)	$CL_{Cr}^*$ (mL/min)
中等度	AI464052-7	7.3	96.0	14.5	15.3	110.2
	AI464052-8	7.1	98.3	27.7	28.5	98.0
	AI464052-9	8.6	105.0	32.7	31.2	105.8
	AI464052-10	9.7	120.9	24.1	20.1	58.2
	AI464052-11	7.3	101.5	32.4	32.1	125.2
	AI464052-12	10.7	135.2	8.1	6.1	72.4
	平均	8.4 (1.5)	109.5 (15.4)	23.3 (10.0)	22.2 (10.3)	95.0 (25.0)
重度	AI464052-13	7.0	149.0	24.8	16.8	103.0
	AI464052-14	7.1	87.0	15.0	17.3	99.8
	平均	7.0 (0.1)	118.0 (43.8)	19.9 (6.9)	17.1 (0.4)	101.4 (2.3)

$CL_{Cr}^*$ : 治験薬投与前の値

軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者は、軽度のAI464052-1-5 を除外すれば肝機能障害の程度にかかわらず、ほぼ同程度のAUCを示した。 $CL_{Cr}$ が 80mL/minを超える患者におけるAUCは 85.9 ~ 149.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、50 を超え 80mL/min以下の患者では 123.2 ~ 135.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、30 を超え 50mL/min以下の患者では 267.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と $CL_{Cr}$ が増加するに従いAUCは増加した。 $CL_{Cr}$ が 30mL/min未満の高度の腎機能障害患者では血中半減期が増大しAUCは 51%増加することが知られており (AI464047 試験) AI464052-1-5 は、軽度の肝機能障害に加え、腎クリアランスも小さいこと (4.5mL/min) が、AUCの増大に影響したものと考えられる。

機構は、肝機能障害 (軽度 ~ 重度) 又は腎機能障害 (透析を必要としない重度の腎機能

障害 ( $CL_{Cr} < 30\text{mL/min}$ ) を含む) を有する患者において、本剤単独投与時の用量調節は必要ないとする申請者の回答 (AI464052 試験及びAI464047 試験) については了承した。しかしながら、軽度の肝機能障害に加えてクレアチニンクリアランスの低い患者 (AI464052-1-5) においてはAUCが健康成人の薬物動態の変動範囲を逸脱する結果が得られたことを踏まえ、肝機能障害を有しかつクレアチニンクリアランスの低い患者については、曝露量の増大が懸念されることから、用量調節を含めて注意喚起が必要と考える。

機構は、本剤 400mgとテオフィリン 400mgの併用では、本剤 400mg単独投与と比較してGRNXの $C_{max}$ 及びAUCの低下が懸念されたことから、テオフィリンの併用が本剤の有効性に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本剤 400mg反復投与試験 (61002 試験) はカプセル剤 (空腹時投与)、テオフィリンとの併用試験 (61013 試験) は錠剤 (食後投与) を用いている。カプセル剤を使用した 61001 試験と錠剤を使用した 61004 試験の薬物動態パラメータは類似することを確認しているが、錠剤使用時の $C_{max}$ 及びAUCはカプセル剤使用時と比較して若干低値を示すことが明らかとなっている。また、61004 試験では本剤経口投与時の薬物動態は食事の影響を受けないと判断したものの、食後投与時の $C_{max}$ 及びAUCは空腹時に比べそれぞれ約 12%、約 7% 減少したことから、61002 試験の血漿中GRNX濃度推移が 61013 試験より高かった理由として、製剤の相違及び食事の影響が関与している可能性が考えられた。また、GRNXの有効性を反映する $AUC_{0-24}$ については、61002 試験の投与 7 日目と 61013 試験の投与 11 日目の比較において低下は認められていない。以上より、61002 試験と 61013 試験におけるGRNXの血漿中濃度推移の相違は、両試験の投与条件の違いが影響したものと考えられ、テオフィリンの併用が本剤の有効性に及ぼす影響はないと推定される。

機構は、GRNXの薬効と相関するとされているAUCは、投与条件にかかわらず、テオフィリンの併用及び非併用下で類似していたことから、本剤とテオフィリンの併用が本剤の有効性に影響を与える可能性は小さいものと考え、申請者の回答を了承した。

#### ( ) 有効性及び安全性試験成績の概要

以下、本剤の投与量は全て活性本体であるGRNX換算で示す。

##### < 提出された資料の概略 >

有効性及び安全性の評価資料として国内 13 試験 (第 相試験 : 2 試験、臨床薬理試験 : 4 試験、第 相試験 : 1 試験、第 相試験 : 6 試験) 外国 25 試験 (第 相/臨床薬理試験 : 14 試験、第 相試験 : 4 試験、第 相試験 7 試験) が提出された。また、有効性及び安全性の参考資料として外国 22 試験 (第 相/臨床薬理試験 : 13 試験、第 相試験 9 試験) が提出された。

国内及び外国の臨床試験で認められた有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は副作用とした。

また、国内の臨床試験で認められた臨床検査値異常変動のうち、薬剤との因果関係が否定できない異常変動は副作用とした。なお、外国の臨床試験で認められた臨床検査値の異常変

動については、薬剤との因果関係の有無の判定が行われていない。

なお、外国臨床試験 47 試験（評価資料：25 試験、参考資料：22 試験）は、安全性の評価に用いたため、各試験成績の概要は安全性を中心に記載した。また、外国臨床試験における臨床検査値異常については、投与前の各臨床検査値が正常値であった集団における発現率を記載した。

## (1) 国内第 相試験

### 1) 単回経口投与試験【試験番号：61001 試験、公表文献：なし、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料】

日本人健康成人男性を対象（1 群あたり本剤群 6 例、プラセボ群 2 例、計 32 例）に、本剤単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が国内 1 施設で実施された。本剤の用法・用量は 100、200、400 または 600mg を 1 日 1 回投与とされた【薬物動態については「( ) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照】。

総投与例 32 例（本剤群 24 例、プラセボ群 8 例）が、安全性解析対象とされた。

有害事象は、本剤群で 5/24 例（20.8%）8 件に認められ、内訳は 100mg 投与群に傾眠 1 例、400mg 投与群に頭痛 1 例（4 件）及び悪心 1 例、600mg 投与群に傾眠 2 例であった。また、プラセボ群では、1/8 例（12.5%）1 件に体位性めまいが認められた。副作用は、本剤 400mg 群で 1/24 例（4.2%）1 件に悪心が認められた。臨床検査値異常変動は、本剤群で 1/24 例（4.2%）1 件に認められ、100mg 投与群の白血球数減少であり、副作用とされた。また、死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び有害事象による本剤の投与中止は認められなかった。

心電図検査において、QTcはBazettの補正法及びFridericiaの補正式で検討された。いずれの補正式においても、本剤投与後に投与期間中にQTcが延長値（> 450msec）を示した被験者はなかった。Bazettの補正式において、QTc変化が延長値（> 60msec）を示した例は、100mg、200mg及び 600mg投与群に各々 1 例に認められた（100mg投与群：投与前 344msec 投与 4 時間後 415msec、200mg投与群：投与前 369msec 投与 12 時間後 431msec、600mg投与群：投与前 333msec 投与 72 時間後 396msec）、いずれも $t_{max}$ に相当する投与 2 時間後を過ぎた後の発現であった。Fridericiaの補正式では、QTc変化が延長値を示した例はなかった。また、いずれの補正式においても、境界値（31～60msec）を示した例は 400mg投与群では認められなかった。また、本剤投与後に投与 1 時間前からのQTc間隔変化（Bazettの補正式）が延長値を示した被験者は 100mg、200mg、600mg 投与群でそれぞれ 1 例認められた。各被験者のQTc間隔変化はそれぞれ 71msec、62msec、63msecであったものの、QTc間隔はそれぞれ 415msec、410msec、396msecであり、いずれの対象者のQTc間隔も正常範囲内であった。

### 2) 反復投与試験【試験番号：61002 試験、公表文献：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】

日本人健康成人男性 16 例（ステップ 1：本剤群 6 例、プラセボ群 2 例、ステップ 2：本剤群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に、本剤反復投与時の薬物動態、安全性及び忍容

性を検討することを目的としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が、国内 1 施設で実施された。ステップ 1 で、本剤 200mg 又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間反復投与し、本剤 200mg の安全性が確認された後、ステップ 2 で、本剤 400mg 又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間反復投与することとされた。なお、ランダム化はステップごとに実施された【薬物動態については「( )臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照】。

総投与例 16 例（本剤群 12 例、プラセボ群 4 例）が、安全性解析対象とされたが、ステップ 1 の本剤群 1 例が、2 日目投与前に被験者が治験中止を申し出たため、本剤の投与が中止された。

有害事象は、ステップ 1 の本剤群で 1/6 例（16.7%）4 件に頭痛 2 件、悪心及び急性扁桃炎各 1 件が認められ、ステップ 2 の本剤群では 2/6 例（33.3%）2 件（頭痛 1 例、軟便 1 例）が認められた。プラセボ群では 1/4 例（25.0%）1 件に傾眠が認められた。副作用は、ステップ 1 の本剤群で 1/6 例（16.7%）3 件に頭痛及び悪心が認められたが、ステップ 2 の本剤群では認められなかった。臨床検査値異常変動に関してはステップ 2 の本剤群で 1/6 例（16.7%）2 件に認められ、ALT 増加 1 件及び AST 増加 1 件は、いずれも副作用とされた。なお、ALT 増加の重症度は中等度と判定された。また、死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び有害事象による本剤の投与中止は認められなかった。

心電図検査において、投与期間中に QTc（Bazett の補正式）が延長値を示した被験者は 200mg 投与群に 1 例認められたが（投与前 413msec 0 日後 6 時間後 453msec）、 $t_{max}$  を過ぎた後の発現であった。QTc（Fridericia の補正式）が延長値を示した被験者は認められなかった。QTc 変化（Bazett の補正式）が延長値を示した被験者は 200mg 及び 400mg 投与群に 1 例ずつ認められた（200mg 投与群：投与前 346msec 6 日後 72 時間後 408msec、400mg 投与群：投与前 311msec 9 日後 2 時間後 398msec、13 日後 6 時間後 375msec、3 日後 12 時間後 380msec、13 日後 48 時間後 378msec、14 日後 72 時間後 37 msec）。QTc 変化（Fridericia の補正式）が延長値を示した被験者は 2 例あり、QTcB 変化延長例と同一被験者であった。これら 2 例は、いずれも投与開始から 5 日後までは延長は認められず、6 日後以降に延長を示した。QTc 変化が境界値を示した例は、400mg 投与群において 1 例認められたが、Fridericia の補正式では境界値となるものの Bazett の補正式では陰性であった。

血圧については、本剤群で 2～4 日目に 10～15mmHg 程度の低下が認められたが、それ以降はベースラインに復する傾向が認められた。また、口腔粘膜の着色については、いずれの被験者においても認められなかった。

## (2) 国内臨床薬理試験

### 1) 食事の影響試験【試験番号：61004 試験、公表論文：なし、実施期間：20 年 月、評価資料】

日本人健康成人男性 14 例を対象に、食事が薬物動態に及ぼす影響及び安全性を確認することを目的とした非盲検ランダム化クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。本試験は、2 群 2 期のクロスオーバー試験であり、本剤 400mg を空腹時及び食後に

単回投与することとされた。なお、ウォッシュアウト期間は6日間とされた【薬物動態については「( )臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照】。

総投与例 14 例全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、5/14 例 (35.7%) 29 件に認められ、頭痛、浮動性めまい、咳嗽、鼻漏、腹部不快感及び腹部圧痛(いずれも各 2 例、14.3%)が主な事象であった。副作用は 3/14 例 (21.4%) 12 件に認められ、浮動性めまい、腹部不快感及び腹部圧痛(いずれも各 2 例、14.3%)が主な事象であった。臨床検査値異常変動に関しては 9/14 例 (64.3%) 17 件に認められ、リンパ球数減少、好中球数増加、白血球数増加及び尿中蛋白陽性(いずれも各 2 例、14.3%)が主な事象であった。

食後投与及び空腹時投与別の有害事象発現率は各々 3/14 例 (21.4%) 18 件、4/14 例 (28.6%) 11 件であった。

また、死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び有害事象による本剤の投与中止は認められなかった。

## 2) 喀痰移行性試験【試験番号：61007 試験、公表論文：なし、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】

慢性呼吸器疾患の二次感染患者 5 例を対象に、本剤 1 日 1 回 400mg 投与時の喀痰移行性、10 日間投与時の有効性、安全性及び細菌学的効果を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

本剤が投与された 5 例全例が Full Analysis Set (以下、FAS) とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。起炎菌が確認されなかった 1 例を除く 4 例が、細菌学的効果評価対象とされた【薬物動態については「( )臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照】。

有効性について、臨床効果(有効率)【日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」の基準を参考に判定】は、投与 3 日後、投与終了時及び投与終了 7 日後において 3/5 例であった。無効と判定された 2 例のうち、1 例はびまん性汎細気管支炎の患者で、*P.aeruginosa* (MIC 0.78µg/mL) が検出されたが、本試験登録以前から、びまん性汎細気管支炎の二次感染症を繰り返し発症しており、他の 1 例は、陈旧性肺結核の患者で起炎菌は分離固定されなかった。

安全性について、臨床検査値異常変動は、2/5 例に 2 件(血中ブドウ糖減少、ALT 増加、各 1 例)に認められ、いずれも副作用とされた。また、死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象及び有害事象による本剤の投与中止は認められなかった。

## 3) 耳鼻咽喉科領域組織移行性試験【試験番号：61012 試験、公表論文：なし、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】

手術施行患者 15 例(副鼻腔粘膜、耳鼻粘膜、口蓋扁桃組織 各 5 例)を対象に、手術前に本剤 400mg を単回経口投与した際の副鼻腔粘膜、中耳粘膜及び扁桃組織への移行性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 3 施設で実施された。

本剤が投与された 15 例全例が安全性解析対象とされた【薬物動態については「( )

臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照】。

有害事象は、2/15 例（13.3%）2 件（頭痛、胸痛、各 1 例）に認められ、副作用は認められなかった。また、死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象及び有害事象による試験薬の投与中止例は認められなかった。

4) テオフィリンとの併用試験【試験番号：61013 試験、公表論文：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】

日本人健康成人男性 9 例を対象に、本剤とテオフィリン併用時の安全性及びテオフィリン濃度に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、投与 1 日目から投与 4 日目にテオフィリン（1 回 200mg 1 日 2 回）を経口投与することとされ、投与 5 日目から投与 11 日目はテオフィリンと本剤（1 回 400mg 1 日 1 回）を併用経口投与することとされた。

本剤が投与された 9 例全例が、安全性解析対象とされた【薬物動態については「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照】。

有害事象は、4/9 例 6 件に認められ、その内訳は頭痛 3 件、腹痛 1 件、下痢 2 件であり、腹痛及び下痢は副作用とされた。臨床検査値異常変動は、1/9 例 1 件に血中ビリルビン増加が認められた。バイタルサイン、心電図に臨床上問題となる異常変動及び異常所見は認められなかった。本剤とテオフィリンを併用投与したことによる重篤な有害事象又は副作用は認められなかった。また、死亡、重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び有害事象による本剤の投与中止は認められなかった。

(3) 国内第 相及び第 相試験

1) 国内第 相試験【試験番号：61003 試験、公表論文：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】

軽症から中等症の肺炎（マイコプラズマ及びクラミジア肺炎を含む）及び慢性呼吸器疾患（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など）の二次感染（又は急性増悪）の患者を対象（目標症例数：200mg 投与群 30 例、400mg 投与群 30 例、計 60 例）に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 26 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回 200mg 経口投与し、安全性に問題がなければ、1 日 1 回 400mg 経口投与することとされた。投与期間は、7 日以上最長 14 日間とされた。

本剤が投与された 62 例（200mg 投与群 31 例、400mg 投与群 31 例）全例が安全性解析対象とされた。対象外疾患の 3 例を除外した 59 例（200mg 投与群 30 例、400mg 投与群 29 例）が FAS、FAS から除外基準違反や併用薬違反等の 10 例を除外した 49 例（200mg 投与群 25 例、400mg 投与群 24 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）及び有効性解析対象とされた。細菌学的効果評価対象は、PPS から起炎菌が推定できなかった 23 例を除外した 26 例（200mg 投与群 16 例、400mg 投与群 10 例）とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時の臨床効果（有効率）【日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」の基準を参考に判

定】は、200mg 投与群 96.0% ( 24/25 例、95%信頼区間：[ 79.6%, 99.9% ] )、400mg 投与群 87.5% ( 21/24 例、95%信頼区間：[ 67.6%, 97.3% ] ) であった。また、投与終了7日後の臨床効果が欠測であった5例を除いた40例に対する投与終了7日後の有効率は、200mg 投与群で 100% ( 19/19 例、95%信頼区間：[ 82.4%, 100% ] )、400mg 投与群で 94.7% ( 18/19 例、95%信頼区間：[ 74.0%, 99.9% ] ) であった。

#### 有効率（投与終了時）

診断名	投与量 (mg)	症例数	臨床効果		有効率 (%)	95%信頼区間
			有効例	無効例		
呼吸器感染症	200	25	24	1	96.0	79.6, 99.9%
	400	24	21	3	87.5	67.6, 97.3%
	計	49	45	4	91.8	80.4, 97.7%
肺炎	200	16	15	1	93.8	69.8, 99.8%
	400	12	10	2	83.3	51.6, 97.9%
	計	28	25	3	89.3	71.8, 97.7%
慢性呼吸器疾患の二次感染	200	9	9	0	100.0	66.4, 100.0%
	400	12	11	1	91.7	61.5, 99.8%
	計	21	20	1	95.2	76.2, 99.9%

細菌学的効果については以下のとおりであった。400mg 投与群の1例のみが2菌種の複数菌感染であり、残りの症例はいずれも単独菌感染であった。検出された起炎菌は、グラム陽性菌 10 株、グラム陰性菌 16 株及びマイコプラズマ 1 株の計 27 株であった。投与終了時の起炎菌別の菌の消長及び消失率は、200mg 群 100% ( 16/16 株)、400mg 群 72.7% ( 8/11 株) であった。投与終了時の起炎菌別の細菌学的効果を下表に示す。

#### 細菌学的効果（投与終了時の菌消失率）

起炎菌	投与量 (mg)	消失	存続	不明	消失率 (%)
<i>S. aureus</i>	200	1	0	0	[ 1/1 ]
	400	0	0	0	
MSSA	200	1	0	0	[ 1/1 ]
	400	0	0	0	
<i>S. pneumoniae</i>	200	3	0	0	[ 3/3 ]
	400	0	0	0	
PISP	200	1	0	0	[ 1/1 ]
	400	0	0	0	
PSSP	200	2	0	0	[ 2/2 ]
	400	0	0	0	
<i>S. intermedius</i>	200	0	0	0	
	400	1	0	0	[ 1/1 ]
<i>S. constellatus</i>	200	1	0	0	[ 1/1 ]
	400	0	0	0	
計	200	9	0	0	100.0
	400	1	0	0	[ 1/1 ]
<i>K. pneumoniae</i>	200	0	0	0	
	400	1	0	0	[ 1/1 ]
<i>K. oxytoca</i>	200	1	0	0	[ 1/1 ]
	400	0	1	0	[ 0/1 ]
<i>P. aeruginosa</i>	200	0	0	0	
	400	1	1	0	[ 1/2 ]
<i>H. influenzae</i>	200	3	0	0	[ 3/3 ]
	400	4	1	0	[ 4/5 ]
BLNAR	200	2	0	0	[ 2/2 ]
	400	0	0	0	

<i>M. (B) catarrhalis</i>	200	0	0	0	
	400	1	0	0	[ 1/1 ]
計	200	6	0	0	100.0
	400	7	3	0	70.0
マイコプラズマ	200	1	0	0	[ 1/1 ]
	400	0	0	0	
クラミジア	200	0	0	0	
	400	0	0	0	
その他	200	0	0	0	
	400	0	0	0	
合計	200	16	0	0	100.0
	400	8	3	0	72.7

消失率(%)=消失株数/(消失株数+存続株数)×100

その他：グラム陽性及び陰性菌、マイコプラズマ並びにクラミジアを除く細菌、真菌

安全性について、有害事象は、200mg 投与群で 10/31 例 (32.3%) 19 件に認められ、発現率が 5%以上の有害事象は、頭痛 2/31 例 (6.5%)、下痢 2/31 例 (6.5%) であり、400mg 投与群では 12/31 例 (38.7%) 17 件に認められ、発現率が 5%以上の有害事象は、徐脈 2/31 例 (6.5%)、便秘 2/31 例 (6.5%)、下痢 4/31 例 (12.9%) であった。副作用は、200mg 投与群で 3/31 例 (9.7%) 7 件 (頭痛、眼痛、眼の充血、眼瞼浮腫、眼そう痒症、鼻閉、発疹、各 1 例) に認められ、400mg 投与群では 2/31 例 (6.5%) 3 件 (徐脈、下痢、嘔吐、各 1 例) に認められた。臨床検査値異常変動は、200mg 投与群で 13/30 例 (43.3%) 22 件に認められ、血中 ALP 増加 3/30 例 (10.0%)、好酸球数増加 2/27 例 (7.4%)、血小板数増加 2/29 例 (6.9%)、ALT 増加 4/30 例 (13.3%)、AST 増加 3/30 例 (10.0%) であった。400mg 投与群では 8/31 例 (25.8%) 20 件に認められ、発現率が 5%以上の有害事象は、血小板数増加 2/31 例 (6.5%)、ALT 増加 3/31 例 (9.7%)、AST 増加 2/31 例 (6.5%)、 $\gamma$ -GTP 増加 3/31 例 (9.7%) であった。副作用は、200mg 投与群で 8/30 例 (26.7%) 11 件に認められ、発現率が 5%以上の副作用は、血中 ALP 増加 3/30 例 (10.0%)、ALT 増加 3/30 例 (10.0%)、AST 増加 3/30 例 (10.0%) であった。400mg 投与群では 6/31 例 (19.4%) 16 件に認められ、発現率が 5%以上の有害事象は、ALT 増加 3/31 例 (9.7%)、AST 増加 2/31 例 (6.5%)、 $\gamma$ -GTP 増加 3/31 例 (9.7%) であった。

重篤な有害事象は、200mg 投与群で肺炎増悪 1 例及び肺結核増悪 1 例、400mg 投与群で肺炎増悪 1 例認められ、いずれの有害事象も因果関係はなしとされた。重篤な有害事象を除く他の重要な有害事象は、200mg 投与群で 2 例 6 件に認められ、その内訳は ALT 増加 (因果関係ないらしい)、眼瞼浮腫、眼そう痒感、眼の充血、鼻閉及び眼痛 (いずれも因果関係多分関係あり) であり、本剤の投与が中止された。400mg 投与群では 2 例 8 件に認められ、その内訳は AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン及び CRP 増加であった。心電図 QTc 間隔延長が 1 例 (因果関係多分関係あり) に認められた。なお、死亡は認められなかった。

## 2) 国内第 相試験

細菌性肺炎患者を対象とした二重遮蔽試験【試験番号：61005 試験、公表論文：なし、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】

細菌性肺炎患者を対象 (目標症例数：1 群 130 例、計 260 例) に、レボフロキサシン (LVFX) を対照として有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム