

10) アルミニウム及びマグネシウム含有制酸剤の影響を検討した試験【試験番号 DU6859a-32、添付資料番号 5.3.3.4-1、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性7例を対象に、STFX 100mg単独又はSTFX 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が3期クロスオーバー法により検討された。STFX単独投与時と比較して、STFX 100mgと乾燥水酸化アルミニウムゲル 1g併用時には、 $AUC_{0-24h}$ は75%低下（単独投与時  $6.30 \pm 1.26 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、併用時  $1.56 \pm 0.45 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ：平均値±標準偏差、以下同様）し、 $C_{max}$ は82%低下（単独投与時  $1.42 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ 、併用時  $0.27 \pm 0.11 \mu\text{g/mL}$ ）した。STFX 100mgと酸化マグネシウム 500mgとの併用時には、 $AUC_{0-24h}$ は51%低下（単独投与時  $6.30 \pm 1.26 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、併用時  $3.12 \pm 0.82 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）し、 $C_{max}$ は57%低下（単独投与時  $1.42 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ 、併用時  $0.64 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ ）した。

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	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄量 (mg)
STFX	7	$1.42 \pm 0.33$	$1.1 \pm 0.5$	$6.30 \pm 1.26$	$5.7 \pm 0.5$	$50.1 \pm 6.7$
STFX+Al	7	$0.27 \pm 0.11$	$1.2 \pm 0.7$	$1.56 \pm 0.45$	$7.3 \pm 1.2$	$15.3 \pm 4.1$
STFX+Mg	7	$0.64 \pm 0.20$	$1.1 \pm 0.5$	$3.12 \pm 0.82$	$6.6 \pm 0.8$	$28.6 \pm 7.0$

平均値±標準偏差

11) カルシウム及び鉄剤の影響を検討した試験【試験番号 DU6859a-35、添付資料番号 5.3.3.4-3、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性8例を対象に、STFX 100mg単独又はSTFX 100mgと沈降炭酸カルシウム末 1g又は乾燥硫酸鉄錠 50mgを単回経口併用投与した際の薬物動態が3期クロスオーバー法により検討された。STFX単独投与時と比較し、STFX 100mgと沈降炭酸カルシウム末 1g併用時には、 $AUC_{0-24h}$ は33%低下（単独投与時  $5.90 \pm 0.70 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、併用時  $4.27 \pm 1.54 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）し、 $C_{max}$ は37%低下（単独投与時  $1.30 \pm 0.39 \mu\text{g/mL}$ 、併用時  $0.82 \pm 0.24 \mu\text{g/mL}$ ）した。STFX 100mgと乾燥硫酸鉄錠 50mgとの併用時には、 $AUC_{0-24h}$ は56%低下（単独投与時  $5.90 \pm 0.70 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、併用時  $2.66 \pm 0.57 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）し、 $C_{max}$ は67%低下（単独投与時  $1.30 \pm 0.39 \mu\text{g/mL}$ 、併用時  $0.43 \pm 0.14 \mu\text{g/mL}$ ）した。

STFX 単独投与時及びカルシウム剤または鉄剤併用時の薬物動態パラメータ

投与薬剤	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	尿中排泄量 (mg)
STFX	8	$1.30 \pm 0.39$	$0.97 \pm 0.36$	$5.90 \pm 0.70$	$6.02 \pm 0.92$	$48.35 \pm 6.73$
STFX+Ca	8	$0.82 \pm 0.24$	$1.34 \pm 0.65$	$4.27 \pm 1.54$	$6.89 \pm 1.35$	$36.22 \pm 8.63$
STFX+Fe	8	$0.43 \pm 0.14$	$0.91 \pm 0.40$	$2.66 \pm 0.57$	$7.06 \pm 1.00$	$24.22 \pm 5.29$

平均値±標準偏差

12)  $H_2$ 受容体拮抗剤の影響を検討した試験【試験番号 DU6859a-38、添付資料番号 5.3.3.4-4、実施期間：20■■年■■月】

健康成人男性 8 例を対象に、STFX 100mg 単独又は STFX 100mg と塩酸ラニチジン 150mg を単回併用経口投与した際の薬物動態がクロスオーバー法により検討された。塩酸ラニチジンとの併用により、STFX の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は、STFX 単独投与時に比べて各々 4% 及び 8% 上昇した。

13) テオフィリン血清中濃度に及ぼす影響を検討した試験【試験番号 DU6859a-21、添付資料番号 5.3.3.4-5、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性 12 例を対象に、STFX 50mg BID 又は STFX 100mg BID とテオフィリン 200mg BID を 5 日間経口併用投与した際 (STFX はテオフィリン服用 5 日目より投与開始) の薬物動態が検討された。STFX 50mg BID との併用時には、テオフィリン単独投与時と比較して血清中テオフィリン濃度の有意な上昇は認められなかったものの、STFX 100mg BID との併用時には、併用開始後 5 日目に単独投与時と比較して血清中テオフィリン濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12h}$  はいずれも 1.11 倍高値を示したとされている。なお、尿中テオフィリン代謝物の組成比については、STFX のいずれの投与量においても変動は認められていない。

(2) 海外臨床試験

1) 英国マスバランス試験【試験番号 6859R2、添付資料番号 5.3.3.1-7、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月】

健康白人男性 6 例を対象に、 $^{14}C$  標識した STFX 100mg を空腹時単回経口投与した際のマスバランスが検討された。血清中の総放射能の 99% 以上が未変化体由来であった。尿中への総放射能の排泄率は 80.3% であり、投与量の 77.0% が未変化体として尿中へ排泄された。

(3) その他

1) 母集団薬物動態解析 (DU6859a-44 試験)

国内第Ⅲ相試験 (DU6859a-44 試験) において薬物動態の評価が可能であった症例 (137 例、PK/PD 解析対象集団 <安全性>) に、臨床薬理試験 (DU6859-01 試験、DU6859-02 試験、DU6859a-05 試験、DU6859a-19 試験、DU6859a-28 試験及び DU6859a-37 試験) の対象被験者を加えた集団を「母集団薬物動態解析対象集団 (212 例)」として、STFX の薬物動態パラメータに及ぼす共変量の影響及び被験者ごとの薬物動態パラメータの推定について、1 次吸収 (ラグタイムなし) を含む 1-コンパートメントモデルを用いた検討が行われた。変数増加法、変数減少法及びブートストラップ法によるバリデーション結果より、薬物動態パラメータ ( $CL_r/F$ 、 $V_d/F$  及び  $k_a$ ) に影響を及ぼす共変量は、 $CL_r/F$  に対する  $CL_{cr}$  及び病態、 $V_d/F$  に対する体重及び年齢、 $k_a$  に対する食事であると考えられた。バリデーション後の最終モデルを用い

て、PK/PD解析対象集団における1日2回食後反復経口投与した際の薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した。 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24h}$ （平均値±標準偏差）は、全体で、各々 $0.69 \pm 0.37 \mu\text{g/mL}$ 及び $10.97 \pm 5.71 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、50mg BIDでは $0.57 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ 及び $9.38 \pm 4.24 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、100 mg BIDでは $1.17 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$ 及び $17.16 \pm 6.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

また、細菌学的効果が評価可能な症例（74例、PK/PD解析対象集団〈安全性〉）におけるPK/PDパラメータを検討した結果は以下の通りである。

疾患	1日投与量	例数	$C_{max}/MIC$	$AUC_{0-24h}/MIC$	フリー体換算	
					$C_{max}/MIC$	$AUC_{0-24h}/MIC$
全体	全体	74	$21.1 \pm 13.9$	$339.6 \pm 225.6$	$8.2 \pm 5.4$	$131.7 \pm 87.5$
	50 mg BID	61	$18.7 \pm 12.1$	$302.9 \pm 201.1$	$7.3 \pm 4.7$	$117.5 \pm 78.0$
	100 mg BID	13	$32.5 \pm 16.5$	$511.8 \pm 261.8$	$12.6 \pm 6.4$	$198.6 \pm 101.6$
市中肺炎	全体	30	$22.7 \pm 14.1$	$328.1 \pm 185.5$	$8.8 \pm 5.5$	$127.3 \pm 72.0$
	50 mg BID	23	$17.9 \pm 9.1$	$271.4 \pm 136.6$	$7.0 \pm 3.5$	$105.3 \pm 53.0$
	100 mg BID	7	$38.1 \pm 17.3$	$514.6 \pm 211.9$	$14.8 \pm 6.7$	$199.7 \pm 82.2$
慢性呼吸器病変の二次感染	全体	40	$20.8 \pm 14.1$	$360.7 \pm 257.8$	$8.1 \pm 5.5$	$139.9 \pm 100.0$
	50 mg BID	34	$19.9 \pm 14.2$	$334.6 \pm 239.0$	$7.7 \pm 5.5$	$129.8 \pm 92.7$
	100 mg BID	6	$25.9 \pm 14.0$	$508.5 \pm 332.6$	$10.1 \pm 5.4$	$197.3 \pm 129.1$
急性気管支炎	全体	4	$12.7 \pm 7.4$	$214.1 \pm 117.2$	$4.9 \pm 2.9$	$83.1 \pm 45.5$
	50 mg BID	4	$12.7 \pm 7.4$	$214.1 \pm 117.2$	$4.9 \pm 2.9$	$83.1 \pm 45.5$
	100 mg BID	0	—	—	—	—

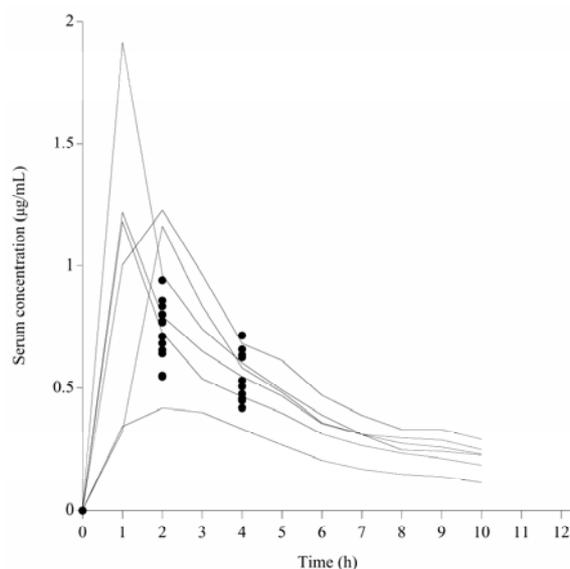
平均値±標準偏差

#### <機構における審査の概略>

機構は、STFXの薬物動態に及ぼす食事の影響について、最終製剤である新錠剤及び新細粒剤を用いた検討を行っていない理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

STFXの薬物動態に及ぼす食事の影響については旧錠剤を用いて検討している。最終製剤を用いた検討は行っていないが、旧錠剤と溶出挙動を同等にする目的で腸溶性基剤を添加した新細粒剤は、生物学的同等性試験（DU6859a-27試験）において、旧錠剤との生物学的同等性が示されている。また、旧錠剤と新錠剤の生物学的同等性を検討したDU6859a-29試験では、旧錠剤と比較して新錠剤の $C_{max}$ に若干高い傾向が認められたものの、その差はわずかであったことから、旧錠剤と新錠剤は生物学的に同等であると判断した。さらに、新錠剤の空腹時投与と食後投与の比較として、健康成人を対象とした腎排泄挙動試験（DU6859a-39試験）と整腸剤併用試験（DU6859a-41試験）の血清中濃度推移を比較したところ、下図の通り、空腹時投与と食後投与で著しい差は認められず、新錠剤の薬物動態に及ぼす食事の影響は少ないことが示唆された。



被験者ごとの STFX の血清中濃度推移

- 腎排泄挙動試験（DU6859a-39 試験、空腹時投与）n = 6
- 整腸剤併用試験（DU6859a-41 試験、食後投与）n = 12

旧錠剤は食事の影響を受けないことが DU6859-01 試験により確認されており、また、新錠剤及び新細粒剤も旧錠剤と同様に食事の影響は受けないと考えられることから、最終製剤での食事の影響を検討する必要はないと判断した。

機構は、DU6859a-41 試験の血清中濃度の測定ポイントからは、 $C_{max}$  や  $t_{max}$  に関する情報が不足していると考えるが、投与後 2 時間及び 4 時間の血清中濃度は空腹時投与と比較しほぼ同様のレベルを推移していることから、旧錠剤同様、新錠剤の吸収過程が食事の影響を受ける可能性は小さいと考える。

機構は、糸球体ろ過に比べて尿細管からの分泌が大きいという STFX の腎排泄の特性を踏まえ、STFX と尿細管分泌機構を競合する可能性のある薬剤を併用した場合の STFX の薬物動態パラメータへの影響について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国内第 I 相試験（DU6859-01 試験）及び腎機能障害者を対象とした PK 試験（DU6859a-37 試験）のデータを利用し、STFX の経口クリアランス ( $CL_r/F$ ) に占める尿細管分泌の割合を検討した。健康成人では  $CL_r\text{-fu} \times CL_{cr}$ （糸球体ろ過以外の腎クリアランス（尿細管分泌等に該当）、Mean  $\pm$  SD）は  $205 \pm 30 \text{ mL/min}$ 、 $CL_r/F$  は  $327 \pm 57 \text{ mL/min}$  であり、 $CL_r\text{-fu} \times CL_{cr}$  は  $CL_r/F$  の約 60% となることから、尿細管分泌が阻害された場合の AUC の上昇は最大 2.5 倍程度と考えられる。一方、腎機能障害者における  $CL_r$  は腎機能の低下とともに低下するものの、 $CL_r/F - CL_r$  ( $F=1$  の場合、腎外クリアランスに該当) は腎機能が低下した場合でも  $57 \sim 98 \text{ mL/min}$  に維持される。したがって、 $CL_r\text{-fu} \times CL_{cr}$  が  $CL_r/F$  に占める割合は腎機能の低下とともに減少し、重度の腎機能障害者では  $CL_r\text{-fu} \times$

CL<sub>cr</sub>は 12±6mL/min、CL<sub>t</sub>/Fは 86±19mL/minとなり、尿細管分泌が阻害された場合でも AUCの上昇は最大 15%程度と考えられる。以上より、尿細管分泌を阻害する薬剤を併用した場合、STFXの尿中排泄が遅延することが予想され、STFXの血清中濃度及び AUCが上昇する可能性があるが、腎機能が低下している患者ほどその影響を受けにくいと考える。

機構は、当該薬剤の併用時に予想される AUC の上昇が安全性に影響を及ぼす可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

腎機能障害患者に対する STFX の推奨用法・用量は 50mg BID 以下とする予定であり、当該患者においては、尿細管分泌阻害剤の有無を問わず患者個々の状態を勘案し、安全確保を図ることを推奨している。下表の通り、健康成人では尿細管分泌が完全に阻害された場合、最大 2.8 倍の AUC 値の上昇が予想されるが、腎機能障害者では最大 1.5 倍程度の上昇であることから、尿細管分泌阻害の影響は大きくないと考える。

腎排泄に係わるパラメータの算出結果

パラメータ	第 I 相試験 (6 例)	腎機能障害者 PK 試験		
		軽度 (6 例)	中等度 (3 例)	重度 (3 例)
CL <sub>t</sub> /F (mL/min)	327 ± 57	185 ± 38	108 ± 27	86 ± 19
CL <sub>r</sub> (mL/min)	240 ± 31	88 ± 11	51 ± 12	19 ± 7
CL <sub>cr</sub> (mL/min)	89 ± 13	75 ± 9	40 ± 10	18 ± 2
f <sub>u</sub> × CL <sub>cr</sub> (mL/min)	35 ± 5	29 ± 3	16 ± 4	7 ± 1
CL <sub>r</sub> - f <sub>u</sub> × CL <sub>cr</sub> (mL/min)	205 ± 30	59 ± 11	35 ± 8	12 ± 6
CL <sub>t</sub> /F - CL <sub>r</sub> (mL/min)	88 ± 32	98 ± 34	57 ± 16	67 ± 16
CL <sub>t</sub> /F / (CL <sub>t</sub> /F - (CL <sub>r</sub> - f <sub>u</sub> × CL <sub>cr</sub> ))* (倍)	2.8 ± 0.4	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.2 ± 0.1

平均値±標準偏差 \* : 尿細管分泌が完全に阻害された場合の AUC 上昇比率 (F が 1 の場合)

したがって、尿細管分泌が阻害された場合に AUC 上昇比率が大きくなる健康成人 (腎機能障害がない場合) について、安全性への影響を以下の通り考察した。

国内第 I 相試験 (DU6859a-05 試験) において、健康成人に STFX 100mg BID を反復経口投与した場合の AUC<sub>0-12h</sub> の平均値は 5.90µg・h/mL であり、当該試験の対象患者で尿細管分泌が完全に阻害された場合の AUC 上昇比率 (=2.8) を利用して AUC<sub>0-24h</sub> を算出した結果、33.04µg・h/mL となった。一方、国内第 III 相試験 (DU6859a-44 試験) の PK/PD 解析対象集団 (呼吸器感染症患者) において、ベイズ推定により算出した AUC<sub>0-24h</sub> の平均値は 10.97µg・h/mL、最大値は 30.44µg・h/mL であり、当該試験の呼吸器感染症患者における STFX の安全性・忍容性に重大な問題は認められていない。健康成人において尿細管分泌が阻害された場合に予想される AUC<sub>0-24h</sub> は、呼吸器感染症患者における AUC<sub>0-24h</sub> の範囲を大きく上回るものではないことから、腎機能が正常な患者に STFX と尿細管分泌阻害剤を併用投与した場合、AUC<sub>0-24h</sub> の上昇は予想されるが、安全性に懸

念が生じる程度のものではないと判断した。

機構は、STFX と尿細管分泌機構を競合する可能性のある薬剤の併用において予想される AUC の上昇レベルは、感染症患者で安全性上重大な問題が生じていないレベルであると考えられることから、尿細管分泌阻害剤との併用時に安全性上の問題が生じる可能性は小さいとする申請者の見解を了承した。

機構は、PK/PD 解析の結果から推奨用法・用量の適切性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

呼吸器感染症患者を対象とした第Ⅲ相試験（DU6859a-44 試験）において、PK/PD パラメータを検討した結果、細菌学的効果が検討可能であった症例全体の  $AUC_{0-24h}/MIC$ （平均値±標準偏差）は、STFX 50mg BID 及び 100mg BID <以下、同順> で、各々  $302.9 \pm 201.1$  及び  $511.8 \pm 261.8$  であった。また、 $C_{max}/MIC$ （平均値±標準偏差）は、 $18.7 \pm 12.1$  及び  $32.5 \pm 16.5$  であった。STFX の肺炎球菌に対する  $MIC_{90}$  は  $\leq 0.06 \mu g/mL$  であり、STFX 50mg BID 投与時の  $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{max}$  は各々  $9.38 \mu g \cdot h/mL$  及び  $0.58 \mu g/mL$  であったことから、 $AUC_{0-24h}/MIC_{90}$  は 150 以上、 $C_{max}/MIC_{90}$  は 9.5 以上となる。キノロン耐性菌の発現抑制には、 $C_{max}/MIC$  として 5~10 が必要であるとされており [Diagn Micro Infect. Dis. 2000; 37: 253-260、他 1 報]、上記の結果から STFX 50mg BID 投与によりキノロン耐性菌の発現抑制に必要とされる  $C_{max}/MIC$  を達成することが可能である。また、臨床効果が期待できる  $AUC_{0-24h}/MIC$  (100~125) [Clin Infect Dis. 2001; 33: S233-237] を上回っていることから、50mg BID は適切な用法・用量であると考ええる。

機構は、臨床試験成績における PK/PD 解析の結果から 50mg 及び 100mg BID において臨床効果が期待できる  $AUC_{0-24h}/MIC$  を上回っていること及びキノロン耐性菌の発現抑制に必要とされている  $C_{max}/MIC$  が得られることから、50mg 及び 100mg BID において臨床的有効性は期待できると考えるものの、申請用法・用量の適切性については、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、5. 用法・用量の項で議論したいと考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

STFX の開発に際しては、19■■年 ■月より健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験が開始され、20■■年 ■月 ■日に一度承認申請が行われたが、提出された第Ⅱ相試験 14 試験において GCP 不適合と判断されたため、20■■年 ■月 ■日に承認申請が取り下げられている。

承認申請取り下げ後に第Ⅲ相試験が新たに 8 試験（DU6859a-42、43、44、45、46、47、48、49）実施された。当該 8 試験と、前回申請時のデータパッケージに使用した第Ⅰ相試験を含む臨床薬理試験 27 試験及び第Ⅲ相試験 4 試験の合計 39 試験が、評価資料とし

て提出された。評価資料のうち、第 I 相試験 5 試験が海外臨床試験であり、他は国内で実施された臨床試験であった。その他、参考資料として 14 試験（国内 14 試験）が提出された。

機構は、国内臨床試験成績を中心に審査を行い、海外試験成績については安全性評価の参考として確認した。

#### (1) 国内第 I 相試験

以下、薬物動態については審査報告 (1) II.4 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要の項に記載し、安全性に関する記載を中心に記載した。

##### 1) 第 I 相試験【試験番号：DU6859-01、添付資料番号 5.3.3.1-1、公表文献：Antimicrob Agents Chemother. 1995;1:170-174、Jpn J Antibiotics. 1995;3 368-379、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性を対象に、STFX 経口投与時（3mg、10mg、25mg、50mg、100mg 及び 200mg を空腹時単回経口投与、100mg を食後単回経口投与、100mg TID 7 日間食後経口投与）の薬物動態及び安全性について検討された。42 例が登録され、安全性解析対象集団は 41 例とされた。

有害事象は、STFX 3mg、10mg、25mg、50mg、100mg（単回空腹時）、100mg（単回食後）投与症例では認められず、200mg 投与症例では 6 例中 1 例（失神）、100mg TID 食後投与症例では 6 例中 6 例 13 件（下痢 6 例、ALT 増加 3 例、腹部不快感 2 例、丘疹 1 例）に認められた。治験薬との因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は 100mg TID 食後投与症例では 6 例中 6 例 10 件（下痢 6 例、腹部不快感 2 例、ALT 増加 1 例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

##### 2) 第 I 相試験【試験番号：DU6859-02、添付資料番号 5.3.3.1-2、公表文献：Antimicrob Agents Chemother. 1995;1:170-174、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性を対象に、STFX 1 回 50mg BID 食後 7 日間経口投与（7 日目は朝のみの投与として、合計 13 回の投与）時の薬物動態及び安全性について検討された。10 例が登録され、安全性解析対象は STFX が投与された 6 例と、無投与症例の 3 例とされた。有害事象は、STFX 投与症例では 6 例中 2 例 2 件（ALT 増加）認められ、この内 1 例が副作用とされた。無投与症例では有害事象は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

##### 3) 第 I 相試験【試験番号：DU6859a-05、添付資料番号 5.3.3.1-3、公表文献：なし、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性を対象に、STFX 1 回 100mg BID 食後 7 日間経口投与時（7 日目は朝の

みの投与として、合計 13 回の投与) の薬物動態及び安全性について検討された。9 例が登録され、安全性解析対象は STFX が投与された 6 例と、プラセボが投与された 3 例とされた。有害事象は STFX 投与症例では 6 例中 4 例 10 件 (頭痛、下腹部痛及び下痢が各 2 例、熱感、ALT 増加、Ccr 減少及び尿沈査陽性が各 1 例) に認められ、全てが副作用と判断された。プラセボ投与症例では 3 例中 1 例 3 件 (上腹部痛) に認められ、副作用とは判断されなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

4) 第 I 相試験 (STFX と LVFX の 7 日間反復投与時の安全性の比較検討) 【試験番号 : DU6859a-18、添付資料番号 5.3.3.1-4、公表文献 : なし、実施期間 : 19■年 ■月～19■年 ■月】

健康成人男性を対象に、STFX 1 回 100mg BID 食後 7 日間経口投与又は LVFX 1 回 100mg TID 食後 7 日間経口投与時の薬物動態及び安全性について検討された。36 例が登録され、STFX 投与症例の安全性解析対象は 29 例とされた。有害事象は 29 例中 14 例、27 件 (頭痛 4 例、咽喉頭疼痛及び下痢が各 2 例、扁桃炎、リンパ節症、鼻漏、咽頭紅斑、腹部膨満、腹痛、口腔内痛、背部痛、四肢痛、悪寒、倦怠感、ALT 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、ラセーグテスト陽性及び背部損傷が各 1 例) に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に関する検討は行われなかった。

5) 第 I 相試験 (STFX の 14 日間反復投与時の安全性の検討) 【試験番号 : DU6859a-23、添付資料番号 5.3.3.1-5、公表文献 : なし、実施期間 : 19■年 ■月～19■年 ■月】

健康成人男性を対象に、STFX 1 回 100mg BID 食後 14 日間経口投与時 (14 日目は朝のみの投与として、合計 27 回投与) の安全性について検討された。20 例 (STFX 15 例、プラセボ 5 例) が登録された。STFX 投与症例の安全性解析対象は 15 例とされた。有害事象は 15 例中 5 例 11 件 (頭痛 3 例、腹痛、血便排泄、ALT 増加、AST 増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、グアナーゼ増加及び潜血陽性が各 1 例) に認められた。副作用は 4 例 7 件 (頭痛 2 例、腹痛、ALT 増加、AST 増加、グアナーゼ増加及び潜血陽性が各 1 例) に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に関する検討は行われなかった。

(2) 国内臨床薬理試験

1) 臨床薬理試験 (錠剤間の生物学的同等性試験) 【試験番号 : DU6859a-29、添付資料番号 5.3.1.2-3、公表文献 : なし、実施期間 : 19■年 ■月～19■年 ■月】

健康成人男性を対象に、新錠剤 (STFX 100mg) と旧錠剤 (STFX 100mg) の生物学的同等性及び安全性について検討された。【生物学的同等性については審査報告 (1)

II.4. (i) 生物薬剤学的試験成績の概略の項、参照】。安全性解析対象は新錠剤投与 22 例、旧錠剤投与 21 例とされた。有害事象は新錠剤投与時に 13.6% (3/22 例、10 件：頭痛、咽喉頭痛、悪寒、倦怠感、発熱、ALT 増加、リンパ球数減少、血中ミオグロビン増加、好中球数増加及び白血球数増加各 1 例) に認められた。旧錠剤投与時に 9.5% (2/21 例、6 件：頭痛、関節痛、悪寒、発熱及び ALT 増加が各 1 例) に有害事象が認められた。副作用、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 臨床薬理試験 (錠剤と細粒剤の生物学的同等性試験) 【試験番号：DU6859a-40、添付資料番号 5.3.1.2-4、公表文献：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

健康成人男性を対象に、新錠剤と新細粒剤 (STFX として 100mg) の生物学的同等性及び安全性について検討された。【生物学的同等性については、審査報告 (1) II.4. (i) 生物薬剤学的試験成績の概略の項、参照】。安全性解析対象は錠剤投与 42 例、細粒剤投与 40 例とされた。

有害事象は新錠剤投与では 42.9% (18/42 例、36 件)、新細粒剤投与では 45.0% (18/40 例、30 件) に認められた。発現率 5%以上の有害事象は、新錠剤投与では下痢 16.7% (7/42 例)、血中 CK 増加 7.1% (3/42 例) であった。新細粒剤投与では下痢 27.5% (11/40 例)、ALT 増加 10.0% (4/40 例)、咽喉頭疼痛 7.5% (3/40 例) であった。副作用は新錠剤投与では 9.5% (4/42 例、13 件)、新細粒剤投与では 12.5% (5/40 例、5 件) に認められた。発現率 5%以上の副作用は、新細粒剤投与での下痢 12.5% (5/40 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 臨床薬理試験 (健康成人における STFX の腎排泄挙動の検討) 【試験番号：DU6859a-39、添付資料番号 5.3.3.1-6、公表文献：なし、実施期間：20■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 100mg 空腹時単回経口投与時の腎排泄挙動及び安全性について検討された。安全性解析対象は 6 例で、有害事象は 1 例 1 件 (頭痛) に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4) ヒト涙液中移行性の検討 【試験番号：DU6859a-24、添付資料番号 5.3.3.1-8、公表文献：なし、実施期間：19■年■月～19■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 100mg 空腹時経口投与時の涙液中移行性及び安全性について検討された。安全性解析対象は 9 例で、有害事象は 3 例 4 件 (血中トリグリセリド増加 2 例、血中ミオグロビン増加及び白血球数増加が各 1 例) に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

5) ヒト前立腺液中移行性の検討 【試験番号：DU6859a-25、添付資料番号 5.3.3.1-9、公表文献：なし、実施期間：19■年■月～19■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 50mg 又は 100mg 空腹時経口投与時の前立腺液中移行性及び安全性について検討された。安全性解析対象は 50mg 群 6 例、100mg 群 6 例で、有害事象は 50mg 群 1 例 1 件（血中ブドウ糖増加）、100mg 群 2 例 4 件（咽喉頭痛 2 例、鼻漏及び下痢各 1 例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

6) 臨床薬理試験（腎機能障害患者における STFX の薬物動態の検討）【試験番号：DU6859a-37、添付資料番号 5.3.3.2-1、公表文献：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月】

腎機能障害症例を対象に、STFX 50mg 空腹時経口投与時の STFX の薬物動態及び安全性について検討された。安全性解析対象は 12 例（軽度障害群 6 例、中等度障害群 3 例、重度障害群 3 例）で、有害事象は 8 例 23 件に認められた（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例、頭痛、悪心、嘔吐、血中ブドウ糖増加及び血中トリグリセリド増加が各 2 例、鼻咽頭炎、咽頭炎、食欲減退、傾眠、腹部圧痛、筋痙縮、筋骨格硬直、異常感及び末梢性浮腫が各 1 例）。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

7) 第Ⅲ相試験（耳鼻咽喉科領域、歯科・口腔外科領域における組織移行性試験）【試験番号：DU6859a-47、添付資料番号 5.3.3.2-2、公表文献：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月】

中耳粘膜採取患者、副鼻腔粘膜採取患者（上顎洞粘膜採取患者、篩骨洞粘膜採取患者）、口蓋扁桃組織採取患者及び歯肉組織・拔牙創貯留液採取患者を対象に、STFX 50mg 又は 100mg を単回経口投与時の STFX の組織移行性及び安全性について検討された。41 例が登録され、安全性解析対象は、歯肉組織・拔牙創貯留液採取または口蓋扁桃組織採取が行われ、STFX 50mg が投与された 20 例と、中耳粘膜又は副鼻腔粘膜採取が行われ STFX 100mg が投与された 20 例の合計 40 例とされた。有害事象は、40 例中 10 例 13 件（下痢 3 例、嘔吐 2 例、肺水腫、アレルギー性鼻炎、腹部不快感、腹痛、悪心、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加及び尿中蛋白陽性が各 1 例）に認められ、重篤な有害事象は、肺水腫であった。当該症例は口蓋扁桃組織採取患者で、肺水腫は手術後の創部出血が原因であるとして STFX との因果関係は否定された。

8) 髄液中移行検討【試験番号：DU6859a-20、添付資料番号 5.3.3.2-3、公表文献：なし、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

泌尿器科手術施行のため腰椎麻酔を実施する症例を対象として、STFX 50mg 又は 100mg を単回経口投与及び 50mg BID 食後 6 日間経口投与した際の髄液中移行及び安

全性について検討された。安全性解析対象は、STFX 50mg 単回投与群 5 例、100mg 単回投与群 2 例、1 回 50mg BID 反復投与群 5 例の合計 12 例とされた。有害事象は 50mg 単回投与では 5 例中 3 例 9 件、100mg 単回投与では 2 例 4 件、1 回 50mg BID 反復投与では 5 例中 4 例 7 件に認められ、このうち副作用は、全体で 3 例 3 件認められいずれも血中クレアチニンホスホキナーゼ増加であった（軽度 1 例、中等度 2 例）。

9) 高齢慢性呼吸器感染症患者の薬物動態試験【試験番号：DU6859a-19、添付資料番号 5.3.3.3-1、公表文献：なし、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

慢性呼吸器感染症で入院中の高齢患者（65 歳以上）のうち、抗菌薬による治療を必要としない患者を対象に STFX 50mg 又は 100mg を食後単回経口投与した際の薬物動態及び安全性について検討された。有害事象は 50mg 投与例では 6 例中 1 例 2 件（LDH 増加、網状赤血球数増加）、100mg 投与例では 6 例中 5 例 8 件（振戦、ALT 増加、AST 増加、血中カリウム増加、好酸球数増加、 $\gamma$ -GTP 増加、白血球数増加及び ALP 増加が各 1 例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

10) 臨床薬理試験（高齢者における体内動態の検討）【試験番号：DU6859a-28、添付資料番号 5.3.3.3-2、公表文献：なし、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

高齢者（65 歳以上）及び健康非高齢者（25～35 歳）を対象に、STFX 100mg を食後単回経口投与した際の薬物動態及び安全性について検討された。高齢者 6 例が登録され、対照として非高齢健康成人男性 6 例が登録され、安全性解析対象は高齢者 5 例、非高齢者 6 例とされた。有害事象は高齢者で 4 例 23 件、非高齢者で 3 例 7 件に認められた。副作用は高齢者では認められず、非高齢者では頭痛 1 件が副作用とされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

11) 臨床薬理試験（健康成人における STFX の体内動態に及ぼすアルミニウム、マグネシウム含有制酸剤の影響 II.- [新処方錠剤を用いた検討及び STFX 単独投与時のヒト代謝物の体内動態に関する検討]【試験番号：DU6859a-32、添付資料番号 5.3.3.4-1、公表文献：なし、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月】

健康成人男性を対象に、STFX 100mg 単独、又は STFX 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時の薬物動態及び安全性について検討された。安全性解析対象は、STFX 単独投与例 8 例、アルミニウム含有制酸剤併用例 7 例、マグネシウム含有制酸剤併用例 8 例とされ、有害事象はそれぞれ 2 例 3 件（ALT 増加、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び CRP 増加が各 1 例）、2 例 4 件（鼻漏、くしゃみ、咽頭紅斑及び血中尿酸増加が各 1 例）、3 例 4 件（下痢 2 例、脊椎骨折及び腰椎骨折が各 1 例）に認められ、このうち、脊椎骨折及び腰椎

骨折は投与後3日（休薬期間中）にマンションの4階から転落したために発現しており、重篤な有害事象とされた。本症例は、24歳男性で、めまいなどの中枢神経症状がないことを理由として、STFXとの因果関係は否定された。

12) 健康成人における STFX の体内動態に及ぼす各種制酸剤の影響の検討【試験番号：DU6859a-26、添付資料番号 5.3.3.4-2、公表文献：なし、実施期間：19■年■月～19■年■月】

旧錠剤投与健康成人男性を対象に、STFX 100mg 単独、又は STFX 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時の薬物動態及び安全性について検討された。有害事象は、STFX 単独投与時では6例中1例1件（異常感）、アルミニウム含有制酸剤併用時では2例5件（頭痛、咳嗽、咽喉頭疼痛、鼻漏及び下痢が各1例）、マグネシウム含有制酸剤併用時では1例4件（AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中 LDH 増加及び血中ミオグロビン増加が各1例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

13) 臨床薬理試験（健康成人における STFX の体内動態に及ぼすカルシウム含有製剤及び鉄含有製剤の影響）【試験番号：DU6859a-35、添付資料番号 5.3.3.4-3、公表文献：なし、実施期間：19■年■月～19■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 100mg 単独、又は STFX 100mg と沈降炭酸カルシウム末 1g 又は乾燥硫酸鉄錠 50mg を単回経口併用投与時の薬物動態及び安全性について検討された。有害事象は STFX 単独投与時では8例中2例3件（下痢、頸部痛及び血中トリグリセリド増加が各1例）、カルシウム剤併用時では8例中3例3件（麦粒腫、ショック及び好酸球数増加が各1例）、鉄剤併用時では9例中1例3件（咽喉頭疼痛、CRP 増加及びリンパ球形態異常が各1例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

14) 臨床薬理試験（健康成人における STFX の体内動態に及ぼす H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の影響）【試験番号：DU6859a-38、添付資料番号 5.3.3.4-4、公表文献：なし、実施期間：20■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 100mg 単独、又は STFX 100mg と塩酸ラニチジン 150mg を単回経口併用投与時の薬物動態及び安全性について検討された。有害事象は、STFX 単独投与時では8例中4例6件（下痢3例、咽喉頭疼痛、咽頭紅斑及び血中ビリルビン増加が各1例）、塩酸ラニチジン併用時では8例中3例5件（下痢2例、頭痛、鼻出血及び上腹部痛が各1例）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

- 15) STFX の経口テオフィリン血清中濃度に及ぼす影響に関する研究【試験番号：DU6859a-38、添付資料番号 5.3.3.4-5、公表文献：なし、実施期間：19■年■月～19■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 50mg 又は 100mg BID とテオフィリン 200mg を経口併用投与時の薬物動態及び安全性について検討された。有害事象は、50mg 投与例では 6 例中 3 例 5 件（ALT 増加、AST 増加、血中尿酸増加、好中球数増加及び白血球数増加が各 1 例）、100mg 投与例では 6 例中 2 例 2 件（下痢及び血中尿酸増加が各 1 例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

- 16) 臨床薬理試験（健康成人を対象とした STFX の整腸剤併用による下痢・軟便発現予防効果の検討）【試験番号：DU6859a-41、添付資料番号 5.3.4.1-1、公表文献：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 100mg 単独、又は STFX 100mg と整腸剤を経口併用投与時の薬物動態及び安全性について検討された。有害事象は、STFX の投与を受けた 12 例中 7 例 17 件（下痢 5 例、ALT 増加 3 例、腹痛 2 例、頭痛、咽喉頭疼痛、鼻漏、上腹部痛、AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例）、整腸剤を併用された 12 例中 4 例 5 件（下痢 2 例、頭痛、ALT 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例）に認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

(3) 海外第 I 相試験及び海外臨床薬理試験

- 1) 英国マスバランス試験【試験番号：6859R2、添付資料番号 5.3.3.1-7、公表文献：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

健康白人成人男性 6 例を対象に、<sup>14</sup>C 標識 STFX 100mg を空腹時経口投与時のマスバランス及び安全性が検討された。有害事象は 6 例中 4 例 5 件に認められたがいずれも軽度で、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

- 2) 英国第 I 相試験【試験番号：6859E-CLN101、添付資料番号 5.3.4.1-2、公表文献：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

健康成人男性を対象に、STFX 1 回 50mg BID 経口投与（東洋人）、1 回 100mg BID（白人及び東洋人）を 6 日間経口投与時の最小発赤線量の変化量で定量化された光毒性誘発能を、LVFX、ENX、SPFX 経口投与時と比較検討することを目的としてランダム化評価者盲検比較試験が実施された。白人では、8 例中 4 例（10 件）に副作用が認

められた（肝機能検査値異常 8 件、発疹 1 件、視覚異常 1 件）。東洋人では 50mg 群で 6 例中 4 例（7 件）、100mg 群で 5 例中 3 例（4 件）に副作用が認められた（50mg 群で頭痛、腹痛、暖かい感じ、嘔気、ふらつき、皮膚の刺激感及び目の渇きが各 1 件、100mg 群で下痢、嘔気、発疹及び眠気が各 1 件）。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 英国第 I 相試験【試験番号：6859E-PRT023、添付資料番号 5.3.4.1-3、公表文献：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

健康白人成人男性における STFX 1 回 500mg QD 又は 1 回 500mg BID 経口投与時の最小発赤線量の変化量で定量化された光毒性誘発能について、プラセボと LFLX 経口投与時とを比較検討する目的でランダム化評価者盲検比較試験が実施された。QD 投与患者では副作用が 7 例中 3 例 5 件、BID 投与患者では、副作用が 6 例中 5 例 11 件認められた（QD 投与患者では、下痢、鼓腸、排便回数増加、ALT 増加及び羞明が各 1 件であった。BID 投与患者では腹痛 3 件、軟便及び血中クレアチニン増加が各 2 件、ALT 増加、AST 増加、発疹及び蕁麻疹が各 1 件であった）。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4) 英国第 I 相試験【試験番号：6859E-PRT034、添付資料番号 5.3.4.1-4、公表文献：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

STFX 1 回 200mg QD 経口投与時の光毒性誘発能を、プラセボと OFLX 経口投与時とを比較検討する目的でランダム化評価者盲検比較試験が実施された。STFX 群では、副作用が 10 例中 2 例 4 件に認められた（下痢、夜間頻尿、皮膚炎及び発疹が各 1 例）。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。心電図に問題となる所見は認められなかった。

5) 米国第 I 相試験【試験番号：6859A-PRT035、添付資料番号 5.3.4.1-5、公表文献：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象として STFX（注射剤）を 1 回 400mg、600mg 又は 800mg BID、4 日間反復静脈内投与時の安全性について検討された。有害事象は全体では 28 例中 20 例 83 件、1 回投与量が 400mg 投与では 32.1%（9/28 例、25 件）、600mg 投与では 39.3%（11/28 例、25 件）、800mg 投与では 32.1%（9/28 例、33 件）に認められた。

主な有害事象は軟便（7 例 21 件）及び紅斑（4 例 4 件）であった。治験中止となった症例は、1 例（側腹部痛）認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された。

投与 1 日目及び 4 日目に 12 誘導心電図を用いて評価を行った結果、PR 及び QRS 間隔には臨床上問題となる変化は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は 1 回投与量 400mg 投与、600mg 投与及び 800mg 投与において、投与 1

日目では各々-2msec、-1msec及び9msec、投与4日目では0msec、6msec及び10msecであった。QTcF 間隔の平均変化量は投与量に応じて増加した。投与開始前日と比較してQTcF 間隔が30msecを超える延長を示した例は投与4日目では各々11%(3/28例)、25%(7/28例)、33%(9/27例)であった。60msecを超えるQTcF 間隔の延長を示した例、QTcF 間隔が500msecを超える例は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### (4) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験として、呼吸器感染症領域4試験、尿路感染症領域3試験、耳鼻咽喉科領域感染症1試験、歯科・口腔外科領域感染症1試験、性感染症領域2試験が提出された。このうち、呼吸器感染症領域2試験と、尿路感染症領域2試験は、前回の申請時にも提出された資料である。

##### 1) 呼吸器感染症

- ① 肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪患者を対象とした二重盲検比較試験【試験番号：DU6859a-30、添付資料番号：5.3.5.1(5群)-1試験、公表論文：なし、実施期間：19■年■月～20■年■月】

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（目標症例数：1群130例、計260例）に、LVFXを対照としてSTFXの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内65施設で実施された。

用法・用量は、STFX 50mg BID、7日間経口投与又はLVFX 100mg TID、7日間経口投与することとされた。

登録症例数は260例であり、2例（LVFX群）（初診日以降来院しなかった1例及び治験薬未投与であった1例）を除外した258例（STFX群129例、LVFX群129例）が最大の解析対象（Full Analysis Set：以下、FAS）、全評価不採用基準該当症例（STFX群15例、LVFX群13例）を除いた230例（STFX群114例、LVFX群116例）が安全性解析対象、有効性不採用基準該当症例（STFX群7例、LVFX群15例）を除外した208例（STFX群107例、LVFX群101例）が治験実施計画書に適合した解析対象（Per Protocol Set：以下、PPS）及び有効性解析対象とされた。また、細菌学的効果の評価のできなかった111例（STFX群56例、LVFX群55例）を除外した97例（STFX群51例、LVFX群46例）が細菌学的効果解析対象とされた。

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」（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）（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）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 (90%信頼区間) は 0.4% (-5.6%, 6.5%) であり、90%信頼区間の下限値は事前に設定された臨床的に劣らないとする基準の「-10%」を上回った。

安全性について、有害事象は、STFX 群及び LVFX 群で、50.9% (58/114 例、94 件) 及び 37.9% (44/116 例、90 件) に認められた。発現率 (例数) が 5%以上であった有害事象は、下痢 (STFX 群 : 10.5% <12/114 例>、LVFX 群 : 6.0% <7/116 例>、以下、同順)、頭痛 (9.6% <11/114 例>、2.6% <3/116 例>)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (7.9% <9/114 例>、6.9% <8/116 例>)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (7.9% <9/114 例>、6.9% <8/116 例>)、血中トリグリセリド増加 (5.3% <6/114 例>、2.6% <3/116 例>) であった。

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、発現率が 5%以上の副作用は、下痢 (7.9% <9/114 例>、1.7% <2/116 例>)、ALT 増加 (7.0% <8/114 例>、6.9% <8/116 例>)、AST 増加 (5.3% <6/114 例>、6.9% <8/116 例>) であった。

本治験中に死亡した症例は認められなかった。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。死亡及び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、STFX 群で 6 例 9 件 (悪心 2 例 2 件、背部痛、口渇、発疹、下痢、冷汗、血圧低下及び頭痛が各 1 例 1 件【機構注 : 例数と有害事象の項目の整合性については、申請者に確認中】)、LVFX 群では 2 例 2 件 (不眠症及び感覚減退が各 1 例 1 件) であった。このうち、副作用は、STFX 群の悪心 2 件、背部痛、口渇、発疹、下痢及び頭痛の各 1 件と、LVFX 群の不眠症 1 件であった。

② 市販フルオロキノロン剤無効の肺炎例を対象とした一般臨床試験【試験番号 : DU6859a-33、添付資料番号 : 5.3.5.2 (5 群) -2 試験、公表論文 : なし、実施期間 : 19■■年■■月~20■■年■■月】

市販フルオロキノロン系抗菌薬<sup>1</sup>が無効であった細菌性肺炎患者を対象 (目標症例数 30 例) に、STFX の有効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 18 施設で実施された。

用法・用量は、STFX 100mg QD 又は BID、3~7 日間経口投与することとされた。

登録症例数及び投与例数は 13 例であり、安全性解析対象及び FAS とされ、3 例 (広範な肺胞気道系の器質的な変化のある症例 1 例及び市販フルオロキノロン系抗菌薬投与開始時胸部 X 線撮影未実施の肺炎症例 2 例) を除外した 10 例が PPS 及

<sup>1</sup> OFLX、LVFX、CPFx、TFLX

び投与開始後 3 日有効性解析対象とされた。また、細菌学的効果解析対象は 1 例であった (*Klebsiella pneumoniae*)。

有効性について、「投与終了・中止時の有効率」及び「投与開始後 3 日の有効率」(DU6859a-30 試験と同じ判定基準) は、90% (9/10 例) 及び 60% (6/10 例) であった。また、細菌学的効果解析対象となった 1 例では、菌の消失は認められなかった。

安全性について、有害事象は 13 例中 5 例 8 件(発疹及び好酸球数増加が各 2 例、頭痛、下痢、血中ナトリウム減少及び血小板数増加が各 1 例) に認められた。このうち、副作用とされたものは発疹・好酸球数増加各 2 例及び血小板増加 1 例であった。

本治験中に死亡した症例は認められなかった。重篤な有害事象並びに、死亡及び重篤な有害事象以外の有害事象で STFX の投与中止を必要とした有害事象は認められなかった。

③ 市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験【試験番号：DU6859a-42、添付資料番号：5.3.5.1 (5 群) -2 試験、公表論文：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

軽症及び中等症の市中肺炎患者を対象(目標症例数：1 群 130 例、計 260 例)に、TFLX を対照として STFX の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内 61 施設で実施された。

用法・用量は、STFX 50mg BID、7 日間経口投与又は TFLX 150mg TID、7 日間経口投与することとされた。

登録症例数は 253 例であり、治験薬未投与の 6 例を除外した 18 例を除く 225 例(STFX 群 126 例、TFLX 群 121 例) が安全性解析対象、対象外疾患 4 例(STFX 群 2 例、TFLX 群 2 例) を除外した 243 例(STFX 群 124 例、TFLX 群 119 例) が FAS、併用薬違反、投与期間不足、検査時期ずれ等の理由で除外した 225 例(STFX 群 119 例、TFLX 群 106 例) が PPS 及び有効性解析対象とされた。また、起炎菌不明、検査材料不適、検査未実施の理由で除外した 132 例を除く 93 例(STFX 群 42 例、TFLX 群 51 例) が細菌学的効果解析対象とされた。

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」(DU6859a-30 試験と同じ判定基準) は、STFX 群で 93.3% (111/119 例)、TFLX 群で 89.6% (95/106 例) であり、有効率の差 (95%信頼区間) は 3.7% (-3.7%, 11.0%) であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定された臨床的に劣らないとする基準の「-10%」を上回った。

安全性について、有害事象は STFX 群及び TFLX 群で、60.3% (76/126 例、156 件) 及び 60.3% (73/121 例、127 件) に認められた。

発現率（例数）が5%以上であった有害事象は、下痢（STFX 群 23.8%＜30/126 例＞、TFLX 群 10.7%＜13/121 例＞：以下、同順）、ALT 増加（18.3%＜23/126 例＞、16.5%＜20/121 例＞）、AST 増加（10.3%＜13/126 例＞、5.8%＜7/121 例＞）、好酸球数増加（10.3%＜13/126 例＞、5.8%＜7/121 例＞）、 $\gamma$ -GTP 増加（6.3%＜8/126 例＞、5.0%＜6/121 例＞）であった。

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。発現率が5%以上の副作用は、下痢（21.4%＜27/126 例＞、6.6%＜8/121 例＞）、ALT 増加（18.3%＜23/126 例＞、14.9%＜18/121 例＞）、AST 増加（10.3%＜13/126 例＞、5.8%＜7/121 例＞）、好酸球数増加（8.7%＜11/126 例＞、4.1%＜5/121 例＞）、 $\gamma$ -GTP 増加（6.3%＜8/121 例＞、5.0%＜6/121 例＞）であった。

本治験中に死亡した症例は認められなかった。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、 $\gamma$ -GTP 増加が 2 件、頭痛、蕁麻疹、悪寒、尿中ブドウ糖陽性及び ALP 増加が各 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 呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験【試験番号：DU6859a-44、添付資料番号：5.3.5.2（5 群）-1 試験、公表論文：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月】

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（目標症例数 150 例）に、STFX の有効性及び安全性を検討し、母集団薬物動態解析を用いて PK/PD パラメータと有効性との関係を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 43 施設で実施された。

用法・用量は、STFX 50mg 又は 100mg BID、7 日間経口投与することとされた。

登録症例数は 148 例（50mg BID：115 例、100mg BID：33 例）であり、全例に STFX が投与され、安全性解析対象とされた。対象外疾患 2 例（50mg BID：2 例）を除外した 146 例（50mg BID：113 例、100mg BID：33 例）が FAS、併用薬違反、投与期間不足、除外基準違反、来院せずの理由で除外された 13 例を除く 133 例（50mg BID：104 例、100mg BID：29 例）が PPS 及び有効性解析対象とされた。また、起炎菌不明、検査未実施の理由で除外した 52 例を除く 81 例（50mg BID：109 例、100mg BID：28 例）が細菌学的効果解析対象とされた。

PPS の 50mg BID 投与患者 104 例の疾患名の内訳は、市中肺炎 48 例（46.2%）、慢性呼吸器病変の二次感染 44 例（42.3%）、急性気管支炎 12 例（11.5%）であった。感染症重症度は軽症 40 例（38.5%）、中等症 64 例（61.5%）で、重症は認められなかった。直前抗菌化学療法が実施されていた患者は 21 例（20.2%）であった。100mg

BID 投与患者 29 例の疾患名の内訳は、市中肺炎 15 例（51.7%）、慢性呼吸器病変の二次感染 12 例（41.4%）、急性気管支炎 2 例（6.9%）であった。感染症重症度は軽症 7 例（24.1%）、中等症 22 例（75.9%）であり、重症は認められなかった。直前抗菌化学療法が実施されていた患者は 4 例（13.8%）であった。

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」（DU6859a-30 試験と同じ判定基準）は、全体では 92.5%（123/133 例）であり、50mg BID 投与患者では 92.3%（96/104 例）、100mg BID 投与患者では 93.1%（27/29 例）であった。疾患別の有効率は、50 mg BID 投与患者では市中肺炎で 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 BID 投与患者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・中止時の起炎菌別消失率は、全体では 91.7%（88/96 株）、50mgBID 群では 93.5%（72/77 株）、100mg BID 投与患者では 84.2%（16/19 株）であり、また、菌種別有効率は下表の通りであった。

起炎菌	1 日投与量	消失	存続	判定不能	合計	菌消失率 (%) *
グラム陽性菌	全体	33	2	0	35	94.3
	50mg BID	25	1	0	26	96.2
	100mg BID	8	1	0	9	88.9
<i>S. aureus</i>	全体	11	0	0	11	100
	50mg BID	9	0	0	9	100
	100mg BID	2	0	0	2	2/2
<i>S. pneumoniae</i>	全体	22	2	0	24	91.7
	50mg BID	16	1	0	17	94.1
	100mg BID	6	1	0	7	85.7
グラム陰性菌	全体	48	6	0	54	88.9
	50mg BID	43	4	0	47	91.5
	100mg BID	5	2	0	7	71.4
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	全体	12	0	0	12	100
	50mg BID	11	0	0	11	100
	100mg BID	1	0	0	1	1/1
<i>C. koseri</i>	全体	1	0	0	1	1/1
	50mg BID	1	0	0	1	1/1
	100mg BID				0	-
<i>K. pneumoniae</i>	全体	3	2	0	5	3/5
	50mg BID	2	2	0	4	2/4
	100mg BID	1	0	0	1	1/1
<i>Klebsiella spp.</i>	全体	1	0	0	1	1/1
	50mg BID	1	0	0	1	1/1
	100mg BID				0	-
<i>E. aerogenes</i>	全体	1	0	0	1	1/1
	50mg BID	1	0	0	1	1/1
	100mg BID				0	-
<i>H. influenzae</i>	全体	24	0	0	24	100
	50mg BID	21	0	0	21	100
	100mg BID	3	0	0	3	3/3
<i>H. parainfluenzae</i>	全体	4	1	0	5	4/5
	50mg BID	4	1	0	5	4/5

	100mg BID				0	-
<i>C. violaceum</i>	全体	1	0	0	1	1/1
	50mg BID	1	0	0	1	1/1
	100mg BID				0	-
<i>P. aeruginosa</i>	全体	1	3	0	4	1/4
	50mg BID	1	1	0	2	1/2
	100mg BID	0	2	0	2	0/2
その他	全体	7	0	0	7	100
	50mg BID	4	0	0	4	4/4
	100mg BID	3	0	0	3	3/3
<i>M. pneumoniae</i>	全体	7	0	0	7	100
	50mg BID	4	0	0	4	4/4
	100mg BID	3	0	0	3	3/3
合計	全体	88	8	0	96	91.7
	50mg BID	72	5	0	77	93.5
	100mg BID	16	3	0	19	84.2

\*：消失菌株数／解析対象菌株数（判定不能症例を含む）

安全性について、有害事象は 61.5%（91/148 例）153 件に認められ、50mg BID 投与患者で 61.7%（71/115 例）117 件、100mg BID 投与患者で 60.6%（20/33 例）36 件に認められた。発現率（例数）が 5%以上であった有害事象は、50mg BID 投与患者で、下痢 14.8%（17/115 例）、AST 増加 11.3%（13/115 例）、好酸球数増加 8.7%（10/115 例）、ALT 増加 5.2%（6/115 例）であった。100mg BID 投与患者では、下痢 24.2%（8/33 例）、ALT 増加 9.1%（3/33 例）、胃不快感、口内炎、AST 増加、血中カリウム増加及び  $\gamma$ -GTP 増加が各 6.1%（2/33 例）であった。発現率（例数）が 5%以上であった副作用は 50mg BID 投与患者で、下痢 10.4%（12/115 例）、AST 増加、好酸球数増加が各 8.7%（10/115 例）であった。100mg BID 投与患者では下痢 24.2%（8/33 例）、ALT 増加 9.1%（3/33 例）、胃不快感、AST 増加が各 6.1%（2/33 例）であった。

本治験中に死亡した症例は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例 2 件に認められ、いずれも 50mg BID 投与された患者であった（抗リン脂質抗体症候群 1 例、鼻咽頭炎 1 例）。いずれも STFX との因果関係は否定された。死亡及び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 BID 投与患者で 4 例 4 件（頭痛、クレアチニンホスホキナーゼ増加、好中球数減少、白血球数減少）、100mg BID 投与患者で 1 例 1 件（閉経期症状）であった。

## 2) 尿路感染症

- ① 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：DU6859a-31、添付資料番号：5.3.5.1（6 群）-1 試験、公表論文：なし、実施期間：19■■年■■月～20■■年■■月】

複雑性尿路感染症患者を対象（カテーテル留置患者を除く腎盂腎炎及び膀胱炎、目標症例数：1 群 130 例、計 260 例）に、LVFX を対照として STFX の有効性及び

安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内 58 施設で実施された。

用法・用量は、STFX 50mg BID、7 日間経口投与又は LVFX 100mg TID、7 日間経口投与することとされた。

登録症例数は 264 例であり、口頭同意例 1 例 (LVFX 群)、初診日以降来院しなかった 1 例 (STFX 群) 及び治験薬未投与により評価すべきデータが欠落している 2 例 (STFX 群) を除外した 260 例 (STFX 群 132 例、LVFX 群 128 例) が FAS、全評価不採用基準該当症例 (STFX 群 10 例、LVFX 群 7 例) を除外した 243 例 (STFX 群 122 例、LVFX 群 121 例) が安全性解析対象、有効性不採用基準該当症例 (STFX 群 20 例、LVFX 群 23 例) を除外した 200 例 (STFX 群 102 例、LVFX 群 98 例) が PPS 及び有効性解析対象とされた。また、細菌学的効果の評価のできなかつた 16 例 (STFX 群 8 例、LVFX 群 8 例) を除外した 184 例 (STFX 群 94 例、LVFX 群 90 例) が細菌学的効果解析対象とされた。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」(「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)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 (90%信頼区間) は 13.4% (6.4%, 20.5%) であり、90%信頼区間の下限値は事前に設定された LVFX に臨床的に劣らないとする基準の「-10%」を上回った。疾患別有効率は、複雑性膀胱炎では STFX 群 95.5% (84/88 例)、LVFX 群 83.5% (66/79 例)、複雑性腎盂腎炎では STFX 群 100% (14/14 例)、LVFX 群 78.9% (15/19 例) であった。投与終了・中止時の消失率は STFX 群 96.4% (132/137 例)、LVFX 群 86.0% (123/143 例) であった。

安全性について、有害事象は STFX 群及び LVFX 群で、31.1% (38/122 例、49 件) 及び 22.3% (27/121 例、38 件) に認められた。発現率 (例数) が 5%以上であった有害事象は、下痢 (STFX 群 11.5% <14/122 例>、LVFX 群 5.0% <6/121 例>、以下、同順) であった。副作用は、STFX 群で 24.6% (30/122 例、37 件) 及び 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 (8.2% <10/122 例>、0% <0/121 例>) であった。

本治験中に死亡した症例は認められず、重篤な有害事象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。

- ② 有熱性の複雑性腎盂腎炎患者を対象とした一般臨床試験【試験番号：DU6859a-34、添付資料番号：5.3.5.2 (6 群) -1 試験、公表論文：なし、実施期間：19■年■月～20■年■月】

有熱性 (体温 38.0℃以上) の複雑性腎盂腎炎患者を対象 (目標症例数 25 例) に、

STFX の有効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 18 施設で実施された。

用法・用量は、STFX 100mg BID、7 日間経口投与することとされたが、患者の状態により 50mg BID、7 日間投与することも可能とされた。

登録症例数は 23 例であり、未投与の 1 例を除外した 22 例が安全性解析対象及び FAS、投与開始後 7 日の臨床効果が不採用となった 2 例を除外した 20 例が PPS 及び有効性解析対象とされた。

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」(DU6859a-31 試験と同様の基準)は、100% (20/20 例)であった。副次評価項目である投与開始後 3 日での有効率は 100% (20/20 例)、投与開始後 14 日 (投与終了後 7 日)の有効率は 64.3% (9/14 例)であった。投与終了・中止時の細菌尿の陰性化率は、100% (20/20 例)、膿尿の正常化率は 65.0% (13/20 例)であった。

安全性について、有害事象は 11/22 例 (50.0%) 20 件に認められた。発現率 (例数)が 5%以上であった有害事象は、ALT 増加 22.7% (5/22 例)、下痢 18.2% (4/22 例)、AST 増加 13.6% (3/22 例)、血中トリグリセリド増加及び ALP 増加が各 9.1% (2/22 例)であった。

副作用は、10/22 例 (45.5%) 16 件に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、ALT 増加 18.2% (4/22 例)、下痢 13.6% (3/22 例)、AST 増加及び ALP 増加が各 9.1% (2/22 例)であった。

本治験中に死亡した症例は認められず、重篤な有害事象は認められなかった。STFX の投与中止を必要とした有害事象は認められなかった。

③ 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：DU6859a-43、添付資料番号：5.3.5.1 (6 群) -2 試験、公表論文：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

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、目標症例数：1 群 130 例、計 260 例) を対象に、STFX 50mg BID 及び STFX 100mg BID 経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が国内 52 施設で実施された。

用法・用量は、STFX 50mg BID、7 日間経口投与又は STFX 100mg BID、7 日間経口投与とされた。

登録症例数は 260 例であり、治験薬未投与の 3 例、重大な GCP 違反例 1 例を除外した 256 例 (50mg 群 130 例、100mg 群 126 例) が安全性解析対象、投与開始前の細菌尿の菌数不足 (50mg 群 16 例、100mg 群 18 例) 及び投与開始前真菌分離 (100mg 群 4 例) を除外した 218 例 (50mg 群 114 例、100mg 群 104 例) が FAS、投与期間不足 (50mg 群 5 例、100mg 群 5 例)、併用禁止薬違反 (50mg 群 3 例)、

検査未実施（50mg 群 1 例、100mg 群 1 例）、肝機能障害（50mg 群 2 例、100mg 群 1 例）、心機能障害（50mg 群 1 例）、腎機能障害（50mg 群 1 例）、分離菌不明（100mg 群 1 例）及び除外基準抵触（50mg 群 1 例）を除外した 196 例（50mg 群 100 例、100mg 群 96 例）が PPS 及び早期薬効解析対象とされた。また、196 例（50mg 群 100 例、100mg 群 96 例）が細菌学的効果解析対象とされた。

PPS の疾患名の内訳は、複雑性腎盂腎炎が 50mg 群 18 例、100mg 群 14 例、複雑性膀胱炎が 50mg 群、100mg 群共に 82 例であった。直前抗菌化学療法が実施されていた患者は、50mg 群 4 例、100mg 群 6 例であった。

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」（「UTI 薬効評価基準（第 4 版暫定案）」における「総合臨床効果」の基準で判定）は、50mg 群で 91.0%（91/100 例）、100mg 群で 96.9%（93/96 例）であり、有効率の差（95%信頼区間）は、-5.9%（-12.5%, 0.7%）であった。

安全性について、有害事象は 50mg 群で 36.9%（48/130 例、83 件）、100mg 群で 34.1%（43/126 例、69 件）に認められた。発現率（例数）が 5%以上であった有害事象は下痢であり、50mg 群では 9.2%（12/130 例）、100mg 群では 13.5%（17/126 例）であった。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。

本治験中に死亡した症例は認められなかった。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 STFX との因果関係は否定された。治験薬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。

### 3) 耳鼻咽喉科領域感染症

耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験【試験番号：DU6859a-45、添付資料番号：5.3.5.2（15 群）-1 試験、公表論文：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象（目標症例数 120 例：中耳炎 50 例、副鼻腔炎 50 例、扁桃炎及び咽喉頭炎 20 例）に、STFX の有効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 18 施設で実施された。

用法・用量は、中耳炎及び副鼻腔炎患者には STFX 100mg BID、7 日間経口投与、扁桃炎及び咽喉頭炎患者に STFX 50mg BID、7 日間経口投与することとされた。

登録症例数は 122 例（中耳炎 51 例、副鼻腔炎 51 例、扁桃炎及び咽喉頭炎 20 例）

であり、全例に STFX が投与され、安全性解析対象及び FAS、服薬不規則、検査未実施、投与期間不足及び来院せずの 6 例を除外した 116 例（中耳炎 49 例、副鼻腔炎 47 例、扁桃炎及び咽喉頭炎 20 例）が PPS 及び有効性解析対象とされた。また、起炎菌不明の 39 例（中耳炎 13 例、副鼻腔炎 18 例、扁桃炎及び咽喉頭炎 8 例）を除外した 77 例（中耳炎 36 例、副鼻腔炎 29 例、扁桃炎及び咽喉頭炎 12 例）が細菌学的効果解析対象とされた。

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」（「臨床薬物治療学体系 4 臨床薬効評価耳鼻咽喉科疾患」の基準で判定された）は、中耳炎で 87.8%（43/49 例、95%CI [78.6%, 96.9%]）、副鼻腔炎で 89.4%（42/47 例、95%CI [80.5%, 98.2%]）、扁桃炎及び咽喉頭炎で 95.0%（19/20 例、95%CI [85.4%, 100%]）であった。

安全性について、有害事象は 54.9%（67/122 例、87 件）に認められた。発現率（例数）が 5%以上であった有害事象は、下痢 22.1%（27/122 例）、頭痛及び好酸球数増加が各 5.7%（7/122 例）であった。副作用は、38.5%（47/122 例、56 件）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、下痢 20.5%（25/122 例）であった。

本治験中に死亡した症例は認められず、重篤な有害事象は認められなかった。STFX の投与中止を必要とした有害事象は 3 例 3 件（下痢、浮動性めまい及び背部損傷各 1 件）で、下痢及び浮動性めまいでは STFX との因果関係は否定できないとされた。

#### 4) 歯科・口腔外科領域感染症

歯科・口腔外科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験【試験番号:DU6859a-46、添付資料番号:5.3.5.2 (16 群) -1 試験、公表論文:なし、実施期間:20■年■月~20■年■月】

歯科・口腔外科領域感染症患者を対象（目標症例数 50 例:歯周組織炎 20 例、歯冠周囲炎 10 例、顎炎 20 例）に STFX の有効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。

用法・用量は、STFX 50mg BID 7 日間経口投与、直前抗菌化学療法無効例においては STFX 100mg BID 7 日間経口投与することとされた。

登録症例数は 50 例であり、治験薬未投与の 1 例を除外した 49 例が、安全性解析対象及び FAS、用法・用量違反、併用薬違反、投与期間不足及び選択基準違反の 7 例を除外した 42 例が PPS 及び有効性解析対象とされた。また、検査材料不適、検査未実施の 5 例を除外した 37 例が細菌学的効果解析対象とされた。

PPS の 50mg 投与患者 33 例のうち、直前抗菌化学療法が実施されていた患者数は 12 例（36.4%）であった。100 mg 投与患者 9 例（全例が直前抗菌化学療法歴あり）の疾患名の内訳は、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎が各 3 例であった。

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」（担当医によ

る判定（「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準」を使用）は、50mg 投与患者では 97.0%（32/33 例）、100mg 投与患者では 100%（9/9 例）であった。

安全性について、有害事象は 50mg 投与患者では 59.0%（23/39 例、34 件）、100mg 投与患者では 40.0%（4/10 例、5 件）に認められた。発現率（例数）が 5%以上であった有害事象は、全体では下痢 24.5%（12/49 例）、ALT 増加 10.2%（5/49 例）、AST 増加 6.1%（3/49 例）であった。50mg 投与患者では下痢 25.6%（10/39 例）、上腹部痛 5.1%（2/39 例）、100mg 投与患者では下痢 20.0%（2/10 例）であった。副作用は、50mg 投与患者では 46.2%（18/39 例、28 件）、100mg 投与患者では 40.0%（4/10 例、5 件）に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、全体では下痢 22.4%（11/49 例）、ALT 増加 10.2%（5/49 例）、AST 増加 6.1%（3/49 例）であった。50mg 投与患者では下痢 23.6%（9/39 例）、ALT 増加 10.3%（4/39 例）、AST 増加 7.7%（3/39 例）、好酸球数増加 5.1%（2/39 例）であった。100mg 投与患者では下痢 20.0%（2/10 例）であった。

本治験中に死亡した症例は認められず、重篤な有害事象は認められなかった。STFX の投与中止を必要とした有害事象は 50mg 投与患者で 3 例 5 件（不眠症、洞性頻脈、下痢、胃不快感、蕁麻疹）で、100mg 投与患者では認められなかった。

## 5) 性感染症

- ① 非淋菌性性感染症患者を対象とした一般臨床試験【試験番号：DU6859a-48、添付資料番号：5.3.5.2（性感染症）-1 試験、公表論文：なし、実施期間：20■年■月～20■年■月】

非淋菌性性感染症患者（非淋菌性尿道炎、非淋菌性子宮頸管炎）を対象（目標症例数 100 例：非淋菌性尿道炎 50 例、非淋菌性子宮頸管炎 50 例）に STFX の有効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 14 施設で実施された。

用法・用量は、STFX 50mg BID 7 日間経口投与することとされた（来院日の都合によっては 6 日間投与も許容された）。

登録症例数は 88 例であり、治験薬未投与の 1 例を除外した 87 例（非淋菌性尿道炎 44 例、非淋菌性子宮頸管炎 43 例）が安全性解析対象、対象外疾患の 8 例を除外した 79 例（非淋菌性尿道炎 37 例、非淋菌性子宮頸管炎 42 例）が FAS、対象外疾患、投与期間不足及び性行為違反（重複有）の症例を除外した 75 例（非淋菌性尿道炎 35 例、非淋菌性子宮頸管炎 40 例）が PPS 及び有効性解析対象とされた。

有効性について、非淋菌性尿道炎患者における主要評価項目である「後期薬効判定時の有効率（投与終了後 1～2 週間）」（「UTI 薬効評価基準（第 4 版暫定案）追補」の基準）は、非淋菌性尿道炎全体で 88.6%（31/35 例）であり、投与前に検出された病原体により分類された疾患名別の有効率は、クラミジア性尿道炎で 85.2%（23/27

例)、非クラミジア性非 *M. genitalium* 性尿道炎で 100% (7/7 例) であった。

非淋菌性子宮頸管炎患者における主要評価項目である「投与終了後 1~2 週の有効率」は 97.5% (39/40 例) であった。

安全性について、有害事象は 33.3% (29/87 例、36 件) に認められた。発現率 (例数) が 5%以上であった有害事象は、全体及び非淋菌性尿道炎患者では下痢がそれぞれ 12.6% (11/87 例)、15.9% (7/44 例) であった。非淋菌性子宮頸管炎では下痢 9.3% (4/43 例)、膣カンジダ症 7.0% (3/43 例) であった。副作用は、25.3% (22/87 例、26 件) に認められた。発現率が 5%以上の副作用は、全体及び非淋菌性尿道炎では下痢がそれぞれ 11.5% (10/87 例)、13.6% (6/44 例) であった。非淋菌性子宮頸管炎では下痢 9.3% (4/43 例)、膣カンジダ症 7.0% (3/43 例) であった。

本治験中に死亡した症例は認められず、重篤な有害事象は認められなかった。STFX の投与中止を必要とした有害事象は 1 例 1 件 (頭位性回転性めまい) で STFX との因果関係は否定できないとされた。

② 淋菌性尿道炎患者を対象とした一般臨床試験【試験番号：DU6859a-49、添付資料番号：5.3.5.2 (性感染症) -2 試験、公表論文：なし、実施期間：20■年■月~20■年■月】

淋菌性尿道炎患者を対象 (目標症例数 20 例 (但し STFX の MIC が 0.25µg/mL 以上を示す *N. gonorrhoeae* が分離された患者の評価が 5 例終了した時点で登録終了)) に、STFX の有効性及び安全性を瀬踏み的に検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は STFX 200mg 単回経口投与することとされた。

13 例が登録され 12 例に治験薬が投与され、安全性解析対象、FAS 及び PPS とされた。*C. trachomatis* との混合感染は 2 例に認められた。

有効性について、主要評価項目である「有効率」(DU6859a-48 試験と同様の基準で判定) は、全体では 75% (9/12 例) であり、*N. gonorrhoeae* の消失 (投与後 3~8 日に培養法により実施) した患者は 75% (9/12 例) であった。

安全性について、有害事象は 41.7% (5/12 例、7 件) に認められ、下痢及び血中カリウム増加が各 2 例 (16.7%)、頭痛、血中ビリルビン増加及び LDH 増加が各 1 例 (8.3%) であった。

副作用は、12 例中 3 例 4 件に認められ、下痢 2 例 (16.7%)、頭痛及び血中ビリルビン増加各 1 例 (8.3%) であった。

本治験中に死亡した症例、重篤な有害事象、STFX の投与中止を必要とした有害事象は認められなかった。

<機構における審査の概略>