

審議結果報告書

令和元年 9 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ラスビック錠75 mg
[一 般 名] ラスクフロキサシン塩酸塩
[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 13 日

[審 議 結 果]

令和元年 8 月 23 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正後	訂正前			
審査報告書 別紙 58 頁	削除	12	14	・・・血清中濃度を再現した <i>in vitro</i> モデルを用いて、・・・	・・・血漿中濃度を再現した <i>in vitro</i> モデルを用いて、・・・

以上

審査報告書

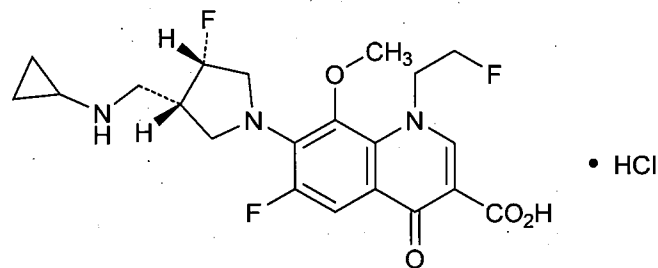
令和元年8月5日

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] ラスビック錠 75 mg
[一般名] ラスクフロキサシン塩酸塩
[申請者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 13 日
[剤形・含量] 1 錠中にラスクフロキサシン塩酸塩 81.23 mg (ラスクフロキサシンとして 75 mg) を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: $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4 \cdot HCl$

分子量: 475.89

化学名:

(日本名)

7-[(3*S*,4*S*)-3-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 一塩酸塩

(英名)

7-[(3*S*,4*S*)-3-[(Cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl]-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の咽頭・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、副鼻腔炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、プレボテラ属、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

[用法及び用量]

通常、成人には、ラスクフロキサシンとして1回75 mgを1日1回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 30 年 12 月 13 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ラスビック錠 75 mg
[一 般 名] ラスクフロキサシン塩酸塩
[申 請 者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 13 日
[剤形・含量] 1 錠中にラスクフロキサシン塩酸塩 81.23 mg (ラスクフロキサシンとして 75 mg) を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果] <適応菌種>

ラスクフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、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、プレボテラ属、肺炎クラミドフィラ (クラミドフィラ・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

- [申請時の用法・用量] 通常、成人に対して、ラスクフロキサシンとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	30
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	38
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ラスクフロキサシンは、杏林製薬株式会社により創製されたキノロン系抗菌薬であり、細菌の DNA 複製に必須の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対する阻害活性を有すると考えられる。

キノロン系抗菌薬は、グラム陽性菌からグラム陰性菌、非定型病原体、結核菌等、広い抗菌スペクトルを有し、様々な領域の感染症に対して汎用されている。本邦ではキノロン系抗菌薬の使用頻度が高いことから、特に大腸菌において、キノロン系抗菌薬に対する耐性菌の増加が懸念されており、適正使用の推進による使用量削減が求められている〔薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016－2020、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議、2016〕。細菌性市中呼吸器感染症の代表である市中肺炎に対する治療においては、キノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現抑制等の観点から、キノロン系抗菌薬は第二選択として位置付けられている。しかしながら、第一選択とされているβ-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬に対する耐性菌の出現も近年問題となっており、これらの薬剤に対する耐性菌が予測される場合、高齢者や肺に基礎疾患を有する患者の場合等においては、キノロン系抗菌薬が選択肢として考慮される〔JAID/JSC 感染症治療ガイドライン－呼吸器感染症－（日化療会誌 2014; 62: 110-7）〕。

申請者は、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験等に基づき、本剤の製造販売承認申請を行った。

2018 年 12 月現在、海外で本剤が開発及び承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬（ラスクフロキサシン塩酸塩）は白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末若しくは塊であり、性状、溶解性、解離定数、分配比、融点・熱分析、結晶多形、吸湿性について検討されている。

結晶多形スクリーニングの結果、原薬には 8 種の結晶形が認められるが、実生産における製造方法では 1 種の結晶形（無水物）のみが生成され、室温条件下で結晶形は安定であることが確認されている。原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（ ^1H -、 ^{13}C -及び ^{19}F -NMR）、光学異性体の液体クロマトグラフィーによる定量分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 2 つの不斉中心を有する。

2.1.2 製造方法

原薬は、

を出発物質として合成される。

重要工程として、工程が設定されている。また、重要中間体として、

が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応、赤外吸収スペクトル）、純度試験〔溶状、重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、XXXXXXXXXX（液体クロマトグラフィー）、光学異性体（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25 ± 2℃	60 ± 5%RH	ポリエチレン袋(プラスチックタイにより閉じたもの)+アルミ袋(ヒートシールにより封をしたもの)+ファイバードラム	36 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40 ± 2℃	75 ± 5%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、これをアルミ袋に入れてヒートシールで封をし、これをファイバードラムに入れ、遮光下、室温で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 81.23 mg（ラスクフロキサシンとして 75 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、アルギン酸、クエン酸二水素ナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、黄色三二酸化鉄及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXからなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 欠陥モード影響解析による品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
類縁物質	規格及び試験方法
製剤均一性	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー／紫外可視吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（液体

クロマトグラフィー)、溶出性(紫外可視吸光度測定法)及び定量法(液体クロマトグラフィー)が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表3のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP(ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔)包装+紙箱	36カ月
加速試験	パイロット3ロット	40±2℃	75±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、安定性データに基づき、PTP(ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔)に包装し、紙箱に入れて室温保存するとき、36カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験において検討された。

本項で用いる菌種の略語一覧は表4のとおりである。

表4 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>B. thetaiotaomicron</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>P. micra</i>	<i>Parvimonas micra</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>P. asaccharolyticus</i>	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>P. bivia</i>	<i>Prevotella bivia</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>P. intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>P. melaninogenica</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>F. magna</i>	<i>Finexgoldia magna</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>F. necrophorum</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 in vitro 抗菌活性

3.1.1.1 標準菌株に対する抗菌活性(CTD 4.2.1.1-1~5)

各種標準菌株(各1株)に対する各種抗菌薬の抗菌活性が微量液体希釈法又は寒天平板希釈法¹⁾により検討され、結果は表5のとおりであった。

¹⁾ 主に CLSI の標準法を一部改変した寒天平板希釈法が用いられた。*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* には CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法、*M. pneumoniae* には尾形らの方法及び Yamaguchi らの方法(Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1381-2、マイコプラズマとその実験法 近代出版; 1988. 441-8)を一部改変した微量液体希釈法、*L. pneumophila* には猿渡らの方法(日化療会誌 1984; 32: 718-23、臨床と微生物 1998; 25: 25-8)を一部改変した微量液体希釈法、*C. pneumoniae* には日本化学療法学会標準法(日化療会誌 1992; 40: 303-7)に準拠した微量液体希釈法が用いられた。

表 5 標準菌株に対する抗菌活性

検討株	MIC (μg/mL)				
	本薬	LVFX	GRNX	CPFX	CAM
<i>E. faecalis</i> ATCC29212	0.06	1	0.125	1	—
<i>E. faecalis</i> RIMD3116001	0.125	1	0.25	2	—
<i>E. faecium</i> GIFU8355	0.5	8	8	8	—
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.015	0.06	0.015	0.03	—
<i>S. aureus</i> Smith	0.008	0.125	0.015	0.06	—
<i>S. aureus</i> IID671	0.008	0.125	0.015	0.125	—
<i>S. aureus</i> IID1677	0.008	0.125	0.008	0.25	—
<i>S. aureus</i> ATCC29213	0.008	0.125	0.015	0.25	—
<i>S. epidermidis</i> IID866	0.015	0.125	0.015	0.06	—
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.125	1	0.5	1	—
<i>S. pneumoniae</i> IID553	0.06	1	0.06	1	—
<i>S. pneumoniae</i> IID554	0.06	1	0.125	2	—
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619	0.06	1	0.06	1	—
<i>S. pyogenes</i> IID689	0.03	0.5	0.06	0.25	—
<i>N. gonorrhoeae</i> IID835	0.015	0.125	0.03	0.125	—
<i>N. gonorrhoeae</i> ATCC49226	0.008	0.008	0.008	0.002	—
<i>E. coli</i> ATCC8739	0.125	0.03	0.06	0.008	—
<i>E. coli</i> ATCC25922	0.06	0.015	0.03	0.008	—
<i>C. freundii</i> IID976	0.125	0.03	0.06	0.004	—
<i>Salmonella enteritidis</i> IID604	0.25	0.06	0.125	0.015	—
<i>Shigella sonnei</i> IID969	0.06	0.015	0.015	0.008	—
<i>K. pneumoniae</i> IID5209	0.125	0.015	0.125	0.008	—
<i>E. cloacae</i> IID977	0.25	0.06	0.125	0.015	—
<i>S. marcescens</i> IID5218	0.5	0.06	0.5	0.06	—
<i>P. vulgaris</i> IID874	0.125	0.015	0.25	0.008	—
<i>M. morganii</i> IID602	0.25	0.06	0.5	0.015	—
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	4	0.25	0.5	0.125	—
<i>P. aeruginosa</i> ATCC9027	4	0.5	1	0.125	—
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	8	1	1	0.25	—
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> GIFU2491	0.5	0.25	0.25	0.25	—
<i>Burkholderia cepacia</i> GIFU518	2	0.5	1	0.25	—
<i>M. catarrhalis</i> ATCC25238	0.06	0.03	0.015	0.015	—
<i>H. influenzae</i> IID983	0.015	0.015	0.008	0.008	—
<i>H. influenzae</i> ATCC49247	0.03	0.015	0.008	0.015	—
<i>C. difficile</i> KZ616	0.25	4	0.5	8	—
<i>Clostridium perfringens</i> KZ210	0.125	0.5	0.25	0.5	—
<i>F. magna</i> GAI0664	0.125	1	0.125	8	—
<i>P. acnes</i> GAI5419	0.5	0.25	0.25	0.5	—
<i>Eubacterium limosum</i> GAI5456	4	1	1	1	—
<i>B. fragilis</i> GAI5560	0.25	1	0.06	2	—
<i>B. thetaiotaomicron</i> GAI0659	0.5	4	0.25	16	—
<i>Bacteroides vulgatus</i> GAI0673	0.125	1	0.125	8	—
<i>Veillonella parvula</i> GAI5417	0.5	0.25	0.125	0.125	—
<i>M. pneumoniae</i> ATCC15492	0.25	0.5	0.015	0.5	0.004
<i>M. pneumoniae</i> ATCC29342	0.25	0.5	0.03	0.5	0.002
<i>L. pneumophila</i> GIFU2522	0.03	0.015	0.008	0.015	0.03
<i>C. pneumoniae</i> ATCC VR-1360	0.125	0.5	0.015	1	0.06

—：未検討

3.1.1.2 臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-6～9、4.2.1.1-11、4.2.1.1-12)

国内の感染症患者由来²⁾の好気性菌、嫌気性菌又は非定型菌の臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性が寒天平板希釈法又は微量液体希釈法³⁾により検討され、結果は表6～表9のとおりであった。

²⁾ 好気性菌及び嫌気性菌は、呼吸器、喀痰、耳漏、鼻汁、血液、便、尿、胆汁等由来の検体。非定型菌は、肺組織、喀痰、鼻咽頭等由来の検体。

³⁾ 好気性菌の2005～2009年分離株のうち、PSSP、PRSP及び*H. influenzae*にはCLSIの標準法を一部改変した微量液体希釈法、それ以外の菌株にはCLSIの標準法を一部改変した寒天平板希釈法、2013～2015年分離株には、CLSIの標準法に準拠した微量液体希釈法が用いられた。嫌気性菌にはCLSIの標準法に準拠した微量液体希釈法が用いられた。*L. pneumophila*にはレジオネラ用培地を用いた微

表 6 好気性菌 (分離年 2005~2009 年) に対する抗菌活性

検討株	株数	MIC _{50/90} (検討株数が 10 未満の場合は範囲) (μg/mL)						
		本薬	LVFX	GRNX	CPFX	CAZ	IPM	その他
MSSA ^{a)}	26	0.015/0.015	0.125/0.25	0.015/0.015	0.25/0.5	8/8	0.015/0.03	LZD : 1/1、VCM : 1/1
MRSA ^{a)}	25	0.5/2	32/>128	4/32	32/64	>128/>128	32/64	LZD : 0.5/0.5、VCM : 1/1
<i>S. epidermidis</i> ^{b)}	26	0.06/0.25	2/16	0.5/2	2/16	8/32	0.125/8	—
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^{c)}	9	(0.015 - 0.125)	(0.125 - 4)	(0.03 - 1)	(0.06 - 4)	(16 - >128)	(0.03 - 0.25)	—
<i>E. faecalis</i>	26	0.06/0.5	1/32	0.25/4	1/32	>128/>128	1/2	LZD : 1/1、VCM : 1/2
<i>E. faecium</i>	26	1/2	16/32	8/16	16/32	>128/>128	>128/>128	LZD : 0.5/1、VCM : 1/1
<i>S. pyogenes</i>	26	0.015/0.06	0.25/1	0.03/0.06	0.125/1	0.06/0.125	0.002/0.004	—
<i>S. agalactiae</i>	26	0.03/0.5	0.5/32	0.06/1	0.5/16	0.5/0.5	0.015/0.015	—
PSSP ^{d)}	26	0.06/0.06	1/1	0.06/0.06	1/2	1/8	0.008/0.015	CAM : 4/>128
PRSP ^{d)}	22	0.06/0.06	1/1	0.06/0.06	1/2	8/32	0.25/0.5	CAM : 2/>128
<i>E. coli</i>	26	0.125/16	0.03/16	0.06/32	0.015/128	0.125/1	0.125/0.125	—
<i>C. freundii</i>	26	0.5/8	0.125/2	0.5/2	0.03/1	0.25/128	0.25/0.5	—
<i>Citrobacter koseri</i>	26	4/64	4/64	8/128	16/>128	0.25/32	0.125/0.5	—
<i>Enterobacter aerogenes</i>	26	0.25/0.5	0.06/0.06	0.125/0.25	0.015/0.03	0.125/4	0.25/0.5	—
<i>E. cloacae</i>	26	0.25/64	0.06/16	0.125/64	0.015/16	0.25/16	0.125/0.25	—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	26	0.25/4	0.06/2	0.125/4	0.015/2	0.125/0.5	0.125/0.25	—
<i>K. pneumoniae</i>	26	0.25/0.5	0.06/0.125	0.125/0.25	0.03/0.06	0.125/0.5	0.125/0.25	—
<i>Proteus mirabilis</i>	26	0.25/>128	0.06/>128	0.25/>128	0.015/>128	0.06/0.25	0.25/2	—
<i>S. marcescens</i>	26	2/16	1/4	2/16	1/4	0.25/2	0.25/1	—
<i>P. vulgaris</i>	26	0.25/2	0.06/1	0.5/2	0.015/1	0.06/0.125	1/2	—
<i>M. morgani</i>	26	0.25/2	0.03/0.5	0.25/4	0.008/0.125	0.06/0.25	1/2	—
<i>Providencia stuartii</i>	7	(0.25 - 8)	(0.125 - 32)	(0.125 - 32)	(0.015 - 8)	(0.125 - 1)	(0.125 - 2)	—
Acinetobacter 属	8	(0.03 - 0.25)	(0.015 - 0.25)	(0.004 - 0.06)	(0.004 - 0.25)	(0.5 - 4)	(0.03 - 0.25)	—
<i>P. aeruginosa</i>	26	4/16	0.5/2	1/4	0.125/0.5	2/8	1/8	—
<i>M. catarrhalis</i>	26	0.06/0.06	0.03/0.03	0.015/0.015	0.015/0.015	0.125/0.25	0.06/0.06	CAM : 0.06/0.125
<i>H. influenzae</i> ^{e)}	26	0.015/0.06	0.015/0.03	0.004/0.015	0.008/0.015	0.125/0.5	0.5/1	CAM : 4/16

— : 未検討

a) MSSA はオキサシリンの MIC が 4 μg/mL 未満、MRSA はオキサシリンの MIC が 4 μg/mL 以上

b) メチシリン耐性株 (オキサシリンの MIC が 0.5 μg/mL 以上) 含む

c) 全てメチシリン耐性株 (オキサシリンの MIC が 0.5 μg/mL 以上)

d) PSSP はベンジルペニシリンの MIC が 2 μg/mL 未満、PRSP はベンジルペニシリンの MIC が 2 μg/mL 以上

e) アンピシリン低感受性株 (アンピシリンの MIC が 4 μg/mL 以上) 含む

表 7 好気性菌 (分離年 2013~2015 年) に対する抗菌活性

検討株	株数	MIC _{50/90} (検討株数が 10 未満の場合は範囲) (μg/mL)						
		本薬	LVFX	GRNX	AZM	CTRX	CFPN	MEPM
MSSA ^{a)}	30	0.015/0.015	0.25/0.25	0.015/0.03	2/>64	2/4	1/2	≤0.06/≤0.06
MRSA ^{a)}	100	0.5/2	64/>128	8/64	—	—	—	—
<i>S. epidermidis</i>	30	0.03/0.12	0.25/4	0.06/1	0.5/>64	4/32	0.5/8	0.5/4
<i>E. faecalis</i>	30	0.06/0.12	1/2	0.12/0.25	>64/>64	>128/>128	>128/>128	4/8
<i>S. pyogenes</i>	30	0.03/0.06	0.5/1	0.06/0.12	0.12/16	0.015/0.015	≤0.008/≤0.008	≤0.008/≤0.008
<i>S. agalactiae</i>	30	0.06/0.5	1/>16	0.06/4	0.06/>16	0.06/0.12	0.03/0.06	0.03/0.06
PSSP ^{b)}	30	0.06/0.06	1/1	0.06/0.06	>16/>16	0.12/0.25	0.25/0.5	≤0.008/0.015
PRSP ^{b)}	30	0.06/0.06	1/1	0.06/0.06	>16/>16	1/2	1/2	0.5/1
<i>E. coli</i>	30	0.25/>16	0.06/16	0.12/>16	8/64	≤0.06/>128	0.5/128	≤0.06/≤0.06
Enterobacter 属	30	0.25/0.25	0.06/0.06	0.12/0.12	16/16	0.12/16	0.5/32	≤0.06/≤0.06
<i>K. pneumoniae</i>	30	0.25/0.25	0.06/0.06	0.12/0.12	16/16	≤0.06/≤0.06	0.5/1	≤0.06/≤0.06
Acinetobacter 属	30	0.25/0.5	0.06/0.25	0.03/0.12	1/64	8/16	16/16	0.25/0.5
<i>P. aeruginosa</i>	30	4/>16	0.5/>16	1/>16	64/>64	32/>128	32/>128	0.25/8
<i>M. catarrhalis</i>	30	0.06/0.06	0.03/0.03	≤0.008/0.015	≤0.06/≤0.06	0.5/1	0.5/1	≤0.06/≤0.06
BLNAS ^{c)}	30	0.03/0.06	0.015/0.03	0.008/0.015	1/2	≤0.008/0.25	0.015/1	0.03/0.06
BLNAR ^{c)}	30	0.03/0.06	0.015/0.03	0.008/0.015	1/2	0.25/0.25	2/2	0.25/0.25

— : 未検討

a) MSSA はオキサシリンの MIC が 4 μg/mL 未満、MRSA はオキサシリンの MIC が 4 μg/mL 以上

b) PSSP はベンジルペニシリンの MIC が 0.06 μg/mL 以下、PRSP はベンジルペニシリンの MIC が 2 μg/mL 以上

c) BLNAS はアンピシリンの MIC が 1 μg/mL 以下、BLNAR はアンピシリンの MIC が 2 μg/mL 以上

量液体希釈法、*M. pneumoniae* には Yamaguchi らの方法 (Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1381-2) に準拠した微量液体希釈法が用いられた。

表 8 嫌気性菌（分離年 2008～2014 年）に対する抗菌活性

検討株	株数	MIC _{50/90} (検討株数が 10 未満の場合は範囲) (μg/mL)							
		本薬	LVFX	GRNX	MFLX	MEPM	PIPC / TAZ ^{a)}	CLDM	MNZ
<i>C. difficile</i>	49	1/2	16/>64	1/32	4/16	1/2	4/16	64/>64	0.25/1
<i>S. anginosus</i>	20	0.06/0.25	2/2	0.25/1	0.5/1	0.06/0.12	0.12/0.25	0.12/>64	>64/>64
<i>S. constellatus</i>	20	0.06/0.06	1/2	0.12/0.25	0.5/0.5	0.12/0.25	0.5/0.5	0.25/16	>64/>64
<i>S. intermedius</i>	20	0.06/0.12	1/2	0.06/0.25	0.25/0.5	0.06/0.12	0.12/0.25	0.12/0.25	>64/>64
<i>F. magna</i>	23	1/4	32/64	32/>64	8/32	0.06/0.12	0.06/0.12	0.25/>64	0.5/2
<i>P. asaccharolyticus</i>	19	0.25/2	4/64	0.12/16	0.25/16	≤0.03/≤0.03	≤0.03/≤0.03	0.25/>64	0.5/2
<i>P. micra</i>	23	0.25/2	0.25/2	0.12/0.5	0.25/1	≤0.03/0.06	≤0.03/0.25	0.06/0.25	0.25/>64
<i>P. acnes</i>	30	1/1	1/1	1/1	—	0.25/0.25	—	0.12/0.5	—
<i>B. fragilis</i>	50	1/4	2/32	0.5/4	1/8	0.25/4	0.25/1	>64/>64	1/2
<i>B. thetaiotaomicron</i>	40	1/4	8/>64	1/8	4/64	0.25/4	8/16	4/>64	1/4
<i>F. nucleatum</i>	16	0.06/1	1/16	0.5/2	0.25/4	≤0.03/≤0.03	≤0.03/≤0.03	0.06/0.12	≤0.03/≤0.03
<i>F. necrophorum</i>	5	(0.06 - 2)	(0.25 - >64)	(0.12 - 64)	(0.12 - 64)	(≤0.03 - ≤0.03)	(≤0.03 - ≤0.03)	(≤0.03 - 0.06)	(≤0.03 - 0.25)
<i>P. bivia</i>	47	1/2	4/8	2/4	4/8	0.06/0.12	≤0.03/≤0.03	≤0.03/>64	1/4
<i>P. melaninogenica</i>	21	0.25/0.5	0.5/16	0.06/1	0.5/8	≤0.03/≤0.03	≤0.03/≤0.03	≤0.03/64	0.25/1
<i>P. intermedia</i>	39	0.12/0.5	0.5/2	0.12/0.5	0.25/4	≤0.03/0.06	≤0.03/0.06	≤0.03/0.06	0.25/1
<i>Veillonella</i> 属	20	2/8	4/8	2/8	2/8	≤0.03/≤0.03	4/16	0.06/0.12	1/4

— : 未検討

a) PIPC の MIC_{50/90}。TAZ は固定濃度 (4 μg/mL) で検討された。表 9 *L. pneumophila* (分離年 2005～2014 年) 及び *M. pneumoniae* (分離年 2013 年) に対する抗菌活性

検討株 (分離年)	株数	MIC _{50/90} (μg/mL)								
		本薬	LVFX	GRNX	CPFX	STFX	TFLX	PZFX	CAM	AZM
<i>L. pneumophila</i> (2005～2014 年)	35	0.03/0.06	0.015/0.015	0.008/0.008	0.03/0.03	0.002/0.004	—	0.03/0.03	0.015/0.03	0.03/0.06
<i>M. pneumoniae</i> (2013 年)	50	0.12/0.25	0.5/0.5	0.015/0.03	—	0.015/0.03	0.25/0.25	—	>16/>16	8/16

— : 未検討

3.1.2 作用機序

3.1.2.1 DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-27～29)

各菌株由来の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対する各種抗菌薬の阻害作用 (IC₅₀) が検討された。結果は表 10 のとおりであった。

表 10 各菌株由来の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに対する IC₅₀

由来株	検討酵素	IC ₅₀ (μg/mL)			
		本薬	LVFX	GRNX	CPFX
<i>S. aureus</i>	DNA ジャイレース	1.7	16	11	25
	トポイソメラーゼⅣ	0.73	2.8	1.9	1.8
<i>S. aureus</i> (キノロン低感受性株)	DNA ジャイレース [GyrA 変異 (S84L)]	17	1,300	420	>1,200
	トポイソメラーゼⅣ [GrlA 変異 (S80F)]	2.8	86	27	69
<i>S. pneumoniae</i>	DNA ジャイレース	6.0	160	36	—
	トポイソメラーゼⅣ	1.3	11	2.2	—
<i>E. coli</i>	DNA ジャイレース	0.70	0.43	0.23	0.22
	トポイソメラーゼⅣ	3.2	4.5	1.5	2.9

— : 未検討

3.1.2.2 ヒト由来のトポイソメラーゼⅡに対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1-30)

ヒト由来のトポイソメラーゼⅡ⁴⁾に対する各種抗菌薬の阻害作用 (IC₅₀) が検討された。本薬の IC₅₀ は >2,400 μg/mL であり、LVFX、GRNX 及び CPFX では、それぞれ 1,400、750 及び >1,100 μg/mL であった。

⁴⁾ 細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣと同じⅡ型トポイソメラーゼの一種 (Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:2678-81)

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 耐性菌出現阻止濃度 (CTD 4.2.1.1-21~23)

MSSA 及び MRSA (26 株及び 25 株。いずれも臨床分離株) に対する本薬及び LVFX の MPC⁵⁾ が検討された。MSSA 及び MRSA に対する本薬の MPC₉₀ は 0.06 µg/mL 及び 8 µg/mL であり、LVFX の MSSA に対する MPC₉₀ は 1 µg/mL であった。MIC₉₀ (3.1.1.2 参照) と MPC₉₀ の間の濃度域 (MSW) は、MSSA に対しては、本薬で 0.015~0.06 µg/mL、LVFX で 0.25~1 µg/mL であり、MRSA に対しては本薬で 2~8 µg/mL であった。

また、*S. pneumoniae* (標準菌株 1 株及び臨床分離株 2 株) に対する本薬及び LVFX の MPC⁶⁾ が検討された。MPC は、いずれの菌株に対しても本薬で 0.125 µg/mL、LVFX で 2 µg/mL であった。MIC⁷⁾ と MPC の間の濃度域 (MSW) は、本薬で 0.06~0.125 µg/mL、LVFX で 1~2 µg/mL であった。

3.1.3.2 耐性選択試験 (CTD 4.2.1.1-24)

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* (いずれも標準菌株) を MIC⁸⁾ の 4~16 倍濃度の被験薬存在下で約 70 時間培養後の菌量を指標として、耐性菌出現頻度が検討された。結果は表 11 のとおりであった。

表 11 各被験薬存在下での耐性菌出現頻度

検討株	被験薬	MIC (µg/mL)	耐性菌出現頻度 ^{a)}		
			4×MIC	8×MIC	16×MIC
<i>S. pneumoniae</i>	本薬	0.06	<1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸
	LVFX	1	<1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸
	GRNX	0.06	<1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸
	CPFX	1	1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸	<1.1×10 ⁻⁸
<i>S. aureus</i>	本薬	0.008	<2.1×10 ⁻⁹	<2.1×10 ⁻⁹	<2.1×10 ⁻⁹
	LVFX	0.125	<2.1×10 ⁻⁹	<2.1×10 ⁻⁹	<2.1×10 ⁻⁹
	GRNX	0.015	8.2×10 ⁻⁹	<2.1×10 ⁻⁹	<2.1×10 ⁻⁹
	CPFX	0.25	6.2×10 ⁻⁹	3.1×10 ⁻⁹	<2.1×10 ⁻⁹
<i>E. coli</i>	本薬	0.06	<1.9×10 ⁻⁹	<1.9×10 ⁻⁹	<1.9×10 ⁻⁹
	LVFX	0.015	3.9×10 ⁻⁹	<1.9×10 ⁻⁹	<1.9×10 ⁻⁹
	GRNX	0.03	<1.9×10 ⁻⁹	<1.9×10 ⁻⁹	<1.9×10 ⁻⁹
	CPFX	0.008	1.2×10 ⁻⁸	<1.9×10 ⁻⁹	<1.9×10 ⁻⁹

平均値

a) 被験薬曝露後の菌量/被験薬曝露前 (接種時) の菌量

3.1.3.3 耐性獲得試験 (CTD 4.2.1.1-25)

S. pneumoniae 及び *S. aureus* を各被験薬存在下 (菌の発育が認められる最高薬物濃度) で継代培養し、7 回継代終了後の MIC⁹⁾ が検討された。その結果、継代培養前後の MIC は、*S. pneumoniae* に対して、本薬では 0.03 µg/mL から 0.125 µg/mL (4 倍)、LVFX では 0.5 µg/mL から 1 µg/mL (2 倍)、GRNX では 0.03 µg/mL から 0.125 µg/mL (4 倍)、CPFX では 0.5 µg/mL から 8 µg/mL (16 倍) に上昇した。*S. aureus* に対して、本薬では 0.008 µg/mL から 0.03 µg/mL (4 倍)、LVFX では 0.125 µg/mL から 1 µg/mL (8 倍)、GRNX では 0.015 µg/mL から 0.125 µg/mL (8 倍)、CPFX では 0.5 µg/mL から 32 µg/mL (64 倍) に上昇した。

⁵⁾ 被験薬存在下で菌株 (1×10¹⁰ CFU 以上) を 68~71 時間培養し、耐性菌が出現しない最小薬物濃度と定義された。

⁶⁾ 被験薬存在下で菌株 (1×10¹⁰ CFU 以上) を 68~68.5 時間培養し、耐性菌が出現しない最小薬物濃度と定義された。

⁷⁾ MIC は、CLSI の標準法を一部改変した寒天平板希釈法により検討され、いずれの株も本薬で 0.06 µg/mL、LVFX で 1 µg/mL であった (CTD 4.2.1.1-15、3.1.3.2 参照)。

⁸⁾ CLSI の標準法を一部改変した寒天平板希釈法により検討

⁹⁾ CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法により検討

3.1.3.4 変異株に対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-13)

キノロン系抗菌薬の標的酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVの遺伝子変異を有する *S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する各種抗菌薬の抗菌活性が検討され¹⁰⁾、結果は表 12 のとおりであった。

表 12 変異株に対する抗菌活性

検討株	変異部位		MIC (µg/mL)			
	<i>gyrA</i> (DNA ジャイレ ース遺伝子)	<i>parC</i> 又は <i>grlA</i> ^{a)} (トポイソメラー ゼIV遺伝子)	本薬	LVFX	GRNX	CPFX
<i>S. pneumoniae</i> IID553 (親株)	—	—	0.06	1	0.06	1
<i>S. pneumoniae</i> NF9884	—	S79Y	0.125	2	0.125	2
<i>S. pneumoniae</i> CF9842	—	D83N	0.06	2	0.125	2
<i>S. pneumoniae</i> SF9863	S81F	—	0.06	2	0.25	2
<i>S. pneumoniae</i> GF9821	S81Y	—	0.125	2	0.25	2
<i>S. pneumoniae</i> ST9941	S81F	S79F	0.5	16	2	64
<i>S. pneumoniae</i> SN9981	S81F	D83Y	0.25	16	1	32
<i>S. aureus</i> MS5935 (親株)	—	—	0.015	0.125	0.015	0.25
<i>S. aureus</i> MS5935 <i>gyrA</i> mutant	S84L	—	0.03	0.25	0.06	0.25
<i>S. aureus</i> MS5935 1st	—	S80F	0.03	0.5	0.03	2
<i>S. aureus</i> MS5935 2nd	S84L	S80F	0.125	8	2	16
<i>S. aureus</i> MS5935 3rd	S84L	S80F、E84K	0.5	32	8	32
<i>S. aureus</i> MS5935 4th	S84L、E88V	S80F、E84K	2	128	32	32
<i>S. aureus</i> MS5952 (親株)	—	—	0.015	0.125	0.03	0.25
<i>S. aureus</i> MS5952 1st	—	S80Y	0.03	0.5	0.06	2
<i>S. aureus</i> MS5952 2nd	S84L	S80Y	0.06	2	1	8
<i>S. aureus</i> MS5952 3rd	S84L	S80Y、A116V	0.25	16	0.5	32
<i>S. aureus</i> MR5867 (親株)	—	—	0.015	0.125	0.015	0.25
<i>S. aureus</i> MR5867 1st	—	E84K	0.03	0.5	0.03	2
<i>S. aureus</i> MR5867 2nd	S84L	E84K	0.125	8	0.5	16
<i>S. aureus</i> MR5867 3rd	S84L	E84K、S80F	0.5	16	4	32
<i>S. aureus</i> MR5867 4th	S84L、E88K	E84K、S80F	2	128	32	32
<i>S. aureus</i> MR6009 (親株)	—	—	0.008	0.125	0.015	0.25
<i>S. aureus</i> MR6009 1st	—	S80Y	0.03	0.5	0.03	2
<i>S. aureus</i> MR6009 2nd	E88K	S80Y	0.125	4	0.25	8
<i>S. aureus</i> MR6009 3rd	E88K	S80Y、E84K	0.25	8	0.25	32
<i>S. aureus</i> MR6009 4th	E88K、S84L	S80Y、E84K	2	128	64	32
<i>E. coli</i> KL-16 (親株)	—	—	0.125	0.03	0.03	0.008
<i>E. coli</i> GF4-3	D87Y	—	0.5	0.125	0.125	0.125
<i>E. coli</i> CP4-1	D87N	—	0.5	0.25	0.125	0.125
<i>E. coli</i> SP4-1	S83L	—	0.5	0.25	0.25	0.125

—：変異なし

a) *S. pneumoniae* 及び *E. coli* については *parC*、*S. aureus* については *grlA*

3.1.4 in vivo 抗菌活性

3.1.4.1 全身感染モデルマウスに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-32～34)

S. aureus、*E. coli* 又は MRSA を腹腔内接種されたマウス¹¹⁾ (各群雄 10 例) に、菌接種 1 時間後に被験薬が皮下又は経口投与された。菌接種 7 日後に 50% のマウスを生存させる濃度 (ED₅₀) は表 13 のとおりであった。

¹⁰⁾ *S. pneumoniae* は CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法、*S. aureus* 及び *E. coli* は CLSI の標準法を一部改変した寒天平板希釈法が用いられた。

¹¹⁾ MRSA は、菌接種の 4 日前にシクロフォスファミドを腹腔内投与することにより作製された免疫抑制マウスに接種された。

表 13 全身感染モデルマウスにおける ED₅₀

検討菌株	接種菌量 (CFU)	被験薬 投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)				
			本薬	LVFX	GRNX	LZD	VCM
<i>S. aureus</i>	2.7×10 ⁷	皮下	0.094	1.0	0.17	—	—
	2.6×10 ⁷	経口	0.77	3.4	0.76	—	—
<i>E. coli</i>	3.5×10 ⁶	皮下	0.77	0.22	0.12	—	—
	5.0×10 ⁶	経口	2.7	0.36	0.47	—	—
MRSA	1.1×10 ⁷	皮下	3.0	>200	—	3.7	3.0

—：未検討

3.1.4.2 肺感染モデルマウスに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-35、4.2.1.1-36)

S. pneumoniae (接種菌量：7.4×10⁵ CFU) を経気道的に接種されたマウス¹²⁾ (各群雌 5 例) に、菌接種の 2.9～3.1、17.3～19.1 及び 24.4～26.1 時間後に被験薬 (本薬：6.3、25 mg/kg、GRNX：6.3、25 mg/kg) 又は溶媒が皮下又は経口投与され、菌接種 2 日後の肺内菌量が計測された。本薬 (6.3 及び 25 mg/kg) は、皮下及び経口投与時のいずれにおいても、用量依存的に肺内菌量を減少させた。GRNX は、25 mg/kg の皮下及び経口投与時に、肺内菌量を減少させた。

また、*S. pneumoniae* (菌接種量：1.8×10⁶ CFU) を経気道的に接種されたマウス¹²⁾ (各群雌 6 例) に、菌接種 2 時間後に被験薬 (本薬：43 mg/kg、LVFX：260 mg/kg)¹³⁾ 又は溶媒が皮下投与され、経時的に肺内菌量が計測された。投与後 2、5 及び 24 時間の菌量は、本薬投与群では 3.1、1.8 及び 2.1 log CFU、LVFX 投与群では 5.1、3.7 及び 4.3 log CFU であった。溶媒群では経時的な増加傾向が認められた。

3.1.5 その他の検討

3.1.5.1 殺菌作用 (CTD 4.2.1.1-18)

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する、本薬及び LVFX の MIC¹⁴⁾ 及び MBC¹⁵⁾ が検討された。*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する本薬の MIC は、0.06、0.015 及び 0.06 µg/mL、MBC は、0.06、0.03 及び 0.06 µg/mL であった。LVFX の MIC は、1、0.25 及び 0.015 µg/mL、MBC は 1、0.25 及び 0.03 µg/mL であった。

3.1.5.2 増殖曲線に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1-19)

MIC¹⁶⁾ の 1/4、1/2、1、2 及び 4 倍濃度の本薬存在下で、*S. pneumoniae*、MSSA、MRSA 又は *E. coli* を培養し、本薬曝露後 1、3、5 及び 7 時間後の菌量を指標に、本薬が各菌種の増殖曲線に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬は、MRSA 及び MSSA に対して MIC 以上の濃度で、*S. pneumoniae* 及び *E. coli* に対して MIC の 2 倍以上の濃度で濃度依存的な殺菌作用を示した。

¹²⁾ 菌接種の 4 日前にシクロフォスファミドを腹腔内投与することにより作製された免疫抑制マウス

¹³⁾ 投与量は、臨床推奨用量 (本薬：75 mg、LVFX：500 mg) QD 反復経口投与時のヒトの AUC と同程度の AUC が得られるように設定された。

¹⁴⁾ CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法により検討

¹⁵⁾ 被験薬曝露開始から 22 時間後の菌の減少割合が 99.9% 以上の場合に殺菌作用ありと定義された。

¹⁶⁾ MIC は、公比 1.25 の希釈系列を用いて、CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法により検討。各菌種に対する MIC は、*S. pneumoniae* で 0.029 µg/mL、MSSA で 0.011 µg/mL、MRSA で 1.6 µg/mL、*E. coli* で 0.045 µg/mL であった。

3.1.5.3 抗菌作用持続効果 (CTD 4.2.1.1-20)

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* を本薬及び LVFX (それぞれ MIC¹⁷⁾ の 4 倍濃度) に 0.5 時間曝露後、新鮮培地中で菌が 1 log CFU/mL 増殖するまでの時間を指標に PAE¹⁸⁾ が検討された。その結果、*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する PAE は、本薬で 1.7、1.2 及び 1.2 時間、LVFX で 1.4、1.3 及び 1.1 時間であった。

3.1.5.4 細胞内移行性 (CTD 4.2.1.1-26)

本薬、LVFX 又は GRNX (いずれも 25 µg/mL) 存在下で、ヒト末梢血好中球をインキュベーションし (37°C、30 分間)、細胞内外の薬物濃度の比 (細胞内薬物濃度/細胞外薬物濃度) を指標に、各被験薬の細胞内移行性が検討された。その結果、細胞内外の薬物濃度の比は、本薬で 15.9、LVFX で 4.2、GRNX で 11.0 であった。

3.1.5.5 シミュレーションモデルによる *in vitro* 殺菌作用 (CTD 4.2.1.1-31)

ヒトに本薬 75 mg 又は LVFX 500 mg を単回経口投与した際の血清中濃度を再現した *in vitro* モデルを用いて、*S. pneumoniae* (野生株、*parC* 変異株及び *gyrA* 変異株 各 1 株) に対する被験薬の殺菌作用が検討された。本薬投与時のシミュレーションでは、いずれの菌株においても、シミュレーション開始 3 時間後までに菌量は検出限界以下となり、24 時間後まで殺菌効果は持続した。LVFX のシミュレーションでは、野生株に対しては本薬と同様の殺菌作用を示したが、キノロン低感受性株に対してはシミュレーション開始 8 時間後までに 3 log CFU/mL 以上の菌量減少が認められたが、24 時間後には約 8 log CFU/mL まで再増殖した。

3.1.5.6 *in vivo* PK/PD 指標の検討 (CTD 4.2.1.1-37~46)

S. pneumoniae 又は *S. aureus* (接種菌量: 2.7~4.6×10⁵ CFU) を大腿筋に接種されたマウス¹⁹⁾ (各群雄 4 例) に、菌接種 2 時間後から、単回、12 時間間隔で 2 回又は 6 時間間隔で 4 回、被験薬 (本薬: 0.3、1.0、3.0、10 mg/kg、LVFX: 3.0、10、30、100 mg/kg) が皮下投与されたときの PK データ及び大腿筋内菌量データを用いて、被験薬の抗菌活性に関連する PK/PD 指標が検討された。結果は表 14 のとおりであり、他のキノロン系抗菌薬と同様に、本薬の抗菌活性は、fAUC/MIC と関連することが示唆された。

表 14 大腿筋感染モデルにおける PK/PD 指標と各被験薬の抗菌活性との関係 (相関係数)

被験薬	MIC ¹⁾ (μg/mL)	PK/PD 指標	有効性の目標値 (平均±標準偏差)			相関係数 (3 検討の範囲)
			静菌作用	1 log 殺菌作用	2 log 殺菌作用	
S. pneumoniae						
本薬	0.023	fAUC/MIC	10.1±2.4	16.3±3.8	28.3±7.8	0.8617~0.9567
		fC _{max} /MIC	4.17±1.56	6.58±2.66	13.7±5.8	0.7100~0.8294
		fT>MIC	11.3±2.1	15.5±2.2	21.6±3.0	0.9306~0.9641
LVFX	0.41	fAUC/MIC	21.9±7.0	38.4±13.5	67.0±27.3	0.8722~0.9362
		fC _{max} /MIC	7.24±2.12	14.0±4.7	40.3±26.7	0.5964~0.8400
		fT>MIC	17.7±3.1	24.9±7.0	34.4±12.9	0.8696~0.9567
S. aureus						
本薬	0.011	fAUC/MIC	8.66±1.46	12.8±1.3	24.6±4.7	0.8812~0.9584
		fC _{max} /MIC	4.34±0.67	6.83±1.1	19.3±11.8	0.8501~0.9442
		fT>MIC	8.15±1.13	11.4±1.1	19.1±3.1	0.8881~0.9577

¹⁷⁾ MIC は、公比 1.25 の希釈系列を用いて、CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法により検討。各菌株に対する MIC は、*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対して、本薬で 0.023、0.012 及び 0.045 µg/mL、LVFX で 0.41、0.11 及び 0.018 µg/mL であった。

¹⁸⁾ PAE (h) = [被験薬に 0.5 時間曝露後の菌が、薬剤非含有の新鮮培地中で 1 log CFU/mL 増殖するまでの時間] - [被験薬非曝露の菌が、薬剤非含有の新鮮培地中で 1 log CFU/mL 増殖するまでの時間]

¹⁹⁾ 菌接種の 4 日前及び前日にシクロフォスファミドを腹腔内投与することにより作製された免疫抑制マウス

被験薬	MIC ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	PK/PD 指標	有効性の目標値 (平均 \pm 標準偏差)			相関係数 (3 検討の範囲)
			静菌作用	1 log 殺菌作用	2 log 殺菌作用	
LVFX	0.17	fAUC/MIC	13.1 \pm 2.7	21.3 \pm 0.3	47.7 \pm 15.1	0.8785~0.9829
		fC _{max} /MIC	6.05 \pm 1.03	9.14 \pm 1.21	20.4 \pm 5.8	0.8385~0.9600
		fT>MIC	12.5 \pm 2.1	18.7 \pm 0.2	31.8 \pm 5.9	0.7386~0.8953

a) MIC は、公比 1.25 の希釈系列を用いて、CLSI の標準法を一部改変した微量液体希釈法により検討

3.2 副次的薬理試験 (参考 CTD 4.2.1.3-6、4.2.1.3-7)

109 種類の各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター又は酵素活性に及ぼす本薬 (30 $\mu\text{mol/L}$) の影響が検討された。ムスカリン M₃ 受容体、アセチルコリンエステラーゼ及び CYP3A4 に対する阻害率は、それぞれ 59%、69%及び 84%であり、その他に対する阻害率は、いずれも 50%未満であった。ムスカリン M₃ 受容体及びアセチルコリンエステラーゼに対する本薬の IC₅₀ (7.1 及び 4.7 $\mu\text{g/mL}$) は、日本人健康被験者における本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の曝露量 (C_{max})²⁰⁾ の約 7 倍及び約 5 倍であり、安全性薬理試験 (3.3 参照) でも、ムスカリン M₃ 受容体及びアセチルコリンエステラーゼの関与を示唆する作用は認められていないことから、各種受容体、酵素活性等に対する本薬の影響が臨床上懸念となる可能性は低い、と申請者は説明している。また、CYP3A4 の基質との薬物動態学的相互作用については、6.2.4 項に記載する。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-1~4、参考 CTD 4.2.1.3-5)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された (表 15)。

表 15 安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
中枢神経系	ラット (各群雄 6 例)	一般症状 (Irwin 法)	250、500、1,000 mg/kg	経口	なし
	ラット (各群雄 6 例)	一般症状 (FOB 法)	50、100、200 mg/kg	静注	50 mg/kg 以上： 運動量の低下、閉眼 100 mg/kg 以上： 不規則呼吸、腹ばい歩行 (100 mg/kg 群のみ) 200 mg/kg： 腹臥位、運動量の消失、瞳孔径の増加、体温低下、瞳孔反射の消失
	ラット (各群雄 6 例) ^{a)}	痙攣誘発作用	1,000 mg/kg	経口	本薬投与群 (単独投与、又は 4-ピフェニル酢酸若しくはフルルビプロフェンアキセチルとの併用投与) において、振戦、痙攣、痙攣は誘発されなかった。
心血管系	ヒト胎児由来腎臓細胞 (各群 5 標本)	hERG 電流	30、100、300 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	溶媒並びに本薬 30、100、300 $\mu\text{mol/L}$ の hERG 電流抑制率はそれぞれ 14.0、24.4、30.8、56.8% [IC ₅₀ : 241 $\mu\text{mol/L}$ (106 $\mu\text{g/mL}$)]
	イヌ (各群雄 4 例)	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	12.5、25、50 mg/kg	静注	50 mg/kg: QTc 延長 (274 msec)
呼吸系	イヌ (各群雄 4 例)	呼吸数、血液ガス	12.5、25、50 mg/kg	静注	なし

a) 非 GLP

申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響について、以下のように説明している。

中枢神経系に対して、ラット Irwin 法及び痙攣誘発作用の検討では 1,000 mg/kg 経口投与 (血漿中濃度: 14.5 $\mu\text{g/mL}$)²¹⁾ まで影響が認められず、ラット FOB 法では 50 mg/kg 静脈内投与 (血漿中濃度: 33.3 $\mu\text{g/mL}$)²¹⁾ で影響が認められた。したがって、中枢神経系における無影響量は血漿中濃度として 14.5 $\mu\text{g/mL}$

²⁰⁾ 日本人健康被験者に本薬 75 mg QD 7 日間反復経口投与したときの C_{max} (1.00 $\mu\text{g/mL}$) (6.2.1.2 参照)。

²¹⁾ 同試験にて血漿中濃度が検討された。

と推察され、日本人健康被験者における本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の曝露量 (C_{max})²⁰⁾ の15倍であった。

心血管系について、hERG 電流抑制作用の IC_{50} は 106 $\mu\text{g/mL}$ であり、日本人健康被験者における本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の曝露量 (C_{max})²⁰⁾ の約106倍であった。イヌにおいて QTc 延長が認められなかった 25 mg/kg 静脈内投与時の血漿中濃度 (12.5 $\mu\text{g/mL}$)²¹⁾ は、日本人健康被験者における本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の曝露量 (C_{max})²⁰⁾ の約13倍であった。

呼吸系について、イヌにおいて影響が認められなかった 50 mg/kg 静脈内投与時の曝露量 (26.7 $\mu\text{g/mL}$)²¹⁾ は、日本人健康被験者における本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の曝露量 (C_{max})²⁰⁾ の約27倍であった。

以上より、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.R 機構における審査の概略

機構は、非臨床薬理について、以下の検討を行った。また、その他提出された本薬の非臨床薬理試験成績について、特段の懸念はないと判断した。

3.R.1 本薬の抗菌活性について

機構は、提出された資料から、申請適応菌種²²⁾ に対する本薬の抗菌活性は示されていると考える (3.1.1 参照)。なお、本剤の臨床使用時の有効性、及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.1 及び 7.R.4 項に記載する。

3.R.2 耐性プロファイルについて

申請者は、本薬の耐性プロファイルについて以下のように説明している。

キノロン系抗菌薬は細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV を標的としており、これらの遺伝子に点変異が挿入されることにより、細菌はキノロン系抗菌薬に対する耐性を獲得する (Microbiol Mol Biol Rev 1997; 61: 377-92、Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1917-22 等)。本薬でも、他のキノロン系抗菌薬と同様に標的酵素遺伝子への点変異により、MIC が上昇した (3.1.3.4 参照)。しかし、標的酵素の遺伝子変異を有する *S. pneumoniae*、*S. aureus* 又は *E. coli* に対する本薬の MIC は 2 $\mu\text{g/mL}$ 以下であり、本薬は、他のキノロン系抗菌薬に対して低感受性を示す菌株に対しても抗菌活性を保持していることが示唆された。

耐性菌出現阻止濃度の検討 (3.1.3.1 参照) において、各菌株に対する本薬の MSW は、MSSA (臨床分離株) で 0.015~0.06 $\mu\text{g/mL}$ 、*S. pneumoniae* (標準菌株及び臨床分離株) で 0.06~0.125 $\mu\text{g/mL}$ であり、ヒトに本剤の臨床推奨用量反復経口投与の1日目のトラフ濃度²³⁾ (初回投与の24時間後) は、MPC を上回っていた。耐性選択試験において、*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* を MIC の 4~16 倍濃度の本薬を含有する培地で培養しても感受性の低下は認められなかった (3.1.3.2 参照)。

国内臨床分離株における本薬に対する感受性の経年変化について、好気性菌では明らかな変化は認められていない。一方、嫌気性菌及び非定型菌については、収集された各臨床分離株の分離年が限られて

²²⁾ ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、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、プレボテラ属、肺炎クラミドフィラ (クラミドフィラ・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)

²³⁾ 日本人健康被験者に本薬 75 mg QD 7 日間反復経口投与の1日目の C_{24h} (0.13 $\mu\text{g/mL}$) (6.2.1.2 参照)

おり、感受性の経年変化を検討できるデータが得られていないが（3.1.1.2 参照）、近年の臨床分離株のデータから、申請適応菌種に対する本薬の感受性について確認した。

機構は、以下のように考える。

提出された資料から、本薬の耐性獲得の機序について確認した。また、一部の菌種については感受性の経年変化を検討できる十分なデータが得られていないが、近年の臨床分離株のデータ等から、申請適応菌種に対する本薬の感受性について確認した（3.R.1 参照）。臨床分離株の本薬に対する感受性は本剤の有効性にかかる重要な情報であることから、本薬に対する感受性の経年変化について製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ及びサルに本薬（ ^{14}C 標識体又は非標識体）を投与したときの PK が検討された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いて、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討が行われた。

生体試料中の本薬とその代謝物の濃度測定には液体クロマトグラフィー／蛍光検出法²⁴⁾及び液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法²⁵⁾、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法及び液体クロマトグラフィー／放射能検出法、組織中放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法及び定量的全身オートラジオグラフィー²⁶⁾ が用いられた。

なお、本薬の投与量及び濃度はラスクフロキサシンとして示す。また、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）

ラット及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの血漿中放射能の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

ラットに本薬の ^{14}C 標識体を経口投与したとき、絶食下投与と比較して非絶食下投与で C_{\max} 及び AUC_{inf} は低値を示し、 t_{\max} は延長した。イヌにおける血漿中総放射能の消失は二相性を示した。

表 16 本薬の ^{14}C 標識体単回投与時の血漿中放射能の PK パラメータ

動物種	投与経路	摂餌	投与量 (mg/kg)	例数	C_{\max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	t_{\max} (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	見かけの吸収率 (%)
ラット	静脈内	絶食	10	3	—	—	14.1 ± 1.0	4.3 ± 0.2	—
		絶食	10	3	2.44 ± 0.12	0.8 ± 0.3	10.3 ± 0.7	2.7 ± 0.2	73.0
	経口	非絶食			0.93 ± 0.10	1.7 ± 0.6	8.0 ± 0.8	5.9 ± 1.1	56.7
イヌ	静脈内	絶食	2	3	—	—	8.24 ± 0.60	$5.7 \pm 0.5^{\text{a)}$ $43 \pm 11^{\text{b)}$	—
	経口	絶食	2	3	0.99 ± 0.10	1.0 ± 0	7.39 ± 0.77	$5.3 \pm 0.1^{\text{a)}$ $55 \pm 12^{\text{b)}$	89.7

²⁴⁾ 定量下限 本薬：ラット 0.100 $\mu\text{g/mL}$ 、イヌ 0.100 $\mu\text{g/mL}$ 、サル 0.0500 $\mu\text{g/mL}$ 、AM2012-008：サル 0.00500 $\mu\text{g/mL}$

²⁵⁾ 定量下限 本薬：0.0500 $\mu\text{g/mL}$ 、AM2012-008：0.00500 $\mu\text{g/mL}$

²⁶⁾ 定量下限 0.160 $\mu\text{g eq./g}$

動物種	投与経路	摂餌	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μg eq/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (μg eq·h/mL)	t _{1/2} (h)	見かけの吸収率 (%)
ラット	静脈内	絶食	10	3	—	—	14.1 ± 1.0	4.3 ± 0.2	—
	経口	絶食	10	3	2.44 ± 0.12	0.8 ± 0.3	10.3 ± 0.7	2.7 ± 0.2	73.0
		非絶食			0.93 ± 0.10	1.7 ± 0.6	8.0 ± 0.8	5.9 ± 1.1	56.7

平均値 ± 標準偏差、—：該当せず又は未検討、eq. : ¹⁴C-本薬当量

a) 投与 2~24 時間の t_{1/2}、b) 投与 36~168 時間の t_{1/2}

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.2-6、4.2.3.2-8、4.2.3.2-9)

ラット、イヌ及びサルに本薬を QD 反復静脈内又は経口投与したときの血漿中本薬 PK パラメータは表 17 のとおりであった。また、サルに本薬を QD 反復経口投与したときの血漿中 AM2012-008 (主要代謝物) の PK パラメータは表 18 のとおりであった。ラットでは雌と比較して雄で本薬の AUC₀₋₂₄ は高値を示した一方、イヌ及びサルでは本薬の PK に明らかな性差は認められなかった。なお、ラットの曝露量に雌雄差が認められたことについて、申請者は以下のように考察している。

in vivo 代謝に関する検討から、ラットでの本薬の主要な消失経路はグルクロン酸抱合体への代謝と推定されている (4.3.2 参照)。ラットにおける本薬の代謝に関与する UGT 分子種は同定されていないものの、ラットでは UGT1A5、1A8 等の mRNA 発現量の雌雄差が報告されており (Drug Metab Dispos 2003; 31: 326-33)、これらの酵素の発現量の違いが関与した可能性がある。

また、いずれの動物種においても、反復投与による C_{max} 及び AUC の明確な蓄積は認められなかった。

表 17 本薬反復投与時の本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	測定日	例数	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	静脈内	10	1	雌雄各 3/時点	3.78	3.44	0.17	0.17	6.63	3.70
			28	雌雄各 3/時点	4.84	3.41	0.17	0.17	10.3	4.98
		30	1	雌雄各 3/時点	13.2	12.7	0.17	0.17	23.9	17.3
			28	雌雄各 3/時点	14.7	13.2	0.17	0.17	32.3	20.2
		100	1	雌雄各 3/時点	44.2	40.9	0.17	0.17	97.6	67.6
			28	雌雄各 3/時点	51.5	49.2	0.17	0.17	126	74.9
	経口	20	1	雌雄各 3/時点	2.03	1.93	1.0	1.0	9.54	7.15
			28	雌雄各 3/時点	2.46	2.12	1.0	1.0	14.0	9.86
		80	1	雌雄各 3/時点	6.28	4.97	2.0	1.0	42.3	30.4
			28	雌雄各 3/時点	6.50	7.22	2.0	1.0	78.7	48.2
		300	1	雌雄各 3/時点	11.4	11.2	2.0	2.0	184	134
			28	雌雄各 3/時点	19.1	13.5	8.0	2.0	302	170
イヌ	静脈内	12.5	1	雌雄各 3	5.84 ± 1.36	6.05 ± 1.96	0.25 - 0.28	0.22 - 0.27	25.6 ± 1.4	24.4 ± 8.8
			28	雌雄各 3	5.98 ± 1.17	5.64 ± 0.94	0.32 - 0.32	0.23 - 0.30	23.4 ± 3.5	24.3 ± 1.9
		30	1	雌雄各 3	21.3 ± 6.9	17.9 ± 9.8	0.23 - 0.30	0.22 - 0.25	58.0 ± 19.9	58.8 ± 17.0
			28	雌雄各 3	14.7 ± 2.2	14.4 ± 3.6	0.27 - 0.33	0.25 - 1.3	51.5 ± 12.7	71.8 ± 7.4
		75	1	雌雄各 5	63.4 ± 9.9	59.6 ± 5.0	0.22 - 0.30	0.22 - 0.27	166 ± 19	181 ± 20
			28	雌雄各 5	52.3 ± 13.6	55.1 ± 16.3	0.22 - 0.33	0.22 - 0.28	192 ± 50	197 ± 27
	経口	10	1	雌雄各 3	2.26 ± 0.53	2.33 ± 0.63	2.0 - 2.0	2.0 - 2.0	11.3 ± 1.9	14.1 ± 3.8
			28	雌雄各 3	2.12 ± 0.77	2.14 ± 0.40	2.0 - 2.0	1.0 - 2.0	12.7 ± 4.4	13.2 ± 3.7
		30	1	雌雄各 3	4.91 ± 1.30	4.92 ± 0.54	2.0 - 2.0	2.0 - 4.0	34.7 ± 7.4	34.4 ± 9.7
			28	雌雄各 3	4.58 ± 0.67	5.39 ± 2.40	2.0 - 8.0	2.0 - 4.0	38.1 ± 6.1	38.7 ± 12.3
		100	1	雌雄各 5	10.0 ± 3.0	8.84 ± 4.86	4.0 - 8.0	2.0 - 4.0	131 ± 25	77.1 ± 38.7
			28	雌雄各 5	11.8 ± 8.5	11.3 ± 8.9	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	136 ± 97	94.8 ± 77.1
サル	経口	7.5	1	雌雄各 3	2.45 ± 0.50	2.93 ± 0.06	1.0 - 2.0	1.0 - 1.0	19.4 ± 3.7	20.4 ± 2.2
			28	雌雄各 3	3.48 ± 0.52	3.38 ± 0.33	1.0 - 1.0	1.0 - 1.0	35.6 ± 4.9	33.2 ± 3.5
		15	1	雌雄各 3	5.87 ± 1.01	5.59 ± 0.39	2.0 - 2.0	1.0 - 2.0	52.6 ± 10.3	45.5 ± 3.0
			28	雌雄各 3	8.42 ± 0.93	7.57 ± 0.47	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	91.6 ± 20.2	81.8 ± 6.9
		30	1	雌雄各 5	8.91 ± 2.45	10.2 ± 1.7	2.0 - 4.0	2.0 - 4.0	101 ± 19	94.6 ± 10.9
			28	雌雄各 5	13.1 ± 1.2	13.5 ± 1.9	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	158 ± 8	153 ± 23

平均値 ± 標準偏差

a) ラットの検討は、各評価時点の平均血漿中濃度において最大値を示す時点、イヌ、サルの検討は範囲

表 18 本薬経口投与時の AM2012-008 の PK パラメータ (サル)

投与量 (mg/kg)	測定日	例数	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h) ^{a)}		AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
7.5	1	雌雄各 3	0.229 ± 0.047	0.279 ± 0.026	1.0 - 2.0	1.0 - 1.0	1.76 ± 0.27	2.05 ± 0.37
	28	雌雄各 3	0.189 ± 0.006	0.200 ± 0.014	1.0 - 2.0	1.0 - 1.0	2.29 ± 0.21	2.24 ± 0.26
15	1	雌雄各 3	0.362 ± 0.041	0.352 ± 0.038	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	3.35 ± 0.23	3.05 ± 0.13
	28	雌雄各 3	0.332 ± 0.019	0.303 ± 0.014	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	4.45 ± 0.45	3.85 ± 0.15
30	1	雌雄各 5	0.496 ± 0.118	0.543 ± 0.069	1.0 - 2.0	2.0 - 4.0	5.71 ± 0.96	5.53 ± 0.60
	28	雌雄各 5	0.469 ± 0.054	0.464 ± 0.021	2.0 - 4.0	1.0 - 4.0	7.06 ± 0.84	6.51 ± 0.32

平均値 ± 標準偏差

a) 範囲

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

アルビノラット (雄 3 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内又は経口投与したときの放射能の組織分布が検討された。静脈内投与したとき、大部分の組織において放射能は投与 0.5 時間後に最高濃度を示し、消化管、ハーダー腺及び肝臓で高値を示した。投与 72 時間後までに、大部分の組織で検出限界未満となったが、肝臓、骨、副腎、皮膚及び腎臓においては、投与 168 時間後も放射能が検出された。経口投与したとき、大部分の組織において放射能は投与 1 時間後に最高濃度を示し、消化管、肝臓及びハーダー腺で高値を示した。大部分の組織において投与 72 時間後までに検出限界未満となったが、肝臓、骨、副腎、皮膚、大腸、白色脂肪及び腎臓においては投与 168 時間後も放射能が検出された。

有色ラット (雄 1 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が全身オートラジオグラフィーにより検討された。検討されたいずれの組織においても放射能は投与 1 時間後に最高濃度を示し、ブドウ膜で最も高値 (83.1 μg eq./g 超) を示した。多くの組織において投与 24 時間後までに定量下限 (0.160 μg eq./g) 未満となり、投与 168 時間後にはブドウ膜以外の組織で定量下限未満となったが、ブドウ膜では投与 56 日後においても放射活性が検出された。また、皮膚の有色部位の放射能は白色部位と比較して消失の遅れが認められた。以上より、本薬及び本薬由来成分はメラニン親和性を有することが示唆された。しかしながら、以下の点を考慮すると、本薬のメラニン含有組織への分布が、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

- ・ イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験において、本薬投与による眼、皮膚等のメラニン含有組織に対する毒性所見は認められていないこと (5.2 参照)。
- ・ 感染症患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 (7.1.1、7.2.1～7.2.4 参照) において、本薬が投与された 531 例中、本薬との因果関係が否定されない眼障害²⁷⁾ は認められず、本薬との因果関係が否定されない皮膚および皮下組織障害²⁸⁾ は 5 例で認められたものの、いずれも軽度であったこと。

4.2.2 血漿タンパク結合及び赤血球への分布 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.3-1、4.2.2.3-4～4.2.2.3-6)

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿における本薬 (マウス: 0.1～5.0 μg/mL、マウス以外: 1.0～10.0 μg/mL) の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 60.8～61.6、74.7～75.3、78.8～81.9 及び 71.2～74.0%であった。

サル及びヒトの血液に本薬の ¹⁴C 標識体 (0.1～10 μg/mL) を添加したときの血球移行率は、サルで 55.4～56.5%、ヒトで 52.7～54.0%であった。

²⁷⁾ MedDRA/J ver18.1 の SOC「眼障害」に分類される事象

²⁸⁾ MedDRA/J ver18.1 の SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象

ラット（雄3例/時点）及びイヌ（雄3例）に本薬の ^{14}C 標識体（ラット：10 mg/kg、イヌ：2 mg/kg）を単回静脈内又は経口投与したとき、投与24時間後における放射能の血球移行率は、ラットで57.8及び40.3%、イヌで37.3及び35.2%であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-3)

妊娠18日目のラット（3例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。放射能は胎児組織に分布し、投与1時間後に最高濃度を示した。投与1時間後の胎児の脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓の放射能濃度は、母動物の血漿中濃度と比較して高値を示した。なお、母動物及び胎児の血液中放射能濃度（投与1時間後）は、0.696 及び 0.593 $\mu\text{g eq./mL}$ であった。以上より、本薬又は本薬由来成分は胎盤を通過し、胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 項での検討結果より、本薬の代謝経路は図1のとおりと推定された。

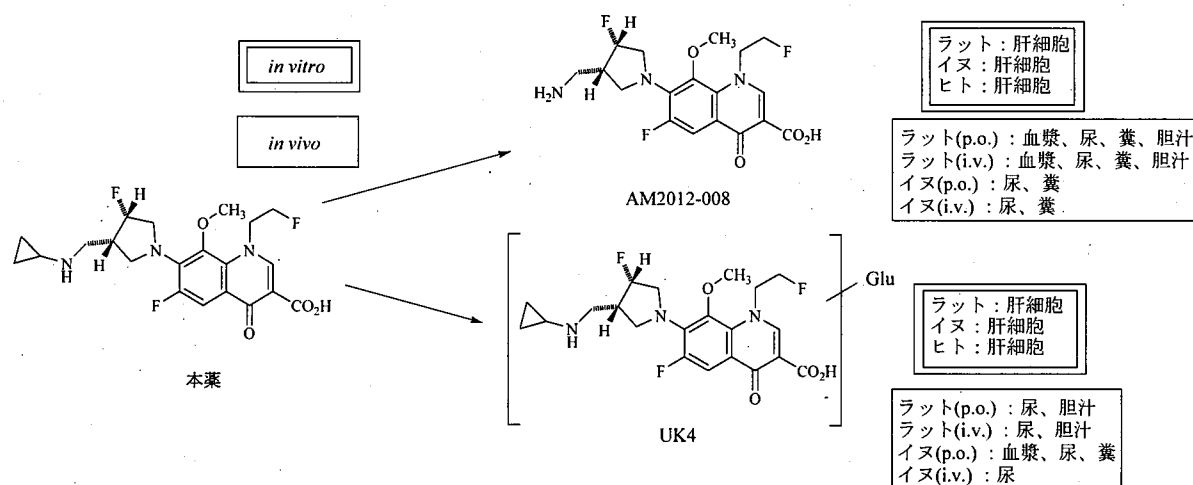


図1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4.5 図 2.6.4.5-1 引用)

AM2012-008：脱シクロプロピル体、UK4：グルクロン酸抱合体 (UK4は推定構造) Glu：グルクロン酸

4.3.2 in vitro 代謝 (CTD 4.2.2.4-1、5.3.2.2-1)

ラット、イヌ及びヒト肝細胞に本薬の ^{14}C 標識体 (20 $\mu\text{mol/L}$) を添加したときの代謝物が検討され、いずれの動物種においても AM2012-008 及び UK4 が検出された。なお、第I相試験 (AMX-T103 試験、6.2.1.2 参照) において、健康被験者に本薬 150 mg を単回投与したとき、ヒト血漿中総曝露量の 10% 以上を占める代謝物は AM2012-008 以外に認められなかったことから、本薬の主要代謝物は AM2012-008 と判断した、と申請者は説明している。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト組換え CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) 発現系を用いて、本薬の代謝に関与する酵素が検討された。ヒト肝ミクロソームに本薬の ^{14}C 標識体 (最終濃度 10 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種阻害剤²⁹⁾ 存在下及び非存在下に添加したとき、CYP2C8、2D6 及び 3A4

²⁹⁾ 各分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は、次のとおりである。また、非特異的 CYP 阻害剤として、1-アミノベンゾトリアゾールが用いられた。

CYP1A2：Furafylline、CYP2B6 及び 2C19：チクロピジン、CYP2C8：モンテルカスト、CYP2C9：Sulfaphenazole、CYP2D6：キニジン、CYP3A：ケトコナゾール

阻害剤及び非特異的 CYP 阻害剤により、AM2012-008 の生成はそれぞれ 32.9、17.6、100 及び 98.3%阻害された。また、ヒト組換え CYP 分子種発現系と本薬の ^{14}C 標識体（最終濃度 10 $\mu\text{mol/L}$ ）をインキュベートしたとき、AM2012-008 は、CYP3A4 発現系において最も多く生成し、CYP2B6、2C8、及び 2D6 発現系においてわずかに生成した。以上より、本薬の AM2012-008 への代謝には、主に CYP3A4 が関与することが示唆された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3)

胆管カニューレ挿入施行ラット（雄各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内又は経口投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物が検討された。静脈内及び経口投与 1 及び 6 時間後の血漿中には主に未変化体が検出され、代謝物として AM2012-008 及び未同定代謝物（UK9）が検出された。投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体及び AM2012-008 が、投与 24 時間後までの糞中には主に未変化体が、投与 24 時間後までの胆汁中には主に UK4 が検出され、その他、複数の未同定代謝物（UK11、UK12 等）が微量に検出された。

イヌ（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回静脈内又は経口投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。静脈内及び経口投与 1 及び 6 時間後の血漿中には主に未変化体が検出され、その他代謝物として UK4 及び未同定代謝物（UK10）が検出された。投与 72 時間後までの尿中には主に AM2012-008 が認められ、投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され、その他代謝物として AM2012-008、UK4 及び未同定代謝物（UK1、UK3 等）が検出された。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.3-1)

以下の結果から、本薬は主に胆汁を介して糞中に排泄されること、経口投与された本薬は腸肝循環することが示唆された、と申請者は説明している。

- ラット（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、静脈内投与で 9.1 及び 90.8%、経口投与で 8.5 及び 90.8%であった。なお、いずれの投与経路においても、呼気中に放射能は検出されなかった。
- 胆管カニューレ挿入施行ラット（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁、尿及び糞中排泄率は、静脈内投与で 71.8、8.2 及び 14.3%、経口投与で 62.4、7.0 及び 16.4%であった。
- イヌ（雄 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を絶食下で単回静脈内又は経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、静脈内投与で 14.6 及び 81.4%、経口投与で 14.1 及び 79.2%であった。
- 胆管カニューレ挿入施行ラットに本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を絶食下で単回経口投与し、投与 24 時間後までに回収された胆汁を別のラット（雄 3 例）の十二指腸内に投与した結果、投与された胆汁中総放射エネルギーの 38%が尿、胆汁、屍体及びケージ洗浄液中から回収され、再吸収されていることが示唆された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-1)

分娩 11 日後の授乳中のラット（3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は投与 1 時間後に最高値（4.37 $\mu\text{g eq/mL}$ ）を示し、 $t_{1/2}$ は 6.0 時間であった。投与 1～24 時

間後における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は4.05～11.08であった。以上より、本薬及び本薬由来成分は乳汁中に排泄されることが示された。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び誘導作用 (CTD 5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.2-8)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質³⁰⁾ の代謝に対する本薬 (1～300 µmol/L) の阻害作用を検討したところ、本薬は CYP3A4 に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 247 µmol/L)。検討された他の CYP 分子種に対しては明確な阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 値>300 µmol/L)。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の基質³¹⁾ の代謝に対する本薬 (1～300 µmol/L) の時間依存的阻害作用を検討したところ、本薬は CYP2C8 及び CYP3A4 の基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示した (CYP2C8: K_i 値は 455 µmol/L、k_{inact} は 0.161 /min、CYP3A4: 本薬 300 µmol/L 添加時の k_{obs} は 0.089 /min³²⁾)。検討された他の CYP 分子種に対しては明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、及び 3A4) に対する本薬 (0.5～50 µmol/L) の誘導作用について、mRNA 発現量を指標として検討された結果、本薬は CYP1A2 及び 3A4 に対して誘導作用を示した (EC₅₀ 値: 48.4 及び 10.1 µmol/L)。

以上の結果を踏まえ、CYP1A2、2C8 及び 3A の基質との臨床薬物動態学的相互作用を検討した (6.2.4 参照)、と申請者は説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.2-4)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞株を用いて本薬 3 µmol/L の輸送が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP 発現細胞株における本薬の補正透過係数比はそれぞれ 3.1 及び 1.6 であり、本薬は P-gp 及び BCRP の基質であることが示唆された。しかしながら、BCRP 発現細胞における本薬の補正透過係数比は 2 未満であることから、「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)』の公表について」(平成 26 年 7 月 8 日付け事務連絡)に基づき、BCRP を介した本薬の臨床薬物相互作用のリスクの評価は不要と判断した、と申請者は説明している。

ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 3 µmol/L の取込みが検討された。その結果、ヒト OATP 発現細胞株への本薬の取込みは、OATP1B1 及び 1B3 非発現細胞と比較して明確な差異は認められなかったことから、本薬は OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 5.3.2.2-5～5.3.2.2-7)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて P-gp 及び BCRP の基質 (ジゴキシン又はプラゾシン) の輸送に対する本薬 (0.01～250 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、検討された最

³⁰⁾ CYP1A2: フェナセチン、CYP2A6: クマリン、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP2E1: Chlorzoxazone、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

³¹⁾ CYP1A2: フェナセチン、CYP2A6: クマリン、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-Mephenytoin、CYP2D6: Bufuralol、CYP2E1: Chlorzoxazone、CYP3A: ミダゾラム及びテストステロン

³²⁾ 本薬の検討濃度の範囲 (1～300 µmol/L) において、k_{obs} の飽和は認められなかったことから、CYP3A4 の基質の代謝に対する K_i 値及び k_{inact} は算出できなかった。

大濃度 (250 $\mu\text{mol/L}$) において、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送をそれぞれ 35.7 及び 30% 阻害した。

ヒト OAT1 又は OAT3 を発現させた S2 細胞を用いて OAT1 及び OAT3 の基質 (p-アミノ馬尿酸又はエストロン-3-硫酸) の輸送に対する本薬 (0.01~250 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、検討された最大濃度 (250 $\mu\text{mol/L}$) において、本薬は OAT1 及び OAT3 の基質の輸送をそれぞれ 47 及び 40% 阻害した。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて OATP1B1 及び OATP1B3 の基質 (エストラジオール-17 β -D-グルクロニド) の輸送に対する本薬 (0.01~250 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 の基質の輸送を阻害した (IC_{50} : 212 $\mu\text{mol/L}$)。一方、本薬は OATP1B3 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

以上の結果及び健康被験者に本薬 75 mg を反復経口投与したときの C_{max} [1 $\mu\text{g/mL}$ (2.3 $\mu\text{mol/L}$)] (6.2.1.2 参照) から、上記の各種トランスポーター (P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3) の輸送に対する本薬の阻害作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

ヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、OCT2 の基質 (メトホルミン) の輸送に対する本薬 (2~250 $\mu\text{mol/L}$) 及び AM2012-008 (0.08~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OCT2 の基質の輸送を阻害した (IC_{50} 値: 90.8 $\mu\text{mol/L}$)。一方、AM2012-008 は検討された濃度の範囲内で OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、MATE1 及び MATE2-K の基質 (メトホルミン) の輸送に対する本薬 (0.01~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び AM2012-008 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び AM2012-008 は MATE1 及び MATE2-K の基質であるメトホルミンの細胞内取込みを阻害した (IC_{50} 値: 本薬 1.34 $\mu\text{mol/L}$ 及び 2.27 $\mu\text{mol/L}$ 、AM2012-008 0.67 $\mu\text{mol/L}$ 及び 5.91 $\mu\text{mol/L}$)。

以上の結果を踏まえ、臨床において、メトホルミンとの薬物動態学的相互作用を検討した (6.2.4 参照)、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

本薬は主に CYP3A4 により代謝を受けることが示唆されているが (4.3.2 参照)、本薬と CYP3A4 誘導剤との臨床薬物相互作用試験は実施されていないことについては、6.R.3 項で議論する。

その他、提出された本薬の非臨床 PK 試験成績及び本薬の臨床薬物相互作用試験の要否に関する申請者の考察について、特段の懸念はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験 (光毒性試験、関節毒性試験、代謝物又は不純物に関する試験) の成績が提出された。

なお、本薬の投与量及び濃度はラスクフロキサシンとして示す。また、特に記載のない限り、溶媒は、経口投与では注射用水、皮下及び静脈内投与では MgCl_2 含有生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

経口経路における単回投与毒性試験は実施されていない。反復経口投与毒性試験（5.2 参照）における初回投与後の急性毒性について、ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）において、300 mg/kg 群に死亡又は切迫屠殺、及び急性毒性は認められず、概略の致死量は 300 mg/kg 超と判断された。イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.5）において、100 mg/kg 群に死亡又は切迫屠殺はみられず、急性毒性所見として嘔吐及び軟便が観察され、概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された。サル 2 週間反復経口投与予備試験（CTD 4.2.3.2.13）において、死亡又は切迫屠殺、及び急性毒性は認められなかった。

雄性ビーグル犬に本薬 25、50 及び 75 mg/kg が単回静脈内投与された（表 19）。死亡又は切迫屠殺は認められず、概略の致死量は 75 mg/kg 超と判断された。ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照、CTD 4.2.3.2.3）において、初回投与後、死亡又は切迫屠殺は認められず、主な急性毒性として、不規則呼吸、運動性低下及び半眼が認められた。概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された。

表 19 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄イヌ (ビーグル)	静脈内	25、50、75	≥25：よろめき歩行 ≥50：流涎、嘔吐、運動性低下及び舌なめずり 75：吐き気及び一過性強直性痙攣	>75	4.2.3.1-1

5.2 反復投与毒性試験

経口又は静脈内投与経路としてラット及びイヌ（最大 4 週間）、経口投与としてカニクイザル（最大 4 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 20）。本薬を経口投与した場合の主な毒性変化として、ラットで血中脂質及び肝逸脱酵素の高値、脾臓白脾髄に胚中心形成、イヌで QT 間隔延長、血中脂質高値及び関節軟骨にブリストア、カニクイザルで中枢神経作用を示唆する所見（中枢神経影響）、QT 間隔延長、血中脂質及び肝逸脱酵素の高値並びに腎尿管傷害等が認められた。また、静脈内投与した場合の主な毒性として、ラットで中枢神経影響及び脾臓白脾髄に胚中心形成、イヌで中枢神経影響、A/G 比、白血球及び造血系細胞比率の低値、血中脂質高値、QT 間隔延長、リンパ濾胞萎縮、並びに関節軟骨にブリストア等が認められた。なお、カニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.9）で認められたクレアチニン高値について、本薬のクレアチニントランスポーター-MATE1/2-K に対する阻害作用（4.5.3 参照）に起因する変化と考えられ、腎臓に関するその他検査項目に異常が認められず毒性的意義が低いと判断された。ラット反復投与時における盲腸腫大及び尿中電解質異常について、本薬の抗菌作用に関連した変化（J Exp Med 1968; 128: 97-110）と判断され、盲腸機能の種差等からヒトへの安全性上の懸念は低いと判断されている。ラット、イヌ及びカニクイザルにおいて脾臓に異常所見は認められなかった。

ラット、イヌ及びカニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 20、10 及び 15 mg/kg、このときの AUC_{0-24} （11.9、13.2 及び 86.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、日本人健康被験者に本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の $AUC^{33)}$ の 0.9、1.0 及び 6.7 倍であった。ラット及びイヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 30 及び 12.5 mg/kg であり、このときの AUC_{0-24} は 26.3 及び 61.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

³³⁾ 日本人健康被験者に本薬 75 mg QD 7 日間反復経口投与したときの AUC_{0-24} （13.0 $\mu\text{g/mL}$ ）（6.2.1.2 参照）。

表 20 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	2 週間 (1 回/日 + 回復 2 週間)	0、20、 80、300	≥20 : 尿中電解質 ^{a)} 及び尿比重低値、盲腸腫大及び重量高値 300 : 肺マクロファージ集簇、脾臓白脾髄胚中心形成 (雌雄)、体重低値、一過性の摂餌量減少、総コレステロール、遊離コレステロール及び ALT 高値 (雄) 回復性あり	80	4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	経口	4 週間 (1 回/日 + 回復 4 週間)	0、20、 80、300	≥20 : 盲腸腫大及び重量高値 (雌雄)、 ≥80 : 脾臓白脾髄胚中心形成 (雌雄) 300 : 体重低値、リン脂質、総コレステロール及び遊離コレステロール高値、尿中 Na/K 比低値 (雄)、ALT 高値 (雌) 回復性あり	20	4.2.3.2-2
雌雄イス (ビーグル)	経口	2 週間 (1 回/日 + 回復 2 週間)	0 ^{b)} 、10、 30、100	≥30 : QTc 間隔延長、大腿骨関節表面陥凹、大腿骨関節軟骨プリスター (雌) 100 : 嘔吐、心拍数増加、QTc 間隔延長 (雌雄)、体重増加抑制 (雄)、体重減少、摂餌量減少 (雌) 回復性あり	雄 : 30 雌 : 10	4.2.3.2-5
雌雄イス (ビーグル)	経口	4 週間 (1 回/日 + 回復 4 週間)	0 ^{b)} 、10、 30、100	≥30 : QTc 間隔延長 (雌) 100 : 摂餌量減少、大腿骨関節表面陥凹、大腿骨/上腕骨関節軟骨プリスター (雌雄)、QTc 間隔延長、嘔吐、体重増加抑制 (雄)、体重減少、総コレステロール、遊離コレステロール及びリン脂質高値 (雌) 骨異常所見以外について回復性あり	雄 : 30 雌 : 10	4.2.3.2-6
雄カニクイザル	経口	2 週間 (1 回/日)	10、30、 100	≥30 : 嘔吐、流涎、泥状便、水様便、体重減少、尿素窒素、クレアチニン、AST、総ビリルビン、総コレステロール、遊離コレステロール、トリグセリド及びカリウム高値、尿中円柱 100 : うずくまり、間代性痙攣、傾眠、振戦、散瞳、体のふらつき、摂餌量減少、血中中性脂肪高値、カルシウム低値、尿中上皮細胞、腎重量高値、尿細管の拡張及び円柱、尿細管上皮の空胞化	—	参考 4.2.3.2-13
雌雄カニクイザル	経口	4 週間 (1 回/日 + 回復 4 週間)	0、7.5、 15、30	≥7.5 : 血中クレアチニン高値 (雌) ≥15 : 血中クレアチニン高値 (雄) 30 : QTc 間隔延長 回復性あり	15	4.2.3.2-9
雌雄ラット (SD)	静脈内	2 週間 (1 回/日 + 回復 2 週間)	0、10、 30、100	≥10 : 着色尿 (淡赤色) (雄)、盲腸重量高値 (雌のみ測定) ≥30 : 不規則呼吸 ^{c)} 、着色尿 (淡赤色) (雌) 運動性低下 ^{d)} (雌) 100 : 半眼 (雌雄)、流涎 (雌)、運動性低下、体重低値、摂餌量減少、脾臓白脾髄胚中心形成 (雄) 回復性あり	30	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	静脈内	4 週間 (1 回/日 + 回復 4 週間)	0、10、 30、100	≥10 : 着色尿 (淡赤色)、盲腸重量増加 (雌雄) 100 : 不規則呼吸、運動性低下、半眼 (雌雄)、体重低値、摂餌量減少 (雄)、尾部の変色・硬化・先端部欠落、血管壁傷害、血塊、血管周囲炎症、皮膚炎 (雌) 回復性あり	30	4.2.3.2-4

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	2週間 (1回/日+回復2週間)	0、12.5、30、75	≥30: 嘔吐及び嘔吐物、血小板数低値(雄)、75: 吐き気、流涎、運動性低下、半眼、振戦、間代性痙攣、体重及び摂餌量減少、心拍数増加、QT及びQTc間隔延長、白血球数、網状赤血球数・比率及びA/G比低値、総コレステロール及び遊離コレステロール高値、胆嚢出血又は出血・線維化、胃変性壁細胞増加、上腕骨又は尺骨の関節軟骨陥凹・肥厚・隆起、関節腔滑液増加、上腕骨及び大腿骨関節軟骨プリスター、脾臓・下顎リンパ節・腸間膜リンパ節の濾胞萎縮(雌雄)、胸腺重量低値(雄)、血中アルブミン高値(雌) 骨異常所見以外は回復性あり	12.5	4.2.3.2-7
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	4週間 (1回/日+回復4週間)	0、12.5、30、75	≥30: 嘔吐及び嘔吐物、投与部位前肢静脈血栓形成(雌雄)、流涎(雌) 75: 半眼、運動性低下、よろめき歩行、摂餌量減少、心拍数増加、QTc間隔延長、白血球数、好中球数・比率及び網状赤血球数・比率低値、総コレステロール及び遊離コレステロール高値、大腿骨頭、膝関節又は上腕骨滑車陥凹、大腿骨、上腕骨及び膝蓋骨プリスター(雌雄)、流涎、間代性痙攣、横臥位、単球数・比率低値(雄)、PR間隔短縮、好酸球数・比低値(雌) 骨異常所見以外は回復性あり	12.5	4.2.3.2-8

- a) Na、K、Na/K比、
b) 空ゼラチンカプセル
c) 盲腸重量増加による腹部膨満に付随した変化。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験 (染色体異常試験)、L5178YTk^{+/+}-マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTk^{+/+}細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (MLA)、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験) 及び *gpt delta* トランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験 (*gpt delta* ラット遺伝子突然変異試験) が実施された (表 21)。染色体異常試験で構造異常誘発能が陽性、MLA で遺伝子突然変異能が陽性、その他の試験は陰性であった。骨髓小核試験 (経口) 及び UDS 試験の陰性結果が得られた投与量における C_{max} (11.7 µg/mL) 及び遺伝子突然変異試験での陰性結果が得られた投与量における C_{max} (14.5 µg/mL) は、日本人健康被験者に本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の C_{max} (0.998 µg/mL、6.2.1.2 参照) の約 12 倍及び約 15 倍であった。

表 21 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA1537	S9-/+	0 ^{a)} 、0.000977、0.00195、0.00391、0.00781、 0.0156、0.0313、0.0625、0.125 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		ネズミチフス菌： TA100、TA1535	S9-	0 ^{a)} 、0.000244、0.000488、0.000977、0.00195、 0.00391、0.00781、0.0156、0.0313 µg/plate		
			S9+	0 ^{a)} 、0.000977、0.00195、0.00391、0.00781、 0.0156、0.0313、0.0625、0.125 µg/plate		
		大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、0.00391、0.00781、0.0156、0.0313、 0.0625、0.125、0.25、0.5 µg/plate		
	ほ乳類細胞染色 体異常試験	CHL/IU 細胞	S9-/+ (6 時間)	0 ^{a)} 、15.6 ^{b)} 、31.3、62.5、125、250 µg/mL	構造異常 誘発能： 陽性	4.2.3.3.1-2
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、10、20、40、80、160 µg/mL		
			S9- (48 時間)	0 ^{a)} 、5、10、20、40、80 µg/mL		

試験の種類		試験系	代謝 活性化	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
	MLA	L5178YTk ⁺ 細胞	S9+/+ (3 時間)	0 ^{a)} 、4、6、8、10、15、20、30、40、50、 60 µg/mL	遺伝子突 然変異： 陽性	4.2.3.3.1-3
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、2、4、6、8、10、15、20、25、30、40 µg/mL		
in vivo	げっ歯類小核試 験	雄ラット (SD) 骨髓		0、250、500、1,000 mg/kg (単回/経口)	陰性	4.2.3.3.2-1
				0、10、30、100 mg/kg (単回/静脈内)	陰性	4.2.3.3.2-2
	UDS 試験	雄ラット (SD) 肝臓		0、500、1,000 mg/kg (単回/経口)	陰性	4.2.3.3.2-3
	げっ歯類遺伝子 突然変異試験	雄 <i>gpt delta</i> ラット 肝臓及び骨髓		0、75、150、300 mg/kg (4 週間/経口)	陰性	4.2.3.3.2-4

a) 溶媒：DMSO

b) S9-のみ実施

5.4 がん原性試験

rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験は現在実施中であり、その結果は審査報告 (2) に記載する。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された (表 22)。本薬を経口投与した場合、ラットの胚・胎児に対する影響として、胎児における外表、内臓及び骨格異常等が認められた。また、ラットの出生児に対する影響として、出生児の生存率及び体重低値並びに発育分化遅延が認められた。ラットを用いた胚・胎児試験 (CTD 4.2.3.5.2-2) の 30 mg/kg 群における骨化遅延は、試験施設の背景値範囲内であることから毒性学的意義は低いと判断された。ウサギを用いた胚・胎児試験 (CTD 4.2.3.5.2-4) において、仙尾椎骨化数の低値傾向が認められたが、母動物の栄養状態不良に関連した変化と判断された。

経口経路における胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット 30 mg/kg、ウサギ 5 mg/kg) 投与時の AUC (22.9 及び 4.95 µg・h/mL)³⁴⁾ は、日本人健康被験者における本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の AUC³³⁾ と比較し、それぞれ 1.8 倍及び 0.4 倍であった。なお、ラットにおける胎児に対する外表及び内臓異常は、日本人健康被験者の AUC³³⁾ の約 47 倍、骨格変異及び骨化遅延異常所見及びラット出生児の発育遅延は、日本人健康被験者の AUC³³⁾ の約 12 倍の曝露量で認められた。ラットにおいて、本薬の胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている (4.2.3 及び 4.4.2 参照)。

表 22 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の 種類	試験系	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及 び着床ま での初期 胚発生試 験	雌雄 ラット (SD)	経口	雄：交配 14 日前 ～交配期間～雌 の剖検後 (1 回/日) 雌：交配 14 日前 ～妊娠 7 日目 (1 回/日)	0、20、80、 300	親動物 ≥20：盲腸腫大 (雌雄)、体重増加抑制、 摂餌量減少 (雌) 300：死亡 (1/20 例、雌)、運動性低下、 摂餌量減少、低体温、下腹部の汚れ、排 便減少 (死亡例)、体重増加抑制 (雌雄)、 摂餌量減少、排便減少又は無便 (雄)	親動物 (一般毒性)：20 未滿 (生殖能)：300 初期胚発生：300	4.2.3.5.1-1

³⁴⁾ ラット：妊娠 17 日目 (投与 11 日目)、ウサギ：妊娠 18 日目 (投与 13 日目)

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7～17 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、20、80、300、600	母動物 ≥20：盲腸腫大 ≥80：胎盤重量低値 ≥300：体重増加抑制、摂餌量減少 600：死亡 (1/8 例)、排便減少、低体温、運動性低下、腹臥位、胸腺及び脾臓の小型化、副腎の大型化、腺胃粘膜部暗赤色巣、膀胱暗赤色尿貯留 (死亡例)、排便減少又は無便、運動性低下、着色尿、胸腺及び脾臓の小型化、副腎の大型化、腺胃部粘膜暗赤色巣 胚・胎児 ≥20：生存胎児体重低値 ≥300：肋骨短小、骨格変異 ^{a)} 、骨化遅延 ^{b)} 600：平均生存胎児数低値、舌癒着、膜性心室中隔欠損、脳室拡張、胸腺索、腎臓欠損・位置異常、肋骨欠損	母動物 (一般毒性)：80 (生殖能)：300 胚・胎児発生：20 未満	4.2.3.5.2-1
	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7～17 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、3、30、300	母動物 ≥30：盲腸腫大、体重増加抑制、摂餌量減少 胚・胎児 ≥30：骨化遅延 (仙尾椎数) 300：胎盤重量低値、生存胎児体重低値、胸腺索、肋骨短小、骨格変異 (頸部短小過剰肋骨・腰椎減少)、骨化遅延 (胸骨分節数)	母動物 (一般毒性)：3 (生殖能)：300 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2-2
	雌ラット (SD)	静脈内	妊娠 7～17 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、2、5、20、80	母動物 ≥20：摂餌量減少、盲腸腫大 80：運動性低下、不規則呼吸 胚・胎児 影響なし	母動物 (一般毒性)：5 (生殖能)：80 胚・胎児発生：80	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (JW)	経口	妊娠 6～18 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、5、15、30、50	母動物 ≥5：排便量減少又は無便、排尿減少又は無尿、摂餌量減少、流産 30：体重増加抑制 50：死亡 (3/8 例) 胚・胎児 50：着床後死亡率高値、生存胎児体重及び骨化数低値 (仙尾椎数)	母動物 (一般毒性)：5 未満 (生殖能)：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.5.2-4
	雌ウサギ (JW)	経口	妊娠 6～18 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、1、5、30	母動物 5：流産 ≥5：排尿減少、摂餌量減少 30：死亡 (5/21 例)、間代性痙攣、横臥位、呼吸深大 (死亡例)、体重増加抑制 胚・胎児 30：着床前死亡率高値、生存胎児数低値	母動物 (一般毒性)：1 (生殖能)：5 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2-5
	雌ウサギ (JW)	静脈内	妊娠 6～18 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、1、5、15、25	母動物 ≥15：体重増加抑制、摂餌量減少 胚・胎児 25：生存胎児体重低値、骨化遅延 (仙尾椎数)	母動物 (一般毒性)：5 (生殖能)：25 胚・胎児発生：15	4.2.3.5.2-6
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0、3、30、300	母動物 ≥30：体重増加抑制、摂餌量減少、盲腸腫大 出生児 300：4 日生存率低値、出生児及び離乳後体重低値、発育分化遅延 (耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂)	母動物 (一般毒性)：3 (生殖能)：300 出生児の発生：30	4.2.3.5.3-1

a) 胸椎体二分骨化、胸椎体ダンベル状骨化、腰椎減少及び頸部短小過剰肋骨

b) 仙尾骨、胸骨分節、中指骨、末節骨 (前肢)、中足骨及び末節骨 (後肢) 数等の減少

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬は太陽光の波長内 (290~700 nm) の 293 nm 付近に光吸収帯が存在し、当該吸収帯におけるモル吸光係数は $4.69 \times 10^4 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ であること、有色ラットの眼球ブドウ膜において、本薬の分布が認められている (4.2.1 参照) ことから、有色ラットを用いた光毒性試験が実施され、光毒性は認められなかった (表 23)。

表 23 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vivo</i>	雄有色ラット (Long-Evans)	0、100、1,000 mg/kg を単回経口投与後、投与 3 時間後より長波長紫外線 (UVA) 約 10 J/cm^2 を 120 分間照射。照射 0.5、24、48 及び 72 時間後に耳介及び背部皮膚の観察、並びに耳介厚の測定。照射 72 時間後に眼科的検査及び眼球の病理組織学的検査	光毒性：陰性	4.2.3.7.1-1

5.6.2 関節への影響評価

未成熟 (投与開始時 6 カ月齢) イヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8、5.2 参照) で、関節に毒性所見が認められたことから、成熟イヌを用いて関節に対する影響が検討された (表 24)。本薬群に異常所見は認められず、成熟イヌにおける関節に対する無毒性量は 75 mg/kg と判断された。

表 24 関節毒性試験成績の概略

試験系	試験方法	試験成績	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄イヌ 16 カ月齢 (ビーグル)	0、30、75 mg/kg を 2 週間反復静脈内投与後、肩、肘、手根、股、膝及び足根関節 (関節軟骨含む) を肉眼及び病理組織学的検査	関節に異常所見無	成熟イヌ関節：75	4.2.3.7.2-1

5.6.3 代謝物の毒性試験

日本人健康被験者に本薬を単回経口投与した際の、代謝物 (AM2012-008) の曝露量が総曝露量の 10% 以上であったことから (6.2.1.2 参照)、AM2012-008 の一般毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性評価が実施された (表 25)。

一般毒性評価について、本薬を用いたカニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9、5.2 参照) で評価され、AM2012-008 の AUC_{0-24} (雄 7.06 及び雌 6.51 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、4.1.2 参照) は、日本人健康被験者に本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の AM2012-008 の AUC_{tau} (1.22 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、6.2.1.2 参照) の 5.8 及び 5.3 倍であった。

遺伝毒性評価について、AM2012-008 を用いた Ames 試験、MLA 及び *gpt delta* ラット遺伝子突然変異試験が実施され、MLA で遺伝子突然変異能が陽性、その他試験では陰性であった。

表 25 AM2012-008 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98	S9－	0 ^{a)} 、0.000977、0.00195、0.00391、0.00781、 0.0156、0.0313、0.0625、0.125 µg/plate	陰性	4.2.3.7.3-1
		ネズミチフス菌： TA100、TA1535	S9－	0 ^{a)} 、0.000244、0.000488、0.000977、0.00195、 0.00391、0.00781、0.0156、0.0313 µg/plate		
		ネズミチフス菌： TA1537	S9－	0 ^{a)} 、0.000488、0.000977、0.00195、0.00391、 0.00781、0.0156、0.0313、0.0625 µg/plate		
		ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9+	0 ^{a)} 、0.000977、0.00195、0.00391、0.00781、 0.0156、0.0313、0.0625、0.125 µg/plate		
		大腸菌：WP2 _{uvrA}	S9－/＋	0 ^{a)} 、0.00781、0.0156、0.0313、0.0625、0.125、 0.25、0.5、1 µg/plate		

	MLA	L5178YTk ^{+/+} 細胞	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、5、7.5、10、20、30、40、50、60、80、 100 µg/mL	遺伝子突然変異： 陽性	4.2.3.7.3-2
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、5、7.5、10、20、30、40、50、60、80 µg/mL		
			S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、2、3、4、5、7.5、10、15、20、30 µg/mL		
<i>in vivo</i>	げっ歯類遺伝子突然変異試験	雄 <i>gpt delta</i> ラット 肝臓及び骨髄	0、5、10、20 mg/kg (4 週間/皮下)		陰性	4.2.3.7.3-6

a) DMSO

生殖発生毒性評価について、AM2012-008 を皮下投与したラット胚・胎児試験が実施され、生殖機能及び胚・胎児に影響は認められなかった（表 26）。

表 26 AM2012-008 の生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 7～17 日目 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、10、20、 30	母動物 ≥ 10：投与部位痂皮形成及び暗赤色巣 ≥ 20：投与部位皮膚と筋肉癒着	母動物 (一般毒性)：30 (生殖能)：30 胚・胎児発生：30	4.2.3.7.3-3

5.6.4 不純物の毒性評価

本薬の原薬又は原薬に関連する化合物と異なる不純物について、文献調査及び(Q)SAR 法 (Derek Nexus) を用いて警告構造を有する不純物を検討した。警告構造を有する出発物質、出発物質前駆体及び中間体について Ames 試験が実施され、物質 A* で陽性が認められたことから、MutaTM マウスを用いた遺伝子突然変異試験が実施され、陰性であった（表 27）。

表 27 物質 A* の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化	濃度	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0 ^{a)} 、313、625、1,250、2,500、5,000 μg/plate	TA1535 ： 陽性	4.2.3.7.4-1
		大腸菌：WP2 _{uvrA}				
		ネズミチフス菌： TA1535	S9-	0 ^{a)} 、2,500、3,000、3,500、4,000、 4,500、5,000 μg/plate	TA1535 ： 陽性	
in vivo	げっ歯類遺伝子 突然変異試験	雄 Muta™マウス 肝臓及び骨髄		0、16.7、50、150 mg/kg (4 週間／静脈内)	陰性	4.2.3.7.4-2

a) 注射用水

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性について

キノロン系抗菌薬であるガチフロキサシンのラット及びイヌの反復投与毒性試験及びロメフロキサシンのラット反復投与毒性試験において、膵臓 β 細胞の空胞変性が報告されている（製造承認申請資料概要 ガチフロキサシン及びガチフロ錠 100 mg に関する資料 杏林製薬株式会社³⁵⁾、Chemotherapy 1988; 36 (Suppl 2): 343-70）。

機構は、膵臓への影響について、本薬のラット、イヌ及びサルにおける反復投与毒性試験では、膵臓 β 細胞の空胞変性は認められていないことを確認した（5.2 参照）。ただし、本薬のヒトにおける低血糖発現リスクについては、臨床試験における関連する有害事象の発生状況も踏まえて、7.R.2.3 で議論する。

機構は、本薬をイヌへ経口投与した場合に関節軟骨にブリストアが認められたこと（5.2 参照）について、ヒトにおける骨成長への影響について説明を求めた。

³⁵⁾ <http://www.pmda.go.jp/drugs/2002/P200200012/index.html>（最終確認：2018 年 10 月 2 日）

申請者は以下のように説明した。

関節軟骨のプリスターは、キノロン系抗菌薬に共通して認められ、成長期の動物の関節への負荷により生じると考えられている（Vet Pathol 1990; 27: 162-70）。この異常所見は、主に 2.5～6 カ月齢のイヌに投与した場合に認められ、12 カ月齢以上の成熟動物では認められないとされている（J Toxicol Sci 1978; 3: 357-67）。本薬の毒性試験でも、6 カ月齢イヌを用いた試験では関節軟骨のプリスターが認められたが、16 カ月齢イヌを用いた試験では関節への影響は認められていない（5.6.2 参照）。また、本薬のラット、成熟イヌ及びカニクイザルの反復経口投与毒性試験で（5.2 参照）、骨端成長板の成長阻害を示唆する所見は認められていないため、本薬のヒト成人における骨への影響は低いと考える。ただし、本薬の幼若動物の関節軟骨に対して毒性所見が認められ、当該所見は他のキノロン系抗菌薬と類似していることから、他のキノロン系抗菌薬と同様、小児に対する本剤の投与を禁忌に設定する。

機構は、本薬を幼若動物に投与した場合に関節軟骨に毒性が認められ、小児に本剤を投与した際の臨床試験成績が得られていないことから、他のキノロン系抗菌薬と同様に、骨成長の著しい小児に対する本剤の投与を禁忌に設定することは妥当と考える。

機構は、既承認のキノロン系抗菌薬では認められない脾臓白脾髄の胚中心形成について、発生機序及び本薬の直接作用、並びに当該所見がヒトでの安全性の懸念となる可能性について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ラットで認められた脾臓白脾髄の胚中心形成については、要因は明らかとはなっていないが、本薬投与により脾臓において何らかの抗原反応による可能性が考えられる。イヌ及びカニクイザルに対する反復経口投与毒性試験（5.2 参照）では、脾臓に同様の変化が認められていないことから、ラット特有の変化の可能性が高く、その他免疫系の器官・組織へ影響が認められていないことから、毒性学的意義は低いと考える。

機構は、本薬の脾臓白脾髄の胚中心形成はラットのみで認められており、種差が認められていることを確認した。なお、臨床試験で本薬を反復投与した被験者において血球減少系の有害事象が認められているため、ヒトでの安全性は 7.R.2.2 項で検討する。

5.R.2 遺伝毒性について

機構は、本薬の遺伝子突然変異能に対する評価（5.3 参照）について、Ames 試験で用いる菌株に対して強い増殖阻害作用を示したことから、当該試験で遺伝子突然変異能を適切に評価することは困難と考える。哺乳類細胞を用いる MLA では遺伝子突然変異能を示したことから、*in vitro* では遺伝子突然変異能を有すると考える。一方、本薬を経口投与した *gpt delta* ラット遺伝子突然変異試験において、遺伝子突然変異への影響は認められなかった。本薬をヒトへ経口投与した場合の遺伝子突然変異能については、*rasH2* Tg マウスを用いたがん原性試験成績を踏まえて審査報告（2）で考察する。

5.R.3 生殖発生毒性について

機構は、本薬をラットの器官形成期に投与した場合に、胎児の外表、内臓及び骨格に異常所見が認められていることから、他のキノロン系抗菌薬での胚・胎児毒性の発現状況も踏まえて、本薬が催奇形性を有する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の妊娠ラットに投与した場合、本薬は胎盤を通過して胎児へ曝露され、母体と胎児の血液中濃度は同程度であった（4.2.3 参照）。また、母動物に毒性が強く認められる高曝露の条件下において、本薬の直接作用かは不明であるが、他のキノロン系抗菌薬では認められていない胎児の内臓及び骨格異常が観察され（5.5 参照）、本薬が催奇性を有する可能性は否定できない。しかしながら、当該所見が認められる母動物の血中曝露量は、臨床使用時の曝露量よりも十分高いことから、臨床用量では胎児の内臓及び骨格異常が認められる可能性は低いと考える。

ただし、本薬は胎盤を通過し母動物と同程度の曝露が胎児で認められること（4.2.3 参照）、及び胚・胎児への影響に対する安全域が狭いこと、妊婦へ投与した場合の安全性情報は得られていないことから、添付文書において、胚・胎児への影響について情報提供するとともに、妊婦及び妊娠の可能性のある患者に対する本剤の投与を禁忌に設定する。

機構は、本薬を母動物へ投与した出生児で発育分化遅延が認められることについて（5.5 参照）、本薬が乳汁を介する曝露の影響によるものか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

出生児の発育分化は体重変化が最も確な指標とされている〔医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について（平成9年4月14日付け薬審第316号）〕。本薬 300 mg/kg を投与した母動物の出生児は、出生直後から体重低値が認められたが、その後の体重増加率は溶媒群と同程度であり、本薬の乳汁移行による直接的な影響の可能性は低いと考えられる。以上のことから、本薬投与で認められた発育分化遅延は出生時の体重低値に伴う二次的影響と考える。

機構は申請者の説明を了承した。妊婦及び妊娠の可能性のある患者に対する本剤の投与を禁忌に設定することは適切と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の臨床開発においては、本薬 10 又は 100 mg 含有するカプセル剤（製剤 1 及び製剤 2）及び本薬 25、75 又は 100 mg を含有する錠剤（製剤 3、製剤 4 及び製剤 5）が使用され、製剤 4 と同一処方で製造スケールのみ変更された 75 mg 錠（製剤 6）が製造販売用製剤とされた³⁶⁾。

³⁶⁾ 各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおり。

製剤 1：第 I 相試験（AMX-C101 試験）、製剤 2：第 I 相試験（AMX-C101 試験、AMX-C102 試験及び AMX-C103 試験）、製剤 3：第 I 相試験（AMX-T101 試験、AMX-T102 試験、AMX-T103 試験、AMX-T104 試験、AMX-T105 試験、AMX-T106 試験、AMX-T107 試験及び AMX-T108 試験）及び第 II 相試験（AMX-T201 試験）、製剤 4：第 III 相試験（AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験）、製剤 5：第 II 相試験（AMX-T201 試験）、製剤 6：第 I 相試験（AMX-T109 試験、AMX-T110 試験、AMX-T111 試験及び AMX-T112 試験）

本項では、製造販売用製剤とされた製剤 6 を用いた食事の影響に関する試験の成績について記載する。

血漿中及び尿中の本薬及び AM2012-008（主要代謝物）の濃度測定には、液体クロマトグラフィー蛍光検出法（定量下限 血漿及び喀痰中：5.00 ng/mL、尿中：0.500 µg/mL）が用いられ、糞中、肺胞洗浄液中及び耳鼻科組織中の本薬及び AM2012-008 の濃度測定には、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限 糞中：3.00 µg/g、肺胞洗浄液中：0.1 ng/mL、耳鼻科組織中：1.00 ng/g）が用いられた。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、本薬の投与量及び濃度はラスクフロキシシンとして示す。

6.1.1 食事の影響の検討（CTD 5.3.1.1-1：AMX-T112 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康被験者（PK 評価例数：24 例）を対象に、製剤 6（75 mg 錠）1 錠を空腹時又は食後〔普通食（脂質 15.5 g、555 kcal）摂取 30 分後〕に、単回経口投与したときの本薬の血漿中 PK に対する影響が 2 群 2 期クロスオーバー試験³⁷⁾にて検討された。結果は表 28 のとおりであった。空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ、1.28 [1.12, 1.47] 及び 1.00 [0.95, 1.05] であった。

表 28 空腹時又は食後投与時の本薬の PK パラメータ

	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}$ (h)
空腹時	24	0.592 ± 0.162	9.19 ± 1.69	3.0 [0.5, 4.0]	13.9 ± 1.4
食後	24	0.765 ± 0.247	9.14 ± 1.44	2.0 [1.0, 4.0]	14.2 ± 1.9

平均値±標準偏差

a) 中央値〔範囲〕

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、臨床薬理試験として、第 I 相試験（健康被験者を対象とした試験、腎機能障害被験者を対象とした試験、肝機能障害被験者を対象とした試験、薬物相互作用試験等）、標的部位への移行性の検討、PPK 解析の結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した（4.2.2、4.3.2、4.5 参照）。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：AMX-C101 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康被験者（PK 評価例数：42 例）を対象に、本薬を空腹時に単回又は QD 7 日間反復経口投与したときの本薬の血漿中 PK が検討された。結果は表 29 及び表 30 のとおりであり、検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は用量比例性を示した。また、反復投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は増加することが示された。

表 29 本薬を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (µg/mL)	AUC_{last} (µg·h/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
100	6	0.73 ± 0.11	12.1 ± 2.1	1.5 [1.0, 2.0]	16.1 ± 1.0	8.07 ± 1.22
200	6	1.50 ± 0.25	29.0 ± 3.7	2.5 [1.0, 4.0]	15.6 ± 2.4	6.73 ± 0.89
400	6	2.88 ± 0.36	62.3 ± 9.9	1.8 [1.5, 2.0]	15.8 ± 2.3	6.27 ± 1.11
800	6	6.00 ± 0.84	135 ± 16	2.0 [1.5, 4.0]	18.2 ± 2.1	5.62 ± 0.70

平均値±標準偏差

a) 中央値〔範囲〕

³⁷⁾ 各投与期の間には少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

表 30 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (μg/mL)	AUC _{tau} (μg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
200	6	1	1.54 ± 0.36	20.8 ± 3.1	2.0 [1.0, 6.0]	14.5 ± 1.9
		7	2.61 ± 0.43	46.3 ± 7.1	2.5 [1.0, 4.0]	22.8 ± 3.5
400	6	1	3.22 ± 0.38	45.6 ± 5.2	2.0 [2.0, 3.0]	16.4 ± 2.3
		7	6.55 ± 0.42	113 ± 13	2.5 [1.0, 4.0]	24.2 ± 4.6

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : AMX-T103 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 15 例) を対象に、本薬 75 mg 又は 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中本薬及び AM2012-008 の AUC_{last} は 75 mg 投与時で 7.96 ± 0.73 及び 1.39 ± 0.15 μg·h/mL、150 mg 投与時で 21.2 ± 4.11 及び 3.16 ± 0.35 μg·h/mL、投与 144 時間後までの本薬及び AM2012-008 の尿中排泄率は、75 mg 投与時でそれぞれ 8.4% 及び 31.6%、150 mg 投与時でそれぞれ 11.8% 及び 33.2%、糞中排泄率は 75 mg 投与時でそれぞれ 16.0% 及び 8.9%、150 mg 投与時でそれぞれ 15.4% 及び 8.1% であった。

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 15 例) を対象に、本薬 75 mg 又は 150 mg を空腹時に QD 7 日間反復経口投与したときの本薬及び AM2012-008 の血漿中 PK が検討され、結果は表 31 のとおりであった。また、投与 7 日間の総投与量に対する投与 9 日後までの本薬及び AM2012-008 の累積尿中排泄率は、75 mg 投与時でそれぞれ 12.3% 及び 29.1%、150 mg 投与時でそれぞれ 14.4% 及び 24.2% であった。

表 31 本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定対象	測定日	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{tau} (μg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	C _{24h} (μg/mL)
75	本薬	1	6	0.61 ± 0.13	6.63 ± 0.56	1.0 [1.0, 4.0]	11.3 ± 1.0	0.13 ± 0.01
		7	6	1.00 ± 0.17	13.0 ± 1.7	1.5 [1.0, 2.0]	16.2 ± 1.0	0.31 ± 0.04
	AM2012-008	1	6	0.09 ± 0.01	1.00 ± 0.05	1.0 [1.0, 3.0]	14.6 ± 0.8	0.02 ± 0.002
		7	6	0.08 ± 0.01	1.22 ± 0.12	1.5 [1.0, 3.0]	21.2 ± 1.3	0.04 ± 0.004
150	本薬	1	6	1.28 ± 0.19	14.7 ± 2.3	1.5 [1.0, 2.0]	14.8 ± 1.5	0.35 ± 0.08
		7	6	2.15 ± 0.41	30.9 ± 6.5	1.0 [1.0, 4.0]	17.7 ± 2.3	0.85 ± 0.21
	AM2012-008	1	6	0.18 ± 0.04	2.03 ± 0.36	1.5 [1.0, 2.0]	15.4 ± 1.9	0.05 ± 0.009
		7	6	0.16 ± 0.02	2.44 ± 0.41	1.0 [1.0, 2.0]	26.6 ± 4.0	0.08 ± 0.02

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]

6.2.2 標的部位への移行性の検討

6.2.2.1 耳鼻咽喉科組織への移行性 (CTD 5.3.3.2-1 : AMX-T107 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行患者 (PK 解析対象 : 15 例) を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与したときの副鼻腔粘膜、中耳粘膜及び口蓋扁桃組織への移行性が検討された。本薬の組織/血漿中濃度比は、副鼻腔粘膜、中耳粘膜及び口蓋扁桃組織それぞれで 2.12 ± 1.11 (投与 1.1~1.8 時間後)、2.04 ± 1.83 (投与約 1.5 時間後) 及び 2.76 ± 0.78 (投与 1.0~1.5 時間後) であった。

6.2.2.2 肺への移行性 (CTD 5.3.3.1-3 : AMX-T102 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 6 例/時点) を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与したときの肺内移行性が検討され、血漿中、肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中の PK パラメータは表 32 のとおりであった。

表 32 本薬を単回経口投与したときの血漿中、肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中の PK パラメータ

採取サンプル	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)
血漿	6 例/時点	0.576	7.67	1
肺胞上皮被覆液	6 例/時点	12.3	123	1
肺胞マクロファージ	6 例/時点	21.8	325	6
平均値				

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-2 : AMX-T105 試験<20 年 月~20 年 月>)

腎機能障害を有する日本人被験者³⁸⁾ (軽度 6 例、中等度 4 例、重度 6 例) 及び腎機能正常の被験者 (6 例) を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与したときの本薬及び AM2012-008 の血漿中 PK が検討された。結果は表 33 のとおりであり、AM2012-008 の AUC は腎機能の低下により増加することが示された。しかしながら、AM2012-008 は本薬と同様に広域な抗菌スペクトルを有しているものの、その活性は本薬と同程度又は 2~8 倍低いこと、また重度の腎機能障害被験者に本薬 75 mg を単回経口投与したときの血漿中における AM2012-008 の存在割合は本薬と比較して小さいこと等から、腎機能障害被験者における AM2012-008 の曝露量の変動の臨床的な意義は低いと考える、と申請者は説明している。

表 33 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者に本薬を経口投与したときの本薬及び AM2012-008 の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	V _d /F (L)	CL/F (L/h)
本薬							
正常	6	0.87 ± 0.21	13.9 ± 2.5	1.0 [1.0, 2.0]	16.8 ± 2.5	127 ± 28.3	5.23 ± 0.88
軽度	6	0.92 ± 0.18	16.0 ± 2.1	1.0 [1.0, 2.0]	16.0 ± 2.3	104 ± 19.8	4.54 ± 0.64
中等度	4	0.62 ± 0.12	11.7 ± 1.9	2.0 [1.0, 4.0]	17.2 ± 1.8	153 ± 23.4	6.22 ± 0.96
重度	6	0.62 ± 0.07	11.0 ± 1.4	1.0 [1.0, 1.0]	17.9 ± 2.6	165 ± 20.2	6.48 ± 0.95
AM2012-008							
正常	6	0.087 ± 0.020	1.86 ± 0.26	1.0 [1.0, 2.0]	19.1 ± 2.6	—	—
軽度	6	0.11 ± 0.02	3.67 ± 0.74	1.0 [1.0, 8.0]	20.5 ± 2.9	—	—
中等度	4	0.12 ± 0.01	4.04 ± 1.11	2.0 [1.0, 4.0]	22.7 ± 4.7	—	—
重度	5	0.11 ± 0.03	4.95 ± 1.21	8.0 [2.0, 10.0]	30.3 ± 4.7	—	—

平均値 ± 標準偏差、— : 未算出

a) 中央値 [範囲]

6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-3 : AMX-T106 試験<20 年 月~20 年 月>)

肝機能障害を有する日本人被験者 [軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) 11 例、中等度 (同クラス B) 2 例³⁹⁾] を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与したときの PK が検討され、結果は表 34 のとおりであった。

表 34 肝機能障害被験者での本薬及び AM2012-008 の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	V _d /F (L)	CL/F (L/h)
本薬							
軽度	11	0.86 ± 0.19	13.7 ± 4.6	1.0 [0.9, 2.0]	15.5 ± 3.4	123 ± 25.2	5.77 ± 1.87
中等度	2	0.73, 1.32	11.5, 22.5	1.0, 1.0	19.6, 23.4	99.9, 171	2.96, 6.06
AM2012-008							
軽度	11	0.097 ± 0.023	2.41 ± 0.36	1.9 [0.9, 7.9]	19.1 ± 3.4	—	—
中等度	2	0.041, 0.063	1.49, 1.69	1.0, 2.0	22.8, 28.3	—	—

平均値 ± 標準偏差又は個別値、— : 未算出

a) 中央値 [範囲] (2 例は個別値)

³⁸⁾ Cockcroft-Gault 式により推定した CL_{cr} により、腎機能障害の程度が分類された (腎機能正常 : CL_{cr} 90 mL/min 以上、軽度 : CL_{cr} 60~89 mL/min、中等度 : CL_{cr} 30~59 mL/min、重度 : CL_{cr} 15~29 mL/min)。

³⁹⁾ 試験計画時に、中等度の肝機能障害を有する被験者の組入れが困難であると想定されたため、中等度の肝機能障害を有する被験者の目標例数は 2 例を目安とし、可能な限り登録を行うこととした、と申請者は説明している。

6.2.3.3 65歳以上の健康被験者を対象とした試験（CTD 5.3.3.3-1：AMX-C102 試験<20 年 月～20 年 月>）

65歳以上の日本人健康被験者（PK 評価例数：6 例、年齢：72.5±6.2 歳）を対象に、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの血漿中 PK 及び尿中排泄率が検討された。本薬の C_{max} 、 AUC_{last} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ、 $2.16 \pm 0.44 \mu\text{g/mL}$ 、 $32.2 \pm 4.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $16.6 \pm 2.7 \text{ h}$ であり、投与量に対する投与 72 時間後までの本薬及び AM2012-008 の尿中排泄率はそれぞれ 10.1% 及び 30.1% であった。なお、日本人非高齢健康被験者（PK 評価例数：6 例、年齢：34.0±1.5 歳）に本薬 200 mg を空腹時に単回投与したときの C_{max} 、 AUC_{last} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ $1.50 \pm 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、 $29.0 \pm 3.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び $15.6 \pm 2.4 \text{ h}$ （6.2.1.1 参照）であり、非高齢健康被験者と比較して健康高齢被験者において C_{max} がやや高値を示したものの、その他の PK パラメータは同程度であり、加齢による本薬の PK への影響は小さいと考える、と申請者は説明している。

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討⁴⁰⁾

本薬と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施された。本薬又は併用薬の血漿中 PK パラメータについて、非併用時に対する併用時の幾何平均の比 [90%信頼区間] は表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 35 本薬の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		C_{max}	AUC_{last}
Al-Mg 制酸剤	2.4 g 単回	75 mg 単回	9	0.51 [0.45, 0.59]	0.68 [0.63, 0.74]
ファモチジン	20 mg 単回	75 mg 単回	9	0.98 [0.85, 1.12]	0.98 [0.90, 1.06]
イトラコナゾール	200 mg QD	75 mg 単回	5	1.16 [0.71, 1.64]	1.46 [1.08, 1.87] ^{a)}

Al-Mg 制酸剤：乾燥水酸化アルミニウムゲル/水酸化マグネシウム配合剤

a) AUC_{0-96}

表 36 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		C_{max}	AUC_{last}
フェロジピン	2.5 mg 単回	200 mg QD	12	1.15 [0.96, 1.37]	1.62 [1.35, 1.96]
テオフィリン	200 mg BID	150 mg QD	6	1.17 [1.01, 1.35]	1.18 [1.02, 1.37] ^{a)}
モンテルカスト	5 mg 単回	150 mg QD	10	1.41 [1.31, 1.51]	1.94 [1.83, 2.05]
メトホルミン	250 mg 単回	150 mg QD	8	1.11 [1.02, 1.22]	1.12 [1.03, 1.21]

a) AUC_{0-10}

以上の薬物動態学的相互作用の検討結果等を踏まえ、本剤と多価陽イオン含有製剤（Al-Mg 制酸剤等）、テオフィリンとの併用について注意喚起を行う、と申請者は説明している。

6.2.5 QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.4.1-1：AMX-T111 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康被験者（PK 評価例数：59 例）を対象に、本薬 225、450 又は 750 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした 5 群 5 期クロスオーバー試験⁴¹⁾ が実施された。本薬 225、450 又は 750 mg 投与時におけるベースラインからの QTcF 間隔の変化量は、投与 3 時間後に最大値を示し、プラセボ投与時との差の最小二乗平均（95%信頼区間の上限値）は、それぞれ、5.1（7.3）、8.2（10.4）、12.6（14.8）ms であり、95%信頼

⁴⁰⁾ 5.3.3.4-1：AMX-T101 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4-2：AMX-T108 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4-3：AMX-C103 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4-4：AMX-T104 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4-5：AMX-T109 試験<20 年 月～20 年 月>、5.3.3.4-6：AMX-T110 試験<20 年 月～20 年 月>

⁴¹⁾ 各投与期の間には 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

区間の上限値は、450 及び 750 mg 投与時で 10 ms を上回った。なお、本薬投与時の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ、225 mg 投与時で 1.91 $\mu\text{g/mL}$ 及び 23.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、450 mg 投与時で 3.44 $\mu\text{g/mL}$ 及び 51.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、750 mg 投与時で 5.45 $\mu\text{g/mL}$ 及び 84.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。本薬の臨床試験における QT/QTc 間隔への影響については、7.R.2.2 に記載する。

6.2.6 PPK 解析及び曝露－応答解析

6.2.6.1 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-2)

本薬の錠剤及び本薬の注射剤が用いられた臨床試験 12 試験⁴²⁾から得られた血漿中 PK データ (734 例、3,444 測定点) を用いて、PPK 解析 (使用ソフトウェア: Phoenix NLME 1.3) が実施された。最終モデルは、1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルで記述された。CL に対して体重、 CL_{cr} 及び肝機能障害の有無が、V に対して体重及び年齢が共変量として選択された⁴³⁾。呼吸器感染症患者及び耳鼻咽喉科領域感染症患者に本薬 75 mg を反復投与したときの、最終モデルを用いて推定された PK パラメータは、表 37 のとおりであった。

表 37 最終モデルを用いて推定された定常状態における本薬の PK パラメータ

	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
呼吸器感染症	0.303 ± 0.113	1.056 ± 0.303	15.12 ± 4.58
耳鼻咽喉科領域感染症	0.295 ± 0.108	0.859 ± 0.239	13.11 ± 3.87

平均値 ± 標準偏差

6.2.6.2 曝露－応答関係

キノロン系抗菌薬の有効性と関連する PK/PD パラメータとして、 AUC_{0-24}/MIC が報告されていること (Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-34、Clin Microbiol Infect. 2001; 7: 589-96 等)、本薬の非臨床試験においても有効性と $fAUC/MIC$ の高い相関性が確認されていること (3.1.5.6 参照) から、臨床試験における本薬の曝露量と有効性との関連について、 AUC_{0-24}/MIC と菌消失率を用いて検討した。

①AMX-T201 試験、AMX-T301 試験及び AMX-T302 試験において、本薬 75 又は 150 mg が投与され、原因菌の薬剤感受性が測定された呼吸器感染症被験者 (107 例) から得られたデータ並びに②AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験において、本薬 75 mg が投与され、原因菌の薬剤感受性が測定された耳鼻咽喉科領域感染症被験者 (116 例) から得られたデータを用いて、PPK モデル (6.2.6.1) に基づき推定された血漿中薬物濃度及び原因菌に対する本薬の MIC を用いて、 AUC_{0-24}/MIC が算出された。 AUC_{0-24}/MIC などの菌消失率は表 38 のとおりであった。 AUC_{0-24}/MIC が 15 を上回る場合に、90%以上の菌消失率が得られることが示唆されたことから、本薬の PK/PD ターゲット値は $AUC_{0-24}/MIC > 15$ と推定された、と申請者は説明している。

⁴²⁾ 健康被験者を対象とした AMX-T103 試験、AMX-T105 試験、AMX-T106 試験、AMX-T112 試験、AMY-I101 試験及び AMY-I102 試験、市中肺炎患者を対象とした AMX-T201 試験、AMX-T301 試験及び AMY-I201 試験、呼吸器感染症患者を対象とした AMX-T302 試験、副鼻腔炎患者を対象とした AMX-T303 試験、並びに耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした AMX-T304 試験

⁴³⁾ CL に対して、年齢、体重、投与前の CL_{cr} 、血清クレアチニン値から算出した eGFR、血清シスタチン C 濃度から算出した eGFR、投与前の AST 値、投与前の ALT 値、投与前の γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、投与前のアルカリホスファターゼ、投与前の乳酸脱水素酵素、投与前の総ビリルビン値、投与前のアルブミン値、投与前の血中尿素窒素、性別、CYP3A4 阻害剤 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、プラランカスト水和物) の併用の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、V に対して、体重、年齢、性別、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、F に対して、体重、年齢、性別、CYP3A4 阻害剤 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、プラランカスト水和物) の併用の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、食事の有無、 k_a 及び $T_{1/2}$ に対して、体重、年齢、性別、CYP3A4 阻害剤 (クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、プラランカスト水和物) の併用の有無、食事の有無

表 38 AUC₀₋₂₄/MIC ごとの菌消失率 (%)

AUC ₀₋₂₄ /MIC	15 以下	15 超 30 以下	30 超 100 以下	100 超 200 以下	200 超 300 以下	300 超
呼吸器感染症	50.0(2/4)	100(4/4)	93.3(14/15)	94.7(36/38)	100(13/13)	100(38/38)
耳鼻咽喉科領域感染症	71.4(15/21)	90.9(10/11)	100(38/38)	100(35/35)	100(15/15)	100(53/53)

% (菌株数)

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等より、生物薬剤及び臨床薬理の観点から、現時点で特段の懸念はないと判断した。

6.R.1 用法・用量の設定根拠について

申請者は、本薬の用法・用量を 75 mg QD 投与と設定した根拠について、以下のように説明している。

- 呼吸器科領域の主要な起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスに対する本薬の MIC₉₀ (いずれも 0.06 µg/mL、3.1.1.2 参照) を踏まえると、第 I 相試験 (AMX-C101 試験) において本薬 100 mg 単回経口投与したときの AUC₀₋₂₄/MIC₉₀ は 139.8 であり、さらに第 I 相試験 (AMX-C101 試験) 等の成績に基づき、本薬 75 mg を単回経口投与したときの AUC₀₋₂₄/MIC は 128.2 と推定された。他のフルオロキノロン系抗菌薬の AUC/MIC の目標値として肺炎球菌感染患者で 30 超、グラム陰性菌等の感染患者で 100~125 以上と報告されていること (Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-34、Clin Microbiol Infect. 2001; 7: 589-96 等) を踏まえると、本薬 75 及び 150 mg QD 投与時に本薬の有効性が期待できると考えたことから、市中肺炎患者を対象とした第 II 相試験 (AMX-T201 試験) における本薬の用量を 75 又は 150 mg QD 投与と設定した。
- AMX-T201 試験において、本薬 75 又は 150 mg QD 投与時の治癒率は、それぞれ 90.0% (45/50 例) 及び 97.8% (44/45 例) であった (7.1.1 参照)。安全性については、75 mg 投与群と比較して、150 mg 投与群で副作用の発現割合が高く、また因果関係が否定できない重篤な有害事象 (白血球減少症) が本薬 150 mg 群で 1 例に認められた (7.1.1 参照)。以上を踏まえ、国内第 III 相試験 (AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験) における本薬の用法・用量を 75 mg QD 投与と設定した。
- PPK 最終モデル (6.2.6.1 参照) から推定される本薬 75 mg 投与 1 日目及び 7 日目の AUC_{0-24h} (推定値) の分布及び呼吸器感染症を対象疾患とした臨床試験 (AMX-T201 試験、AMX-T301 試験及び AMX-T302 試験) で得られた臨床分離株の MIC 分布データを用いて作成した呼吸器感染症患者 10,000 例分の AUC_{0-24h}/MIC の仮想データにおいて、PK/PD ターゲット値 AUC₀₋₂₄/MIC > 15 (6.2.6.2 参照) を満たす割合は投与 1 日目で 91.3%、投与 7 日目で 92.3% と推定された。また、耳鼻咽喉科感染症を対象疾患とした臨床試験 (AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験) のデータに基づき実施された曝露一応答解析 (6.2.6.2 参照) の結果、本薬 75 mg QD 投与したとき、PK/PD ターゲット値 AUC₀₋₂₄/MIC > 15 (6.2.6.2 参照) を満たす菌株の割合は 87.9% (152/173 株) であった。以上のことから、本薬 75 mg QD 投与による有効性は期待できると考える。
- キノロン系抗菌薬に対する耐性菌の発現抑制に係る C_{max}/MIC の目標値として、*S.pneumoniae* に対しては 5、グラム陰性菌等に対しては 8~10 と報告されている (Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 253-60、Clin Infect Dis 2001; 33: S233-7)。呼吸器感染症を対象疾患とした臨床試験 (AMX-T201 試験、AMX-T301 試験及び AMX-T302 試験) 及び耳鼻咽喉科感染症を対象疾患とした臨床試験 (AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験) において本剤の申請適応菌種が検出された被験者 (それ

ぞれ 82 例 90 株及び 104 例 131 株)において、 $C_{\max}/MIC > 8$ を満たす菌株の割合はそれぞれ 74.4% (67/90 株) 及び 71.0% (93/131 株) であり、本薬の良好な組織移行性 (6.2.2 参照) を踏まえると、感染病巣内での本薬濃度は血漿中よりも高く、より多くの症例で $C_{\max}/MIC > 8$ を満たすと考えられた。また、健康被験者に本薬 75 mg QD 反復投与の 1 日目の血漿中本薬トラフ濃度 (初回投与の 24 時間後) (0.13 $\mu\text{g/mL}$) は、MSSA 及び *S.pneumoniae* に対する MPC (0.06 及び 0.125 $\mu\text{g/mL}$) を超えていた (3.R.2 参照)。以上より、本薬 75 mg QD 投与による耐性菌選択のリスクは低いと考える。

機構は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、本薬の申請用法・用量における有効性及び安全性、並びに本薬の用法・用量については、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.5 に記載する。

6.R.2 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する被験者を対象とした AMX-T106 試験 (6.2.3.2 参照) と健康被験者を対象とした AMX-T103 試験 (6.2.1.2 参照) において、空腹時に本薬 75 mg (製剤 3) を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータを比較した結果は表 39 のとおりであった。

表 39 肝機能障害被験者での本薬の PK パラメータ

試験名	肝機能障害の程度	例数	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
AMX-T103 試験	正常	6	0.57 ± 0.18	7.96 ± 0.73
AMX-T106 試験	軽度	11	0.86 ± 0.19	13.7 ± 4.6
	中等度	2	0.73, 1.32	11.5, 22.5

平均値±標準偏差又は個別値

肝機能正常被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者で、本薬の C_{\max} 及び AUC_{last} は高値を示したものの、その変化の程度は小さいこと、また腎機能障害被験者を対象とした AMX-T105 試験において腎機能正常被験者に空腹時に本薬 75 mg (製剤 3) を単回経口投与したときの本薬の曝露量 (6.2.3.1 参照) と大きな差異は認められなかったことから、軽度の肝機能障害患者に対する注意喚起は不要と判断した。

一方、中等度の肝機能障害を有する被験者における本薬の C_{\max} 及び AUC_{last} は 2 例のデータしか得られていないが、肝機能正常被験者よりも高値を示し、そのうち 1 例では 2 倍以上高値であった。中等度の肝機能障害を有する被験者への本薬の投与経験は非常に限られていること、外来治療で使用されることの多い経口抗菌薬では、安全性上のリスク回避が特に重要と考えること、重度肝機能障害被験者に本剤を投与した経験はなく、本薬は主に CYP3A4 により代謝されるため (4.3.2 参照)、中等度肝機能障害患者と比較して重度肝機能障害患者において本薬の血漿中曝露量がさらに上昇すると想定されること等から、中等度及び重度の肝機能障害患者に対して注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、以上の申請者の説明に加え、国内第 II 相試験 (AMX-T201 試験) において、本薬 75 mg 投与群と比較して、本薬 150 mg 投与群で有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたこと (7.1.1 参照)、中等度の肝機能障害を有する被験者に本剤を投与した経験は非常に限られていること等を踏まえると、中等度及び重度の肝機能障害患者に対して注意喚起を行うとの申請者の説明は受入れ可能と考

える。なお、肝機能障害患者に対する本剤使用時の安全性情報は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

6.R.3 CYP3A 誘導剤との相互作用

機構は、本薬は主に CYP3A4 により代謝を受けることが示唆されているが (4.3.2 参照)、CYP3A 誘導剤との臨床薬物相互作用試験が実施されていないことから、本剤と CYP3A 誘導剤との併用における薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

in vitro 試験の結果、本薬は主に CYP3A4 により代謝されることが示唆され (4.3.2 参照)、臨床薬物相互作用試験 (AMX-T108 試験) の結果、本薬と強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用により、本薬の AUC_{0-96} は 1.46 倍に上昇したこと (6.2.4 参照) 等を踏まえると、本剤と CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量低下が予想された。本剤の国内第Ⅱ相試験 (AMX-T201 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験) において、本薬と強い CYP3A 誘導剤⁴⁴⁾ を併用した症例は認められておらず、併用時における本剤の有効性のデータは得られていない。しかしながら、本薬の有効性と相関する PK/PD ターゲット値は $AUC_{0-24}/MIC > 15$ と推定されており (6.2.6.2 参照)、本薬と CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量低下に伴う有効性の減弱の可能性があることから、本薬と CYP3A 誘導剤との併用について注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

本剤と CYP3A 誘導剤との併用により臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクがあると判断された場合には、CYP3A 誘導剤との臨床薬物相互作用試験を実施し、CYP3A 誘導剤との併用による本薬の曝露量低下の程度を検討すべきであったと考える。しかしながら、本薬とイトラコナゾールとを併用したときの本薬の AUC_{0-96} 増加の程度 (1.46 倍、6.2.4 参照) を踏まえると、本薬の代謝における CYP3A の寄与は大きくはないと考えられるものの、本薬と CYP3A 誘導剤との併用により、本薬の曝露量低下が想定されること、本薬の曝露量が低下すると、本剤の有効性が減弱する可能性があること等を踏まえると、本薬と CYP3A 誘導剤との併用について注意喚起するとの申請者の説明は受入れ可能と考える。CYP3A 誘導剤との併用時における本薬の薬物動態及び有効性については、引き続き公表文献等を含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 40 に示す臨床試験成績が提出された。

⁴⁴⁾ 『「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案)」の公表について』 (平成 26 年 7 月 8 日付け事務連絡) において、強い CYP3A 誘導剤として例示されているリファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン及びリファブチンを対象とした。

表 40 主な臨床試験の概要

試験名 (実施地域・相)	対象	投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
AMX-T201 試験 (国内・Ⅱ)	市中肺炎患者	ステップ A: 20 例 ステップ B: 109 例 (①54 例、②55 例)	ステップ A: 本薬 75 mg QD 7 日間経口投与 ステップ B: 本薬①75 mg 又は②150 mg を QD 7 日間経口投与	有効性 安全性 PK
AMX-T301 試験 (国内・Ⅲ)	市中肺炎患者	277 例 (①140 例、②137 例)	①本剤 75 mg 又は②LVFX 500 mg を QD 7 日間経口投与	有効性 安全性 PK
AMX-T302 試験 (国内・Ⅲ)	慢性呼吸器病変の二次感染又は急性気管支炎患者	53 例	本剤 75 mg QD 7 日間経口投与	有効性 安全性 PK
AMX-T303 試験 (国内・Ⅲ)	副鼻腔炎患者	279 例 (①140 例、②139 例)	①本剤 75 mg 又は②LVFX 500 mg を QD 7 日間経口投与	有効性 安全性 PK
AMX-T304 試験 (国内・Ⅲ)	中耳炎、扁桃炎又は咽頭・喉頭炎患者	70 例	本剤 75 mg を QD 7～14 日間経口投与	有効性 安全性 PK

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.A.1-2: AMX-T201 試験<20 年 月～20 年 月>)

本試験は、二つのパート(ステップ A 及びステップ B)で構成され⁴⁵⁾、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、国内 44 施設で実施された。

<ステップ A>

20 歳以上 75 歳未満の市中肺炎患者⁴⁶⁾(目標例数 20 例)を対象に、非盲検非対照試験として実施された。

用法・用量は、本薬 75 mg を食事の有無にかかわらず QD 7 日間経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 20 例が安全性解析対象集団であり、このうち本試験の対象疾患(市中肺炎)でないとされた 3 例⁴⁷⁾を除く 17 例が FAS 及び PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、PPS における治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の臨床効果(治癒率⁴⁸⁾)は 92.9% (13/14 例、判定不能 3 例)であった。

安全性について、有害事象及び副作用⁴⁹⁾(臨床検査値異常変動を含む)の発現割合は、35.0% (7/20 例)及び 5.0% (1/20 例)であった。有害事象の内訳は便秘、気管支炎、感染性腸炎、CRP 増加、白血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、喘息、咯血、口腔咽頭痛及びそう痒症 各 1 例(重複含む)であり、副作用はそう痒症 1 例であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴⁵⁾ ステップ A において本薬 75 mg 投与時の安全性及び有効性について評価され、ステップ移行について問題ないと医学専門家及び治験依頼者により判断された場合に、ステップ B に移行可能と規定された。

⁴⁶⁾ 急性に発症した臨床症状(咳嗽、膿性痰、聴診上の異常所見、呼吸困難又は腋窩体温 37 度以上のいずれか 1 項目)及び臨床検査所見[CRP 陽性、白血球変化(白血球数 10,000 /mm³ 超若しくは 4,500 /mm³ 未満、又は桿状核球 15%超)又は低酸素血症(PaO₂ 60 Torr 未満又は SpO₂ 90%未満)のいずれか 1 項目]が認められ、治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影があり、2 週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴のない患者

⁴⁷⁾ 該当被験者のうち、1 例は除外基準に該当するとして総括報告書が作成されたが、機構は、医療・介護関連肺炎の患者であったことを確認したため、本報告書では、対象外疾患として扱った。

⁴⁸⁾ 臨床効果は治癒、治癒せず又は判定不能で評価され、「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者に対する「治癒」の割合が治癒率と定義された。

治癒: 投与終了時に症状・所見・胸部画像所見が消失又は改善し、その後治癒判定時までに再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療が不要であった場合

治癒せず: 「治癒」の基準を満たさない場合

判定不能: 症状・所見の情報が欠如、体温、白血球数若しくは CRP の悪化の原因が対象疾患以外に明確な理由がある又は症状・所見の消失若しくは改善が認められたが治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬の全身投与が行われた場合

⁴⁹⁾ 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

<ステップB>

20歳以上75歳未満の市中肺炎患者⁴⁶⁾ [目標例数100例(各群50例)]を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された。

用法・用量は、本薬75mg又は150mgを食事の有無にかかわらずQD7日間経口投与することと設定された。

無作為化され治験薬が投与された109例(本薬75mg群54例及び本薬150mg群55例)のうち、治験薬投与後の来院がなかった1例を除く108例(本薬75mg群54例及び本薬150mg群54例)が安全性解析対象集団であった。このうち本試験の対象疾患(市中肺炎)でなかった6例を除く102例(本薬75mg群52例及び本薬150mg群50例)がFASであり、FASのうち4例(治験薬投与前の胸部画像検査未実施1例及び除外基準に該当3例)を除く98例(本薬75mg群51例及び本薬150mg群47例)がPPSであり、PPSが有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である、PPSにおける治癒判定時(治験薬投与終了7日後)の臨床効果(治癒率)⁴⁸⁾は、本薬75mg群90.0%(45/50例、判定不能1例)及び本薬150mg群97.8%(44/45例、判定不能2例)であった。

安全性について、有害事象及び副作用⁴⁹⁾(臨床検査値異常変動を含む)の発現割合は、本薬75mg群29.6%(16/54例)及び11.1%(6/54例)、本薬150mg群37.0%(20/54例)及び20.4%(11/54例)であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本薬150mg群で2例(好酸球性肺炎及び白血球減少症各1例)に認められ、白血球減少症は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。転帰はいずれも回復であった。

重篤例以外で中止に至った有害事象は本薬75mg群で1例[AST増加、ALT増加各1例(重複含む)]及び本薬150mg群で1例(慢性閉塞性肺疾患)に認められ、AST増加及びALT増加は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。転帰はいずれも回復であった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.A.1-1: AMX-T301 試験<20■年■月~20■年■月>)

16歳以上80歳未満の市中肺炎患者⁵⁰⁾ [目標例数250例(各群125例)]を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、LVFXを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内85施設で実施された。

用法・用量は、本剤75mg又はLVFX 500mgを、QD7日間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された277例(本剤群140例及びLVFX群137例)が安全性解析対象集団であり、このうち本試験の対象疾患(市中肺炎)でなかった20例⁵¹⁾を除く257例(本剤群131例及びLVFX群126例)がFASであった。FASのうち9例(治験薬服薬3日未満4例、用法・用量及び投与期間不遵守1例、併用禁止薬の使用3例及び除外基準に該当1例)を除く248例(本剤群128例及びLVFX群120例)がPPSであり、PPSが有効性解析対象集団であった。

⁵⁰⁾ 急性に発症した臨床症状(咳嗽、膿性痰、聴打診上の異常所見、呼吸困難又は腋窩体温37度以上のいずれか1項目)及び臨床検査所見[CRP陽性、白血球変化(白血球数10,000/mm³超又は桿状核球15%超)又は低酸素血症(PaO₂60Torr未満又はSpO₂90%未満)のいずれか1項目]を認め、治験薬投与前48時間以内に撮影された胸部X線又はCT画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認め、2週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴のない患者

⁵¹⁾ 該当被験者のうち、1例は除外基準に該当するとして総括報告書が作成されたが、機構は、医療・介護関連肺炎の患者であったことを確認したため、本報告書では、対象外疾患として扱った。

有効性について、主要評価項目である PPS における治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の臨床効果（治癒率⁴⁸⁾）は本剤群 92.8%（116/125 例、判定不能 2 例）及び LVFX 群 92.3%（108/117 例、判定不能 3 例）であり、群間差は 0.3 [−6.7, 7.4] %⁵²⁾であった。群間差の 95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性マージン（−10%）を上回ったことから、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象及び副作用⁴⁹⁾（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 31.4%（44/140 例）及び 17.9%（25/140 例）、LVFX 群 35.8%（49/137 例）及び 19.0%（26/137 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (140 例)	LVFX 群 (137 例)	本剤群 (140 例)	LVFX 群 (137 例)
全体	44 (31.4)	49 (35.8)	25 (17.9)	26 (19.0)
好酸球数増加	5 (3.6)	3 (2.2)	3 (2.1)	2 (1.5)
白血球数減少	5 (3.6)	2 (1.5)	3 (2.1)	1 (0.7)
下痢	3 (2.1)	4 (2.9)	2 (1.4)	4 (2.9)
ALT 増加	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
悪心	2 (1.4)	8 (5.8)	2 (1.4)	6 (4.4)
発疹	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (1.4)	2 (1.5)
浮動性めまい	2 (1.4)	2 (1.5)	0	1 (0.7)
背部痛	2 (1.4)	2 (1.5)	0	0
不眠症	2 (1.4)	2 (1.5)	0	0
咽頭炎	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0
頸部痛	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
上腹部痛	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
頭痛	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)
便秘	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.5)
口腔ヘルペス	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.7)
腹部不快感	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.7)
蕁麻疹	1 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.7)
嘔吐	0	2 (1.5)	0	1 (0.7)
気管支炎	0	2 (1.5)	0	0
肺炎	0	2 (1.5)	0	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2 例（器質化肺炎及び回転性めまい各 1 例）及び LVFX 群 4 例（肺炎 2 例、脱水及び器質化肺炎各 1 例）に認められ、本剤群 2 例（器質化肺炎及び回転性めまい各 1 例）は治験薬との因果関係は否定できないと判断され、いずれも転帰は回復であった。

重篤例以外で中止に至った有害事象は、LVFX 群 3 例（腎機能検査異常、白血球数減少及び蕁麻疹各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.A.2-1：AMX-T302 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

16 歳以上の呼吸器感染症患者〔目標例数 60 例（慢性呼吸器病変の二次感染 40 例、急性気管支炎 20 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 41 施設で実施された。主な組入れ基準は表 42 のとおりであった。

⁵²⁾ 年齢及び体重を層別因子とする Mantel-Haenszel 法により調整された治癒率の差、信頼区間は Stratified Newcombe 法により算出

表 42 主な組入れ基準

慢性呼吸器病変の二次感染	1) COPD（慢性気管支炎又は肺気腫）、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺線維症又は陳旧性肺結核と診断 2) 病歴や治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線等により急性気管支炎又は肺炎が否定され、慢性呼吸器病変の存在が確認 3) 咳嗽若しくは喀痰の新たな出現、又は喀痰量増加や膿性痰の悪化が認められる 4) CRP 増加（0.7 mg/dL 以上又は施設基準値超） 5) 以下のいずれかを満たす ①膿性又は膿粘性痰が得られている、②腋窩体温 37.0 度以上、③白血球数 8,000/mm ³ 以上、④呼吸困難の悪化又は全身倦怠感
急性気管支炎	1) 病歴や治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線等により肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染が否定され、急性気管支炎と診断 2) 膿性又は膿粘性痰が認められる 3) 以下のいずれかを満たす：①腋窩体温 38.0 度以上、②感染症迅速検査で肺炎球菌又はマイコプラズマ陽性、③喀痰塗抹鏡検検査で原因菌と推定される細菌が観察、④喀痰塗抹鏡検検査で好中球貪食像又は好中球優位の細胞浸潤が観察 4) 白血球数 8,000/mm ³ 以上、又は CRP 増加（0.7 mg/dL 以上又は施設基準値超）が認められる

用法・用量は、本剤 75 mg を QD 7 日間経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 53 例（慢性呼吸器病変の二次感染 38 例⁵³⁾、急性気管支炎 13 例及び対象外疾患 2 例）が安全性解析対象集団であり、対象外疾患の 2 例を除く 51 例が FAS 及び PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性について、主要評価項目である PPS における治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の臨床効果（治癒率⁵⁴⁾）は 86.8%（33/38 例）であった。

急性気管支炎に対する有効性について、主要評価項目である PPS における治験薬投与終了時の臨床効果（有効率⁵⁵⁾）は 92.3%（12/13 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用⁴⁹⁾（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、30.2%（16/53 例）及び 9.4%（5/53 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は、好酸球数増加、悪心及び背部痛 各 2 例であり、副作用は好酸球数増加、下痢、倦怠感、尿中血陽性及び腹部膨満 各 1 例であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.B.1-1：AMX-T303 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

16 歳以上 80 歳未満の中等症以上⁵⁶⁾の副鼻腔炎患者⁵⁷⁾〔目標例数 250 例（各群 125 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、LVFX を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 44 施設で実施された。

⁵³⁾ COPD 28 例、気管支拡張症 10 例、陳旧性肺結核 5 例、びまん性汎細気管支炎及び肺線維症各 1 例（重複含む）

⁵⁴⁾ 臨床効果は治癒、治癒せず又は判定不能で評価され、「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者に対する「治癒」の割合が治癒率と定義された。

治癒：投与終了時に症状・所見が消失又は改善し、その後治癒判定時までに再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療が不要であった場合

治癒せず：「治癒」の基準を満たさない又は対象疾患により死亡した場合

判定不能：症状・所見の情報が欠如、体温、白血球数若しくは CRP の悪化の原因が対象疾患以外に明確な理由がある又は症状・所見の消失若しくは改善が認められたが治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬の全身投与が行われた場合

⁵⁵⁾ 臨床効果は有効、無効又は判定不能で評価され、「有効」又は「無効」と判定された被験者に対する「有効」の割合が有効率とされた。

有効：組入れ時の症状・所見の消失若しくは改善、又は炎症所見が消失若しくは改善（白血球数 8,000/mm³ 以下又は CRP 最高値からの低下）

無効：「有効」の基準を満たさない

判定不能：症状・所見の情報の欠如、又は体温、白血球数若しくは CRP の悪化の原因が対象疾患以外に明確な理由がある

⁵⁶⁾ 重症度は急性副鼻腔炎診療ガイドライン（日鼻誌 2010; 49: 143-98）に従い、治験責任医師が判断。

⁵⁷⁾ 以下の①～③の所見をすべて認め、細菌感染症としての炎症の存在が明確な患者

① 鼻粘膜の発赤、②膿性又は粘膿性の鼻漏又は後鼻漏、③X 線又は CT 画像所見で副鼻腔の病的陰影

用法・用量は、本剤 75 mg 又は LVFX 500 mg を QD 7 日間経口投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 279 例（本剤群 140 例及び LVFX 群 139 例）が安全性解析対象集団であり、有効性データ欠損⁵⁸⁾ 1 例を除く 278 例（本剤群 140 例及び LVFX 群 138 例）が FAS であり、FAS のうち 10 例（治験薬服薬 3 日未満 3 例、治験薬服薬率 75%未満 1 例、併用禁止薬使用 4 例及び除外基準に該当 2 例）を除く 268 例（本剤群 138 例及び LVFX 群 130 例）が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、副鼻腔炎の自覚症状及び他覚所見の改善度⁵⁹⁾ から臨床効果が判定された。主要評価項目である PPS における治験薬投与終了時の臨床効果（有効率⁶⁰⁾）は本剤群 84.8% (117/138 例) 及び LVFX 群 84.6% (110/130 例) であり、群間差 [95%信頼区間]⁶¹⁾ は -0.1 [-8.8, 8.6] %であった。群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象及び副作用⁴⁹⁾（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 20.0% (28/140 例) 及び 5.7% (8/140 例)、LVFX 群 22.3% (31/139 例) 及び 10.1% (14/139 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (140 例)	LVFX 群 (139 例)	本剤群 (140 例)	LVFX 群 (139 例)
全体	28 (20.0)	31 (22.3)	8 (5.7)	14 (10.1)
咽頭炎	3 (2.1)	3 (2.2)	0	0
好酸球数増加	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
尿中ケトン体陽性	3 (2.1)	0	0	0
血中インスリン増加	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
胃腸炎	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0
白血球数減少	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
下痢	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
筋肉痛	2 (1.4)	0	0	0
血中尿酸増加	2 (1.4)	0	0	0
嘔吐	0	3 (2.2)	0	3 (2.2)
腹部不快感	0	3 (2.2)	0	3 (2.2)
頭痛	0	3 (2.2)	0	2 (1.4)
血中ビリルビン増加	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)
好中球数減少	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)
例数 (%)				

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は本剤群 2 例（喘息及び白血球数減少 各 1 例）及び LVFX 群 2 例〔全身性皮疹、頭痛及び嘔吐 各 1 例（重複含む）〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、転帰はいずれも回復であった。

⁵⁸⁾ 被験者の申し出により中止となり、治験薬投与後の有効性データが全く得られていない。

⁵⁹⁾ 自覚症状は鼻漏、後鼻漏、鼻閉及び疼痛について、他覚所見は鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の浮腫・腫脹、鼻汁量及び後鼻漏について、それぞれ高度（又は多量）、中等度（又は中等量）、軽度（又は少量）、なしのいずれかで評価され、治験薬投与前と各評価時点の各症状・所見の推移から消失／改善／不変／悪化で判定され、症状・所見ごとの判定に基づき、自覚症状及び他覚所見の改善度が著明改善／改善／軽度改善／不変で判定された。

⁶⁰⁾ 臨床効果は著効／有効／やや有効／無効で評価され、「著効」又は「有効」の割合が有効率と定義された。

⁶¹⁾ 自覚症状・他覚所見及び体重を層別因子とする Mantel-Haenszel 法により算出された有効率の差、信頼区間は Stratified Newcombe 法により算出

7.2.4 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.B.2-1：AMX-T304 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

16 歳以上の中等症以上⁶²⁾ の中耳炎患者、扁桃炎患者（扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む）及び咽頭・喉頭炎患者〔目標例数 70 例（各疾患 15 例以上）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 12 施設で実施された。本試験における各対象疾患の主な組入れ基準は表 44 のとおりであった。

表 44 耳鼻咽喉科領域感染症の組入れ基準

中耳炎	・耳漏、鼓膜の発赤又は膨隆（貯留分泌物）を認める
扁桃炎（扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む）	・扁桃炎は、扁桃の発赤及び膿苔又は膿栓を認める ・扁桃周囲炎は、扁桃周囲の腫脹を伴う発赤を認める ・扁桃周囲膿瘍は、扁桃周囲の腫脹を伴う発赤及び膿汁を伴う膿苔又は膿栓を認める
咽頭・喉頭炎	(1) 咽頭炎は、以下のすべてを満たす ・咽頭痛（嚥下痛を含む）を認める ・咽頭の発赤又は腫脹を認める ・咽頭の膿汁、膿苔、膿栓のいずれかを認める (2) 咽頭喉頭炎は、(1) をすべて満たし、かつ嚅声を認める

用法・用量は、本剤 75 mg を QD 7～14 日間⁶³⁾ 経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 70 例（中耳炎 16 例、扁桃炎 28 例及び咽頭・喉頭炎 26 例）が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS のうち 4 例（併用禁止薬使用 2 例及び治験薬服薬 3 日未満 2 例）を除く 66 例（中耳炎 14 例、扁桃炎 28 例及び咽頭・喉頭炎 24 例）が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎の症状・所見の改善度⁶⁴⁾ から臨床効果が判定された。主要評価項目である PPS における治験薬投与終了時の臨床効果（有効率）⁶⁵⁾ は、中耳炎 92.9%（13/14 例）、扁桃炎 89.3%（25/28 例）、咽頭・喉頭炎 91.7%（22/24 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、24.3%（17/70 例）及び 8.6%（6/70 例）であった。2 例以上に認められた有害事象は下痢、血中ビリルビン増加及び尿中蛋白陽性 各 2 例であり、副作用は下痢 2 例、異常感、真菌性耳感染、血中ビリルビン増加及び血中ブドウ糖増加 各 1 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。

中止に至った有害事象は 2 例（異常感及び口腔ヘルペス各 1 例）に認められ、異常感は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰はいずれも回復であった。

⁶²⁾ 重症度について、中耳炎は、耳閉塞感、鼓膜（鼓室粘膜）発赤、中耳分泌物量、耳痛（急性中耳炎のみ）、中耳分泌物性状（慢性中耳炎の急性増悪のみ）、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎は日常生活の困難度、咽頭痛・嚥下痛、発熱、咽頭粘膜・扁桃の発赤・腫脹、扁桃の膿栓の有無又は症状の程度に基づき判定された。

⁶³⁾ 原則 7 日間とされたが、7 日間投与により改善傾向が認められ、治験責任医師等が継続投与すべきと判断した場合は 14 日間まで投与可能と規定された。

⁶⁴⁾ 中耳炎は、耳閉塞感、鼓膜（鼓室粘膜）発赤、中耳分泌物量、耳痛（急性中耳炎のみ）、中耳分泌物性状（慢性中耳炎の急性増悪のみ）について、扁桃炎は咽頭痛、発赤及び膿苔・膿栓について、咽頭・喉頭炎は、咽頭痛、発赤及び膿汁・膿苔・膿栓について、それぞれスコア化（0～3 点）され、治験薬投与前と各評価時点の合計スコアから「著明改善」、「改善」、「やや改善」又は「改善せず」で評価された。

⁶⁵⁾ 臨床効果は、投与 3 日と投与終了時の改善度から著効／有効／やや有効／無効で評価され、「著効」及び「有効」の割合が有効率と定義された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

本申請において、本剤の有効性及び安全性に係る臨床試験として、市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（AMX-T201 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AMX-T301 試験）、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とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T302 試験）、副鼻腔炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T303 試験）並びに中耳炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）及び咽頭・喉頭炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T304 試験）の試験成績が提出された。

機構は、これらの試験成績に基づく以下の検討から、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、中耳炎及び副鼻腔炎に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、本剤の適応菌種及び適応症については、7.R.4 に記載する。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.1.1 呼吸器感染症患者に対する有効性について

申請者は、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T301 試験、7.2.1 参照）において、主要評価項目である PPS における治癒判定時の臨床効果（治癒率）は本剤群 92.8%（116/125 例、判定不能 2 例）及び LVFX 群 92.3%（108/117 例、判定不能 3 例）であり、群間差は 0.3 [−6.7, 7.4] %であった。群間差の 95%信頼区間の下限值が、事前に設定された非劣性マージン（−10%）を上回ったことから、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。また、FAS における治癒判定時の臨床効果（治癒率）は本剤群 88.5%（116/131 例）及び LVFX 群 87.3%（110/126 例）であり、群間差は 1.1 [−7.0, 9.3] %であり、ほぼ同様であった。

慢性呼吸器病変の二次感染患者及び急性気管支炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T302 試験、7.2.2 参照）において、FAS における治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の臨床効果（治癒率）は、慢性呼吸器病変の二次感染 86.8%（33/38 例）、急性気管支炎 92.3%（12/13 例）であり、市中肺炎患者における本剤群の結果と同様であった。

また、各試験の FAS における治癒判定時の臨床効果（治癒率）及び微生物学的効果は表 45 のとおりであった。市中肺炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T301 試験）における微生物学的効果について低い傾向が認められた。この要因として、当該試験では非定型肺炎が対象に含まれ、非定型菌は培養検査による菌の分離が困難であるため、培養検査以外の微生物関連検査で原因菌が特定された被験者が多く（7.R.4.1 参照）、微生物学的効果が「判定不能」となる被験者が多かった（本剤群 41/68 例、LVFX 群 34/69 例）ためと考える。なお、判定不能を分母から除外した場合の治癒判定時（治験薬投与終了 7 日後）の微生物学的効果は、本剤群 96.3%（26/27 例）LVFX 群 100%（35/35 例）であった。

表 45 治癒判定時（治験薬投与終了7日後）の有効性（FAS）

	臨床効果 ^{a)}		微生物学的効果 ^{b)}	
	本剤群	LVFX 群	本剤群	LVFX 群
AMX-T301 試験（市中肺炎）	88.5 (116/131)	87.3 (110/126)	38.2 (26/68)	50.7 (35/69)
群間差 [95%信頼区間]	1.1 [-7.0, 9.3] %			
AMX-T302 試験（全体）	88.2 (45/51)		70.0 (28/40)	
慢性呼吸器病変の二次感染	86.8 (33/38)		73.3 (22/30)	
急性気管支炎	92.3 (12/13)		60.0 (6/10)	

%（例数）

a) FAS における臨床効果「治癒」の被験者の割合

b) FAS のうち原因菌が特定された集団における微生物学的効果「消失」又は「推定消失」の被験者の割合

機構は、提出された試験成績より、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に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.2 耳鼻咽喉科領域感染症患者に対する有効性について

申請者は、副鼻腔炎、中耳炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）及び咽頭・喉頭炎に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

副鼻腔炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T303 試験、7.2.3 参照）において、主要評価項目である PPS における治験薬投与終了時の臨床効果（有効率）は本剤群 84.8%（117/138 例）及び LVFX 群 84.6%（110/130 例）であり、群間差 [95%信頼区間] は -0.1 [-8.8, 8.6] %であった。群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。FAS における治験薬投与終了時の臨床効果（有効率）は、本剤群 85.0%（119/140 例）及び LVFX 群 83.3%（115/138 例）であり、群間差は 1.5 [-7.2, 10.2] %であり、ほぼ同様であった。FAS における治癒判定時（投与終了又は中止7日後）の臨床効果（有効率）は、本剤群 78.6%（110/140 例）及び LVFX 群 75.4%（104/138 例）であり、群間差は 3.0 [-6.9, 12.9] %であり、ほぼ同様であった。

中耳炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）及び咽頭・喉頭炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AMX-T304 試験、7.2.4 参照）において、FAS における治験薬投与終了時の臨床効果（有効率）は、中耳炎 87.5%（14/16 例）、扁桃炎 89.3%（25/28 例）、咽頭・喉頭炎 88.5%（23/26 例）であり、副鼻腔炎患者における本剤群の結果と同様であった。また、FAS における治癒判定時（投与終了7日後又は中止7日後）の臨床効果（有効率）は、中耳炎 87.5%（14/16 例）、扁桃炎 78.6%（22/28 例）⁶⁶⁾、咽頭・喉頭炎 84.6%（22/26 例）であった。

また、各試験の FAS における治験薬投与終了時の臨床効果（有効率）及び微生物学的効果は表 46 のとおりであった。FAS においても、AMX-T303 試験の本剤群と LVFX 群の有効性（臨床効果及び微生物学的効果）は同程度であり、AMX-T303 試験の各疾患に対しても、同程度の有効性が確認された。

表 46 治験薬投与終了時の有効性（FAS）

	臨床効果 ^{a)}		微生物学的効果 ^{b)}	
	本剤群	LVFX 群	本剤群	LVFX 群
AMX-T303 試験（副鼻腔炎）	85.0 (119/140)	83.3 (115/138)	88.2 (60/68)	85.9 (61/71)
群間差 [95%信頼区間]	1.5 [-7.2, 10.2] %			
AMX-T304 試験（全体）	88.6 (62/70)		94.8 (55/58)	
中耳炎	87.5 (14/16)		87.5 (7/8)	
急性中耳炎	84.6 (11/13)		85.7 (6/7)	
慢性中耳炎の急性増悪	100 (3/3)		1/1	
扁桃炎	89.3 (25/28)		96.2 (25/26)	
咽頭・喉頭炎	88.5 (23/26)		95.8 (23/24)	

%（例数）

⁶⁶⁾ 扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍は1例ずつ組み入れられ、FAS における治癒判定時（投与終了7日後又は中止7日後）の臨床効果は、有効及び著効であり、微生物学的効果はいずれも推定消失であった。

a) FAS における臨床効果「著効」及び「有効」の被験者の割合

b) FAS のうち原因菌が特定された集団における微生物学的効果「消失」又は「推定消失」（AMX-T304 試験は「菌交代」も含む）の被験者の割合

機構は、提出された試験成績より、副鼻腔炎、中耳炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）及び咽頭・喉頭炎患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.3 菌種別の有効性について

申請者は、臨床試験で分離された菌の菌種別の有効性について、以下のように説明している。国内第Ⅲ相試験における菌属／菌種別の有効性は、表 47 のとおりであった。

表 47 臨床分離株の菌属／菌種別の有効性^{a)}

菌属／菌種	呼吸器感染症						耳鼻咽喉科領域感染症			
	AMX-T301 試験		AMX-T302 試験				AMX-T303 試験		AMX-T304 試験	
	肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		副鼻腔炎		中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎	
	臨床効果	微生物学的効果	臨床効果	微生物学的効果	臨床効果	微生物学的効果	臨床効果	微生物学的効果	臨床効果	微生物学的効果
<i>Staphylococcus</i> 属	—	—	1/2	1/2	—	—	87.5 (14/16)	100 (16/16)	91.3 (21/23)	100 (24/24)
<i>Streptococcus</i> 属	1/1	1/1	—	—	—	—	2/2	2/2	93.3 (14/15)	100 (16/16)
<i>S. pneumoniae</i>	100 (14/14)	100 (9/9)	75.0 (3/4)	100 (4/4)	—	—	94.1 (16/17)	100 (14/14)	66.7 (2/3)	1/1
<i>M. catarrhalis</i>	100 (4/4)	100 (4/4)	88.9 (8/9)	77.8 (7/9)	100 (4/4)	75.0 (3/4)	80.0 (8/10)	100 (10/10)	66.7 (2/3)	100 (3/3)
<i>Klebsiella</i> 属	2/2	2/2	1/1	1/1	—	—	1/1	1/1	—	—
<i>Enterobacter</i> 属	1/1	1/1	1/1	1/1	—	—	2/2	2/2	—	—
<i>H. influenzae</i>	100 (10/10)	90.0 (9/10)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	100 (3/3)	100 (3/3)	91.7 (11/12)	100 (12/12)	94.1 (16/17)	100 (17/17)
<i>L. pneumophila</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Prevotella</i> 属	—	—	1/1	0/1	—	—	83.3 (5/6)	83.3 (5/6)	78.9 (15/19)	100 (22/22)
<i>M. pneumoniae</i>	89.7 (35/39)	2/2	2/2	—	1/2	—	—	—	—	—

% (例数)

—：分離されず

a) 臨床効果の解析集団は、FAS のうちいずれかの微生物関連検査で原因菌が特定された集団、微生物学的効果の解析集団は FAS のうち培養検査で原因菌が特定された集団

Staphylococcus 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*H. influenzae*、*Prevotella* 属に対しては良好な微生物学的効果が確認され、これらの菌種が分離された被験者における臨床効果もおおむね良好であった。*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属及び *M. pneumoniae* の菌推移を確認できた例数は少ないものの、これらの菌種が分離された被験者における臨床効果は良好であり、これらの菌種の臨床分離株に対して本剤の抗菌活性が認められていること（3.1.1.2 参照）等から、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属及び *M. pneumoniae* に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、培養検査により *L. pneumophila* が分離された患者は認められなかったが、第Ⅱ相試験（AMX-T201 試験）において尿中抗原検査で *L. pneumophila* 陽性が確認され、レジオネラ肺炎と診断された被験者は 2 例認められ、臨床効果はいずれも治癒であった。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験における菌種別の微生物学的効果及び臨床効果から、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*H. influenzae* 及び *Prevotella* 属に対して、本剤の有効性は期待できると判断した。*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属及び *M. pneumoniae* については、分離された菌株が少なく、結果解釈には留意する必要があるが、臨床効果から、本剤の有効性は期待できると判断した。

培養検査で *L. pneumophila* が分離された患者は認められなかったが、第Ⅱ相試験（AMX-T201 試験）においてレジオネラ肺炎と診断された被験者 2 例で臨床効果が認められていることを確認した。

本剤の適応菌種については、7.R.5 で議論する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討から、適切な注意喚起等を行った上で、呼吸器感染症患者及び耳鼻咽喉科領域感染症患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験における安全性の概要は表 48 のとおりであった。

表 48 国内臨床試験における安全性の概略（安全性解析対象集団）

	呼吸器感染症			耳鼻咽喉科領域感染症		
	AMX-T301 試験		AMX-T302 試験	AMX-T303 試験		AMX-T304 試験
	本剤群 (140 例)	LVFX 群 (137 例)	本剤投与例 (53 例)	本剤群 (140 例)	LVFX 群 (139 例)	本剤投与例 (70 例)
有害事象	44 (31.4)	49 (35.8)	16 (30.2)	28 (20.0)	31 (22.3)	17 (24.3)
副作用	25 (17.9)	26 (19.0)	5 (9.4)	8 (5.7)	14 (10.1)	6 (8.6)
重篤な有害事象	2 (1.4)	4 (2.9)	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象 ^{a)}	0	3 (2.2)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (2.9)

例数 (%)

a) 重篤例以外で中止に至った事象を集計

国内第Ⅱ相試験（AMX-T201 試験）及び国内第Ⅲ相試験（AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験）の本薬が投与された症例（75 mg 投与 477 例、150 mg 投与 54 例）において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 75 mg 投与 2 例（器質化肺炎、回転性めまい各 1 例）、150 mg 投与 2 例（好酸球性肺炎、白血球減少症各 1 例）に認められ、うち 75 mg 投与 2 例（器質化肺炎、回転性めまい各 1 例）及び 150 mg 投与 1 例（白血球減少症）は治験薬との因果関係は否定できないとされ、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、75 mg 投与 5 例〔AST 増加、ALT 増加、喘息、白血球数減少、異常感、口腔ヘルペス各 1 例（重複含む）〕、150 mg 投与 1 例（慢性閉塞性肺疾患）に認められ、うち 75 mg 投与 4 例〔AST 増加、ALT 増加、喘息、白血球数減少、異常感各 1 例（重複含む）〕は治験薬との因果関係が否定できないとされ、転帰はいずれも回復であった。

機構は以下のように考える。

国内臨床試験の結果等から、本剤 75 mg 投与時の安全性はおおむね許容可能であると判断するものの、国内第Ⅱ相試験（AMX-T201 試験）の本薬 150 mg 投与群において白血球減少症等が認められていることから、以下の項で詳細を確認する。なお、キノロン系抗菌薬の特徴的な副作用として知られている、

QT/QTc 間隔への影響、血糖異常、筋骨格系障害（腱障害を含む）、精神神経系障害の臨床試験における発現状況については、以下の項で確認する。

7.R.2.2 血液毒性関連事象について

申請者は、血液毒性に関連する有害事象について、以下のように説明している。

本剤及び本薬の注射剤を用いた感染症被験者を対象とした臨床試験における血液毒性に関連する有害事象⁶⁷⁾の発現状況は表 49 のとおりであった。本剤 150 mg 投与で認められた白血球減少症（ベースライン時 10,700 / μ L、投与 8 日目 1,200 / μ L）は、重篤例として報告され、投与中止、入院加療等の処置により回復し、本剤との関連は否定されなかった。また、本薬注射剤 150 mg 投与で中等度の好中球数減少（ベースライン時 4,392 / μ L、投与 4 日目 1,024 / μ L）が 1 例に認められ、投与中止後に回復し、本薬との関連は否定されなかった。その他の白血球数減少の重症度はすべて軽度であり、転帰不明の 2 例を除き、処置なく回復した。

表 49 血液毒性に関連する有害事象の発現状況

	経口剤		注射剤	
	第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 ^{a)} （併合）		第Ⅱ相試験（AMY-I201 試験）	
	本薬 75 mg 投与例 (477 例)	本薬 150 mg 投与例 (54 例)	本薬 75 mg 投与例 (42 例)	本薬 150 mg 投与例 (42 例)
全体	8 (1.7)	1 (1.9)	0	1 (2.4)
白血球減少症	0	1 (1.9)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (2.4)
白血球数減少 例数 (%)	8 (1.7)	0	0	0

a) AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験

非臨床試験成績及び臨床試験成績より、本剤の血液毒性関連の有害事象の発現例は少なく、ほとんどが軽度であり、懸念は低いと考えられるものの、本剤 150 mg 投与時に、重篤な白血球減少症が認められたことから、本剤の添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において、血液毒性に関連する有害事象のうち、特に白血球数減少関連の有害事象が発現しており、白血球減少症等が認められたことから、本剤の添付文書において注意喚起することが重要と考える。

⁶⁷⁾ MedDRA の標準検索式で、「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する有害事象

7.R.2.3 キノロン系抗菌薬の特徴的な副作用について

機構は、キノロン系抗菌薬の特徴的な副作用として知られている、QT/QTc 間隔への影響、血糖異常、筋骨格系障害（腱障害を含む）、精神神経系障害の臨床試験における発現状況について、以下のとおり確認した。いずれも重篤例は認められなかったが、これらの事象はキノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられること、QT/QTc 間隔への影響については、QT/QTc 評価試験で陽性の結果も得られたこと（6.2.5 参照）から、本剤の添付文書において、注意喚起する必要があると判断した。

QT/QTc 間隔への影響

表 50 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤投与例において QTcF 間隔の絶対値が 500 ms を超えた被験者

被験者	性別	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg)	QTcF 値 (投与開始時)	発現時期	QTcF 絶対値 (ms)	QTcF 変化量 (ms)
T302- XXXXXXXXXX	男	71	XXXX	75	468	投与開始後 14 日	501	33
T303- XXXXXXXXXX	女	31	XXXX	75	464	投与開始後 3 日	505	41
T304- XXXXXXXXXX	女	21	XXXX	75	463	投与終了時	505	42

表 51 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤投与例において QTcF 間隔の変化量が 60 ms を超えた被験者

被験者	性別	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg)	QTcF 値 (投与開始時)	発現時期	QTcF 絶対値 (ms)	QTcF 変化量 (ms)
T201A- XXXXXXXXXX	男	61	XXXX	75	390	投与開始後 3 日	456	66
T201B- XXXXXXXXXX	女	31	XXXX	75	414	投与開始後 7 日	486	72
T201B- XXXXXXXXXX	女	61	XXXX	75	416	投与開始後 14 日	478	62
T201B- XXXXXXXXXX	女	51	XXXX	150	398	中止時	461	63
T302- XXXXXXXXXX	男	21	XXXX	75	352	投与開始後 3 日	422	70
T303- XXXXXXXXXX	女	51	XXXX	75	385	投与開始後 14 日	446	61

なお、臨床上問題となる心電図異常所見や心電図に関する有害事象は認められなかった、と申請者は説明している。

筋骨格系及び結合組織障害（腱を含む）関連事象

表 52 筋骨格系および結合組織障害（腱を含む）^{a)}に関連する有害事象の発現状況^{b)}

	本薬 75 mg 投与例 (477 例)	本薬 150 mg 投与例 (54 例)	LVFX 投与例 (276 例)
全体	12 (2.5)	1 (1.9)	9 (3.3)
関節痛	1 (0.2)	0	0
背部痛	4 (0.8)	1 (1.9)	3 (1.1)
関節腫脹	1 (0.2)	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.9)	0
筋肉痛	2 (0.4)	0	1 (0.4)
頸部痛	2 (0.4)	0	0
腱痛	1 (0.2)	0	0
四肢痛	1 (0.2)	0	1 (0.4)
関節リウマチ	0	0	1 (0.4)
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.4)
筋緊張	0	0	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)
四肢不快感	0	0	1 (0.4)

例数 (%)

a) MedDRA の器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に該当する有害事象

b) 国内第Ⅱ相試験（AMX-T201 試験）、国内第Ⅲ相試験（AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験）の併合

血糖異常関連事象

表 53 糖尿病有無別^{a)}の被験者での血糖異常に関連する有害事象の発現割合^{b)}

	本薬投与例		LVFX 投与例	
	糖尿病なし (505 例)	糖尿病あり (26 例)	糖尿病なし (266 例)	糖尿病あり (10 例)
有害事象全体	143 (28.3)	5 (19.2)	79 (29.7)	1 (10.0)
血中インスリン増加	4 (0.8)	0	2 (0.8)	0
尿中ケトン体陽性	4 (0.8)	0	0	0
インスリンCペプチド増加	2 (0.4)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.4)	1 (3.8)	0	0
糖尿病	1 (0.2)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.2)	0	0	0

例数 (%)

a) MedDRA の基本語「糖尿病」、「2 型糖尿病」、「耐糖能障害」又は「高血糖」を合併症に有する被験者

b) 国内第Ⅱ相試験 (AMX-T201 試験)、国内第Ⅲ相試験 (AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験) の併合

精神神経系障害関連事象

表 54 神経系及び精神系に関連する有害事象^{a)}の発現状況^{b)}

	本薬 75 mg 投与例 (477 例)	本薬 150 mg 投与例 (54 例)	LVFX 投与例 (276 例)
神経系障害全体	3 (0.6)	3 (5.6)	8 (2.9)
浮動性めまい	2 (0.4)	0	2 (0.7)
頭痛	1 (0.2)	2 (3.7)	6 (2.2)
感覚鈍麻	0	1 (1.9)	1 (0.4)
傾眠	0	1 (1.9)	0
精神障害全体	5 (1.0)	1 (1.9)	3 (1.1)
譫妄	0	0	1 (0.4)
不眠症	5 (1.0)	0	3 (1.1)
睡眠障害	0	1 (1.9)	0

例数 (%)

a) MedDRA の器官別大分類で、それぞれ「神経系障害」、「精神障害」に該当する有害事象

b) 国内第Ⅱ相試験 (AMX-T201 試験)、国内第Ⅲ相試験 (AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験) の併合

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

呼吸器感染症に対する治療について、国内の診療ガイドライン [JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症— (日本化学療法学会雑誌 2014; 62: 1-109)] では、市中肺炎について、高齢者や肺に基礎疾患を有する患者に対する治療の際や、地域の状況等に応じて、キノロン系抗菌薬を投与することとされている。また、同ガイドラインで、気管支炎について、非定型病原体又は細菌感染が原因として強く疑われる場合には、市中肺炎に準じた抗菌薬選択が推奨され、慢性肺疾患を有する患者の呼吸器感染症では、キノロン系抗菌薬が第一選択とされている。

耳鼻咽喉科領域感染症に対する治療について、国内の診療ガイドライン (日本鼻科学会、急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010 年版) で、キノロン系抗菌薬は、重症例や、第一選択薬である β-ラクタム系抗菌薬による治療効果が認められない中等症例に推奨されている。

本邦の医療現場では、β-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬に対する耐性菌の出現が近年、問題となっており、また、肺炎球菌に対する LVFX の感受性低下も報告されている (Jpn J Antibiot 2016; 69: 1-25)。

本剤は呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症を対象疾患として開発したキノロン系経口抗菌薬であり、良好な標的組織移行性 (6.2.2 参照) が確認され、国内臨床試験において有効性及び安全性が確認さ

れた。また、 β -ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に対する低感受性株に対しても抗菌活性を示すことが確認された（3.1.1 参照）。

以上から、本剤は、呼吸器感染症患者及び耳鼻咽喉科領域感染症患者に対する選択肢の一つとなると考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績、国内臨床試験成績等から、本剤は呼吸器感染症患者及び耳鼻咽喉科領域感染症患者に対する治療選択肢の一つになると考える。ただし、感染症対策において抗菌薬に対する耐性菌の出現が懸念され、成人の軽症の急性鼻副鼻腔炎、基礎疾患や合併症のない成人の急性気管支炎（百日咳を除く）等、抗菌薬を使用しなくても自然軽快する感染症に対しては抗菌薬の使用が推奨されないこと（抗微生物薬適正使用の手引き 第一版、厚生労働省結核感染症課 平成 29 年 6 月 1 日）等を踏まえ、他の抗菌薬と同様、本剤についても医療現場で適切に使用されるよう、申請者は情報収集及び情報提供に努めることが重要である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、本剤の適応症を「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」と設定することは可能と判断した。また、適応菌種については、7.R.1 及び以下の検討を踏まえ、申請適応菌種のうち、肺炎クラミドフィラ（クラミドフィラ・ニューモニエ）を除く、「ラスクフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）」を設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4.1 適応菌種について

機構は、申請適応菌種のうち、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*H. influenzae*、*Prevotella* 属に対しては、国内第Ⅲ相試験において良好な微生物学的効果が確認され、これらの菌種が分離された被験者における臨床効果も良好であったことを確認し（7.R.2.3 参照）、これらの菌種を本剤の適応菌種に設定することは可能と判断した。機構は、臨床試験で検討株数が限られている又は分離されなかった *M. pneumoniae*、*L. pneumophila* 及び *C. pneumoniae* を適応菌種に含めることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

M. pneumoniae、*L. pneumophila* 及び *C. pneumoniae* はいずれも非定型菌であり、一般細菌と同様の培養法では培養できず（化学療法の領域 2010; 26: S-1 等）、分離が困難である。以下の①～③に示すように、本剤の臨床試験において、*M. pneumoniae*、*L. pneumophila* 及び *C. pneumoniae* の菌推移が確認できた症例は限られているが、臨床試験成績に加え、各菌種に対する本薬の抗菌活性が確認されていることから、

M. pneumoniae、*L. pneumophila* 及び *C. pneumoniae* に対する本剤の有効性は期待でき、適応菌種として設定することは可能と判断した。

① *M. pneumoniae*

本剤の国内第Ⅲ相試験で、培養陽性が確認され、マイコプラズマ感染症と診断された被験者は2例のみ（治癒判定時の臨床効果はいずれも治癒）であった。一方、その他の微生物関連検査（感染症迅速検査、免疫血清学検査及び遺伝子学的検査）も含め、いずれかの陽性が確認され、マイコプラズマ感染症と診断された被験者は43例であり、治癒判定時の治癒率は90.7%（39/43例）であった（7.R.1.3参照）。また、*M. pneumoniae* [市中肺炎を対象とした国内臨床試験（AMX-T201試験及びAMX-T301試験）における臨床分離株、標準株及び他の臨床分離株（3.1.1.2参照）] に対する本薬のMIC範囲は0.06～0.25 µg/mLであった。

② *L. pneumophila*

本剤の臨床試験において、培養検査により *L. pneumophila* が分離された被験者は認められなかったが、尿中抗原検査で *L. pneumophila* 陽性が確認され、レジオネラ肺炎と診断された被験者は2例認められ、治癒判定時の臨床効果はいずれも治癒であった（7.R.1.3参照）。また、*L. pneumophila*（標準株及び臨床分離株）に対する本薬のMIC範囲は0.03～0.12 µg/mLであった（3.1.1.2参照）。

③ *C. pneumoniae*

免疫血清学検査法や遺伝子学的検査法による検査を行ったが、本剤の臨床試験において *C. pneumoniae* 感染症と診断された症例は認められず、*C. pneumoniae* に対する本剤の臨床的な有効性は不明である。*C. pneumoniae*（標準株）に対する本薬のMICは0.125 µg/mLであった（3.1.1.1参照）。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において培養検査により *M. pneumoniae* が分離された被験者は2例のみであるが、その他の微生物関連検査により *M. pneumoniae* の感染が確認されている被験者において臨床効果が認められたこと、臨床分離株に対する本剤の抗菌活性が認められていること等を踏まえ、*M. pneumoniae* に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

また、培養検査により *L. pneumophila* が分離された被験者は認められず、尿中抗原検査によりレジオネラ肺炎と診断された被験者は2例のみであったが、これらの被験者でいずれも臨床効果が確認され、臨床分離株に対する本剤の抗菌活性が認められていること等を踏まえると、*L. pneumophila* に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

C. pneumoniae について、本剤の臨床試験において、培養検査以外の方法を用いても検出されておらず、本剤の臨床的な有効性が確認されていないことから、現時点で得られているデータからは *C. pneumoniae* を本剤の適応菌種に含めることは適切ではないと判断した。

なお、その他の本剤の適応菌種も含め、製造販売後には、本剤の臨床効果及び微生物学的効果や、適応菌種の本剤に対する感受性の推移について、公表文献も含め引き続き情報収集する必要があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

機構は、6.R.1、7.R.1及び7.R.2における検討より、本剤の用法・用量を、本薬1回75mgをQD経口投与と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、肝機能障害患者に対する本剤使用時の安全性情報は限られていることから（6.R.2 参照）、本剤の製造販売後に、肝機能障害を有する患者への投与時の安全性（白血球減少症等）の検討が必要と考える。また、適応菌種（国内臨床分離株）の本剤に対する感受性の経年推移についても、検討が必要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の咽頭・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、副鼻腔炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、新有効成分を含有する抗菌薬であり、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 5 日

申請品目

〔販 売 名〕	ラスビック錠 75 mg
〔一 般 名〕	ラスクフロキサシン塩酸塩
〔申 請 者〕	杏林製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 29 年 4 月 13 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項について

臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 関連する診療ガイドラインにおけるキノロン系抗菌薬の臨床的位置付けや抗微生物薬適正使用の手引き 第一版（厚生労働省結核感染症課 平成 29 年 6 月 1 日）の記載を考慮した上で、本剤の適用に関する医療現場での適切な判断及び、耐性菌を発現させないための適切な使用が望まれる。
- ・ 本剤は腎機能による用量調節を必要としない経口のキノロン系抗菌薬であることから、腎機能の低下した患者、透析患者等に対して、一定の需要があると考えられるが、医療現場において適応外の疾患に使用されることが懸念される。製造販売後には、医療現場において、適切に使用されるよう、情報収集及び情報提供に努めることが重要である。
- ・ 本剤は肝代謝型のキノロン系抗菌薬であることから、他剤との併用に関する情報について、情報収集が重要である。

機構は、製造販売後には、本剤が適応となる適切な対象に対して、耐性菌を発現させないための適切な使用がなされるよう資材等を用いて情報提供するとともに、本剤の適正使用に関する情報及び他剤（特に CYP3A 誘導作用を有する薬剤）との薬物相互作用に関する情報を収集し、得られた情報に基づき適切に対応するよう、申請者に指示し、申請者は了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表 55 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子（案）は表 57 及び表 58 とおり提出された。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・白血球減少症 ・間質性肺炎・器質性肺炎 ・QTc 間隔延長（Torsades de pointes を含む） ・低血糖 ・抗菌薬投与に関連した下痢（偽膜性大腸炎を含む） ・腱障害 ・過敏症 ・肝毒性 ・横紋筋融解症 ・中枢神経系への影響（痙攣、精神症状） ・重症筋無力症の悪化 ・大動脈瘤、大動脈解離 	<ul style="list-style-type: none"> ・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ・急性腎障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度以上の肝機能障害のある患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・国内臨床分離株の本剤に対する感受性		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（中等度以上の肝機能障害のある患者への投与時の安全性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（国内臨床分離株の本剤に対する感受性） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 57 特定使用成績調査（中等度以上の肝機能障害のある患者への投与時の安全性）計画の骨子（案）

目 的	中等度以上の肝機能障害のある患者への投与時における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度以上の肝機能障害があり、本剤を新規に投与した呼吸器感染症患者及び耳鼻咽喉科領域感染症患者
実施期間	販売開始 6 カ月後から 6 年間（予定）
予定症例数	45 例
主な調査項目	患者背景、前治療薬、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法、有害事象、臨床検査値

表 58 特定使用成績調査（国内臨床分離株の本剤に対する感受性）計画の骨子（案）

目 的	国内臨床分離株の本剤に対する感受性の推移の確認
調査期間	1 回目：販売開始 1 年後から 1 年間菌株を収集し、その後 1 カ月で MIC 測定、2 回目：販売開始 5 年後から 1 年間菌株を収集し、その後 1 カ月で MIC 測定
目標収集菌株数	調査単位期間（1 年間）あたり、レジオネラ・ニューモフィラ及び肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）については可能な限り収集予定、その他適応菌種各 30 株
主な調査項目	各菌種に対する本剤の MIC、採取菌情報

2. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）作成時点で実施中であった rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験成績及び遺伝毒性に関する機構における審査の概略について、以下に記載する。

2.1 がん原性試験

rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験（6 カ月間）において、発がん性は認められなかった（表 59）。

rasH2 Tg マウスに対する非発がん量（雄 200 mg/kg/日、雌 300 mg/kg/日）での AUC₀₋₂₄（投与 26 週目）は、雄で 35.8 µg・h/mL、雌で 50.8 µg・h/mL であり、日本人健康被験者に本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の AUC⁶⁸⁾と比較して、雄で 2.8 倍、雌で 3.9 倍であった。また、同時点における代謝物 AM2012-008 の AUC₀₋₂₄（投与 26 週目）は、雄で 0.393 µg・h/mL、雌で 0.705 µg・h/mL であり、日本人健康被験者に本剤の臨床推奨用量反復経口投与時の AM2012-008 の AUC⁶⁹⁾と比較して、雄で 0.3 倍、雌で 0.6 倍であった。

表 59 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 [雄/雌 (mg/kg/日)]				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 /0	50 /75	100 /150	200 /300		
					雌雄 各 25	雌雄 各 30	雌雄 各 30	雌雄 各 30		
雌雄 マウス (rasH2 Tg)	経口	6 カ月間 (1 日/ 回)	腫瘍性病変				200 (雄) 300 (雌)	4.2.3.4.2-1		
			血管腫／血管肉腫 ^{a)}	雄	4	6			3	2
				雌	2	2			5	3
			胃扁平上皮乳頭腫	雄	1	2			0	0
				雌	0	1			0	1
			非腫瘍性病変				—			
			死亡例	雄	0	1			3	6
				雌	0	0			1	2
			死亡例 盲腸拡張、捻転、貯留液、貯留物、穿孔、変色、出血、粘膜壊死 生存例 ≥50/75：摂餌量高値、盲腸拡張・重量高値（雌雄） ≥150：胸腺重量低値・萎縮／退縮（雌）							

a) リンパ節、脾臓、骨髄、胸腺、空腸、精巣上体、卵巣、子宮、筋肉組織

2.2 遺伝毒性に関する機構における審査の概略

機構は、gpt delta ラット遺伝子突然変異試験（5.3 参照）及び rasH2 Tg マウスを用いたがん原性試験の成績を踏まえ、*in vivo* において本薬が遺伝子突然変異能を示す可能性は低いと考える。

3. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
12	14	・・・血清中濃度を再現した <i>in vitro</i> モデルを用いて、・・・	・・・血漿中濃度を再現した <i>in vitro</i> モデルを用いて、・・・
28	6	本薬の原薬又は原薬に関連する化合物と異なる不純物について、文献調査及び(Q)SAR 法 (Derek Nexus) を用いて警告構造を有する不純物を検討した。警告構造を有する出発物質、出発物質前駆体及び中間体について Ames 試験が実施され、・・・	文献調査及び(Q)SAR 法 (Derek Nexus) を用いて不純物の毒性を評価した。原薬又は原薬に関連する化合物と異なる警告構造を有する不純物、並びに出発物質、出発物質前駆体及び中間体について Ames 試験が実施され、・・・
41	15	・・・、転帰は回復であった。	・・・、転帰は回復又は軽快であった。
46	表 46	・LVFX 群の微生物学的効果 85.9 (61/71) ・注釈 b) FAS のうち原因菌が特定された集団における微生物学的効果「消失」又は「推定消失」(AMX-T304 試験は「菌交代」も含む)の被験者の割合	・LVFX 群の微生物学的効果 90.1 (64/71) ・注釈 b) FAS のうち原因菌が特定された集団における微生物学的効果「消失」、「推定消失」又は「菌交代」の被験者の割合

⁶⁸⁾ 日本人健康被験者に本薬 75 mg QD 7 日間反復経口投与したときの AUC₀₋₂₄ (13.0 µg・h/mL) (6.2.1.2 参照)。

⁶⁹⁾ 日本人健康被験者に本薬 75 mg QD 7 日間反復経口投与したときの AUC₀₋₂₄ (1.22 µg・h/mL) (6.2.1.2 参照)。

頁	行	訂正前	訂正後
12	14	・・・血清中濃度を再現した <i>in vitro</i> モデルを用いて、・・・	・・・血漿中濃度を再現した <i>in vitro</i> モデルを用いて、・・・
49	7	本剤 150 mg 投与で認められた白血球減少症（ベースライン時 10,700 / μ L、投与 8 日目 1,200 / μ L）は、重篤例として報告され、投与中止、入院加療等の処置により回復し、本剤との関連は否定されなかった。	本剤 150 mg 投与で認められた白血球減少症（ベースライン時 10,700 / μ L、投与 8 日目 1,200 / μ L）は、 <u>投与終了翌日に</u> 重篤例として報告され、入院加療等の処置により回復し、本剤との関連は否定されなかった。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

4.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.A.1-1、CTD 5.3.5.A.1-2、CTD 5.3.5.A.2-1、CTD 5.3.5.B.1-1、CTD 5.3.5.B.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験審査委員会の設置者が保存すべき記録及び実施医療機関において保存すべき記録の一部の保存不備

5. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕（申請時より、下線部変更、取消線部削除）

＜適応菌種＞

ラスタフロキサシン本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、プレボテラ属、肺炎クラミドフィラ（クラミドフィラ・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〕（申請時より、下線部変更、取消線部削除）

通常、成人に対しては、ラスクフロキサシンとして1回75 mgを1日1回経口投与する。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMX-xxxx 試験		KRPAM1977X-xxxx 試験
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from time of administration up to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC over the dosing interval	0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to the time t	投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AZM	Azithromycin	アジスロマイシン
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BLNAS	β -Lactamase negative, ampicillin-susceptible <i>H. influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌
BLNAR	β -Lactamase negative, ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
CAM	Clarithromycin	クラリスロマイシン
CAZ	Ceftazidime	セフトアジジム
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺由来
CTRX	Ceftriaxone	セフトリアキソン
CLDM	Clindamycin	クリンダマイシン
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
CPFX	Ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CFPN	Cefcapene	セフカペン
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
DAP	Daptomycin	ダプトマイシン
ED ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
GRNX	Garenoxacin	ガレノキサシン
γ -GT	γ -glutamyl transferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
HEK293	Human embryonic kidney 293	ヒト胎児腎由来
IPM	Imipenem	イミペネム
LLS-PK1	Lilly laboratories cell-porcine kidney 1	ブタ腎臓近位尿管由来上皮細胞株
LZD	Linezolid	リネゾリド
LVFX	Levofloxacin	レボフロキサシン
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤耐性トランスポーター
MBC	Minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MEPM	Meropenem	メロペネム
MFLX	Moxifloxacin	モキシフロキサシン
MNZ	Metronidazole	メトロニダゾール
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MPC	Mutant Prevention Concentration	耐性菌出現阻止濃度
MRSA	Methicillin resistant <i>S. aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

略語	英語	日本語
MSSA	Methicillin susceptible <i>S. aureus</i>	メチシリン感性黄色ブドウ球菌
MSW	Mutant Selection Window	耐性菌選択濃度域
STFX	Sitafloxacin	シタフロキサシン
TEIC	Teicoplanin	テイコプラニン
TFLX	Tosufloxacin	トスフロキサシン
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAE	Post antibiotic effect	抗菌作用持続効果
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PIPC/TAZ	Piperacillin/Tazobactam	ピペラシリン／タゾバクタム
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPS	Per protocol set	
PRSP	penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i>	ペニシリン耐性肺炎レンサ球菌
PSSP	penicillin-susceptible <i>S. pneumoniae</i>	ペニシリン感性肺炎レンサ球菌
QD	quaque die	1 日 1 回
VCM	Vancomycin	バンコマイシン
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ラスビック錠 75 mg
本薬		ラスクフロキサシン