ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.4　非臨床試験の概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 5
2.4.2　薬理試験 6
2.4.3　薬物動態試験 9
2.4.4　毒性試験 11
2.4.5　総括及び結論 18
2.4.6　参考文献 21

表一覧

表 2.4.4-1　反復投与毒性試験で見られた主な所見の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度の比較 12
表 2.4.4-2　各生殖発生毒性試験の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度との比較 15
表 2.4.4-3　未成熟イヌにおける関節毒性の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度との比較 17

略語及び専門用語一覧表

抗菌薬

試験には AM-1977 塩酸塩を使用し、本文中の記載は AM-1977 とした。他の抗菌薬は、試験にはフリー体、塩又は水和物を使用し、本文中の記載は下記の略語を使用した。また、AM-1977 及び他の抗菌薬の投与量及び濃度はフリー体として数値を表記した。

略語	用語の説明
CPFX	シプロフロキサシン(Ciprofloxacin)
GRNX	ガレノキサシン(Garenoxacin)
LVFX	レボフロキサシン(Levofloxacin)
MFLX	モキシフロキサシン(Moxifloxacin)

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
E. coli	*Escherichia coli*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	投与 0 から 24 時間後 24 時間後までの血漿中濃度曲線下面積 AUC
AUC_{inf}	無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積
AUC_t	投与間隔 t (= 24 時間)までの AUC
*f*AUC/MIC	血漿中タンパク非結合体濃度曲線下面積の最小発育阻止濃度に対する比
C_{max}	最高血漿中濃度
eq.	当量
FOB	機能観察総合評価法：Functional Observation Battery
gpt delta ラット	大腸菌 *gpt* 遺伝子導入ラット
HPLC-FL	高速液体クロマトグラフィー・蛍光検出器
hERG	human ether-à-go-go-related gene
HPLC-RAD	高速液体クロマトグラフィー・放射能検出器
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion protein 2-K
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90%最小発育阻止濃度
MPC	Mutant Prevention Concentration
MPC_{90}	Mutant Prevention Concentration for 90% of isolates
MSW	Mutant Selection Window
PAE	Post-Antibiotic Effect
PD	薬力学
PK	薬物動態
PMN	末梢血好中球
QTc	補正 QT 間隔
sub MIC	MIC の 1/2 濃度
Tg-rasH2 マウス	ヒト型 c-Ha-ras 遺伝子導入マウス
TK	トキシコキネティクス
UVA	A 領域紫外線
UK	未知代謝物
マウスリンフォーマ *Tk*	マウスリンフォーマ・チミジンキナーゼ

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.1.1 薬理試験計画の概略

AM-1977の抗菌スペクトルを検討するため、好気性グラム陽性菌及びグラム陰性菌、嫌気性グラム陽性菌及びグラム陰性菌、並びに非定型菌の標準細菌株に対するAM-1977の抗菌活性を検討した。また、好気性及び嫌気性の各種臨床分離株に対するAM-1977の抗菌活性を検討した。さらに、キノロン系抗菌薬の標的酵素に変異を有するキノロン耐性株に対する抗菌活性について検討した。殺菌作用については、MBC、増殖曲線に及ぼす影響及びPAEを検討した。耐性菌出現に関する検討では、MPC、耐性菌出現頻度及び耐性獲得試験を実施した。

作用機序を確認するため、キノロン系抗菌薬の標的酵素であるDNA gyrase及びTopoisomerase IVに対する阻害活性を検討し、合わせてヒト由来のTopoisomerase IIに対する作用も検討した。

*In vivo*効果を評価するため、マウスを用いた全身感染又は肺感染モデルに対する感染防御又は治療効果を検討した。AM-1977の有効性と相関するPK-PDパラメータを検討するため、免疫抑制マウス大腿筋感染モデルを用いた試験を実施した。

安全性薬理試験では、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系について主要項目の評価(一般症状観察、hERG電流に対する作用及びイヌテレメトリー法による心電図評価並びに血液ガス測定による呼吸機能評価)を厚生省令第21号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997年3月26日)を遵守し、安全性薬理試験ガイドライン(医薬審発第902号 平成13年6月21日)及びヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価(薬食審査発1023第4号 平成21年10月23日)に準拠して行った。また、ラットを用い痙攣誘発作用を検討した。その他、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性並びに各種酵素活性に対する作用を検討した。

2.4.1.2 薬物動態試験計画の概略

AM-1977の経口及び静脈内投与後の非臨床薬物動態試験は放射性同位体標識体及び非標識体のAM-1977を用いて、主にラット及びイヌで実施した。また、ラット、イヌ及びヒト由来の生体試料を用いて*in vitro*試験を実施した。薬物動態試験に用いた動物種は安全性薬理試験及び毒性試験と同じラット及びイヌとした。

放射性同位元素標識体を用いた薬物動態試験には、[^{14}C]AM-1977を非標識AM-1977により希釈して使用した。総放射能濃度はLSC、各放射能成分の存在比率はHPLC-RADを用いて測定した。生体試料中の総放射能濃度はAM-1977濃度に換算して表示した。毒性試験のTK測定で、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿中AM-1977濃度、並びにラット及びサル血漿中AM2012-008濃度はバリデートされたHPLC-FL又はLC-MS/MSにより定量した。

吸収については、ラット及びイヌの経口又は静脈内投与試験を実施した。さらに、サルの経口投与試験を実施した。また、ラットにおける腸肝循環を検討した。

分布については、ラットの経口又は静脈内投与試験を実施し、組織分布を評価した。さらに、メラニン親和性(ラット)、胎盤への移行性(ラット)、血漿中タンパク結合率(ラット、イヌ及びヒト)、血球移行率(ラット、イヌ及びヒト)を検討した。

代謝については、ラット、イヌ及びヒト肝細胞を用いて代謝物の検索を行い、また、ラット及びイヌの経口又は静脈内投与後の代謝物の検索も実施した。

排泄については、ラット及びイヌの経口又は静脈内投与試験を実施した。さらに、ラットを用い胆汁中及び乳汁中への排泄を検討した。

なお、非臨床の薬物動態学的薬物相互作用試験及びその他の薬物動態試験は実施していない。

2.4.1.3　毒性試験計画の概略

毒性試験は、厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997 年 3 月 26 日)を遵守し、「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」(薬審 1 第 24 号、1989 年 9 月 11 日)、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について」(医薬審第 1831 号、2000 年 12 月 27 日)、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(薬食審査 0219 第 4 号、2010 年 2 月 19 日)、「単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について」(薬新薬第 88 号、1993 年 8 月 10 日)、「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について」(医薬審第 655 号、1999 年 4 月 5 日)、「遺伝毒性試験ガイドライン」(医薬審第 1604 号、1999 年 11 月 1 日)、「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」(薬食審査発 0920 第 2 号，平成 24 年 9 月 20 日)、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(薬食審査発第 1127001 号，平成 20 年 11 月 27 日)、「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」(薬審第 316 号、1997 年 4 月 14 日)、「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について」(医薬審第 1834 号、2000 年 12 月 27 日)及び「トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンスについて」(薬審第 443 号、1996 年 7 月 2 日)に準拠して実施した。

実施した試験種は、単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、光毒性、関節毒性、代謝物の毒性及び不純物の毒性であった。AM-1977 は通常 2 週間以内の臨床使用を予定しているが、マウスリンフォーマ *Tk* 試験の結果が陽性であったことから、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に加えトランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験を実施した。また、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日、医薬審発第 1216001 号)及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日、医薬審発第 0624001 号)に従い評価した結果、安全性確認の必要な不純物はなかった。ただし、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日、生審査発 1110 第 3 号)を参考に、原薬製造工程において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(　　物質B*　　及び　物質C*　)及び中間体(　　物質A*　　、　物質E*　及び　物質F*　)について細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。なお、　　物質A*　　については *in vivo* 遺伝子突然変異試験を実施した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　薬効を裏付ける試験

AM-1977 は好気性及び嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、並びに非定型菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示した。特に、呼吸器感染症の起因菌である臨床分離 *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対する MIC_{90} は 0.06 μg/mL であり、高い活性を示した。臨床分離グラム陽性及びグラム陰性嫌気性菌に対して、AM-1977 は LVFX、GRNX 及び MFLX と同程度以上の高い抗菌活性を示し、特に誤嚥性肺炎の起因菌である口腔内連鎖球菌、*Fusobacterium* 属及び *Prevotella* 属に対する抗菌活性が高かった。臨床分離非定型菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は、*L. pneumophila* では 0.06 μg/mL、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* では 0.25 μg/mL であり、高い活性を示した。また、AM-1977 のヒト PMN に対する移行性は LVFX よりも 3.8 倍高く、GRNX と同程度であったことから、*L. pneumophila*、*M. pneumoniae* 等の細胞内寄生菌による感染症に対する効果が期待された。

キノロン耐性株に対する AM-1977 の MIC は類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)と同様に標的酵素への点変異の影響を受け上昇した。しかしながら、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* のキノロン耐性化に伴う AM-1977 の MIC 上昇は類薬より小さく、AM-1977 の MIC はキノロン耐性 *S. pneumoniae* (*gyrA*, *parC* 二重変異株)に対して 0.25～0.5 μg/mL、高度キノロン耐性 *S. aureus* (*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株)に対して 2 μg/mL であり、LVFX、GRNX 及び CPFX よりも 4～128 倍高い抗菌活性を示した。また、キノロン耐性 *E. coli* に対する AM-1977 の MIC は 0.5 μg/mL であり、良好な活性が認められた。

DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害活性は、グラム陽性菌である *S. pneumoniae* 及び *S. aureus* 由来の酵素に対して LVFX 及び GRNX より高かった。特に、キノロン耐性決定領域に一箇所のアミノ酸変異を有する *S. aureus* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害活性は LVFX 及び GRNX より 10 倍以上高く、この高い阻害活性が AM-1977 のキノロン耐性菌を含むグラム陽性菌に対する高い抗菌活性に反映されていることが示唆された。グラム陰性菌である *E. coli* 由来の酵素に対する阻害活性は、LVFX、GRNX 及び CPFX と同程度又はやや低かった。

AM-1977 の殺菌作用について検討したところ、*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する MBC は MIC と同程度であった。また、*S. pneumoniae*、MSSA、MRSA 及び *E. coli* の増殖曲線に対して MIC 又は MIC の 2 倍以上の薬物濃度で濃度依存的な殺菌作用を示した。以上より、AM-1977 はこれらの菌に殺菌的に作用することが明らかとなった。

AM-1977 の耐性菌選択性を検討したところ、*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* を MIC の 4～16 倍濃度の AM-1977 を含有する培地で培養しても耐性菌は出現しなかった。また、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* を sub MIC の薬物存在下で 7 回継代培養した際の AM-1977 に対する薬剤感受性の変化(耐性獲得能)は小さかった。耐性菌出現リスクについて検討するため、AM-1977 の MPC を測定した。MSSA 臨床分離株に対する MPC_{90} は 0.06 μg/mL で、MSW は 0.015～0.06 μg/mL であった。*S. pneumoniae* 標準細菌株及び臨床分離株に対する MPC はいずれも 0.125 μg/mL で、MSW は 0.06～0.125 μg/mL であった。ヒトに AM-1977 75 mg を反復経口投与したときの 1 日目のトラフ値(初回投与の 24 時間後)は 0.130 μg/mL (2.7.2.2.2.2 参照)であり、MSW を上回っていたことから、耐性菌出現リスクは小さいことが示唆された。

ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにより、*S. pneumoniae* に対する AM-1977 75 mg 単回経口投与時の殺菌効果を検討したところ、LVFX 500 mg 単回経口投与モデルで再増殖が認められたキノロン耐性変異株(*gyrA* 変異株又は *parC* 変異株)を用いても再増殖は認められず、AM-1977 が高い殺菌効果を有することが示唆された。

AM-1977 は、*S. aureus* によるマウス全身感染モデルに対して、皮下投与及び経口投与により用量依存的な感染防御効果を示し、その効果は LVFX 及び GRNX と同程度以上であった。AM-1977 は、*S. pneumoniae* によるマウス肺感染モデルに対して、皮下投与及び経口投与により用量依存的な治療効果を示し、その効果は LVFX 及び GRNX に比べ高かった。また、同モデルに対して AM-1977 又は LVFX を臨床使用時と同程度の曝露となるよう投与し、殺菌効果を経時的に評価したところ、AM-1977 は測定した全ての時間で LVFX と比較して高い殺菌効果を示した。

S. pneumoniae 及び *S. aureus* による免疫抑制マウス大腿筋感染モデルを用いた PK-PD 試験で、AM-1977 の治療効果は *f*AUC/MIC と高い相関を示した。投与開始 24 時間後の大腿筋内菌数が治療開始時の 1/100 (2 log kill)になるのに必要な *f*AUC/MIC を解析したところ、*S. pneumoniae* 感染モデル及び *S. aureus* 感染モデルでそれぞれ 28.3 及び 24.6 であった。健康成人に AM-1977 75mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の 1 日目の AUC_t (6.63 μg·h/mL)、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* に対する MIC_{90} (0.06 及び 0.015 μg/mL)、並びに AM-1977 のタンパク結合率(0.740)より、これら

の菌種における臨床での *f*AUC/MIC はそれぞれ 28.7 及び 115 であった。これらの値は、マウス大腿筋感染モデルの *f*AUC/MIC と同程度以上であったことから、臨床推奨用法・用量で十分な臨床効果が期待できるものと思われた。

2.4.2.2　安全性薬理試験

2.4.2.2.1　中枢神経系に対する作用

AM-1977 の単回経口投与によるラット中枢神経系に対する作用について、一般症状(Irwin 変法)を検討した。1000 mg/kg (血漿中濃度：14.5 μg/mL)まで行動学的、神経学的及び自律神経学的症状への影響は認められなかった。一方、AM-1977 の単回静脈内投与による一般症状(FOB 法)の検討では、50 mg/kg(血漿中濃度：33.3 μg/mL)以上で運動量の低下及び部分閉眼、100 mg/kg 以上で不規則呼吸及び腹ばい歩行(腹ばい歩行惹起は 100 mg/kg のみ)、200 mg/kg で腹臥位、運動量の消失、瞳孔径の増加、体温低下及び瞳孔反射の消失が認められた。50 mg/kg で認められた症状は重篤なものではなく、投与直後の発現数が 1/6～2/6 と少数であることから、この用量は閾値用量又は無影響量に近いものと考えられた。

以上より、AM-1977 の中枢神経系における無影響量は、1000 mg/kg p.o.(血漿中濃度：14.5 μg/mL)と推察され、臨床推奨用量での C_{max} の 15 倍であった。

2.4.2.2.2　心血管系及び呼吸器系に対する作用

AM-1977 の hERG 電流に対する作用について、hERG を発現させた HEK293 細胞を用いてホールセルパッチクランプ法により検討した。AM-1977 は、hERG 電流を濃度依存的に抑制し、IC_{50} は 241 μmol/L であった。一方、MFLX は hERG 電流に対し、濃度依存的な抑制が認められた。100 μmol/L の抑制率は 47.9%であり、この濃度が IC_{50} に相当すると考えられることから、MFLX の hERG 電流抑制作用は AM-1977 より、約 2.4 倍強いと考えられた。

AM-1977 を単回静脈内投与(1 時間持続注入)し、イヌ心血管系に対する作用について、血圧、心拍数及び心電図を指標としてテレメトリーシステム(無麻酔非拘束下)を用いて検討した。AM-1977 は、血圧及び心拍数に対しては影響を及ぼさず、50 mg/kg でのみ QTc 間隔の有意な延長作用(QT 間隔も有意ではないものの同様な変化)を示したことから、無影響量は 25 mg/kg(血漿中濃度：12.5 μg/mL)であり、臨床推奨用量での C_{max} の 13 倍であった。一方、MFLX は、12.5 及 25 mg/kg で QT 間隔の有意な延長作用(QTc 間隔も有意ではないものの同様な変化)を示した。

AM-1977 の単回静脈内投与(1 時間持続注入)による呼吸系に対する作用を、呼吸数及び血液ガスを指標として検討した。50 mg/kg まで呼吸数及び血液ガスに対する影響は認められなかった。AM-1977 の呼吸系における無影響量は 50 mg/kg(血漿中濃度：26.7 μg/mL)以上であり、臨床推奨用量での C_{max} の 27 倍以上であった。

2.4.2.2.3　その他

2.4.2.2.3.1　痙攣誘発作用の評価(抗炎症薬との併用作用)

AM-1977 と非ステロイド系抗炎症薬[4-ビフェニル酢酸(フェンブフェンの活性代謝物)及びフルルビプロフェンアキセチル]の併用(各単回投与)によるラット痙攣誘発作用の有無を検討した。

AM-1977 (1000 mg/kg, p.o.)、4-ビフェニル酢酸(100 mg/kg, s.c.)及びフルルビプロフェンアキセチル(200 mg/kg, s.c.)は、いずれも単独で振戦、攣縮及び痙攣誘発作用を有さなかった。また、AM-1977 は、4-ビフェニル酢酸又はフルルビプロフェンアキセチルの併用下においても痙攣を誘発しなかった。

2.4.2.2.3.2　各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性並びに酵素活性に対する作用

AM-1977 の各受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性並びに酵素活性に対する作用(計 109 種類)を検討した結果、多くの受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素活性に対する阻害率は 30 μmol/L で、いずれも 50%未満であった。しかし、ムスカリン M_3 受容体及びアセチルコリンエステラーゼでは、阻害率は 30 μmol/L でいずれも 50%以上であり、IC_{50} は、それぞれ 16.2(7.1)及び 10.8(4.7) μmol/L(μg/mL)であった。これらの濃度は臨床推奨用量での C_{max} のそれぞれ 7 及び 5 倍(血漿中タンパク非結合体比では 27 及び 18 倍)であるが、自律神経系に由来する現象は観察されていない。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　吸収

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに経口投与したとき、血漿中放射能濃度は 0.8 時間で C_{max} (2.44 μg eq. of AM-1977/mL)に達し、半減期 2.7 時間で消失した。非絶食下で経口投与したとき、血漿中放射能濃度は投与後 1.7 時間で C_{max} (0.928 μg eq. of AM-1977/mL)に達し、半減期 5.9 時間で消失した。食餌の摂取により、血漿中放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の低下、並びに半減期の延長が認められた。絶食下で経口投与後、48 時間までに尿及び胆汁中へ排泄された総放射能はそれぞれ投与量の 7.0 及び 62.4%であり、吸収率は 69%以上と考えられた。

[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに経口投与したとき、血漿中総放射能濃度は 1.0 時間で C_{max} (0.987 μg eq. of AM-1977/mL)に達した。

ラットに単回及び反復経口投与したとき C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} に明確な雌雄差は認められなかったが、雄の AUC_{0-24} は雌より 1.2~1.8 倍高かった。

イヌに単回及び反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。同様に静脈内投与したときも C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加し明確な雌雄差は認められなかった。

サルに単回及び反復経口投与時の AM-1977 及び AM2012-008 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。AM-1977 をラット、イヌ及びサルに 4 週間反復投与しても顕著な蓄積は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中に投与放射能の 60.7%が排泄された。この胆汁をラットに単回十二指腸内投与したとき、投与放射能のうち 38%が再吸収され、AM-1977 の腸肝循環が認められた。

2.4.3.2　分布

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したとき、血漿中の総放射能濃度は投与後 1 時間で最高濃度を示した。組織内の総放射能濃度はほとんどの組織で投与 1 時間後に最高濃度に達した。この時点では多くの組織で血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、ほとんどの組織で総放射能濃度が検出限界未満となった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回静脈内投与したとき、血漿中の総放射能濃度は投与後 0.5 時間で最高濃度を示した。組織内の総放射能濃度はほとんどの組織で投与 0.5 時間後に最高濃度に達した。この時点では多くの組織で血漿中総放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の総放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、ほとんどの組織で総放射能濃度が検出

限界未満となった。これらの結果より、AM-1977 及びその由来成分は投与後、広く組織に分布することが明らかとなった。また、それらは時間経過に伴い消失し組織残留性を示さなかった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を有色ラットに経口投与したとき、眼球ブドウ膜の総放射能濃度は消失が遅く、AM-1977 及びその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、緩慢にも消失を示すことから当該組織への分布は不可逆的な蓄積ではないと考えられた。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を妊娠ラットに経口投与したとき、母体及び胎児の組織中総放射能濃度は投与後 1 時間に最高濃度を示した。母体及び胎児の主要組織中の濃度は血漿より高い値を示した。全ての組織中の総放射能濃度は投与 24 時間後までに速やかに消失した。これらの結果より、AM-1977 及びその由来成分は速やかに胎児へ移行することが明らかとなった。母体及び胎児の組織へ分布した AM-1977 及びその由来成分は投与 24 時間後までに速やかに消失し、残留性を示さなかった。

[^{14}C]AM-1977(マウスでは 0.1 及び 5.0 μg/mL、ラット、イヌ及びヒトでは 1.0 及び 10.0 μg/mL)を用いて、血漿中たん白結合率を限外ろ過法で測定した。その結果、AM-1977 のたん白結合率は 60.8～81.9%となり、動物種差及び濃度依存性は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 をサル及びヒトの血液に添加して 37°C、30 分間インキュベーションし、AM-1977 の血球移行性を評価した。サルにおける総放射能の血球移行率は 55.4～56.5%、ヒトにおける総放射能の血球移行率は 52.7～54.0%であった。いずれも濃度依存性は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与及び静脈内投与したとき、並びに[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口及び静脈内投与したときの総放射能の血球移行率を測定した。ラットにおける総放射能の血球移行率は、経口投与後 1、6 及び 24 時間、静脈内投与後 0.5、6 及び 24 時間で、31.0～57.8%であった。イヌにおける総放射能の血球移行率は、経口投与後 1、6 及び 24 時間、静脈内投与後 0.5、6 及び 24 時間で 35.2～47.4%であった。

以上の結果より、AM-1977 はラット、イヌ、サル及びヒトにおいて血球移行性を示し、種差は認められなかった。

2.4.3.3　代謝

[^{14}C]AM-1977 をラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液中に添加したとき、いずれの動物種においても、AM2012-008 及びグルクロン酸抱合体が生成した。AM2012-008 の生成速度はラット肝細胞で大きく、イヌ、ヒトの順であった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回で経口又は静脈内投与したとき、血漿中には主として未変化体及び AM2012-008 が認められた。尿中には未変化体及び AM2012-008、糞中には未変化体、胆汁中にはグルクロン酸抱合体が認められた。[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回で経口又は静脈内投与したとき、血漿中には主として未変化体が、その他にグルクロン酸抱合体及び UK10 が認められた。尿中には主に AM2012-008 が、糞中には未変化体が認められた。ラット及びイヌにおいて、AM-1977 の一部は、主として AM2012-008 又はグルクロン酸抱合体へ代謝され、AM2012-008 は尿中へ、グルクロン酸抱合体は主に胆汁中へ排泄された。

2.4.3.4　排泄

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を絶食下のラットに単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 8.5%が尿中に、90.8%が糞中に排泄された。同様に、静脈内投与では 9.1%が尿中に、90.8%が糞中に排泄された。経口投与及び静脈内投与、共に投与後 48 時間までに、それぞれ投与放射能の 98.8%以上が尿糞中に排泄され、体内からの排泄は速やかであった。また、[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を、胆管カニューレを施した絶食下のラットに単回経口投与したとき、投与後 48 時間まで

に投与放射能の 62.4%が胆汁中に、7.0%が尿中に、16.4%が糞中にそれぞれ排泄された。同様に静脈内投与では、投与後 48 時間までに投与量の 71.8%が胆汁中に、8.2%が尿中に、14.3%が糞中にそれぞれ排泄された。以上の結果より、ラットの主要な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが明らかとなった。

[^{14}C]AM-1977 2 mg/kg を絶食下のイヌに単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに、投与放射能の 14.1%が尿中に、79.2%が糞中に排泄された。同様に、静脈内投与では、14.6%が尿中に、81.4%が糞中に排泄された。経口及び静脈内投与後 168 時間までに、それぞれ投与放射能の 94.7%以上が尿糞中に排泄された。以上の結果より、イヌもラット同様に主要な排泄経路は糞中排泄であることが明らかとなった。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を授乳ラットに経口投与したとき、AM-1977 及びその由来成分は一部、乳汁中へ移行し、血漿中濃度と並行して減少し、排泄された。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルの単回経口投与では投与に起因した変化は観察されなかった。イヌの単回経口投与時、嘔吐が観察された。

ラットの単回静脈内投与時、不規則呼吸、運動性低下及び半眼といった中枢神経系への影響が観察された。イヌの単回静脈内投与時、運動性低下や強直性痙攣などの中枢神経系への影響が主に観察された。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

以下に、反復投与毒性試験で見られた主な所見の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度との比較を示す。

表 2.4.4-1　反復投与毒性試験で見られた主な所見の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度の比較

毒性所見	動物種	投与経路	投与期間	性	無毒性量 (mg/kg/日)	C_{max} [a] (μg/mL)	AUC_{0-24} [a] (μg·h/mL)	臨床血中濃度 [b] との比	
								C_{max}	AUC
中枢神経系への影響(嘔吐/流涎以外)	ラット	静脈内	2 週間	雌雄	30	12.5	21.9	13	1.7
			4 週間		30	14.0	26.3	14	2.0
	イヌ	静脈内	2 週間	雌雄	30	19.8	67.5	20	5.2
			4 週間		30	14.6	61.7	15	4.7
	サル	経口	2 週間	雄	30	13.8	213	14	16
			4 週間	雌雄	30	13.3	156	13	12
嘔吐/流涎	イヌ	経口	2 週間	雌雄	30	6.00	42.9	6.0	3.3
			4 週間	雄	30	4.58	38.1	4.6	2.9
		静脈内	2 週間	雌雄	12.5	6.13	27.0	6.1	2.1
			4 週間		12.5	5.81	23.9	5.8	1.8
	サル	経口	2 週間	雄	10	3.64	37.4	3.6	2.9
			4 週間	雌雄	30	13.3	156	13	12
QTc 間隔延長	イヌ	経口	2 週間	雌	10	1.09	13.4	1.1	1.0
			4 週間		10	2.14	13.2	2.1	1.0
		静脈内	2 週間	雌雄	30	19.8	67.5	20	5.2
			4 週間		30	14.6	61.7	15	4.7
	サル	経口	4 週間	雌雄	15	8.00	86.7	8.0	6.7
免疫系への影響	ラット	経口	2 週間	雌雄	80	5.21	53.0	5.2	4.1
			4 週間		20	2.29	11.9	2.3	0.9
		静脈内	2 週間	雄	30	13.2	26.3	13	2.0
消化管への影響	イヌ	静脈内	2 週間	雌雄	30	19.8	67.5	20	5.2
肝毒性	ラット	経口	2 週間	雄	80	4.90	60.6	4.9	4.7
			4 週間	雌	80	7.22	48.2	7.2	3.7
白血球減少	イヌ	静脈内	2 週間	雌雄	30	19.8	67.5	20	5.2
			4 週間		30	14.6	61.7	15	4.7

a：性が雌雄の場合は両性を合わせた平均値、雄のみ又は雌のみの場合は各性の平均値(投与期間 2 週間の試験は投与 14 日目、同 4 週間の試験は投与 28 日目の値より算出)

b：AM-1977 75 mg/日を健康成人男性に 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の C_{max} (0.998 μg/mL)及び AUC_t (13.0 μg·h/mL) (KRPAM1977X-T103 試験、2.7.2.2.2.2 参照)

中枢神経系への影響はキノロン系抗菌薬で報告されている症状と同様で、主にラット及びイヌの反復静脈内投与時に認められ、ラットでは流涎、不規則呼吸、運動性低下及び半眼が、イヌでは嘔吐や流涎、運動性低下、よろめき歩行、半眼、振戦、間代性痙攣などの症状が観察された。サルでは反復経口投与毒性試験のための用量設定試験において嘔吐、流涎、間代性痙攣、傾眠、振戦、散瞳及び体のふらつきなどの症状が観察された。イヌでは単回静脈内投与時にも同様の症状が観察された。中枢抑制性の症状(運動性低下や半眼など)や痙攣などは高用量投与時のみに観察され、これらの症状が観察されたときの投与量の C_{max} は、ラットは臨床の 44 倍以上、イヌは 54 倍以上、サルは 34 倍以上であった。一方、これらの症状に対する無毒性量投与時の C_{max} は、ラットは臨床の 13～14 倍、イヌで 15～20 倍、サルは 13～14 倍であった。AM-1977 をラットに 1000 mg/kg 単回経口投与したとき、抗炎症薬(4-ビフェニル酢酸 100 mg/kg 又はフルルビプロフェンアキセチル 200 mg/kg)を併用投与しても痙攣誘発作用を示さなかった(2.4.2.2.3.1 参照)。なお、イヌやサルでは嘔吐や流涎が高用量以外にも観察され、無毒性量投与時の C_{max} はイヌで臨床 C_{max} の 4.6 倍以上、サルで 3.6 倍以上であった。以上より、中枢神経系への影響はキノロン系抗菌薬で報告されている症状と同様であり、AM-1977 特有と思われる症状は観察されなかったことから、AM-1977 が臨床で中枢神経系に影響を及ぼす懸念は他のキノロン系抗菌薬と同様と考えられた。

心血管系への影響として、イヌの反復経口投与又は反復静脈内投与時、並びにサルの 30 mg/kg

反復経口投与時にQTc間隔の延長が見られ、無毒性量投与時のC_{max}は、イヌで臨床の1.1～20倍、サルで8.0倍であった。AM-1977はhERG電流に対し抑制作用を示すことが確認されており(2.6.2.4-3参照)、hERG電流の抑制作用により発現するQTc間隔延長はキノロン系抗菌薬のクラスエフェクトとして知られている[1),2),3)]。したがって、AM-1977の毒性試験で見られたQTc間隔延長もhERG電流抑制作用に起因したものと推察されるが、臨床におけるQT/QTc評価試験(KRPAM1977X-T111試験、2.7.4.4.2.2.1参照)において、臨床推奨用量の3倍量である225 mg/日の単回経口投与では、QTc間隔延長作用は陰性であり、そのときのC_{max}(1.91 μg/mL)は臨床推奨用量の定常状態でのC_{max}(0.998 μg/mL)の約2倍であったことから、臨床でQTc間隔延長作用を発現する可能性は低いと考えられた。

免疫系への影響として、ラット反復投与毒性試験で脾臓の白脾髄に胚中心形成が認められたが、血中の白血球数やグロブリン値に変動はなく、腸間膜リンパ節などの他の二次リンパ組織にも免疫応答の発現を示唆するような異常は見られなかった。ラット試験の最小影響投与時のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は6.86 μg/mL及び63.5 μg·h/mL (臨床の6.9及び4.9倍)であったが、イヌは臨床C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$の56及び17倍、サルは臨床C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$の13及び12倍まで投与しても同様の所見を示さなかった。また、経口剤の臨床試験でもリンパ球数の増加や過敏症など過剰な免疫反応と思われるような因果関係の否定できない有害事象は発現していないことからも、本所見はラットに特異的な変化である可能性が考えられた。したがって、AM-1977が臨床で重篤な免疫系への影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

消化管への影響として、イヌ反復投与毒性試験で嘔吐が観察され、嘔吐に対する無影響量投与時のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、臨床の4.6及び1.8倍以上であった。キノロン系抗菌薬でしばしば観察される下痢や軟便は見られなかった。そのほか、薬理作用による腸内細菌叢の変化に関連したと考えられる変化が見られた。以上から、AM-1977の消化管への影響は従来のキノロン系抗菌薬で見られた変化を大きく逸脱するものではなく、臨床で重篤な消化管障害を生じる可能性は低いと考えられた。

肝臓への影響として、ラット反復経口投与毒性試験でALTの軽度上昇が見られたが、ALT上昇に対する無影響量投与時のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$は、臨床の4.9及び3.7倍以上であり、また他の肝障害パラメータや肝組織に異常はなかった。キノロン系抗菌薬の肝臓への影響については類薬でも報告されている[4),5),6)]が、AM-1977で見られたALT上昇は軽度で他の肝障害パラメータの変動もなく、ラット、イヌ及びサルに臨床C_{max}のそれぞれ51、56及び13倍、臨床AUC_tのそれぞれ18、17及び12倍の曝露量となる用量まで投与しても肝臓に組織学的異常を示さなかった。以上から、AM-1977の肝障害に関する懸念は低く、臨床で重篤な肝毒性を発現する可能性は低いと考えられた。

腎毒性を示唆する所見は、ラット、イヌ及びサルのいずれの反復投与毒性試験でも見られなかった。サル試験で投与量に依存しないクレアチニンの軽度上昇が見られたが、腎障害を示唆するパラメータの変動や組織学的な異常はなかった。AM-1977は、クレアチニンの尿細管分泌に関与するトランスポーターであるMATE(MATE1及びMATE2-K)に対する阻害作用を有することが確認されている(2.7.2.2.1.5.2参照)。サルに見られたクレアチニン上昇はMATE阻害作用に起因したものと推察され、AM-1977のサル試験では臨床C_{max}及びAUC_tのそれぞれ13及び12倍の曝露量で投与しても腎臓の組織学的異常は認められないことから、AM-1977が臨床で重篤な腎障害を発現する可能性は低いと考えられた。

膵毒性を示唆する所見は、ラット、イヌ及びサルのいずれの反復投与毒性試験でも見られなかった。AM-1977によるラット、イヌ及びサルの反復投与毒性試験では、いずれも血糖値の変動及び膵臓組織に病変を認めず、さらに、抗インスリン抗体を用いた免疫染色でも膵島に異常を示さ

なかった。したがって、AM-1977 が臨床で重篤な血糖異常を誘導する可能性は低いと考えられた。

眼毒性を示唆する所見は、ラット、イヌ及びサルのいずれの反復投与毒性試験でも認められなかった。眼球ぶどう膜からの消失は遅く、メラニン親和性がみられた(2.4.3.2 参照)が、ラット、イヌ及びサルに臨床 C_{max} 及び AUC_t のそれぞれ 12 及び 6.7 倍以上の曝露量で AM-1977 を反復投与しても眼毒性を示すことはなく、イヌの 4 週間静脈内投与毒性試験で実施した網膜電位図測定にも異常は認められなかった。したがって、AM-1977 が臨床で重篤な眼障害を生じる懸念は低いと考えられた。

イヌの反復静脈内投与毒性試験で白血球の減少が見られ、成熟イヌの関節毒性試験の骨髄検査で骨髄細胞数や顆粒球系細胞の低値が認められた。白血球数(好中球数、リンパ球数など)や骨髄細胞数(比)の低値は、他のキノロン系抗菌薬でもいくつか報告されており [4), 5), 7), 8), 9)]、なかでも MFLX はサルの 4 週間経口投与毒性試験にて臨床 AUC_t の約 4.3 倍の曝露で骨髄の組織学的異常(細胞数減少/充血、漿液性萎縮)を示すなど、キノロン系抗菌薬による骨髄への影響が示唆されている。AM-1977 が骨髄に影響を及ぼしている可能性は否定できないが、ラット、イヌ及びサルに臨床 C_{max} のそれぞれ 51、56 及び 13 倍、臨床 AUC_t のそれぞれ 18、17 及び 12 倍の曝露量となる用量まで投与しても骨髄組織に病理組織学的異常を示さなかった。なお、イヌ試験の白血球減少に対する無影響量からは臨床 C_{max} 及び AUC_t のそれぞれ 15 倍及び 4.7 倍以上の安全域が確認されている。以上より、イヌ試験で 4.7 倍以上の安全域が得られていることから、臨床における AM-1977 の白血球減少に対する懸念は少ないと考えられた。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

In vitro 試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験はいずれも陽性であった。染色体異常試験では 62.5 μg/mL 以上で染色体構造異常陽性を示し、マウスリンフォーマ *Tk* 試験では 20 μg/mL 以上で総変異出現率が増加した。マウスリンフォーマ *Tk* 試験で遺伝子突然変異誘発作用を示さなかった濃度(15 μg/mL)は、臨床 C_{max} の約 15 倍であった。一方、ラットを用いた *in vivo* 試験では、小核試験、不定期 DNA 合成試験及び遺伝子突然変異試験、いずれも陰性であった。ラットに小核誘発作用が認められなかった 100 mg/kg を単回静脈内投与したときの平均 C_{max} は 38.2 μg/mL (概要表 2.6.7.7-3、投与 1 日目(雄性)より外挿)であり、臨床 C_{max} と比較して約 38 倍高く、また *gpt* delta ラットで遺伝子突然変異誘発作用が認められなかった 300 mg/kg を反復経口投与したときの C_{max} は 14.5 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ は 140 μg·h/mL であり、それぞれ臨床の 15 倍、11 倍であったことからも、AM-1977 が生体内で遺伝毒性を示す懸念は低いと考えられた。

2.4.4.4　がん原性試験

本薬のがん原性試験として Tg-rasH2 マウスを用いる 26 週間がん原性試験を実施した結果、雌雄ともにいずれの組織・器官に対してもがん原性は認められなかった。がん原性が認められなかった雌雄の高用量(雄：200 mg/kg/日、雌：300 mg/kg/日)における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雄で 5.80 μg/mL 及び 35.8 μg·h/mL、雌で 5.32 μg/mL 及び 50.8 μg·h/mL であり、それぞれ臨床の 5.8 及び 2.8 倍、並びに 5.3 及び 3.9 倍であった。

以上、AM-1977 は Tg-rasH2 マウスを用いた短期がん原性評価においてがん原性が認められなかったことから、臨床で発がん性を示す懸念は低いと考えられた。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

以下に、各生殖発生毒性試験の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度との比較を示す。

表 2.4.4-2　各生殖発生毒性試験の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度との比較

毒性試験		無毒性量 (mg/kg/日)	C_{max} [b] (μg/mL)	AUC [b] (μg·h/mL)	臨床血中濃度 [a] との比	
					C_{max}	AUC
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生 (経口投与)	雄	80	6.50 [c]	78.7 [c]	6.5	6.1
	雌	<20	2.12 [c]	9.86 [c]	<2.1	<0.8
	初期胚発生	300	13.5 [c]	170 [c]	14	13
ラット胚・胎児発生 (経口投与)	母動物	3	0.305	0.807	0.3	0.1
	胚・胎児	30	3.60	22.9	3.6	1.8
	催奇形性	30	3.60	22.9	3.6	1.8
ラット胚・胎児発生 (静脈内投与、予備)	母動物	5	1.70	2.74	1.7	0.2
	胚・胎児	80	36.1	83.1	36	6.4
	催奇形性	80	36.1	83.1	36	6.4
ウサギ胚・胎児発生 (経口投与)	母動物	1	0.0739	0.514	0.1	<0.1
	胚・胎児	5	0.532	4.95	0.5	0.4
	催奇形性	30	3.02	24.4	3.0	1.9
ウサギ胚・胎児発生 (静脈内投与、予備)	母動物	5	6.09	7.84	6.1	0.6
	胚・胎児	15	22.7	30.5	23	2.3
	催奇形性	25	48.1	65.4	48	5.0
ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能 (経口投与)	母動物					
	一般毒性	3	0.305 [d]	0.807 [d]	0.3	0.1
	生殖機能	300	13.9 [d]	162 [d]	14	12
	出生児	30	3.60 [d]	22.9 [d]	3.6	1.8

a：AM-1977 75 mg/日を健康成人男性に 7 日間反復経口投与したとき、投与 7 日目の C_{max} (0.998 μg/mL)及び AUC_t (13.0 μg·h/mL) (KRPAM1977X-T103 試験、2.7.2.2.2.2 参照)
b：平均値
c：ラット 4 週間反復経口投与試験からの外挿値
d：ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験からの外挿値

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、親動物に一般状態の変化、体重増加抑制又は摂餌量減少が認められたが重篤な変化ではなく、すべての投与群で生殖機能及び初期胚発生への影響は認められず、生殖機能及び初期胚発生無毒性量(300 mg/kg/日)投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床の 14 及び 13 倍であった。ラットの胚・胎児発生毒性試験(経口投与)では、発育遅延を示す胎児体重の低値及び骨化遅延、並びに内臓異常(胸腺索)が見られたが、発育遅延は母動物の摂餌量減少を伴う体重増加抑制に関連した変化と考えられた。AM-1977 の影響として、骨格異常(肋骨短小)及び骨格変異(頸部短小過剰肋骨及び腰椎減少)が認められた。妊娠ラットの無毒性量は 3 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床の 0.3 及び 0.1 倍、胚・胎児発生及び催奇形性に関する無毒性量は 30 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床の 3.6 及び 1.8 倍であった。また、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、出生児では、4 日生存率の軽度の低値及び発育遅延が認められた。出生児の発育遅延は、母動物の体重及び摂餌量減少に関連した変化と考えられた。母動物の無毒性量は 3 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床の 0.3 及び 0.1 倍、出生児の無毒性量は 30 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床の 3.6 及び 1.8 倍であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験(経口投与)では、30 mg/kg/日で妊娠ウサギの死亡、5 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。30 mg/kg 以上の群で着床前死亡率の高値傾

向に関連した生存胎児数の減少が認められたが、着床前死亡率の高値は、着床時期から投与を開始していること、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生並びに胚・胎児発生毒性試験の高用量でも着床への障害は見られていないことから、AM-1977 による明らかな影響とは考えられなかった。妊娠ウサギの無毒性量は 1 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床の 0.1 倍及び 0.1 倍未満であった。また、胚・胎児発生に関する無毒性量は 5 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床の 0.5 及び 0.4 倍であった。なお、ウサギでは、催奇形性は認められなかった。

以上、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験では、母動物、胚・胎児又は出生児に AM-1977 による影響が認められ、十分な安全域が得られなかった。

2.4.4.6　光毒性試験

キノリン骨格 8 位がメトキシ基以外(特にハロゲン)のキノロン系抗菌薬は、マウスやラット、モルモットでしばしば光毒性反応が見られる。一方、キノリン骨格の 8 位にメトキシ基が導入されたキノロン系抗菌薬は、光照射に対して安定で光毒性も弱いことが知られている[10),11)]。8-メトキシ構造を有する AM-1977 は、UVA 照射後の有色ラットの眼球及び皮膚(有色部位及び白色部位)はいずれも光毒性反応を示さず、このときの血漿中濃度は臨床 C_{max} の 26 倍以上高い濃度を示していた。以上より、AM-1977 の光毒性に関する懸念は低いと考えられた。

2.4.4.7　関節毒性試験

ラット及びサルの反復投与毒性試験で関節への影響は認められなかったが、イヌ(投与開始 6 箇月齢)の 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験で、大腿骨又は上腕骨の関節軟骨にブリスターや関節腔の滑液増加が観察された。関節軟骨の成長ピークを過ぎたと思われる成熟イヌ(投与開始 16 箇月齢)に 2 週間反復静脈内投与して関節への影響を検討したが、各関節に異常は観察されなかった。AM-1977 と類薬について、表 2.4.4-3 に未成熟イヌにおける関節毒性の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度との比較を示す。類薬(LVFX 及び GRNX)の関節毒性に対する安全域が 0.3～1.2 倍であるのに対し、AM-1977 の安全域は 1.0～20 倍であった。さらに、成熟イヌの試験では C_{max} 及び AUC_{0-24} が臨床のそれぞれ 58 倍及び 18 倍(概要表 2.6.7.7-7、投与 14 日目(雄性)より外挿)まで投与しても関節に影響を示さなかった。以上より、AM-1977 の関節毒性に対する懸念は他のキノロン系抗菌薬より強いものではないこと、成熟イヌでは関節毒性を示していないこと、並びにキノロン系抗菌薬の関節毒性は骨の成長速度が遅いヒトでは起こりにくいと考えられていることから、AM-1977 の関節毒性が臨床で発現する可能性は低いと考えられた。

表 2.4.4-3　未成熟イヌにおける関節毒性の無毒性量における血中濃度と臨床血中濃度との比較

	イヌ 月齢	投与経路 投与期間	性	無毒性量 (mg/kg/日)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg·h/mL)	臨床血中濃度との比 [a]	
							C_{max}	AUC
AM-1977	6	経口 2 週間	雄 雌	100 10	17.0 1.09	130 13.4	17 1.1	10 1.0
	6	静脈内 2 週間	雌雄	30	19.8[b]	67.5[b]	20	5.2
LVFX	4	経口 7 日間	雄	5	1.64[c]	23.5[c]	0.3	0.5
	7～8	静脈内 4 週間	雌雄	2.9	3.38[d]	16.6[d]	0.5	0.3
GRNX	8～9	経口 4 週間	雌雄	25	9.42[e]	136[e]	0.9	1.2
	8	静脈内 4 週間	雌雄	15	11.5[f]	99.5[f]	1.1	0.9

a：AM-1977：C_{max} 0.998 μg/mL、AUC_t 13.0 μg·h/mL(75 mg/日 ×7 日間反復経口投与：2.7.2.2.2.2 参照)
　LVFX：C_{max} 6.32 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ 49.67 μg·h/mL(500 mg/日 ×7 日間反復経口投与)[6)]
　GRNX：C_{max} 10.90 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ 114.9 μg·h/mL(400 mg/日 ×14 日間反復経口投与)[4)]
b：投与 14 日目の雌雄合わせた平均値
c：LVFX 20 mg/kg を雄性イヌに経口投与したときの C_{max} 6.57 μg/mL、$AUC_{0\text{-}48}$ 94.1 μg·h/mL から外挿[8)]
d：LVFX 5 mg/kg を雄性イヌに静脈内投与したときの C_{max} 5.83 μg/mL、$AUC_{0\text{-}48}$ 28.7 μg·h/mL から外挿[8)]
e：GRNX 25 mg/kg を経口投与(初回)したときの雌雄合わせた平均値[4)]
f：GRNX 15 mg/kg を静脈内投与(初回)したときの雌雄合わせた平均値[4)]

2.4.4.8　代謝物の毒性試験

AM-1977 75 及び 150 mg/日を健康成人男性に単回経口投与した際(KRPAM1977X-T103 試験(2.7.2.2.2.2 参照))、代謝物(AM2012-008)の曝露量が総曝露量の 10%以上であったため、AM2012-008 の安全性評価(一般毒性、遺伝毒性、胚・胎児発生毒性)を実施した。

代謝物の一般毒性評価を実施した AM-1977 のサル 4 週間反復経口投与毒性試験で見られた毒性所見は他の毒性試験と同様であった。また、サルに AM-1977 30 mg/kg を反復経口投与したときの AM2012-008 の曝露量は臨床 C_{max} (0.0820 μg/mL)の 5.7 倍、臨床 AUC_t (1.22 μg·h/mL)の 5.6 倍であった。遺伝毒性については、AM2012-008 の *in vitro* 染色体異常誘発能は AM-1977 と同程度と考えられ、*in vivo* 遺伝子突然変異誘発作用も認められなかった。また、小核試験で AM-1977 1000 mg/kg をラットに単回経口投与したときの AM2012-008 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の外挿値は臨床の 1.9 倍及び 1.1 倍、遺伝子突然変異試験で AM2012-008 20 mg/kg を *gpt* delta ラットに反復皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ は、それぞれ臨床の 12 倍及び 1.3 倍であった。AM2012-008 のがん原性試験は実施していないが、AM2012-008 は AM-1977 と高い構造類似性を有しており、遺伝毒性プロファイルにも明確な違いが認められないこと、並びに AM-1977 では *in vivo* 遺伝子突然変異誘発作用及びがん原性が認められなかったことを踏まえると、AM2012-008 が臨床で発がん性を示す懸念は低いことが推察された。胚・胎児発生の毒性評価では、AM2012-008 をラットに 30 mg/kg まで皮下投与した結果、毒性学的影響は認められなかった。また、30 mg/kg 投与したときの曝露量は臨床 C_{max} の 23 倍、臨床 AUC_t の 3.6 倍であった。

以上より、AM2012-008 について特段の毒性学的懸念はないものと考えられた。

2.4.4.9　不純物の毒性試験

安全性確認が必要な不純物はなかった。ただし、文献調査及びコンピュータによる毒性評価(Derek Nexus：4.1.0、5.0.1 又は 5.0.2、Nexus 2.0.0、2.1.0 又は 2.1.1)を実施し、原薬製造工程において、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(　　物質B*　　及び　物質C*　)及び中間体(　　物質A*　　、　物質E*　及び

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

物質F*　)(2.3.S.3.2.1.5 参照)について、細菌を用いる復帰突然変異試験を行った。その結果、物質A*　で復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。しかし、*in vivo* 遺伝子突然変異誘発能を示さなかったことから、物質A*　が生体内で遺伝子突然変異誘発作用を示す懸念は低いと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.4.5 総括及び結論

AM-1977 の非臨床試験を実施し、明らかになった特徴を以下に示す。

2.4.5.1 薬理試験

2.4.5.1.1 薬効を裏付ける試験

呼吸器感染症及び耳鼻科領域感染症の主要な起因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*M. pneumoniae*、*L. pneumophila* 等の各種好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、並びに非定型菌に対し、AM-1977 は幅広い抗菌スペクトルを示した。中でもグラム陽性菌に対する AM-1977 の抗菌活性は高く、既存のキノロン系抗菌薬に耐性化したグラム陽性菌に対しても高い抗菌活性を有し、キノロン耐性化の影響を受けにくいことが示唆された。また、嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して、AM-1977 は類薬に比べて同程度以上の高い抗菌活性を示した。

AM-1977 は、75 mg 経口投与時のヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおいて、既存のキノロン系抗菌薬に耐性化した変異株(*gyrA* 変異株又は *parC* 変異株)を含む *S. pneumoniae* に対して高い殺菌効果を示し、24 時間後まで菌の再増殖は認められなかった。また、*S. pneumoniae* によるマウス肺感染モデルに対し、臨床使用時と同程度の曝露となるよう投与した際の殺菌効果を経時的に測定したところ、AM-1977 は高い初期殺菌効果を示し、24 時間後まで菌の再増殖が認められなかった。

キノロン系抗菌薬は、臨床での薬効発現及び耐性菌出現の抑制に際して、高い AUC/MIC 及び高い血漿中濃度を有することが重要である。免疫抑制マウス大腿筋感染モデルを用いた PK-PD 試験で、AM-1977 の有効性は *f*AUC/MIC と高い相関を示した。投与開始 24 時間後の大腿筋内菌数が治療開始時の 1/100 (2 log kill)になるのに必要な *f*AUC/MIC は、*S. pneumoniae* 感染モデル及び *S. aureus* 感染モデルでそれぞれ 28.3 及び 24.6 であった。健康成人における AM-1977 1 日 1 回 75 mg を 7 日間反復経口投与した際の 1 日目の *f*AUC/MIC を *S. pneumoniae* 及び *S. aureus* に対する MIC_{90} より算出した場合、それぞれ 28.7 及び 115 であった。これらの値はマウス大腿筋感染モデルの *f*AUC/MIC と比較して同程度以上であったことから、臨床での殺菌効果が期待された。このことはシミュレーションモデル及びマウス肺感染モデルの結果からも支持された。また、投与 1 日目のトラフ値(初回投与の 24 時間後)は 0.130 μg/mL であり(2.7.2.2.2.2 参照)、AM-1977 の *S. pneumoniae* 及び *S. aureus* 臨床分離株に対する MSW よりも高かった。これらのことから、臨床推奨用法・用量で十分な薬効発現及び耐性菌出現の抑制が期待できるものと思われた。

2.4.5.1.2 安全性薬理試験

AM-1977 はラット FOB 法の高曝露(静脈内投与時の血漿中濃度：33.3 μg/mL 以上)条件下では、一般症状に影響を及ぼしたが、血漿中濃度が 14.5 μg/mL(Irwin 変法：経口投与)以下では一般症状に影響を及ぼさなかった。また、同程度の曝露では単独においても抗炎症薬との併用下においても痙攣を誘発させず、AM-1977 は臨床推奨用量の定常状態における C_{max}(臨床 C_{max}：0.998 μg/mL)の 15 倍程度の濃度でも抗炎症薬との併用で痙攣誘発作用の低下を示さなかった。このように、AM-1977 は中枢神経系に対して重大な影響を示さないことが示唆された。

心血管系について、AM-1977 は hERG 電流を抑制したものの MFLX と比較して、約 2.4 倍(IC_{50}

値での比較)弱く、それぞれの臨床 C_{max} との乖離を考慮すると約 10 倍弱いと推測された。また、イヌテレメトリー試験で、AM-1977 は 50 mg/kg(血漿中濃度：26.7 μg/mL)で有意な QTc 延長作用を示したものの 25 mg/kg(血漿中濃度：12.5 μg/mL)では影響がなく、無影響量の血漿中濃度は臨床 C_{max} の 13 倍であった。臨床 QT/QTc 評価試験(KRPAM1977X-T111 試験：2.7.4.4.2.2.1 参照)において、AM-1977 225 mg の単回経口投与では、QTc 間隔延長作用は陰性であり、そのときの C_{max}(1.91 μg/mL)は臨床 C_{max} の約 2 倍であった。なお、MFLX の臨床用量(400 mg)の単回経口投与では、QTc 間隔延長作用は陽性であった。また、AM-1977 は血圧、心拍数及び QTc 以外の心電図所見及び呼吸器系に対し、影響を及ぼさないと考えられた。

その他、コリン系で認められた M3 受容体拮抗作用及び AChE 阻害作用については臨床 C_{max} のそれぞれ 7 及び 5 倍(血漿中タンパク非結合体比では 27 及び 18 倍)で認められる作用である。なお、毒性試験において、イヌでは嘔吐及び流涎を認めているが、無毒性量投与時の C_{max} は臨床 C_{max} の 4.6 倍以上であり、サルは臨床 C_{max} の 13 倍まで曝露されても嘔吐や流涎を示さなかった。

以上、AM-1977 は安全性薬理学的に臨床使用で大きな問題となる作用はないと考えられる。

2.4.5.2　薬物動態試験

AM-1977 をラットに経口投与したとき吸収率は 69%以上であり、経口吸収性は良好と考えられた。ラットに単回及び反復経口投与したとき C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} に明確な雌雄差は認められなかったが、雄の AUC_{0-24} は雌より 1.2~1.8 倍高かった。静脈内投与したときも AUC_{0-24} に同様の性差が認められており、性差は全身からの消失過程に起因すると考えられる。

イヌに単回及び反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。同様に静脈内投与したときも C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加し明確な雌雄差は認められなかった。

サルに単回及び反復経口投与時の AM-1977 並びに AM2012-008 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。同一投与量の C_{max} 及び AUC に明確な雌雄差は認められなかった。AM-1977 をラット、イヌ及びサルに 4 週間反復投与しても顕著な蓄積は認められなかった。

[^{14}C]AM-1977 をラットに経口及び静脈内投与したとき、血漿中の放射能濃度は投与後、速やかに最高濃度を示した。同時に中枢組織を除くほとんどの組織において、血漿中放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の放射能濃度は減少し、投与後 72 時間以降では、ほとんどの組織で放射能濃度が検出限界未満となった。このことから、AM-1977 及びその由来成分は投与後、広く組織に分布することが明らかとなった。また、それらは時間経過に伴い消失し組織残留性を示さなかった。同様に妊娠ラットに経口投与したとき、AM-1977 及びその由来成分は速やかに胎児へ移行した。母体及び胎児の組織へ分布した AM-1977 及びその由来成分は投与 24 時間後までに速やかに消失し、残留性を示さなかった。有色ラットに経口投与したとき、眼球ブドウ膜の放射能濃度は消失が遅く、AM-1977 及びその由来成分はメラニン親和性を有することが示唆された。

[^{14}C]AM-1977 をラット、イヌ及びヒト肝細胞反応液中に添加したとき、いずれの動物種においても、AM2012-008 及びグルクロン酸抱合体が生成した。AM2012-008 の生成速度はラット肝細胞で大きく、イヌ、ヒトの順であった。ラット及びイヌの生体内において、AM-1977 の一部は、主として AM2012-008 又はグルクロン酸抱合体へ代謝され、AM2012-008 は尿中へ、グルクロン酸抱合体は主に胆汁中へ排泄された。

[^{14}C]AM-1977 をラット及びイヌに経口又は静脈内投与したとき、速やかに尿又は糞中に排泄された。尿中への排泄率は小さく、主要な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg をラットに単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに胆汁中に投与量

の 60.7%が排泄された。この胆汁をラットに単回十二指腸内投与したとき、投与放射能のうち 38%が再吸収され、AM-1977 の腸肝循環が認められた。

[^{14}C]AM-1977 10 mg/kg を授乳ラットに経口投与したときの結果より、AM-1977 及びその由来成分の一部は乳汁中へ移行し、血漿中濃度と並行な減少を示し、排泄された。

2.4.5.3　毒性試験

AM-1977 の毒性試験の結果から、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられる中枢神経系への影響、心血管系への影響(QT 延長)、免疫系への影響、消化管への影響及び肝臓への影響が観察されたが、いずれも無毒性量投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は臨床と同程度もしくは上回っていた。

ラット及びイヌで高用量投与時に中枢抑制性の症状や痙攣などが観察されたほか、イヌで嘔吐や流涎が高用量以外にも観察された。これらはキノロン系抗菌薬で報告されている症状と同様で、少なくとも臨床 C_{max} の 4.6 倍以上(嘔吐/流涎以外は 13 倍以上)の安全域が確認されていることから、AM-1977 が臨床で中枢神経系に影響を及ぼす懸念は低いと考えられた。また、AM-1977 はイヌ及びサルの試験で hERG 電流抑制作用に起因したと考えられる QTc 間隔の延長を示したが、臨床における QT/QTc 評価試験(KRPAM1977X-T111 試験：2.7.4.4.2.2.1 参照)において、臨床推奨用量の 3 倍量である 225 mg/日の単回経口投与では、QTc 延長作用は陰性であり、そのときの C_{max}(1.91 μg/mL)は臨床推奨用量の定常状態での C_{max}(0.998 μg/mL)の約 2 倍であったことから、AM-1977 が臨床で QT 延長作用を発現する可能性は低いと考えられた。

ラット試験で脾臓の白脾髄に胚中心形成が認められたが、本所見はラットに特異的な変化である可能性が考えられ、臨床で重篤な免疫系への影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。イヌ反復投与毒性試験で嘔吐が観察されたが、キノロン系抗菌薬ではしばしば見られる所見であった[4), 5), 9)]。そのほか AM-1977 投与により見られた消化管への影響は、従来のキノロン系抗菌薬で見られた変化を大きく逸脱するものではなく、臨床で重篤な消化管障害を生じる可能性は低いと考えられた。ラット試験で ALT の軽度上昇が見られたが、AM-1977 で見られた ALT 上昇は軽度で他の肝障害パラメータの変動もなく、いずれの動物種の毒性試験でも肝臓に組織学的異常は認められなかったことから、AM-1977 が臨床で重篤な肝毒性を発現する可能性は低いと考えられた。イヌ試験で白血球減少が見られたが、4.7 倍以上の安全域が得られていることから、臨床における AM-1977 の白血球減少に対する懸念は少ないと考えられた。

遺伝毒性試験では、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験はいずれも陽性であったが、*in vivo* で実施した経口及び静脈内投与による小核試験、不定期 DNA 合成試験及び遺伝子突然変異試験はいずれも陰性であったことから、AM-1977 が生体内で遺伝毒性を示す懸念は低いと考えられた。

がん原性については、Tg-rasH2 マウスを用いた短期がん原性評価においてがん原性が認められなかったことから、臨床で発がん性を示す懸念は低いと考えられた。

ラットの生殖発生毒性試験では、生殖能、初期胚発生及び出生児への AM-1977 の影響は認められなかったが、親動物の一般状態、体重及び摂餌量、胎児の骨格に影響が認められた。ウサギの胚・胎児毒性試験では、母動物の一般状態、体重及び摂餌量に影響が見られたが、生殖能への影響及び催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの生殖発生毒性では、十分な安全域は得られなかった。また、AM-1977 はラットの胎児及び母乳中に移行することが確認された(2.6.4 参照)。以上より、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がなく、ヒトの妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことからも、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する AM-1977 の使用は禁忌とし、授乳期の婦人についても服用中は授乳を避けるべきである

と考えられた。

有色ラットを用いた光毒性試験で、UVA 照射後の眼球及び皮膚はいずれも光毒性反応を示さなかったことから、AM-1977 の光毒性に関する懸念は低いと考えられた。

イヌ(投与開始 6 箇月齢)の 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験で、関節への影響が観察されたが、成熟イヌ(投与開始 16 箇月齢)への 2 週間反復静脈内投与では各関節に異常は観察されなかった。キノロン系抗菌薬では幼若動物の関節への影響が知られているが、実験動物と比較して骨の成長速度が遅いヒトでは起こりにくいと考えられている。以上のことから、AM-1977 の関節毒性が臨床で発現する可能性は低いと考えられた。

代謝物については、AM2012-008 に特段の毒性学的懸念はないものと考えられた。

不純物(　　物質A*　　)は *in vitro* 変異原性試験で陽性であったが、*in vivo* 遺伝子突然変異誘発能は示さなかったことから、生体内で遺伝子突然変異誘発作用を示す懸念は低いと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.4.5.4　結論

AM-1977 は呼吸器感染症及び耳鼻科領域感染症における主要な起因菌に対して高い抗菌活性を有していた。また、標的酵素に変異を有するキノロン耐性菌にも高い抗菌活性を示すことに加え、耐性菌を選択しにくい性質を有することが複数の試験により明らかにされた。*In vitro* 試験で確認された抗菌力を反映し、マウス肺感染モデルを含む実験的感染モデルで、高い感染防御効果又は治療効果を示した。AM-1977 は良好な経口吸収性、速やかな組織分布を示した。生体内の AM-1977 は AM2012-008 及びグルクロン酸抱合体へ代謝され、尿及び胆汁中へ排泄され体内から消失した。毒性試験結果から安全性については大きな懸念はなく、臨床推奨用量で、重篤な副作用が発現する可能性は低いものと考えられた。これらの結果は、AM-1977 が呼吸器感染症及び耳鼻科領域感染症に対する新たな選択肢となることを支持している。

2.4.6　参考文献

1) Ball P. Quinolon-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antibicrobial Chem 2000;45:557-559　[資料番号 4.3-1]
2) 中島光好．キノロン系薬の副作用としての QT 延長．日本化学療法学会雑誌. 2001;49(4):229-235　[資料番号 4.3-2]
3) Bischoff U, Schmidt C, Netzer R and Pongs O. Effects on fluoroquinolones on HERG currents. Eur J Pharmacol 2000;406:341-343　[資料番号 4.3-3]
4) 申請資料概要．ジェニナック錠 200 mg に関する資料．富山化学工業株式会社 http://www.pmda.go.jp/drugs/2007/P200700040/index.html (参照 2016-10-14)
5) 申請資料概要．アベロックス錠 400 mg に関する資料．バイエル薬品株式会社 http://www.pmda.go.jp/drugs/2005/P200500032/index.html (参照 2016-10-14)
6) 医薬品インタビューフォーム．クラビット錠 250 mg、500 mg、細粒 10%．第一三共株式会社 https://www.medicallibrary-dsc.info/di/cravit_tablets_500mg/pdf/if_cvh_1508_12.pdf (参照 2016-10-14)
7) 申請資料概要．グレースビット錠 50 mg、細粒 10%(シタフロキサシン水和物)に関する資料．第一三共株式会社 http://www.pmda.go.jp/drugs/2008/P200800006/index.html (参照 2016-10-14)
8) New Drug Application. Levaquin (levofloxacin). Application No. 20634. U.S. Food and Drugs Administration.

9) 申請資料概要．プルリフロキサシンの概要．日本新薬株式会社、明治製菓株式会社、十全化学株式会社

10) Hayashi N, Nakata Y and Yazaki A. New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents at position 1. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(3):799-803 [資料番号 4.3-4]

11) Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, Nagamuta M, Tanaka K, Miyoshi A, et al. Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(10):2217-2223 [資料番号 4.3-5]