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)

2.5　臨床に関する概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 市中感染症に関する我が国の現状と課題 8
2.5.1.3 開発の科学的背景及び開発意義 10
2.5.1.4 臨床試験計画の概要 11
2.5.1.5 治験相談 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 製品開発の概観 14
2.5.2.2 バイオアベイラビリティに関する試験 14
2.5.2.3 食事の影響に関する試験 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 薬物動態 15
2.5.3.2 微生物学的試験 19
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 試験概要 20
2.5.4.2 試験対象集団 23
2.5.4.3 有効性の結果 25
2.5.4.4 申請適応菌種 31
2.5.4.5 申請適応症 33
2.5.4.6 申請用法・用量 33
2.5.5 安全性の概括評価 35
2.5.5.1 安全性評価の概要 35
2.5.5.2 データの出典及び曝露 35
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.5.5.4 有害事象 36
2.5.5.5 臨床検査 42
2.5.5.6 バイタルサイン、心電図 44
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 44
2.5.5.8 薬物相互作用 47
2.5.5.9 その他 47
2.5.5.10 安全性の結論 47
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 49
2.5.6.1 ベネフィット 49
2.5.6.2 リスク 50
2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ 51
2.5.7 参考文献 53

表一覧

表 2.5.1-1 臨床試験一覧 12
表 2.5.3-1 KRP-AM1977X の臨床薬理試験の一覧 15
表 2.5.4-1 有効性評価の対象となる臨床試験の一覧 20

表 2.5.4-2 各疾患の臨床効果判定基準 22
表 2.5.4-3 微生物関連検査 22
表 2.5.4-4 耐性区分 23
表 2.5.4-5 有効性解析対象集団の構成(呼吸器感染症) 23
表 2.5.4-6 有効性解析対象集団の構成(耳鼻咽喉科領域感染症) 24
表 2.5.4-7 臨床効果及び被験者別微生物学的効果(全疾患)(PPS/BPPS) 25
表 2.5.4-8 適応菌種別消失率、MIC_{90} 及び臨床効果(全疾患)(PPS/BPPS) 31

略語及び専門用語一覧表

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLNAS	β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
C. pneumoniae	*Chlamydophila pneumoniae*
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. coli	*Escherichia coli*
Enterobacter spp.	*Enterobacter* species
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
H. parahaemolyticus	*Haemophilus parahaemolyticus*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
P. micros	*Peptostreptococcus micros*
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
Pseudomonas sp.	*Pseudomonas* species
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
Al-Mg	Dried aluminum hydroxide gel- magnesium hydroxide：水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号
AMR	Antimicrobial resistance：薬剤耐性
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積

略語及び専門用語	用語の説明
AUC_{last}	AUC calculated to the last quantifiable concentration point：投与後 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血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to t hours after administration：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC/MIC	AUC の MIC に対する比
AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24} の MIC に対する比
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳がん耐性タンパク質
BPPS	Bacteriological per protocol set：微生物学的 PPS 解析対象集団
CI	Confidence interval：信頼区間
CLSI	The Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{max} /MIC	C_{max} の MIC に対する比
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
C_{trough}	Through plasma concentration：トラフ濃度
CT	Computed Tomography：コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
GCP	Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GRNX	Garenoxacin：ガレノキサシン
LAMP	loop-mediated isothermal amplification
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration：50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration：90%最小発育阻止濃度
MPC	Mutant prevention concentration：耐性変異株抑制濃度
micro IF	Microimmunofluorescence
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
PA	particle agglutination：粒子凝集反応
PCR	Polymerase Chain Reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population pharamacokinetics：母集団薬物動態
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
QRDR	Quinolone resistance-determining region：キノロン耐性決定領域
QT	Time in milliseconds from start of the Q wave to end of the T wave：Q 波開始から T 波終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔

略語及び専門用語	用語の説明
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula：Fridercia の補正式 ($QT/RR^{1/3}$)で補正した QT 間隔

臨床試験一覧

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
KRPAM1977X-T112	AMX-T112	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 75 mg 錠最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討－
KRPAM1977X-C101	AMX-C101	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 -健康成人における単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び腸内細菌叢への影響の検討-
KRPAM1977X-T103	AMX-T103	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 -健康成人における 75 mg 及び 150 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態及び安全性の検討-
KRPAM1977X-T102	AMX-T102	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における単回経口投与時の肺内移行性の検討－
KRPAM1977X-T107	AMX-T107	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域における組織移行性の検討－
KRPAM1977X-C102	AMX-C102	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康高齢者における単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討－
KRPAM1977X-T105	AMX-T105	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －腎機能低下者における AM-1977 薬物動態及び安全性の検討－
KRPAM1977X-T106	AMX-T106	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －肝機能障害患者における薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T101	AMX-T101	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における制酸剤又は消化性潰瘍用剤併用時の AM-1977 薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T108	AMX-T108	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －イトラコナゾールによる AM-1977 薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-C103	AMX-C103	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のフェロジピン薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T104	AMX-T104	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のテオフィリン薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T109	AMX-T109	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のモンテルカスト薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T110	AMX-T110	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のメトホルミン薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T111	AMX-T111	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討－
KRPAM1977X-T301	AMX-T301	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T201	AMX-T201	KRP-AM1977X 第 II 相臨床試験 －市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性、安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T302	AMX-T302	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験－
KRPAM1977X-T303	AMX-T303	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T304	AMX-T304	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験－
KRPAM1977Y-I101	AMY-I101	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 -健康成人における点滴静注による単回投与時の安全性及び薬物動態の検討-
KRPAM1977Y-I102	AMY-I102	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 -健康成人における点滴静注による反復投与時の安全性及び薬物動態の検討-
KRPAM1977Y-I201	AMY-I201	KRP-AM1977Y 第 II 相臨床試験 −市中肺炎患者に対する KRP-AM1977Y の有効性、安全性及び薬物動態の検討−

*本文中は略した試験番号で記載。

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

2.5.1.1.1　薬理学的分類

AM-1977 は杏林製薬株式会社が創製した新規のキノロン系合成抗菌薬であり、細菌に特有の酵素である DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に作用して細菌の DNA 複製を阻害することにより、殺菌的に作用する。

2.5.1.1.2　申請する効能・効果及び用法・用量

AM-1977 の経口剤(開発コード:KRP-AM1977X)(以下、本剤)の申請適応菌種は、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、プレボテラ属及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)である。申請適応症は、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である。

これらの適応症に対して申請する本剤の用法・用量は 75 mg 1 日 1 回経口投与である。

2.5.1.2　市中感染症に関する我が国の現状と課題

2.5.1.2.1　宿主側の状況

厚生労働省から発表された人口動態統計によると、2011 年、肺炎は脳血管疾患を抜いて我が国の死因の第 3 位となった [1)]。この最も大きな原因は急速に進む高齢化であると考えられている。肺炎は高齢になるに従って罹患率が増し、死亡率は 70 歳を超える頃から急激に増加することが報告されている [1)]。本邦では 2007 年より、総人口に対して 65 歳以上の高齢者の占める割合が 21%を超える超高齢社会を迎えた [2)]。今後もその進行が予想されていることから、肺炎患者数及び死亡者数のさらなる増加が懸念されている。

また、高齢者に限らず近年我が国では糖尿病や慢性肺疾患、腎機能障害などの基礎疾患を有する感染症ハイリスク患者の割合も多い [3)]。通常、急性上気道炎や急性気管支炎は原因の多くがウイルス感染によるものと言われているが、ハイリスク患者ではウイルス感染後の二次感染も含めて細菌感染成立の頻度が高い [4)]。そのためインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種等による感染予防と同時に、重症化予防の観点から細菌感染の兆候が確認された時点での抗菌薬の適応が推奨されている [4)]。また、基礎疾患を有する患者や高齢者では肺炎の場合も重症化が起こりやすく、入院加療が必要となる割合が高い。現在本邦で 1 人の肺炎を入院で治療するためには約 50 万円の費用を要している [5)]。さらに、これらの患者では肺炎治療中に基礎疾患の悪化や、高齢者の場合では日常生活活動(ADL)の低下が起こることも多く、入院の長期化や繰り返しが大きな社会問題にも発展してきている [6), 7)]。近年我が国では医療の進歩によって高齢者や基礎疾患を持ちながら市中で生活する人々の割合が増えていると考えられ、この傾向はさらに加速していくものと予測される。限られた財源の中で良好な医療システムを保持していくためには、患者個々の状態に応じた適切な感染症の予防及び重症化させない治療の推進が今後より重要になるものと考えられる。また、治療に用いられる抗菌薬には、基礎疾患の有無に関わらず使用し易い、確実な有効性及び安全性が今後一層求められてくるものと考えられる。

2.5.1.2.2　原因微生物の状況

細菌性市中呼吸器感染症の代表である市中肺炎において、原因微生物として最も多く検出される菌種は *S. pneumoniae*、*H. influenzae* と非定型病原体の *M. pneumoniae* であり [8)]、特に *S. pneumoniae*

は高頻度で検出され全体の約 3 割を占めている [9]。また、重症化を引き起こす菌種に関しても、最も重要な原因菌は *S. pneumoniae* であり、その他では *L. pneumophilla*, *S. aureus*, *H. influenzae* などの関与が高いことが報告されている [10), 11)]。しかし、近年我が国では *S. pneumoniae* をはじめとするこれら主要原因微生物の薬剤耐性化が進行しており、推奨治療薬である β-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬に対する感受性低下が拡大している。

- *S. pneumoniae*：ペニシリン系抗菌薬の耐性化率は諸外国に比べて継続的に高い値で推移しており、ペニシリン非感受性株(PISP、PRSP)が *S. pneumoniae* 全体の約半数近くを占めている [12)-16)]。マクロライド系抗菌薬(クラリスロマイシン、アジスロマイシン)の耐性化率も約 8 割と諸外国に比べて顕著に高く [13)-16)]、現在も耐性化が進行していると考えられる。
- *H. influenzae*： BLPAR や BLNAR が蔓延し、β-ラクタム系抗菌薬が奏功しないケースが増えてきている。BLPAR の分離頻度は、ここ 10 年間 5%～10%で推移しているが、BLNAR は 2004 年の 40%に対し 2013 年時点では 57%と増加傾向を示している [13)-16)]。
- *M. pneumoniae*：本邦の小児科領域における *M. pneumoniae* のマクロライド耐性化率は 6～9 割との報告があり [17), 18)]、成人においても同様の傾向であることが考えられている [19)]。

現状これらの原因微生物で検出されるキノロン耐性菌の割合はごくわずかであるが、*S. pneumoniae* のレボフロキサシンに対する感受性低下傾向が見られており [13)-16)]、将来的な耐性菌の増加が懸念されている。*S. pneumoniae* では、治療効果予測の基準であるブレイクポイント MIC (2 μg/mL) を上回る耐性株はまだ殆ど検出されないものの、2004 年から 2013 年の期間でレボフロキサシンの MIC が 1 μg/mL の株の割合が 18%から 72%に上昇したことが報告されている [13)-16)]。また、*S. pneumoniae* 臨床分離株の遺伝子解析結果によると、キノロン系抗菌薬の代表的な耐性メカニズムである QRDR アミノ酸変異 [20)]がレボフロキサシン感性株でも約 1 割に認められることが報告されており [16)]、上記 MIC 分布も考慮すると、将来的にキノロン耐性 *S. pneumoniae* が増加する可能性は否定できない。海外でも *S. pneumoniae* 感性株の MIC 上昇や QRDR のアミノ酸変異が報告されており、東南アジア地域では既にキノロン高度耐性菌も認められてきている [21)]。

2.5.1.2.3　既存薬による治療の現状と課題

細菌性の市中肺炎には β-ラクタム系抗菌薬を用いた治療が推奨されているが [8)]、上述のとおり本邦では *S. pneumoniae* のペニシリン耐性率が高い。そのため最新の 2014 年版 JAID/JSC ガイドラインの細菌性肺炎の項には、高齢者や肺に基礎疾患を有する市中肺炎患者の場合はレスピラトリーキノロンの積極的な使用を考慮すべきとの内容が明記されるに至っている [18)]。

また、我が国の臨床現場では経口のセフェム系抗菌薬も汎用されているが、臨床分離株の薬剤感受性とセフェム系抗菌薬の薬物動態からその有効性を考えた場合、本邦の主な経口セフェム系抗菌薬の用法用量では効果が期待できないという結論が報告されている [22), 23)]。

非定型肺炎にはマクロライド系又はテトラサイクリン系抗菌薬による治療が推奨されている [8)]。しかし、本邦では *M. pneumoniae* に対するマクロライド系抗菌薬の耐性率が 6～9 割に達しているため、JAID/JSC ガイドラインでは非定型肺炎についても同様に「地域の状況によってはレスピラトリーキノロンを第一選択として使用する」との一文が 2014 年から新たに明記された [18)]。これらの状況を考慮すると、我が国の市中呼吸器感染症治療においてキノロン系抗菌薬は年々重要性を増しているものと考えられる。

キノロン系抗菌薬は、現在医療現場で汎用されている唯一の広域合成抗菌薬であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌、非定型病原体、結核菌等に及ぶ広いスペクトルと強い抗菌活性により、呼吸器感染症から尿路感染症まで全身の各種感染症に対して汎用されている。しかしその臨床的

有用性の高さから、多用・乱用による耐性菌増加が懸念されていることも事実である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)で *E. coli* のレボフロキサシン耐性率は 2015 年度 38%と報告されており [24]、泌尿器領域においてキノロン耐性菌の増加は大きな課題となっている [12]。現状、呼吸器領域においてキノロン系抗菌薬は良好な感受性を保持しているものの、*S. pneumoniae* でレボフロキサシン低感受性株の割合が増加していることは上述のとおりである。今後 *E. coli* と同様、近い将来 *S. pneumoniae* でもキノロン耐性菌が増加する可能性は否定できない。泌尿器領域におけるキノロン耐性菌の拡大を教訓に、既存抗菌薬の適正使用に加えて、新規薬剤の開発が必要な状況と考えられる。

また、キノロン系抗菌薬は優れた有効性を備える反面、β-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に比して安全性面の課題は多い。抗菌薬全般で認められる肝毒性や胃腸障害に加え、中枢神経系症状、光線過敏反応、QT 延長、血糖値異常、幼若動物における関節障害などがクラスエフェクトとして指摘されており [25]、安全性面のリスクが常に議論の対象となってきた。さらに、非ステロイド性抗炎症剤との相互作用や、降圧剤及び硝酸剤併用時の血圧低下など、薬剤毎にも使用上の制限が存在することから、今後はこれら安全性面の課題を軽減・克服する新規薬剤の開発が求められているものと考えられる。

2.5.1.3　開発の科学的背景及び開発意義

近年、様々な病原体の耐性化が社会一般的にも深刻な問題として捉えられ、世界各国でその対策が検討されているが、薬剤耐性菌は多様であり、国や地域によって問題となる菌種は異なる。我が国では市中感染症主要原因微生物の各種抗菌薬に対する耐性化又は感受性低下が拡大しており、この課題に対応する新規抗菌薬の開発が急務と考えた。薬剤耐性菌が増加している既存薬に替わり、肺炎をはじめとする市中呼吸器感染症の治療及び重症化予防に効果的な新たな標準治療薬になり得る薬剤として、呼吸器感染症の起炎菌に強い抗菌力を保持しながら、従来の同系薬に比して安全性に優れ、使用上の面でも有用性の高い新規キノロン系抗菌薬の開発が望まれていると考えた。目標とする具体的なプロファイルとして、(1)市中呼吸器感染症主要原因微生物を十分にカバーする抗菌スペクトル、(2)肺炎球菌をはじめとしたグラム陽性菌に対する抗菌力の増強、(3)病巣組織である肺への移行性に優れる化合物を検討した。最近では PK/PD や de-escalation 療法の概念の浸透に伴い、本邦でも従来に比べて用量を増量する薬剤が増えている [26]。しかし、これまでに報告されてきた多数の薬剤の臨床試験成績から考えると、キノロン系抗菌薬では血中濃度の上昇に伴い副作用リスクが増すことは明らかである [27), 28)]。また抗菌薬は原因菌に作用して効果を発揮すると同時に、生体に生息する多くの常在細菌にも作用するという二面性を有しているため、高用量投与では常在細菌減少による生体への悪影響を引き起こし易いのみでなく、菌交代現象や耐性菌選択のリスクも存在する [29]。基礎試験では、β-ラクタム系抗菌薬やキノロン系抗菌薬で一定濃度以上の高濃度の薬剤曝露を行った場合、逆に殺菌力が低下する現象も以前から報告されている [30), 31)]。これらの知見を総合すると、高用量投与が必ずしも細菌の耐性化に対して抑制的に働くとは限らず、将来に向けて、より効果的な治療が可能な新規薬剤の開発が重要と考えた。そこで、既存薬に比べて標的菌種に対する抗菌力と組織移行性の両面を高めることができれば、全身曝露量を抑えても高い臨床効果を得ることが可能となり、耐性菌も選択し難く、使用面でも服薬しやすい小型の製剤化が可能な薬剤になるものと考え、以下の試験結果より本剤の開発を計画した。

2.5.1.3.1　薬効薬理試験

In vitro 抗菌活性測定試験において、AM-1977 はβ-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬の

耐性株を含む呼吸器感染症由来のグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌及び非定型病原体に対して強い抗菌活性を示した。特に *S. pneumoniae*、*S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌活性は強力であり、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強い抗菌活性を示した。AM-1977 の抗菌活性の強さは、標的酵素 DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する強い阻害活性に基づくものと考えられた。アミノ酸変異によってキノロン耐性化が誘導された変異酵素に対しても、既存のキノロン系抗菌薬と比べて本剤は強い阻害活性を維持することから、これがキノロン耐性グラム陽性菌に対する強い抗菌活性に繋がっているものと考えられた。さらに耐性菌出現頻度試験や試験管内耐性獲得試験等の成績から、本剤は将来的にも耐性菌を選択しにくい性質を有することが示唆された。また、AM-1977 は各種実験的感染モデルにおいて高い感染防御効果及び治療効果を示した。特に *S. pneumoniae* を用いたマウス肺感染モデルにおいて、AM-1977 は用量依存的な治療効果を示し、その効果は既存のキノロン系抗菌薬よりも強いことから、臨床においても優れた有効性が期待できるものと考えた。

2.5.1.3.2　薬物動態・安全性試験

[^{14}C]AM-1977 塩酸塩をラットに単回経口投与したときの肺及び顎下腺の放射能濃度は、いずれも血漿に比して約 4 倍の高値を示し、本剤は呼吸器感染症の感染部位に対して良好な組織移行性を示すことが示唆された。

実験動物を用いた安全性評価では、光線過敏反応や非ステロイド性抗炎症剤との相互作用は陰性であり、血糖異常もげっ歯類・非げっ歯類ともに観察されなかった。心毒性、肝毒性、関節障害など、キノロン系抗菌薬特有と言われるいずれの毒性変化についても発現しやすい傾向はなく、既存薬と異なる毒性変化も認められなかったことから、安全性の高い新規キノロン系抗菌薬として開発できるものと考えた。また、本剤を市中呼吸器感染症治療薬として開発する場合、標的菌種に対する強い抗菌力と高い肺移行性に基づき、臨床推奨用量は既存のキノロン系抗菌薬よりも低用量に設定することが可能となり、全身曝露量を低くすることによって更に安全性を高めることができるものと考えた。

また未変化体の尿中排泄率はラットとイヌでいずれも 1 割前後と低く、肝による消失の寄与が大きいことから、本剤は腎機能低下者においても用量調節の必要がなく使用が可能になると見込まれた。レボフロキサシンをはじめ、現在汎用されている既存薬の多くが腎排泄型薬剤であり、腎機能の低下した高齢者などでは使用しづらい場合があると推察される中で、本剤は薬物動態の面からも新たな治療選択肢になり得るものと考えた。

以上の非臨床試験結果より、本剤は既存の市中呼吸器感染症標準治療薬で課題となっている薬剤耐性化の問題と、キノロン系抗菌薬で懸念される安全性面の課題を克服する治療薬になり得ると考え、開発を行うこととした。開発領域は、本剤で確実な効果が期待される市中呼吸器感染症を中心に、広義で気道の一部であり原因菌もよく共通している耳鼻咽喉科領域感染症も含めて開発を進めることとした。

2.5.1.4　臨床試験計画の概要

本申請における臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に示す。

臨床データパッケージは、健康成人を対象とし安全性及び薬物動態を検討した第 I 相試験、内因性要因(年齢、肝障害、腎障害)、外因性要因(薬物相互作用)及び QT/QTc 間隔への影響を検討した臨床薬理試験、臨床推奨用量の検討を行った第 II 相試験並びに本剤の有効性及び安全性を検討した第 III 相試験から構成されている。

なお、現在開発中の注射剤(開発コード：KRP-AM1977Y)に関する試験は、本申請における参考資料として添付することとした。

表 2.5.1-1　臨床試験一覧

試験区分	試験課題名	試験番号 CTD 番号	評価/参考
第 I 相	健康成人における単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び腸内細菌叢への影響の検討	AMX-C101 5.3.3.1-1	評価
	健康成人における 75 mg 及び 150 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態及び安全性の検討	AMX-T103 5.3.3.1-2	評価
臨床薬理	健康成人における単回経口投与時の肺内移行性の検討	AMX-T102 5.3.3.1-3	評価
	耳鼻咽喉科領域における組織移行性の検討	AMX-T107 5.3.3.2-1	評価
	健康高齢者における単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討	AMX-C102 5.3.3.3-1	評価
	腎機能低下者における AM-1977 薬物動態及び安全性の検討	AMX-T105 5.3.3.3-2	評価
	肝機能障害患者における薬物動態の検討	AMX-T106 5.3.3.3-3	評価
	健康成人における制酸剤又は消化性潰瘍用剤併用時の AM-1977 薬物動態の検討	AMX-T101 5.3.3.4-1	評価
	イトラコナゾールによる AM-1977 薬物動態への影響の検討	AMX-T108 5.3.3.4-2	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のフェロジピン薬物動態への影響の検討	AMX-C103 5.3.3.4-3	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のテオフィリン薬物動態への影響の検討	AMX-T104 5.3.3.4-4	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のモンテルカスト薬物動態への影響の検討	AMX-T109 5.3.3.4-5	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のメトホルミン薬物動態への影響の検討	AMX-T110 5.3.3.4-6	評価
	健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討	AMX-T111 5.3.4.1-1	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 75 mg 錠 最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討	AMX-T112 5.3.1.1-1	評価
	健康成人における点滴静注による単回投与時の安全性及び薬物動態の検討(注射剤)	AMY-I101 5.3.5.4-1	参考
	健康成人における点滴静注による反復投与時の安全性及び薬物動態の検討(注射剤)	AMY-I102 5.3.5.4-2	参考

試験区分	試験課題名	試験番号 CTD 番号	評価/参考
第 II 相	市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性、安全性及び薬物動態の検討	AMX-T201 5.3.5.A.1-2	評価
	市中肺炎患者に対する KRP-AM1977Y の有効性、安全性及び薬物動態の検討	AMY-I201 5.3.5.4-3	参考
第 III 相	市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験	AMX-T301 5.3.5.A.1-1	評価
	呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験	AMX-T302 5.3.5.A.2-1	評価
	副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験	AMX-T303 5.3.5.B.1-1	評価
	耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験	AMX-T304 5.3.5.B.2-1	評価

第 II 相試験以降の臨床試験計画の概要は以下のとおりである。

- 臨床推奨用量の検討

  呼吸器感染症の代表的疾患である市中肺炎を対象疾患として第 II 相試験(AMX-T201 試験)を実施し、本剤 75 mg 及び 150 mg を用いて臨床推奨用量を検討した。当該試験の結果、本剤の市中肺炎に対する臨床推奨用量は 75 mg 1 日 1 回とすることが妥当と考えた。また、広義の呼吸器感染症である耳鼻咽喉科領域感染症についても、原因菌が市中肺炎と類似していることから、同様に 75 mg 1 日 1 回で十分な有効性が期待できると考えた。

- 有効性及び安全性の検討

  本剤の臨床推奨用量を 75 mg 1 日 1 回投与に設定し、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症で 2 試験ずつ、計 4 本の第 III 相試験を計画した。既存薬を対照とした無作為化二重盲検比較試験は、対象となる疾患の患者数や検出が期待される菌種数等を踏まえ、市中肺炎及び副鼻腔炎を対象疾患として実施した。対照薬は、本邦における市中呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症に対して最も汎用されているキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンを選択し、各試験でレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤の非劣性を検証することとした。また、市中肺炎以外の呼吸器感染症(慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎)及び副鼻腔炎以外の耳鼻咽喉科領域感染症(中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎)については、それぞれ非盲検非対照試験を実施し、有効性及び安全性を確認することとした。

2.5.1.5　治験相談

本剤の臨床開発について、以下に示す 2 回の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談を実施した。

- 医薬品[redacted]相談(オーファン以外) (受付番号[redacted]、1.13.2-1)
  本剤の[redacted]を目的に実施した。この結果を踏まえて、[redacted]することとした。
- 医薬品[redacted]相談(オーファン以外) (受付番号[redacted]、1.13.2-2)
  [redacted]における[redacted]を目的に実施した。

すべての臨床試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)及び関連通知、「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」(以下、医薬品医療機器等法)第 14 条第 3 項(医薬品等の製造の承認を申請する場合の添付資料)及び第 80 条の 2(治験の取扱い)に規定する基準を遵守して実施した。臨床試験計画は「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[32]」を参考とし、必要に応じて「抗菌薬臨床評価のガイドライン[33]」も参考とした。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製品開発の概観

本剤の開発段階において、表 2.7.1.1-1 に示す各種製剤を開発し、臨床試験に使用した。

開発初期では、硬カプセル剤である製剤 A (10 mg カプセル)及び製剤 B (100 mg カプセル)を用い、第 I 相試験及び臨床薬理試験を実施した。その後、フィルムコーティング錠である製剤 C (25 mg 錠)及び製剤 D (100 mg 錠)を開発し、用量設定試験である第 II 相試験等を実施した。用量設定の結果より、臨床推奨用量は 75 mg 1 日 1 回投与であることが想定されたため、第 II 相臨床試験で用いた製剤と有効成分の含量が異なる製剤 E (75 mg 錠)を開発し第 III 相試験を実施した。製剤 C (25 mg 錠)と製剤 E (75 mg 錠)について、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日付　薬食審査発 0229 第 10 号　別紙 2)の第 3 章を参考として溶出挙動を比較し同等性を評価した。いずれの試験条件においても両者の溶出挙動は評価基準に適合した(2.7.1.2.1)。なお、生物学的同等性試験ガイドラインに準じた臨床試験による生物学的同等性は検討していないが、経口剤の絶対的バイオアベイラビリティは高く、AM-1977 の経口吸収性は良好であることも考慮し、製剤 C (25 mg 製剤)と製剤 E (75 mg 製剤)は生物学的に同等であると判断した。申請製剤は、第 III 相臨床試験で用いた製剤 E (75 mg 錠)から処方変更せず、製造スケールのみを変更した製剤 F (75 mg 錠)とした。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティに関する試験

絶対的バイオアベイラビリティの算出を目的とした試験は実施していないが、KRP-AM1977X (カプセル)第 I 相試験(AMX-C101 試験、5.3.3.1-1)及び注射剤臨床薬理試験(AMY-I101 試験、5.3.5.4-1)では、同用量での投与が行われていることから、AUC_{inf} を用いて絶対的バイオアベイラビリティを算出した(表 2.7.1.3-1)。その結果、絶対的バイオアベイラビリティは 100～800 mg の用量範囲で 71%～96%となり、KRP-AM1977X(カプセル)は良好な経口吸収性を示した。

また、申請製剤を用いた KRP-AM1977X (錠)臨床薬理試験(AMX-T112 試験、5.3.1.1-1)において、臨床推奨用量である 75 mg を投与した際の AUC_{inf} と、注射剤臨床薬理試験(AMY-I101 試験、5.3.5.4-1)における 100 mg 投与時の投与量補正した AUC_{inf} を用いると、絶対的バイオアベイラビリティは 103%となり、AM-1977 は申請製剤においても良好な経口吸収性を示した(2.7.1.3)。

2.5.2.3　食事の影響に関する試験

日本人健康成人男性被験者 24 例を対象として、申請製剤を用いて KRP-AM1977X(錠)75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し、血漿中 AM-1977 の薬物動態及びそれに及ぼす食事の影響について検討した。食後投与群では空腹時投与群と比較し、AM-1977 の C_{max} に 1.28 倍のわずかな増加が見られたものの、AUC_{last} に変化はなく、血漿中 AM-1977 濃度に及ぼす食事の影響は小さいものと考えられた(2.7.1.2.2)。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

KRP-AM1977X の臨床薬理試験の一覧を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1　KRP-AM1977X の臨床薬理試験の一覧

試験の種類	試験番号(CTD 番号)	試験の目的
薬物動態試験	AMX-C101 (5.3.3.1-1)	薬物動態
	AMX-T103 (5.3.3.1-2)	薬物動態
組織移行性試験	AMX-T102 (5.3.3.1-3)	肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージへの移行性
	AMX-T107 (5.3.3.2-1)	耳鼻咽喉科組織への移行性
内因性薬物動態試験	AMX-C102 (5.3.3.3-1)	加齢の影響
	AMX-T105 (5.3.3.3-2)	腎機能低下の影響
	AMX-T106 (5.3.3.3-3)	肝機能障害の影響
薬物相互作用試験	AMX-T101 (5.3.3.4-1)	制酸剤及び消化性潰瘍治療剤との併用の影響
	AMX-T108 (5.3.3.4-2)	イトラコナゾールとの併用の影響
	AMX-C103 (5.3.3.4-3)	フェロジピンとの併用の影響
	AMX-T104 (5.3.3.4-4)	テオフィリンとの併用の影響
	AMX-T109 (5.3.3.4-5)	モンテルカストとの併用の影響
	AMX-T110 (5.3.3.4-6)	メトホルミンとの併用の影響
その他	AMX-T111 (5.3.4.1-1)	QT/QTc 間隔へ及ぼす影響
	AMX-T112 (5.3.1.1-1)	食事の影響

2.5.3.1.1　吸収

KRP-AM1977X(カプセル)100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg の空腹時経口投与後、血漿中 AM-1977 は t_{max} 1.50～2.58 時間で、それぞれ 0.732、1.50、2.88 及び 6.00 μg/mL の C_{max} に達し、その後 15.6～18.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。それぞれ AUC_{last} は 12.1、29.0、62.3 及び 135 μg·h/mL、AUC_{inf} は 12.7、30.2、65.5 及び 144 μg·h/mL であった。パワーモデルによる解析の結果、100～800 mg の用量範囲で、AM-1977 の血漿中濃度は用量にほぼ比例して上昇した(2.7.2.2.2.1)。

KRP-AM1977X(錠)75 mg 及び 150 mg の用量で単回投与したとき、血漿中 AM-1977 はそれぞれ投与後 0.833 及び 1.08 時間で、0.569 及び 1.36 μg/mL のピーク濃度に達した後、一次速度式に従い 15.5 及び 17.0 時間の半減期で消失した。KRP-AM1977X(錠)75 mg 及び 150 mg の反復投与では、血漿中 AM-1977 濃度は 7 日目までに定常状態に達した。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、いずれも投与後 1.50 時間で、それぞれ 0.998 及び 2.15 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_t は 13.0 及び 30.9 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 16.2 及び 17.7 時間であった。75 mg 及び 150 mg 投与群で、1 日目に対する 7 日目の血漿中 AM-1977 濃度から求めた累積係数は 1.65～2.09 であり、両投与群の単回投与時の消失半減期から算出した累積係数の理論値(1.52 及び 1.60)に近似していた。以上より、75 mg 及び 150 mg の反復投与において、投与量に応じた血漿中 AM-1977 濃度の増加を示し、AM-1977 の蓄積性は認められなかった(2.7.2.3.1.1)。

2.5.3.1.2　**分布**

2.5.3.1.2.1　**タンパク結合率及び血球移行**

AM-1977 の血漿タンパク結合率は、1.0 及び 10.0 μg/mL において、それぞれ 74.0%及び 71.2%であり、濃度によって変化はなかった。また、AM-1977 の血漿/血球分配比は 0.1、1.0 及び 10.0 μg/mL において、それぞれ 54.0%、52.7%及び 53.0%であり、濃度によって変化はなかった(2.7.2.3.1.2)。

2.5.3.1.2.2　**組織移行性**

肺炎起因菌感染部位への AM-1977 の移行性を確認するため、KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与後、血漿中、肺胞上皮被覆液(ELF)中及び肺胞マクロファージ(AMs)中薬物濃度の測定を実施した。

KRP-AM1977X 75 mg 投与 24 時間後まで、ELF 中の AM-1977 濃度は血漿中の AM-1977 濃度より 15.0～22.4 倍と高く、ELF 中の薬物動態パラメータは血漿中と比較して C_{max} で 21.4 倍、AUC で 16.0 倍高かった。また、AMs 中の AM-1977 濃度も血漿中の AM-1977 濃度より 18.5～56.4 倍と高く、AMs 中の薬物動態パラメータは血漿中と比較して C_{max} で 37.8 倍、AUC で 42.4 倍高かった。このことから、AM-1977 の ELF 及び AMs への良好な移行性が認められた(2.7.2.3.1.2)。

AM-1977 の良好な肺移行性のメカニズムを解明するため、ヒト肺腺がん細胞株である Calu-3 細胞単層膜を介した経細胞輸送阻害及びリン脂質との結合について検討した。

Calu-3 細胞を用いた検討の結果、AM-1977 は Calu-3 細胞において分泌方向への方向性輸送を受け、その輸送には P-gp と BCRP の二つのトランスポーターが関与することが明らかとなった(2.7.2.2.1.6.1)。

また、リン脂質結合性の検討の結果、AM-1977 は Phosphatidyl serine (PhS)と結合し、各種キノロンのサーファクテンとの結合の程度は、PhS との結合と同様の傾向を示したことから、AM-1977 はサーファクテン中の PhS と結合するものと考えられた(2.7.2.2.1.6.2)。

KRP-AM1977X 75 mg を経口投与後、AM-1977 の副鼻腔粘膜中濃度は 1.08～1.73 時間で 265 ± 322 ng/g、中耳粘膜中濃度は 1.45～1.50 時間で 530 ± 392 ng/g、口蓋扁桃組織中濃度は 1.00～1.47 時間で 609 ± 427 ng/g であった。また、AM-1977 の組織/血漿濃度比は、副鼻腔粘膜で 2.12 ± 1.11、中耳粘膜で 2.04 ± 1.83、口蓋扁桃組織では 2.76 ± 0.784 であった。AM-1977 は耳鼻咽喉科組織に血漿中濃度以上の濃度を示し、良好な移行性が認められた(2.7.2.3.1.2)。

2.5.3.1.3　**代謝**

ヒト肝細胞における AM-1977 の主要代謝物は、AM2012-008 であった。AM-1977 から AM2012-008 への代謝に関与する CYP は主に CYP3A4 であり、わずかに CYP2C8 及び CYP2D6 でも代謝された(2.7.2.3.1.3)。

KRP-AM1977X を 75 mg 及び 150 mg の用量で単回投与したとき、ヒト血漿中では AM-1977 が主で、その他に AM2012-008 が検出された。AM2012-008 の血漿中の存在割合はそれぞれ 17.6%及び 14.6%であった(2.7.2.2.2.1)。KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg の反復投与では、AM2012-008 の血漿中の存在割合は、1 日目で 14.3%及び 13.4%、7 日目では 9.43%及び 8.24%であった(2.7.2.2.2.2)。

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の尿及び糞検体を用いて、代謝物を検索した。尿中では AM-1977 及び AM2012-008 が主で、その他に数種の微量代謝物が検出された。糞中では、AM-1977 が主で、その他に AM2012-008 が検出された(2.7.2.2.2.1)。

2.5.3.1.4　排泄

KRP-AM1977X (カプセル)100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg の空腹時経口投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は、11.7%～15.0%であり、100～800 mg の用量範囲で AM-1977 の尿中排泄率は一定であった(2.7.2.2.2.1)。

KRP-AM1977X(錠)75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM-1977 が 12.3%及び 14.4%、AM2012-008 が 29.1%及び 24.2%、AM-1977 と AM2012-008 の合計が 41.5%及び 38.6%であった(2.7.2.2.2.2)。

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X(錠)75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の排泄経路を検討したところ、AM1977 は主に、尿中へ AM-1977 及び AM2012-008 として、糞中へ AM-1977 として排泄された。AM-1977 とその代謝物の総排泄率は、尿中で 49.0%及び 53.5%、糞中で 27.2%及び 24.4%、尿と糞の合計で 76.2%及び 77.9%であった(2.7.2.2.2.1)。

2.5.3.1.5　内因性要因に関する薬物動態

2.5.3.1.5.1　年齢

健康高齢者に KRP-AM1977X(カプセル)200 mg を経口投与後、AM-1977 の血漿中濃度は、t_{max} 1.75 時間で 2.16 μg/mL の C_{max} に達し、その後 16.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 32.2 μg·h/mL、AUC_{inf} は 33.8 μg·h/mL であった。72 時間までの尿中排泄率は 10.1%、CLr は 0.632 L/h であった。

健康成人男性に KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg の経口投与後、AM-1977 の血漿中濃度は t_{max} 2.50 時間で、1.50 μg/mL の C_{max} に達し、その後 15.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 29.0 μg·h/mL、AUC_{inf} は 30.2 μg·h/mL であった。72 時間までの尿中排泄率は、11.7%、CLr は 0.819 L/h であった。

健康高齢者における薬物動態パラメータは健康成人男性における結果と比較して C_{max} がやや高い値を示したが、その他のパラメータは同程度であり、加齢による AM-1977 の薬物動態の変化は小さいと考えられた(2.7.2.3.2)。

2.5.3.1.5.2　腎機能

KRP-AM1977X (錠) 75 mg 単回経口投与後、正常群(24 時間クレアチニンクリアランス 24h Ccr: ≥90 mL/min)、軽度群(24h Ccr: 60～89 mL/min)、中等度群(24h Ccr: 30～59 mL/min)及び重度群(24h Ccr: 15～29 mL/min)の各群で、血漿中 AM-1977 は 1.17、1.17、2.25 及び 1.00 時間で、C_{max} 0.868、0.918、0.615 及び 0.615 μg/mL に達した。その後、16.8、16.0、17.2 及び 17.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} はそれぞれ 13.9、16.0、11.7 及び 11.0 μg·h/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 14.7、16.8、12.3 及び 11.8 μg·h/mL、CLr は 0.581、0.412、0.229 及び 0.249 L/h であった。

軽度、中等度及び重度の腎機能低下者において、KRP-AM1977X(錠)75 mg 単回経口投与時の AM-1977 の血中動態に腎機能低下の影響は少なく、腎機能低下者でも腎機能正常者とほぼ同様の体内動態を示した(2.7.2.2.3.2)。

2.5.3.1.5.3　肝機能

Child-Pugh 分類による肝機能障害の重症度が軽度(grade A) 11 例及び中等度(grade B) 2 例の被験者を対象として、KRP-AM1977X(錠)75 mg を単回経口投与後、軽度被験者の血漿中 AM-1977 は平均値±標準偏差が 1.31 ± 0.522 時間で 0.862 ± 0.190 μg/mL の C_{max} に達し、その後 15.5 ± 3.43 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{inf} は 14.4 ± 5.23 μg·h/mL であった。中等度被験者の血漿中 AM-1977 は平均値(個体別値)が 0.999(0.967、1.03)時間で 1.03(0.734、1.32) μg/mL の C_{max} に達した後、21.5(19.6、23.4)時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{inf} は 18.8(12.4、25.3) μg·h/mL であった。中等度 2 例の血漿中濃度推移は、軽度 11 例と比較し大きな変動はなかった。中等度 2 例の C_{max} 及び AUC_{inf} は軽度 11

例のパラメータのほぼ最小～最大の範囲にあった(2.7.2.2.3.3)。

健康成人(肝機能正常者)を対象として、KRP-AM1977X(錠)75 mg を単回経口投与した試験(AMX-T112 試験、5.3.1.1-1)と、肝機能障害の重症度が軽度及び中等度の被験者へ単回経口投与した試験(AMX-T106 試験、5.3.3.3-3)における薬物動態パラメータを比較した。肝機能正常者、軽度被験者及び中等度被験者での血漿中 AM-1977 濃度の平均値はそれぞれ C_{max} では 0.592、0.862 及び 1.03 μg/mL、AUC_{last} では 9.19、13.7 及び 17.0 μg·h/mL であり、健康成人と比較し、軽度及び中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC はやや増加した(2.7.2.3.2)。

2.5.3.1.6　外因性要因に関する薬物動態

2.5.3.1.6.1　薬物間相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果、AM-1977 は CYP3A4 を介して AM2012-008 へと代謝される(2.7.2.2.1.3.2)。CYP 発現ミクロソームを用いた阻害試験では、AM-1977 は CYP2C8 及び CYP3A4 への時間依存的阻害作用を有することが明らかとなった(2.7.2.2.1.3.3)。酵素誘導試験では、AM-1977 は CYP3A4 に対し誘導作用を示す可能性が示唆された(2.7.2.2.1.3.4)。AM-1977 は臨床において CYP3A4 に対し不活性化と誘導の両面の作用を示す可能性があり、総合的な相互作用の影響はフェロジピンとの臨床薬物相互作用試験の結果より評価可能と考えた。また、トランスポーター阻害試験では、AM-1977 は MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送に対して阻害作用を有することが明らかとなった(2.7.2.2.1.5.2)。さらに、キノロン系抗菌薬の中には、制酸剤等の金属含有製剤との併用により経口吸収性が低下する事例や、テオフィリンとの併用により血中濃度が上昇する事例が知られている。以上のことから、以下に示す臨床薬物相互作用試験を実施した。

- 制酸剤及び消化性潰瘍治療剤との併用試験　：AM-1977 の消化管吸収への影響評価
- イトラコナゾールとの併用試験　：CYP3A4 阻害剤による AM-1977 の薬物動態への影響評価
- フェロジピンとの併用試験　：CYP3A4 基質の薬物動態への影響評価
- テオフィリンとの併用試験　：機序不明
- モンテルカストとの併用試験　：CYP2C8 基質の薬物動態への影響評価
- メトホルミンとの併用試験　：MATE1 及び MATE2-K 基質の薬物動態への影響評価

KRP-AM1977X 75 mg と Al-Mg 制酸剤 2.4 g を同時に単回経口投与したとき、AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} は KRP-AM1977X 単独投与時と比較して 0.513 倍［幾何平均比の 90%信頼区間(以下同様)：0.446–0.591］及び 0.681 倍［0.627–0.739］に低下した。C_{max} 及び AUC_{last} 共に、幾何平均比の 90%信頼区間は相互作用がないと判断する基準範囲［0.80–1.25］の下限値より低かった。以上より、AM-1977 は Al-Mg 制酸剤との相互作用の影響を受けることが示唆された(2.7.2.2.4.1.1)。

KRP-AM1977X 75 mg と消化性潰瘍治療剤であるファモチジン 20 mg を同時に単回経口投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度に影響はなかった(2.7.2.2.4.1.1)。

KRP-AM1977X 75 mg 単独投与時に対するイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何平均比の 90%信頼区間は［0.71–1.64］及び［1.08–1.87］と薬物相互作用がないと判断する基準範囲内になかったものの、イトラコナゾール併用による C_{max} 及び AUC_{0-96} の上昇は 1.16 倍及び 1.46 倍と 2 倍未満であった(2.7.2.2.4.1.2)。

KRP-AM1977X 200 mg の反復投与により、併用投与したフェロジピン 2.5 mg の C_{max} 及び

AUC_{last} はフェロジピン単独投与時に対して、それぞれ 1.15 倍［0.96–1.37］及び 1.62 倍［1.35–1.96］に上昇した。以上より、KRP-AM1977X はフェロジピンの薬物動態への相互作用を示すことが示唆された。両剤併用時に見られたフェロジピンの血漿中濃度の上昇は、6 日間の休薬後までに単独投与時のレベル近くまで低下し、AM-1977 の CYP3A4 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた(2.7.2.2.4.1.3)。

テオフィリン 200 mg 1 日 2 回及び KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回を反復経口投与したとき、テオフィリン単独投与時に対する KRP-AM1977X 併用時のテオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-10} は、4 日間併用で 1.09 倍［0.94–1.28］及び 1.10 倍［0.95–1.28］、7 日間併用で 1.17 倍［1.01–1.35］及び 1.18 倍［1.02–1.37］に上昇した。それらの 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲［0.80–1.25］内になかった。以上より、AM-1977 はテオフィリンの薬物動態を変動させる相互作用薬であると判断した(2.7.2.2.4.1.4)。

モンテルカスト 5 mg 単独投与時に比べて KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.41 倍［1.31–1.51］及び 1.94 倍［1.83–2.05］に上昇した。両剤併用時に見られたモンテルカストの血漿中濃度の上昇は、6 日間の休薬後までに単独投与時のレベル近くまで低下し、AM-1977 の CYP2C8 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた(2.7.2.2.4.1.5)。

メトホルミン 250 mg 単独投与時に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.11 倍［1.02–1.22］及び 1.12 倍［1.03–1.21］であり、その幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲内であった。以上より、KRP-AM1977X とメトホルミンを併用投与したとき、メトホルミンの血漿中濃度に影響はなかった(2.7.2.2.4.1.6)。

2.5.3.1.7　母集団薬物動態解析

2.5.3.1.7.1　母集団薬物動態解析

本剤の第 I 相試験(AMX-T103 試験)、申請製剤を用いた薬物動態試験(AMX-T112 試験)、腎機能低下者試験(AMX-T105 試験)、肝障害患者試験(AMX-T106 試験)、呼吸器感染症患者での第 II 相及び第 III 相試験(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験)、耳鼻咽喉科領域感染症患者での第 III 相試験(AMX-T303 試験、AMX-T304 試験)、並びに注射剤での臨床薬理試験(AMY-I101 試験、AMY-I102 試験)、呼吸器感染症患者での第 II 相試験(AMY-I201 試験)の各試験の血漿中 AM-1977 濃度を用い、母集団薬物動態(PPK)解析を実施した。

最終 PPK モデルからベイズ推定により予測した、本剤 75 mg 1 日 1 回 7 日間投与後の C_{max} の平均値は、呼吸器感染症患者(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験)及び耳鼻咽喉科領域感染症患者(AMX-T303 試験、AMX-T304 試験)でそれぞれ 1.056 及び 0.859 μg/mL、AUC_{0-24} の平均値はそれぞれ 15.12 及び 13.11 μg·h/mL であった。

2.5.3.2　微生物学的試験

各臨床分離株に対する AM-1977 の抗菌力測定試験結果は、2.6.2.2 に記載した表 2.6.2.2-4～表 2.6.2.2-13 のとおりである。2009 年以前の臨床分離株と比較して新鮮臨床分離株(2013～2015 年分離)で大きく感受性が低下した菌種は認められておらず、既存薬との交叉耐性による AM-1977 に対する耐性化は進んでいないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性は、表 2.5.4-1 に示した第 II 相及び第 III 相試験の計 5 試験の成績を用いて評価した。

表 2.5.4-1　有効性評価の対象となる臨床試験の一覧

疾患群	適応症	試験区分	評価試験	主要評価項目
呼吸器感染症	市中肺炎	第 II 相	AMX-T201： ・ 非盲検非対照試験(ステップ A) ・ 二重盲検比較試験(ステップ B)	治癒判定時の治癒率
		第 III 相	AMX-T301：二重盲検比較試験	
	慢性呼吸器病変の二次感染	第 III 相	AMX-T302：非盲検非対照試験	治癒判定時の治癒率
	急性気管支炎	第 III 相	AMX-T302：非盲検非対照試験	投与終了時の有効率
耳鼻咽喉科領域感染症	副鼻腔炎	第 III 相	AMX-T303：二重盲検比較試験	投与終了時の有効率
	中耳炎	第 III 相	AMX-T304：非盲検非対照試験	投与終了時の有効率
	扁桃炎(扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む)	第 III 相	AMX-T304：非盲検非対照試験	投与終了時の有効率
	咽頭・喉頭炎	第 III 相	AMX-T304：非盲検非対照試験	投与終了時の有効率

2.5.4.1　試験概要

2.5.4.1.1　試験デザイン

患者に対して初めて本剤を投与する第 II 相試験は、市中肺炎を対象疾患とした。安全性の確認を主目的とした非盲検非対照試験(ステップ A)と、本剤の有効性及び安全性の用量反応性の確認を主目的とした無作為化二重盲検比較試験(ステップ B)の 2 つのステップを設定し、それぞれ評価を行った。

第 III 相試験は、既存薬との非劣性の検証を目的として、市中肺炎及び副鼻腔炎を対象疾患とした 2 つの無作為化二重盲検比較試験を実施した。対照薬には、同系統のキノロン系抗菌薬のうち本邦において呼吸器及び耳鼻咽喉科領域で最も汎用されており、有効性及び安全性が確立されているレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与を選択した。主要疾患以外の適応症となり得る疾患(慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎、中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎)については、2 つの非盲検非対照試験にて本剤の有効性を確認した。なお、本剤の用法・用量は、すべての第 III 相試験において 75 mg 1 日 1 回投与とした。

2.5.4.1.2　選択・除外基準

選択・除外基準は、「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[32)]」や「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[34)]」を参考とした。

選択基準は、各対象疾患特有の臨床症状・所見及び検査値を踏まえて設定し、本剤の有効性及び安全性の適切な評価が可能と考えられる集団を選択した。対象とする被験者の年齢は、疾患や加齢に伴う臓器障害を考慮し、第 II 相試験では 20 歳以上 75 歳未満とした。一方、第 III 相試験では、第 II 相試験及び非臨床試験の結果並びに「呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書 [35)]」を参考に、対象患者の下限を 16 歳とした。上限については、「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[32)]」に準じ、二重盲検比較試験で 79 歳、非盲検非対照試験では上限の設定をせず 80 歳以上の高齢者も対象とした。

除外基準は、被験者の安全性の確保や、有効性及び安全性の評価を適切に行うために設定した。

主な基準として、治験薬投与直前 7 日間以内に他の抗菌薬を投与された患者は除外とした。ただし、他の抗菌薬が明らかに無効と判断された場合は、評価に影響を及ぼさないと考えられることから組み入れ可とした。

各疾患での被験者選択に関する特記事項は以下のとおりであった。

2.5.4.1.2.1　市中肺炎

市中肺炎を選択して組み入れるために、院内肺炎及び医療・介護関連肺炎を除外する基準を設定した。

2.5.4.1.2.2　慢性呼吸器病変の二次感染

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[34]」に従い、COPD(慢性気管支炎・肺気腫)、気管支拡張症、肺線維症、びまん性汎細気管支炎及び陳旧性肺結核の二次感染を対象疾患とし、気管支喘息は除外した。

2.5.4.1.2.3　急性気管支炎

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[34]」では、当該疾患について言及されていないことから、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)[36]」の記載を参考に選択基準を設定した。疾患特性上、抗菌薬治療を必要としないウイルス性上気道炎が組み入れられる可能性があることから、発熱(高熱)や感染症迅速検査、喀痰塗抹鏡検に関する基準を設定し、細菌感染がより強く疑われる被験者を選択した。

2.5.4.1.2.4　副鼻腔炎

画像診断(X 線又は CT)で副鼻腔に病的陰影が認められ、重症度が中等度以上の患者のみを組み入れることで、ウイルス感染ではなく細菌感染が強く疑われる患者を選択した。なお、重症度判定は、「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン[37]」に従った。

2.5.4.1.2.5　中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎

ウイルス感染が疑われる軽症患者は対象とせず、中等症及び重症の患者を選択することとした。また、細菌感染による所見として、膿汁、膿栓及び膿苔に関する基準も加えることで、細菌感染が強く疑われる患者を組み入れるよう計画した。

2.5.4.1.3　試験期間

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[34]」、「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン[37]」及び「臨床薬物治療学大系[38]」を参考に、投与期間を 7 日間、後観察期間を 7 日間の計 14 日間とした。ただし、中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎を対象疾患とした AMX-T304 試験については、慢性中耳炎での急性増悪時など 7 日間で完治しない場合も想定されることから、治験薬により改善傾向があることを確認のうえ最長 7 日間(全体の投与期間として最長 14 日間)までの投与延長を可能とした。

2.5.4.1.4　評価項目

各疾患の臨床効果は、ガイドラインより引用又は改変した表 2.5.4-2 の判定基準を用いて評価した。

微生物学的効果については、呼吸器感染症は治癒判定時、耳鼻咽喉科領域感染症は投与終了時

に、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[34)]」の基準を用いて判定を行った。

表 2.5.4-2　各疾患の臨床効果判定基準

疾患	主要評価項目	臨床効果判定基準
市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染	治癒判定時の治癒率	呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)
急性気管支炎	投与終了時の有効率	呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)　※一部改変
副鼻腔炎、中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎	投与終了時の有効率	臨床薬物治療学大系　4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患　※一部改変

2.5.4.1.5　**微生物関連検査**

各疾患の病原微生物の検索は、表 2.5.4-3 に示した検査法を用いて実施した。微生物学的検査は、呼吸器感染症では好気培養のみ実施したが、耳鼻咽喉科領域感染症は嫌気性菌の関与も大きいと報告されていることから嫌気培養もあわせて実施した。なお、*S. aureus* 及び *S. pneumoniae* は CLSI 標準法[39)]、*H. influenzae* は山口らの報告[40)]に従い、以下の表 2.5.4-4 のとおり耐性区分を定義した。

表 2.5.4-3　微生物関連検査

疾患群	検査項目	内容
呼吸器感染症	微生物学的検査	一般細菌培養検査(好気培養)
	非定型菌培養検査	マイコプラズマ培養検査※1、レジオネラ培養検査※1
	喀痰中肺炎球菌抗原検査	ラピラン®肺炎球菌
	尿中肺炎球菌抗原検査	Binax Now®肺炎球菌
	尿中レジオネラ抗原検査	Binax Now®レジオネラ※1
	咽頭ぬぐい液中マイコプラズマ抗原検査	リボテスト®マイコプラズマ
	免疫血清学検査	マイコプラズマ IgM 抗体：粒子凝集試験(PA)法 クラミジア IgA 及び IgG 抗体：micro IF 法
	遺伝子学的検査	マイコプラズマ：LAMP 法 レジオネラ：LAMP 法※2 クラミジア：PCR 法※2
耳鼻咽喉科領域感染症	微生物学的検査	一般細菌培養検査(好気培養及び嫌気培養)
	肺炎球菌抗原検査※3	ラピラン®肺炎球菌 HS

※1：市中肺炎のみ実施
※2：AMX-T201 試験のみ実施
※3：副鼻腔炎は鼻汁、中耳炎は耳漏、咽頭・喉頭炎は上咽頭ぬぐい液を使用

表 2.5.4-4　耐性区分

原因菌	耐性区分	定義(μg/mL)
S. aureus	メチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA)	オキサシリンの MIC 値　≤2
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)	オキサシリンの MIC 値　4≤
S. pneumoniae	ペニシリン感性肺炎球菌 (PSSP)	ペニシリン G の MIC 値　≤0.06
	ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP)	ペニシリン G の MIC 値　0.12≤　≤1
	ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)	ペニシリン G の MIC 値　2≤
	マクロライド耐性肺炎球菌	クラリスロマイシンの MIC 値　1≤　又は アジスロマイシンの MIC 値　2≤
H. influenzae	β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌 (BLNAS)	アンピシリンの MIC 値　≤1　かつ β-ラクタマーゼ非産生菌
	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 (BLNAR)	アンピシリンの MIC 値　2≤　かつ β-ラクタマーゼ非産生菌
	β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLPAR)	アンピシリンの MIC 値　2≤　かつ β-ラクタマーゼ産生菌

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　呼吸器感染症

2.5.4.2.1.1　試験対象集団の内訳

呼吸器感染症を対象疾患とした全試験における有効性解析対象集団の構成を表 2.5.4-5 に示す。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として登録され、本剤 75 mg 投与群に割り当てられた被験者 252 例のうち、247 例が臨床効果の評価対象集団である PPS に、148 例が微生物学的効果の評価対象集団である BPPS に採用された。

表 2.5.4-5　有効性解析対象集団の構成(呼吸器感染症)

疾患名	市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	合計
登録被験者数	201 ---	38 ---	13 ---	252 ---
PPS採用被験者数	196 (97.5)	38 (100.0)	13 (100.0)	247 (98.0)
BPPS採用被験者数	108 (53.7)	30 (78.9)	10 (76.9)	148 (58.7)

各解析対象集団採用割合 (%) = (採用被験者数 ÷ 登録被験者数) × 100

(5.3.5.3-2 図 3.2.1-1 より作成)

2.5.4.2.1.2　原因菌の構成

微生物学的検査によって同定された呼吸器感染症原因菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* が多くの割合を占めた。また、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学的

検査の結果を踏まえると、*S. pneumoniae* 20.3%(30/148 例)、*H. influenzae* 19.6%(29/148 例)、*M. catarrhalis* 11.5%(17/148 例)及び *M. pneumoniae* 29.1%(43/148 例)の 4 菌種で原因菌の 80%以上を占めていた。単独菌感染と複数菌感染の割合は、単独菌感染 135 例、2 菌種以上の複数菌感染は全体の約 10%に相当する 13 例であった。

S. pneumoniae は、同定された 26 株のうちペニシリン低感受性株(PISP)が 5 株、ペニシリン耐性株(PRSP)が 3 株認められた。*S. pneumoniae* ではマクロライド系抗菌薬に対する耐性化率も高く、クラリスロマイシン及びアジスロマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} はいずれも薬剤感受性検査の測定範囲上限である>16 μg/mL を示した。*H. influenzae* は β-ラクタム系抗菌薬に対する感受性の低下が認められ、検出された 36 株のうち 16 株が BLNAR、3 株が BLPAR と、全体の約半数がアンピシリン耐性株であった。

これに対し、上記 4 菌種の AM-1977 を含めたキノロン系抗菌薬に対する感受性は良好であったが、本剤の臨床試験結果においても *S. pneumoniae* のレボフロキサシンに対する感受性の低下傾向が確認され、検出された 27 株中 21 株(77.8%)が MIC 1 μg/mL 以上であった(2.7.3A.3.1.3)。

2.5.4.2.2　耳鼻咽喉科領域感染症

2.5.4.2.2.1　試験対象集団の内訳

耳鼻咽喉科領域感染症を対象疾患とした全試験における有効性解析対象集団の構成を表 2.5.4-6 に示す。副鼻腔炎、中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎患者として登録され、本剤 75 mg 投与群に割り当てられた被験者 210 例のうち、204 例が臨床効果の評価対象集団である PPS に、124 例が微生物学的効果の評価対象集団である BPPS に採用された。

表 2.5.4-6　有効性解析対象集団の構成(耳鼻咽喉科領域感染症)

疾患群	副鼻腔炎	中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	合計
登録被験者数	140 ---	16 ---	28 ---	26 ---	210 ---
PPS採用被験者数	138 (98.6)	14 (87.5)	28 (100.0)	24 (92.3)	204 (97.1)
BPPS採用被験者数	68 (48.6)	8 (50.0)	26 (92.9)	22 (84.6)	124 (59.0)

各解析対象集団採用割合 (%) = (採用被験者数 ÷ 登録被験者数) × 100

(5.3.5.3-2 図 3.2.1-2 より作成)

2.5.4.2.2.2　原因菌の構成

微生物学的検査によって 119 例の被験者で原因菌が同定され、単独菌感染 70 例及び複数菌感染 49 例と、呼吸器感染症と比較し複数菌感染例が多く認められた。原因菌が同定された被験者の内訳は、*S. aureus* 17 例、*S. pneumoniae* 10 例、*H. influenzae* 18 例及び *M. catarrhalis* 8 例と、これら 4 菌種が分離された症例が単独菌感染例の 7 割以上を占め、複数菌感染例でも同様の傾向が認められた。また、嫌気性菌は単独菌感染が 4 例であった一方で、複数菌感染例で多く検出される傾向があり、*P. intermedia* は 10 例、*P. melaninogenica* は 8 例、*P. micros* は 10 例から分離されたことから、耳鼻咽喉科領域感染症では特に *Prevotella* 属の関与が高いことが示唆された。

薬剤耐性菌の割合に関しては、*S. aureus* 40 株のうち MRSA は 3 株であり、*S. pneumoniae* では 15 株中 PISP は 3 株、PRSP は 2 株が認められた。また、*H. influenzae* では分離された 29 株中のうち BLNAR 6 株、BLPAR 4 株が認められた。呼吸器感染症と比較すると、*S. pneumoniae* の耐性化率はほぼ同様の傾向であり、レボフロキサシンに対しては 15 株すべてが MIC 1 μg/mL 以上であった(2.7.3B.3.1.3)。

2.5.4.3　有効性の結果

本剤の臨床試験で得られた有効性は、本項においては特に断りのない場合、本剤 75 mg 投与群のみで集計しており、臨床効果は PPS 採用被験者、微生物学的効果は BPPS 採用被験者を解析対象集団とした。

本剤の臨床効果及び被験者別微生物学的効果を表 2.5.4-7 に示す。全疾患群での治癒率は 91.3%(219/240 例)、有効率は 91.5%(411/449 例)、陰性化率は 93.3%(196/210 例)であった。

呼吸器感染症は治癒率、有効率及び陰性化率がそれぞれ 91.3%(219/240 例)、95.5%(234/245 例)、91.2%(83/91 例)と、すべてで 90%以上を示した。耳鼻咽喉科領域感染症でも有効率は 86.8%(177/204 例)、陰性化率は 95.0%(113/119 例)と高い値を示した。

表 2.5.4-7　臨床効果及び被験者別微生物学的効果(全疾患)(PPS/BPPS)

疾患名	治癒率 (TOC)		有効率 (EOT)		陰性化率	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
全疾患群	219/240	91.3	411/449	91.5	196/210	93.3
呼吸器感染症	219/240	91.3	234/245	95.5	83/91	91.2
市中肺炎	174/189	92.1	187/194	96.4	56/58	96.6
細菌性肺炎	127/139	91.4	137/142	96.5	53/55	96.4
非定型肺炎	47/50	94.0	50/52	96.2	3/3	---
マイコプラズマ肺炎	35/38	92.1	37/39	94.9	2/2	---
レジオネラ肺炎	2/2	---	2/2	---	0/0	---
非定型肺炎*	9/9	100.0	9/9	100.0	0/0	---
細菌＋マイコプラズマ肺炎	1/1	---	2/2	---	1/1	---
慢性呼吸器病変の二次感染	33/38	86.8	35/38	92.1	21/25	84.0
COPD（慢性気管支炎・肺気腫）	20/24	83.3	22/24	91.7	13/14	92.9
気管支拡張症	6/6	100.0	6/6	100.0	4/6	66.7
陳旧性肺結核	3/3	---	3/3	---	2/2	---
COPD＋気管支拡張症	1/1	---	1/1	---	0/0	---
COPD＋ 陳旧性肺結核	1/1	---	1/1	---	0/1	---
気管支拡張症＋肺線維症	1/1	---	1/1	---	1/1	---
COPD＋びまん性汎細気管支炎＋気管支拡張症	0/1	---	0/1	---	0/0	---
COPD＋気管支拡張症＋陳旧性肺結核	1/1	---	1/1	---	1/1	---
急性気管支炎	12/13	92.3	12/13	92.3	6/8	75.0
耳鼻咽喉科領域感染症	---	---	177/204	86.8	113/119	95.0
副鼻腔炎	---	---	117/138	84.8	60/65	92.3
急性	---	---	105/123	85.4	55/59	93.2
慢性の急性増悪	---	---	12/15	80.0	5/6	83.3
中耳炎	---	---	13/14	92.9	7/7	100.0
急性	---	---	11/12	91.7	6/6	100.0
慢性の急性増悪	---	---	2/2	---	1/1	---
扁桃炎	---	---	25/28	89.3	25/26	96.2
咽頭・喉頭炎	---	---	22/24	91.7	21/21	100.0

*:原因微生物を特定できなかったもの

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-1 を引用)

2.5.4.3.1　呼吸器感染症

2.5.4.3.1.1　臨床効果

各疾患の主要評価項目として設定した臨床効果は、市中肺炎で治癒率 92.1%(174/189 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で治癒率 86.8%(33/38 例)、急性気管支炎では有効率 92.3%(12/13 例)であった。

市中肺炎は、第 II 相及び第 III 相試験の 2 試験で評価を行い、主要評価項目である治癒判定時の治癒率は 92.1%(174/189 例)であった。病態毎の治癒率は、細菌性肺炎 91.4%(127/139 例)、非定型肺炎 94.0%(47/50 例)で、細菌性肺炎と非定型肺炎のいずれにおいても 90%以上の高い臨床効果が確認された。また、非定型肺炎のうち、マイコプラズマ肺炎は市中肺炎全体と同じ 92.1%(35/38 例)を示し、レジオネラ肺炎においても 2 例とも治癒と判定された。

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験における治癒率は、KRP-AM1977X 投与群 92.8%(116/125 例、95%CI：86.9%～96.2%)、レボフロキサシン投与群 92.3%(108/117 例、95%CI：86.0%～95.9%)であり、治癒率の群間差(KRP-AM1977X 投与群−レボフロキサシン投与群)は 0.3%(95%CI：−6.7%～7.4%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性が検証された(2.7.3A.2.3.1)。

非盲検非対照試験を実施した慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎においても、上述のとおり良好な有効性が確認された。慢性呼吸器病変の二次感染における主な基礎疾患別の治癒率は、COPD で 83.3%(20/24 例)、気管支拡張症で 100%(6/6 例)であった。

原因菌別の治癒率は、グラム陽性菌検出例で 90.6%(29/32 例)、グラム陰性菌検出例で 94.5%(52/55 例)、非定型病原体検出例で 90.7%(39/43 例)であった。菌種別の治癒率は、*S. pneumoniae* 96.6%(28/29 例)、*H. influenzae* 96.6%(28/29 例)、*M. catarrhalis* 93.8%(15/16 例)及び *M. pneumoniae* 90.2%(37/41 例)を示し、これら 4 菌種すべてで 90%以上の高い効果が確認された。また、単独菌感染の治癒率は 92.4%(121/131 例)、複数菌感染では 84.6%(11/13 例)と、共に十分な効果が期待できる結果であった(2.7.3A.3.2.1)。

2.5.4.3.1.2　微生物学的効果

各疾患における被験者別の微生物学的効果は、市中肺炎で 96.6%(56/58 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 84.0%(21/25 例)及び急性気管支炎で 75.0%(6/8 例)といずれも高い値を示し、臨床効果と大きく乖離しない結果であった。

原因菌別の消失率は、グラム陽性菌で 96.8%(30/31 株)、グラム陰性菌で 91.3%(63/69 株)であった。菌種別の消失率は、*S. pneumoniae* 100%(26/26 株)、*H. influenzae* 94.4%(34/36 株)及び *M. catarrhalis* 89.5%(17/19 株)であり、いずれも 90%前後の高い有効性が確認された。このうち *S. pneumoniae* には PISP 5 株及び PRSP 3 株が、*H. influenzae* には BLNAR 16 株及び BLPAR 3 株が含まれていたが、微生物学的効果はすべて消失又は推定消失であり、他系統の薬剤耐性菌に対しても本剤は高い有効性を示すことが確認された。微生物学的検査でこれら菌種に次いで多く検出されたのは *K. pneumoniae* の 4 株であり、微生物学的効果はすべての株で消失又は推定消失であった。また、*M. pneumoniae* は微生物学的検査で 2 株検出され、どちらの株も微生物学的効果は推定消失であった。以上より、前項で示した臨床効果を支持する本剤の高い微生物学的効果が示された(2.7.3A.3.2.2)。

2.5.4.3.1.3　被験者背景別臨床効果

被験者の背景因子による臨床効果への影響を検討したところ、性別や年齢、PORT スコア [8)]等による大きな差は認められなかった。また、肝機能や腎機能の低下、慢性呼吸器疾患、糖尿病又は心疾患の合併も治癒率に大きな影響を与えなかったことから、本剤はこれら年齢や基礎疾患に関する背景因子の有無に関わらずほぼ同様の高い臨床効果が得られるものと考えられた(2.7.3A.3.3.1)。

2.5.4.3.1.4　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果

治験薬投与直前 7 日以内に他の抗菌薬が無効と判断された被験者は 44 例であり、これら被験者での本剤投与後の治癒率は 93.2%(41/44 例)と、呼吸器感染症患者全体の治癒率 91.3%と同様の高い有効性が確認された。治験薬投与直前に使用された抗菌薬の主な系統別の治癒率は、経口セフェム系抗菌薬 100.0%(12/12 例)、経口マクロライド系抗菌薬 91.7%(22/24 例)であり、注射用セフェム系抗菌薬の 4 例においても臨床効果は全例治癒であった。

治癒判定時の臨床効果が治癒と判定された 41 例の主な原因菌として、経口セフェム系抗菌薬が投与されていた被験者では、5 例に *M. pneumoniae*、3 例に *H. influenzae* が、経口マクロライド系抗菌薬が投与されていた被験者では、5 例に *S. pneumoniae*、4 例に *M. pneumoniae*、2 例に *H. influenzae* が検出された。このうち、微生物学的検査で検出された原因菌は、本剤の投与によりいずれも消失又は推定消失と判定された。以上の結果から、本剤は既存の標準治療薬も含めた他剤無効例に対しても高い有効性を示すことが確認された(2.7.3A.3.3.2)。

2.5.4.3.1.5　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率

呼吸器感染症原因菌のキノロン系抗菌薬に対する薬剤感受性は概ね良好であるが、レボフロキサシンの感受性ブレイクポイントを上回る菌株として MRSA 1 株が検出された。当該 MRSA に対するレボフロキサシンの MIC は 16 μg/mL であったが、AM-1977 の MIC は 0.5 μg/mL であり、本剤の投与によって消失した。

他系統薬剤のうち、クラリスロマイシンに対しては *S. pneumoniae* の 9 割以上で MIC が感受性ブレイクポイントを上回っており、本邦で行われている感受性サーベイランス結果と大きく乖離しない結果であった。セフカペンに対しては、*S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* の一部の菌株に加え、*H. influenzae* の約半数で感受性ブレイクポイントである 1 μg/mL を超える MIC を示しており、BLNAR では 16 株中 14 株の菌株で MIC が 1 μg/mL 以上であった。これら既存薬の耐性菌及び低感受性菌は、本剤投与後、*M. catarrhalis* 1 株を除いたすべての菌株で消失又は推定消失と判定された。

以上より、本試験で対象疾患とした呼吸器感染症では既存薬の効果が期待できない菌種に加え、ブレイクポイント付近の菌株の割合が高く、これら既存の標準治療薬に対する将来的な耐性化が懸念される原因菌も多いと考えられた。一方で、本剤はこのような既存薬耐性菌又は低感受性菌により惹起された病態に対しても、十分な臨床効果が期待できると考えられた(2.7.3A.3.3.4)。

2.5.4.3.1.6　治癒判定時無効被験者

治癒判定時に治癒せずと判定された被験者は、市中肺炎で 15 例、慢性呼吸器病変の二次感染で 5 例、急性気管支炎では 1 例の計 21 例であった。

原因菌検出例 12 例のうち、*M. penumoniae* が最多の 4 例であったが、これは呼吸器感染症全体で *M. penumoniae* 感染症とされた症例が 41 例と多かったことに起因しており、治癒率も 90.2%(37/41 例)と良好であったことから、*M. penumoniae* に対する本剤の臨床効果は十分であったと考えられる。また、*M. penumoniae* 以外で無効被験者 2 例以上から分離された菌種はなかったことから、本剤は特定の菌種に対して臨床効果が弱い傾向はないものと考えられた。

当該被験者 21 例のうち、後抗菌薬が投与された被験者は 17 例であり、その他の 4 例については臨床検査値や胸部画像の推移から治癒せずと判定されたものの、抗菌薬治療は不要と判断された。また、後抗菌薬投与被験者 17 例のうちの 7 例は、治験薬と同じ経口剤での管理ではなく注射剤の適応となり、他の 2 例は治癒判定時の被験者の状態では抗菌薬は不要と判断されていたにもかかわらず免疫力向上及び再発・再燃予防を目的に投与された。したがって、症状の悪化により

他の経口抗菌薬で加療された被験者は 21 例中 8 例であり、呼吸器感染症全体の 3.3 %(8/240 例)であった(2.7.3A.3.3.5)。

2.5.4.3.1.7　存続菌

治癒判定時に存続と判断された菌株は、103 株中 *S.pyogenes* 1 株、*H. influenzae* 2 株、*H. parahaemolyticus* 1 株、*M. catarrhalis* 2 株、*Pseudomonas* sp. 1 株及び *P. melaninogenica* 1 株の計 8 株であった。投与開始時及び治癒判定時ともに薬剤感受性が確認された 4 株では、本剤の投与前後で明らかな MIC の上昇は確認されず、AM-1977 に対する感受性変化は惹起されていないものと考えられた(2.7.3A.3.3.6)。

2.5.4.3.1.8　PK/PD 解析

近年、抗菌薬の適正使用の観点から、PK/PD 理論に基づいた用法・用量の設定が重要とされており、類剤では呼吸器感染症において PK/PD 解析が実施されている。本剤の臨床開発でも、PK/PD の観点から臨床推奨用法・用量の妥当性を評価するため、2015 年の厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知「抗菌薬の PK/PD ガイドライン [41]」を参考に、呼吸器感染症において PK/PD 解析を実施した。第 I 相試験から得られた PK データも含めて作成した PPK モデル(2.7.2.2.5)より、各被験者の薬物動態パラメータを推定し、PK/PD パラメータを算出した。

PK/PD の観点から本剤の有効性のターゲット値を推定するため、原因菌の薬剤感受性が測定された被験者を対象に、キノロン系抗菌薬の有効性と最も良く相関することが知られている $AUC_{0\text{-}24}$/MIC と微生物学的効果との関係を確認した [42]。菌消失率は、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15 を上回る被験者で 97.2%(105/108 株)、15 以下の被験者では 50.0%(2/4 例)であったこと、治癒判定時の治癒率も $AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15 を上回る分類では 91.9%(102/111 例)であったことから、本剤の PK/PD ターゲット値は $AUC_{0\text{-}24}$/MIC>15 と考えられた。本ターゲット値は、本剤 75 mg を投与された被験者の 95%以上が満たしており、PK パラメータの推定値と臨床分離株の MIC 分布を用いたモンテカルロシミュレーションでも投与初日から 91.3%の被験者で満たすと推測された。したがって、PK/PD 解析においても、本剤 75 mg 1 日 1 回投与の妥当性が確認された(2.7.3A.3.3.7.1)。

また、本剤の投与による原因菌の耐性化リスクについても PK/PD 解析を用いて検討した。市中呼吸器感染症で最も重要な菌種と考えられている *S. pneumoniae* では、レボフロキサシンの MIC 上昇傾向が確認されていることから、当該菌種を中心に評価を行った。

S. pneumoniae に対しては、C_{max}/MIC が 5 を上回れば耐性菌発現を抑制できるとの報告がある [43]。本剤 75 mg を投与された *S. pneumoniae* 感染症被験者 27 例で C_{max}/MIC を算出したところ、全例でこの値を上回っていた。耐性化抑制の他の指標として、C_{trough}>MPC についても評価を行った [42]。非臨床試験で確認した *S. pneumoniae* に対する本剤の MPC は 0.12 μg/mL であり、本剤 75 mg が投与された対象被験者 27 例すべてで C_{trough}> 0.12 μg/mL を満たした。さらに、*in vitro* シミュレーションモデルを用いた検討では、レボフロキサシン 500 mg と比較し本剤 75 mg は耐性菌を選択しにくい性質を有することが示唆された。これらの結果から、本剤 75 mg 1 日 1 回投与による *S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いと考えられた(2.7.3A.3.3.7.2.1)。

その他の菌種の耐性化リスクとして、本剤の臨床試験で最も分離頻度が高かった *H. influenzae* が検出された症例についても、C_{max}/MIC を算出した。90%以上の被験者で耐性化抑制の目安とされる C_{max}/MIC> 8 を満たしていたことから [44]、本剤 75 mg 1 日 1 回投与は、*S. pneumoniae* のみではなく *H. influenzae* の耐性化リスクも低いことが示唆された(2.7.3A.3.3.7.2.2)。

2.5.4.3.2 耳鼻咽喉科領域感染症

2.5.4.3.2.1 臨床効果

主要評価項目である投与終了時の有効率は、副鼻腔炎で 84.8%(117/138 例)、中耳炎で 92.9% (13/14 例)、扁桃炎で 89.3% (25/28 例)、咽頭・喉頭炎で 91.7% (22/24 例)と、いずれの疾患に対しても高い値を示した。副鼻腔炎と中耳炎については、急性及び慢性の急性増悪を区別して解析したが、両疾患間での有効率に大きな差はないものと考えられた。また、扁桃炎のうち、扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍が 1 例ずつ登録され、それぞれ有効及び著効と判定された。

副鼻腔炎は、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与を対照とした二重盲検比較試験で、本剤 75 mg 1 日 1 回投与の有効性を検討した。主要評価項目である投与終了時の有効率は、KRP-AM1977X 投与群 84.8%(117/138 例、95%CI：77.9%～89.8%)、レボフロキサシン投与群 84.6%(110/130 例、95%CI : 77.4%～89.8%)であり、有効率の群間差(KRP-AM1977X 投与群−レボフロキサシン投与群)は−0.1%(95%CI : −8.8%～8.6%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性が検証された(2.7.3B.2.1.1)。

原因菌別の有効率は、単独菌感染例のうちグラム陽性菌検出例で 89.2%(33/37 例)、グラム陰性菌検出例で 91.2%(31/34 例)、嫌気性菌検出例で 4 例中 3 例が著効であり、いずれにおいても良好であった。耳鼻咽喉科領域感染症の菌種別有効率は、*S. aureus* 88.2%(15/17 例)、*S. pneumoniae* 93.3%(14/15 例)、*H. influenzae* 100%(18/18 例)及び *M. catarrhalis* 75.0%(6/8 例)であった。また、単独菌感染例の有効率 89.3%(67/75 例)に対し、複数菌感染例では 2 菌種で 91.2%(31/34 例)、3 菌種以上も含むすべての複数菌感染例でも 87.8%(43/49 例)と大きな差はなく、単独又は複数菌感染によらず十分な効果が期待できる結果であった(2.7.3B.3.2.1)。

2.5.4.3.2.2 微生物学的効果

各疾患における被験者別の微生物学的効果は、副鼻腔炎で 92.3%(60/65 例)、中耳炎で 100%(7/7 例)、扁桃炎で 96.2%(25/26 例)及び咽頭・喉頭炎で 100%(21/21 例)と、すべての疾患で 90%を上回る高い値を示し、臨床効果と大きく乖離しない結果であった。また、扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍の各 1 例は、いずれも推定消失と判定された。

耳鼻咽喉科領域感染症における原因菌別消失率は、グラム陽性菌で 100%(79/79 株)、グラム陰性菌で 95.0%(57/60 株)、嫌気性菌では 92.5%(49/53 株)であった。

菌消失率は、*S. aureus* 40 株、*S. pneumoniae* 15 株、*H. influenzae* 29 株及び *M. catarrhalis* 13 株すべてで 100.0%、嫌気性菌で最も多く分離された菌種である *P. intermedia* に対しても 93.3%(14/15 株)と良好な結果であった。このうち、MRSA 3 株、PISP 3 株、PRSP 2 株、BLNAR 6 株、BLPAR 4 株が含まれていたが、本剤の微生物学的効果はすべて消失又は推定消失であり、呼吸器感染症と同様、他系統の薬剤耐性菌に対しても高い有効性が確認された。また、扁桃炎等一部の耳鼻咽喉科領域感染症では検出率が高く、主な原因菌の 1 つとして知られる *S. pyogenes* に対しても消失率は 100.0%(6/6 株)であった(2.7.3B.2.2.2)。

2.5.4.3.2.3 被験者背景別臨床効果

被験者の背景因子による臨床効果への影響を検討したところ、呼吸器感染症と同様、性別や年齢等による大きな差は認められなかった。また、慢性呼吸器疾患、糖尿病又は心疾患の合併は例数が少なかったため十分な評価はできていないものの、肝機能又は腎機能の低下は臨床効果に大きな影響を与えないものと考えられた(2.7.3B.3.3.1)。

2.5.4.3.2.4　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果

治験薬投与直前 7 日以内に他の抗菌薬が無効と判断された被験者は 9 例であり、これら被験者での本剤の有効率は 77.8%(7/9 例)であった。治験薬投与直前に使用された抗菌薬の主な系統別の内訳は、経口ペニシリン系抗菌薬 2 例、経口セフェム系抗菌薬 4 例及び経口マクロライド系抗菌薬 3 例であった。

投与終了時の臨床効果が著効又は有効と判定された 7 例のうち、微生物学的検査により原因菌が特定された被験者 5 例の本剤の微生物学的効果はいずれも推定消失と判定された。

以上の結果から、一部の症例では本剤でも有効性が確認できなかったものの、耳鼻咽喉科領域感染症における既存の標準治療薬無効例に対する本剤の有効率は、当該感染症全体の有効率 86.8%と比較し大きく変わらないものと考えられた(2.7.3B.3.3.2)。

2.5.4.3.2.5　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率

耳鼻咽喉科領域感染症で汎用されているレボフロキサシンに対して、感受性ブレイクポイントを超える MIC を示した原因菌は *S. aureus* は 40 株中 8 株、*S. pneumoniae* は 15 株中 1 株が該当した。これらレボフロキサシン耐性菌に対する AM-1977 の MIC は全て 0.5 μg/mL 以下であり、本剤による消失率は 100.0%(9/9 株)であった。

他系統薬剤のうち、クラリスロマイシンに対しては検出された *S. pneumoniae* の約 9 割が感受性ブレイクポイントを超える MIC 0.5 μg/mL 以上を示しており、呼吸器感染症と同様の傾向を示した。耳鼻咽喉科領域感染症では *S. aureus* が検出される被験者が多かったが、*S. aureus* でも全体の 35%において、クラリスロマイシンの効果が期待できない MIC を示した。セフカペンに対しては、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* の一部の菌株に加え、*S. aureus* の 9 割以上で感受性ブレイクポイントを超える MIC が 1 μg/mL 以上の株であった。これら既存薬の耐性菌及び低感受性菌の本剤による消失率は 100.0%であった。

したがって、耳鼻咽喉科領域感染症においてもマクロライド系抗菌薬やセフェム系抗菌薬で効果が期待できない原因菌は多いと考えられ、*S. aureus* についてはレボフロキサシンに対する耐性化も一部進んでいると考えられた。呼吸器感染症と同様、本剤はこのような既存薬耐性菌又は低感受性菌により惹起された病態に対しても十分な臨床効果が期待できると考えられた(2.7.3B.3.3.4)。

2.5.4.3.2.6　投与終了時無効被験者

投与終了時に無効又はやや有効と判定された被験者(投与時無効被験者)は、副鼻腔炎で 21 例、中耳炎で 1 例、扁桃炎で 3 例、咽頭・喉頭炎では 2 例であった。臨床効果の内訳は、やや有効が 23 例、無効は副鼻腔炎 3 例と扁桃炎 1 例の計 4 例であった。

これら 27 例のうち、20 例については無効又はやや有効判定であるものの、治験薬投与終了時に後抗菌薬は不要の状態と担当医に判断された。治験を中止して後抗菌薬が投与された被験者は 7 例で、このうち 2 例は被験者の申し出、2 例は有害事象発現による中止であり、症状の悪化又は不変により後抗菌薬が必要と判断され中止となった被験者は 3 例と、耳鼻咽喉科領域感染症全体の 1.5%(3/204 例)であった(2.7.3B.3.3.5)。

2.5.4.3.2.7　存続菌

投与終了時に存続と判断された菌株は、192 株中 *B. cepacia* 2 株、*S. marcescens* 1 株、*P. micros* 3 株及び *P. intermedia* 1 株の計 7 株であった。これらの 7 株に対し、本剤の投与前後で明らかな MIC の上昇は確認されず、呼吸器感染症と同様に AM-1977 に対する感受性変化は惹起されていないも

のと考えられた(2.7.3B.3.3.6)。

2.5.4.4　申請適応菌種

平成 16 年 9 月 30 日付厚生労働省医薬食品局長通知[45]に基づき、本剤の有効性評価を行った全臨床試験で得られた原因菌の菌消失率及び臨床効果、並びに各原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} を表 2.5.4-8 に示す。本表の臨床効果は、対象疾患毎に主要評価として設定した項目(治癒判定時の治癒率又は投与終了時の有効率)を用いて算出した。また、微生物学的効果の評価時期も疾患毎に異なるが、同様の取扱いとして菌消失率を算出した。

表 2.5.4-8　適応菌種別消失率、MIC_{90} 及び臨床効果(全疾患)(PPS/BPPS)

菌種・菌属	菌消失率		MIC_{90}	臨床効果	
	n/N	%		n/N	%
ブドウ球菌属	40/40	100.0	0.12	37/40	92.5
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)	4/4	---	---	4/4	---
レンサ球菌属	18/19	94.7	0.12	17/19	89.5
肺炎球菌	41/41	100.0	0.12	37/41	90.2
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌	8/8	100.0	---	7/8	87.5
ペニシリン耐性肺炎球菌	5/5	100.0	---	5/5	100.0
マクロライド耐性肺炎球菌	37/37	100.0	0.12	33/37	89.2
コリネバクテリウム属	4/4	---	---	3/4	---
腸球菌	2/2	---	---	1/2	---
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	30/32	93.8	0.12	28/31	90.3
大腸菌	2/2	---	---	1/2	---
シトロバクター属	2/2	---	---	2/2	---
クレブシエラ属	5/5	100.0	---	5/5	100.0
エンテロバクター属	5/5	100.0	---	5/5	100.0
セラチア属	1/2	---	---	2/2	---
インフルエンザ菌	63/65	96.9	0.12	61/65	93.8
BLNAR	22/22	100.0	0.12	20/22	90.9
BLPAR	7/7	100.0	---	6/7	85.7
ヘモフィルス属	4/5	80.0	---	5/5	100.0
シュードモナス属	3/4	---	---	4/4	---
バークホルデリア属	4/6	66.7	---	5/6	83.3
ステノトロフォモナス属	1/1	---	---	1/1	---
ペプトストレプトコッカス属	9/12	75.0	4	10/12	83.3
エガセラ属	1/1	---	---	1/1	---
プレボテラ属	26/28	92.9	1	24/28	85.7
ポルフィロモナス属	4/4	---	---	4/4	---
ベイヨネラ属	4/4	---	---	2/4	---
肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）	2/2	---	---	2/2	---

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-2 を一部改変)

本邦の抗菌薬の臨床試験に関するガイドラインには、適応菌種として評価するために必要な菌株数及び菌推移症例数は明示されていない。そこで、本剤の臨床試験で得られた原因菌のうち、AM-1977 の MIC_{90} が算出され、80%以上の菌消失率及び臨床効果が確認された菌種については、臨床的に十分な効果が期待できると判断した。該当する菌種は以下のとおりである。

- 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
- インフルエンザ菌
- プレボテラ属

なお、「抗菌薬臨床評価のガイドライン [33)]」では、「臨床で分離される頻度の少ない(2%～3%)菌種については、臨床分離株に対する抗菌スペクトル及びヒトにおける薬物動態から有効性が類推できるものに限り、少数例の臨床成績に基づいて適応が判断される」との規定がある。既述した菌種に加え、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症における分離頻度や AM-1977 に対する感受性、本剤の有効性を評価した全臨床試験での臨床効果等を踏まえた上で、以下の菌種について適応菌種としての申請可否を検討した。

- クレブシエラ属
  本剤の臨床試験で得られた臨床分離株は、*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 4 株、*K. pneumoniae* subsp. *ozanae* 1 株及び *K. oxytoca* 1 株の計 6 株であり、そのうち本剤 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例は 5 例であった。これらの被験者における微生物学的効果及び臨床効果は共に 100.0%であった。*K. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2005 年から 2009 年の臨床分離株(26 株)で 0.5 μg/mL、2015 年の臨床分離株(30 株)では 0.25 μg/mL であり、経年的な感受性の変化も認められなかった。以上より、本剤はクレブシエラ属による感染症に対し十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。
- エンテロバクター属
  本剤の臨床試験で得られた臨床分離株は、*E. aerogenes* 5 株及び *E. cloacae* 3 株の計 8 株であり、そのうち本剤 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例は 5 例であった。これらの被験者における微生物学的効果及び臨床効果は共に 100.0%であった。エンテロバクター属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2005 年から 2009 年の臨床分離株(各 26 株)で *E. aerogenes* 0.5 μg/mL 及び *E. cloacae* 64 μg/mL であった。上記臨床試験結果に加え、2015 年の *Enterobacter* spp.臨床分離株(30 株)に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.25 μg/mL であったことから、本剤はエンテロバクター属による感染症に対し十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。
- 肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)
  本剤の臨床試験では、7 株の臨床分離株が得られ、そのうち本剤 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例は 2 例であった。一方、遺伝子学的検査、感染症迅速検査又は免疫血清学検査の結果も踏まえると、*M. pneumoniae* による単独感染と診断された症例は、市中肺炎で 40 例、慢性呼吸器病変の二次感染で 1 例、急性気管支炎で 2 例の計 43 例であった。これらの被験者における主要評価項目での臨床効果は 90.2%(37/41 例)であり、優れた有効性が確認された。*M. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は、臨床試験で分離された 7 株のうち 5 株で 0.12 μg/mL、2 株で 0.25 μg/mL を示し、2013 年の臨床分離株(50 株)で確認した MIC_{90} 0.25 μg/mL と矛盾しない結果であった。さらに、*M. pneumoniae* は細胞内寄生菌であることから、臨床及び非臨床試験で確認された本剤の良好な肺組織移行性及び細胞内移行性も考慮し、本剤は *M. pneumoniae* 感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- レジオネラ・ニューモフィラ
  本剤の臨床試験では、*L. pneumophila* は微生物学的検査で検出されなかったものの、抗原迅速検査にて 2 例が陽性を示し、レジオネラ肺炎と診断された。これら 2 例の臨床効果はともに治癒であった。*L. pneumophila* に対する AM-1977 の抗菌力は、標準株 *L. pneumophila* GIFU2522 で MIC 0.03 μg/mL、1994 年から 2014 年の *Legionella* 属臨床分離株(85 株)でも MIC_{90} 0.06 μg/mL と良好であった。また、*L. pneumophila* も細胞内寄生菌であることから、本剤の良好な肺組織移行性及び細胞内移行性が臨床効果に寄与するものと考えられる。以上のことから、本剤は *L. pneumophila* 感染症に対し十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。
- 肺炎クラミドフィラ(クラミドフィラ・ニューモニエ)
  C. pneumoniae 標準株で確認した AM-1977 の抗菌力は良好であり(表 2.6.2.2-3)、適応を取得している類剤の標準株及び臨床分離株に対する抗菌力[46)]と比較しても劣るものではなかった。また、*C. pneumoniae* も細胞内寄生菌であることから、本剤の高い肺組織移行性及び細胞内移行性を考慮すると、本剤は *C. pneumoniae* 感染症に対しても効果が期待できると考えられた。しかしながら、本剤の臨床試験では *C. pneumoniae* 感染症と診断された症例は認められず、本剤の臨床的な有効性は確認されていないことから、現時点では *C. pneumoniae* を本剤の適応菌種に含めないこととした。

以上より、本剤の申請適応菌種は、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、プレボテラ属及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)とした。

2.5.4.5　申請適応症

本剤の有効性を検証するため、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症で、レボフロキサシンを対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験を実施した。市中肺炎を対象疾患とした比較試験では、本剤の治癒率は 92.8% (116/125 例)と、レボフロキサシンの 92.3% (108/117 例)に対する非劣性が検証された。また、副鼻腔炎を対象疾患とした比較試験でも、本剤の有効率は 84.8% (117/138 例)を示し、レボフロキサシンの 84.6% (110/130 例)に対する非劣性が検証された。

その他の申請適応症については、抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[32)]に基づき、第 III 相一般臨床試験において本剤の有効性を確認した。各疾患で主要評価項目として設定した臨床効果は表 2.5.4-7 に示したとおり、慢性呼吸器病変の二次感染は 86.8%(33/38 例)、急性気管支炎 92.3%(12/13 例)、中耳炎 92.9%(13/14 例)、扁桃炎(扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む)89.3%(25/28 例)及び咽頭・喉頭炎 91.7%(22/24 例)であった。陰性化率についても臨床効果との齟齬はなく、多くの疾患で 90%以上を示した。

以上より、臨床試験で対象疾患とした呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症すべてにおいて十分な有効性が確認されたことから、本剤の申請適応症は、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎及び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とした。

2.5.4.6　申請用法・用量

本剤の用法は、キノロン系抗菌薬が濃度依存的に作用を示すこと[42)]、耐性菌発現抑制の指標として C_{max}/MIC が知られていること[43)]から、患者の服薬コンプライアンスも考慮し、投与回数を分割せず 1 回投与量を大きくすることが望ましいと考えた。したがって、1 日 1 回投与とするこ

とが適切と判断した。

本剤の用量は、市中肺炎を対象疾患とした第II相二重盲検比較試験(AMX-T201試験)で検討し、第 III 相試験及び呼吸器感染症における PK/PD 解析をもとにその妥当性を評価した。

AMX-T201 試験において本剤 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回投与を評価したところ、臨床効果及び微生物学的効果は両投与群共に 90%以上の治癒率で、どちらの用量においても十分な有効性が得られると考えられたことから 75 mg 1 日 1 回投与を選択し、第 III 相試験を実施した。第 III 相試験では、2.5.4.5 に示したとおり各申請適応症いずれにおいても本剤 75 mg 1 日 1 回投与の良好な有効性が確認された。市中肺炎及び副鼻腔炎ではレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された。

また、呼吸器感染症で実施した PK/PD 解析の結果では、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15 を上回る被験者で 90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が得られており、本剤 75 mg 1 日 1 回投与によって 95%以上の被験者がこの PK/PD ターゲット値を上回ることが確認された。さらに、PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価では、*S. pneumoniae* が原因菌として検出された全症例で、耐性化抑制の目安とされる C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC を満たしており、他の菌種についても *H. influenzae* 検出症例の 90%以上で C_{max}/MIC が 8 を上回っていたことから、主要原因菌の本剤 75 mg 1 日 1 回投与による耐性化リスクは低いことが示唆された。以上の臨床試験における有効性と安全性、及び PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価結果より、本剤の臨床推奨用法・用量は 75 mg 1 日 1 回投与が適切であると判断した。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の概要

本剤の安全性を、全臨床試験一覧表に示した 23 試験の成績を用いて評価した。

安全性は、有害事象(死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、器官別又は症候群別有害事象を含む)、臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査に基づき評価した。有害事象名のコーディングは、評価資料では MedDRA/J ver 18.1 を用いた。参考資料の AMY-I101 試験では MedDRA/J ver 15.0、AMY-I102 試験では MedDRA/J ver 16.0、AMY-I201 試験では MedDRA/J ver 17.0 をそれぞれ用いた。

各安全性評価項目の詳細な評価方法は 2.7.4.1.1.2 に示した。

2.5.5.2　データの出典及び曝露

治験薬投与を受け、かつ投与後の安全性データを有するすべての被験者を安全性の評価対象とした。また、本剤の包括的な安全性プロファイルを評価するため、安全性解析対象集団を「感染症被験者」及び「非感染症被験者」に分類し、併合解析を実施した。なお、プラセボ投与群及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群は、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の解析を除いて「非感染症被験者」の安全性解析対象集団には含めず、各試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。また、参考資料である注射剤試験(AMY-I101 試験、AMY-I102 試験及び AMY-I201 試験)の結果は本項では記載せず、2.7.4 に示した。

「感染症被験者」には AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験のデータを含めた。安全性解析対象の被験者数は計 807 例であり、KRP-AM1977X 75 mg 投与群が 477 例(このうち、比較対照試験での被験者数は 280 例)、150 mg 投与群が 54 例、レボフロキサシン 500 mg 投与群が 276 例であった。本剤を投与した感染症被験者全体では、1 日投与量は 75 mg が、投与期間は 6～7 日が最も多かった。AMX-T304 試験では 7 日間投与により改善傾向がみられ、継続投与すべきと治験責任医師等が判断した場合に最長 14 日間までの継続投与が可能であるが、7 日を超えて投与が必要と判断された被験者は少なかった(表 2.7.4.1-4)。

「非感染症被験者」は感染症被験者以外を対象としたその他の試験のデータを含めた。安全性解析対象被験者数は計 279 例であり、KRP-AM1977X 20 mg 投与群が 3 例、50 mg 投与群が 3 例、75 mg 投与群が 128 例、100 mg 投与群が 6 例、150 mg 投与群が 32 例、200 mg 投与群が 30 例、225 mg 投与群が 57 例、400 mg 投与群が 12 例、450 mg 投与群が 57 例、750 mg 投与群が 58 例、800 mg 投与群が 6 例であった。非感染症被験者では、1 日投与量は 75 mg が、投与期間は 1～2 日が最も多かった(表 2.7.4.1-2)。

2.5.5.3　人口統計学的特性及びその他の特性

本剤を投与した感染症被験者全体では、性別は男性が 266 例(50.1%)であり、年齢の内訳は 65 歳未満が 379 例(71.4%)、65 歳以上が 152 例(28.6%)であった。平均体重は 59.04 kg、平均 BMI は 22.21 kg/m^2 であった。比較対照試験(AMX-T301 試験及び AMX-T303 試験)の感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性は、本剤を投与した感染症被験者全体とほぼ同様であり、投与群間でも同様であった(表 2.7.4.1-6)。

非感染症被験者では、性別は男性が 263 例(94.3%)であり、年齢の内訳は 65 歳未満が 249 例(89.2%)、65 歳以上が 30 例(10.8%)であった。平均体重は 62.12 kg、平均 BMI は 21.65 kg/m^2 であった(表 2.7.4.1-5)。

2.5.5.4　有害事象

2.5.5.4.1　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.4.1.1　因果関係別有害事象発現状況

本剤を投与した感染症被験者全体での有害事象の発現割合は 27.9% (148/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 25.7% (72/280 例)、レボフロキサシン投与群で 29.0% (80/276 例)であり、投与群間で同様であった。また、発現件数は 75 mg 投与群で 92 件、レボフロキサシン投与群で 133 件であり、75 mg 投与群の発現件数はレボフロキサシン投与群よりも少なかった。本剤では比較的よくみられる有害事象として、発現割合が 1%以上の有害事象を集計してその発現傾向を評価した。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の有害事象の発現は認められなかった。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で共通して発現割合が高かった有害事象は、好酸球数増加、下痢、白血球数減少、悪心及び咽頭炎であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した各事象の 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、好酸球数増加が 2.9% (8/280 例)及び 1.4% (4/276 例)、白血球数減少が 2.5% (7/280 例)及び 1.1% (3/276 例)であり、これらの事象の 75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも高かった。悪心の発現割合は 0.7% (2/280 例)及び 3.3% (9/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。下痢及び咽頭炎の発現割合はいずれも 1.8% (5/280 例)及び 1.4% (4/276 例)であり、投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-5、表 2.7.4.2-7)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 11.7% (62/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 11.8% (33/280 例)、レボフロキサシン投与群で 14.5% (40/276 例)であり、投与群間で同様であった。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で共通して発現割合が高かった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は好酸球数増加及び下痢であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した好酸球数増加の 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は 2.1% (6/280 例)及び 1.1% (3/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも高かった。下痢の発現割合は 1.1% (3/280 例)及び 1.4% (4/276 例)であり、投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-6、表 2.7.4.2-8)。

非感染症被験者での有害事象の発現割合は 27.2% (76/279 例)であった。発現割合が 1%以上であった有害事象とその発現割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.9% (11/279 例)、術後発熱が 3.6% (10/279 例)、処置による疼痛、C-反応性蛋白増加及び白血球数増加が 3.2% (9/279 例)、下痢及び血中クレアチニン増加が 2.9% (8/279 例)、発熱が 2.2% (6/279 例)、鼻咽頭炎、処置後出血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加及び頭痛が 1.4% (4/279 例)、血圧上昇が 1.1% (3/279 例)であった(表 2.7.4.2-1、表 2.7.4.2-3)。

非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 7.2% (20/279 例)であった。発現割合が 1%以上であった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とその発現割合は、血中クレアチニン増加が 2.9% (8/279 例)、下痢が 1.1% (3/279 例)であった(表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-4)。

2.5.5.4.1.2　重症度別有害事象発現状況

本剤を投与した感染症被験者全体での有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 22.8% (121/531 例)、中等度が 6.4% (34/531 例)であり、高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

比較対照試験の感染症被験者での有害事象の重症度別の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群では軽度が 20.7% (58/280 例)、中等度が 6.1% (17/280 例)で高度の有害事象を発現した被験者はおらず、レボフロキサシン投与群では軽度が 22.8% (63/276 例)、中等度が 9.1% (25/276 例)、高度が 1.1% (3/276 例)であった。本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上又は比較対照試験の感染症被験者のいずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった有害事象の中で、重症度が高度の事象は認められなかった。重症度が中等度の有害事象とその発現割合は、本剤を投与した感染症被験者全体では便秘が 0.6% (3/531 例)、気管支炎、咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.4% (2/531 例)、腹部不快感、下痢、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び背部痛が 0.2% (1/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者では、75 mg 投与群で腹部不快感、便秘、下痢、気管支炎、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.4% (1/280 例)、レボフロキサシン投与群で頭痛が 1.1% (3/276 例)、口腔ヘルペスが 0.7% (2/276 例)、腹部不快感、便秘、悪心、嘔吐、気管支炎、咽頭炎、白血球数減少及び背部痛が 0.4% (1/276 例)であった(表 2.7.4.2-11、付録表 2.7.4.7-14)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 10.2% (54/531 例)、中等度が 1.5% (8/531 例)であり、高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群では軽度が 9.6% (27/280 例)、中等度が 2.1% (6/280 例)、レボフロキサシン投与群では軽度が 11.6% (32/276 例)、中等度が 3.6% (10/276 例)であり、いずれの投与群でも高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上又は比較対照試験の感染症被験者のいずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の中で、重症度が中等度の有害事象とその発現割合は、本剤を投与した感染症被験者全体では腹部不快感及び下痢が 0.2% (1/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者では、75 mg 投与群で腹部不快感及び下痢が 0.4% (1/280 例)、レボフロキサシン投与群で頭痛が 0.7% (2/276 例)、腹部不快感、悪心、嘔吐及び白血球数減少が 0.4% (1/276 例)であった(表 2.7.4.2-12、付録表 2.7.4.7-15)。

非感染症被験者での有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 24.4% (68/279 例)、中等度が 3.9% (11/279 例)であり、高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。全体の発現割合が 1%以上であった有害事象の中で、重症度が中等度の事象とその発現割合は、発熱が 2.2% (6/279 例)、鼻咽頭炎が 0.4% (1/279 例)であった。このうち、発熱はいずれも AMX-T102 試験での気管支肺胞洗浄実施に起因した事象又は AMX-T107 試験での組織摘出術に附随した事象として、すべて治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された(表 2.7.4.2-9、付録表 2.7.4.7-12)。

非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 7.2% (20/279 例)、中等度が 0.4% (1/279 例)であった。発現割合が 1%以上であった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象である下痢及び血中クレアチニン増加の重症度はすべて軽度であった(表 2.7.4.2-10、付録表 2.7.4.7-13)。

2.5.5.4.1.3　発現時期別有害事象発現状況

本剤を投与した感染症被験者全体での有害事象の発現時期別の発現割合は 0～3 日で 12.8% (68/531 例)、4～7 日で 9.6% (51/531 例)、8 日～で 9.9% (52/523 例)であり、投与時期により発現割合が増加する傾向は認められなかった。 なお、7 日を超えて治験薬の投与が必要と判断された感染症被験者は、524 例中 19 例であった。本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上であった有害事象では、咽頭炎のみ発現割合が 8 日～で増加する傾向が認められたが、すべて治

験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。下痢及び悪心の発現割合は 0～3 日で高値を示した後増加する傾向は認められず、その他の事象は発現時期により発現割合が増加する傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-13、表 2.7.4.2-15)。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別の発現割合は 0～3 日で 7.0% (37/531 例)、4～7 日で 4.3% (23/531 例)、8 日～で 1.1% (6/524 例)であり、発現割合は 0～3 日で最も高く、その後増加する傾向は認められなかった。本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上であった有害事象では、下痢は 0～3 日でのみ発現し、好酸球数増加は発現時期により発現割合が増加する傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-14、表 2.7.4.2-16)。

2.5.5.4.2　死亡、その他の重篤及び重要な有害事象

2.5.5.4.2.1　死亡

本剤のすべての臨床試験で死亡に至った被験者はいなかった。

2.5.5.4.2.2　その他の重要な有害事象

感染症被験者で重篤な有害事象は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 2 例(器質化肺炎及び回転性めまいが各 1 例)、150 mg 投与群で 2 例(好酸球性肺炎及び白血球減少症が各 1 例)、レボフロキサシン投与群で 4 例(肺炎が 2 例、脱水が 1 例、器質化肺炎が 1 例)に認められた。このうち 75 mg 投与群の 2 例(器質化肺炎及び回転性めまい)及び 150 mg 投与群の 1 例(白血球減少症)は治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。また、KRP-AM1977X 投与群で発現した事象はいずれも重症度が中等度であり、入院加療等の処置により回復した(表 2.7.4.2-18)。

非感染症被験者で重篤な有害事象は AMX-T111 試験のモキシフロキサシン 400 mg 投与群で 1 例(腎結石症)に認められた。本事象は治験責任医師等により治験薬(KRP-AM1977X 及びモキシフロキサシン 400 mg)との因果関係はなしと判断され、入院加療等の処置により軽快した(表 2.7.4.2-17)。

2.5.5.4.2.3　その他の重要な有害事象

2.5.5.4.2.3.1　投与中止に至った有害事象

感染症被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 5 例(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、喘息が 1 例、白血球数減少が 1 例、異常感が 1 例、口腔ヘルペスが 1 例)、150 mg 投与群で 1 例(慢性閉塞性肺疾患)、レボフロキサシン投与群で 5 例(腎機能検査異常が 1 例、白血球数減少が 1 例、蕁麻疹が 1 例、全身性皮疹が 1 例、頭痛及び嘔吐が 1 例)に認められた。このうち、75 mg 投与群の口腔ヘルペス及び 150 mg 投与群の慢性閉塞性肺疾患は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断され、その他の有害事象はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。また、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、処置により軽快又は回復した(表 2.7.4.2-21)。

非感染症被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象は、AMX-T111 試験のプラセボ投与群で 2 例(鼻咽頭炎及び胃腸炎が 1 例、ばら色粃糠疹が 1 例)に認められ、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。また、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、処置により軽快又は回復した(表 2.7.4.2-20)。

2.5.5.4.3　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象として、器官別大分類の「心臓障

害」、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮膚組織障害」を評価した。また、器官別大分類の「臨床検査」で、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべきと考えられる有害事象のうち、肝胆道系障害に関する有害事象は本項に、それ以外の有害事象は 2.5.5.5 に示した。

2.5.5.4.3.1　心臓障害

感染症被験者全体で器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現は認められなかった。

2.5.5.4.3.2　胃腸障害

本剤を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は 5.5% (29/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 4.6% (13/280 例)、レボフロキサシン投与群で 10.9% (30/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。比較対照試験の感染症被験者で発現した器官別大分類「胃腸障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、腹部不快感が 0.4% (1/280 例)及び 2.2% (6/276 例)、悪心が 0.7% (2/280 例)及び 3.3% (9/276 例)、嘔吐が 0.0% (0/280 例)及び 1.8% (5/276 例)であり、これらの事象の 75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。この他に比較対照試験の感染症被験者で発現した器官別大分類「胃腸障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、腹痛、アフタ性潰瘍、口唇炎、胃炎、胃食道逆流性疾患及び舌炎が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、上腹部痛が 0.7% (2/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、便秘が 0.4% (1/280 例)及び 1.1% (3/276 例)、下痢が 1.8% (5/280 例)及び 1.4% (4/276 例)、消化不良、歯肉腫脹及び口内炎が 0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、軟便が 0.0% (0/280 例)及び 0.7% (2/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-23)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は 2.6% (14/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 3.2% (9/280 例)、レボフロキサシン投与群で 7.2% (20/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、腹部不快感が 0.4% (1/280 例)及び 1.4% (4/276 例)、悪心が 0.7% (2/280 例)及び 2.5% (7/276 例)、嘔吐が 0.0% (0/280 例)及び 1.4% (4/276 例)であり、これらの事象の 75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。この他に比較対照試験の感染症被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、腹痛、胃炎及び軟便が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、上腹部痛及び消化不良が 0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、便秘が 0.4% (1/280 例)及び 0.7% (2/276 例)、下痢が 1.1% (3/280 例)及び 1.4% (4/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-24)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現は認められなかった。本剤 75mg 投与時の器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合はレボフロキサシン 500 mg 投与時よりも低いこと、個々の事象としては腹部不快感、悪心及び嘔吐の発現割合がレボフロキサシンよりも低いことが示された。

2.5.5.4.3.3 肝胆道系障害

本剤を投与した感染症被験者全体での肝胆道系障害の有害事象の発現割合は 3.2% (17/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での肝胆道系障害の有害事象の発現割合はKRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.8% (5/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.8% (5/276 例)であり、投与群間で同様であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した肝胆道系障害の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、肝機能異常が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1.1% (3/280 例)及び 0.7% (2/276 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.4% (1/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、血中ビリルビン増加が 0.0% (0/280 例)及び 0.7% (2/276 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常及び血中アルカリホスファターゼ増加が 0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-25)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、肝胆道系障害の有害事象の発現割合は 1.9% (10/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、肝胆道系障害の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.1% (3/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.1% (3/276 例)であり、投与群間で同様であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない、肝胆道系障害の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、肝機能異常及び血中ビリルビン増加が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.4% (1/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常及び血中アルカリホスファターゼ増加が 0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-26)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の肝胆道系障害の有害事象の発現は認められなかった。肝胆道系障害の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 75mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.4 筋骨格系及び結合組織障害

本剤を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は 2.4% (13/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 2.5% (7/280 例)、レボフロキサシン投与群で 3.3% (9/276 例)であり、投与群間で同様であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、背部痛が 0.7% (2/280 例)及び 1.1% (3/276 例)、筋肉痛が 0.7% (2/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、頚部痛が 0.7% (2/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、四肢痛が 0.4% (1/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、関節リウマチ、筋膜疼痛症候群、筋緊張、筋骨格系胸痛及び四肢不快感が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-27)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は 0.6% (3/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 0.7% (2/280 例)、レボフロキサシン投与群で 0.4% (1/276 例)であり、投与群間で同様であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、頚部痛及び四肢痛が

0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、四肢不快感が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-28)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現は認められなかった。器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 75mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.5　神経障害

本剤を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は 1.1% (6/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.1% (3/280 例)、レボフロキサシン投与群で 2.9% (8/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。比較対照試験の感染症被験者で発現した頭痛の 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は 0.4% (1/280 例)及び 2.2% (6/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。この他に比較対照試験の感染症被験者で発現した器官別大分類「神経系障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、浮動性めまいが 0.7% (2/280 例)及び 0.7% (2/276 例)、感覚鈍麻が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-29)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は 0.4% (2/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 0.4% (1/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.8% (5/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。比較対照試験の感染症被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない、頭痛の 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は 0.4% (1/280 例)及び 1.4% (4/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。この他に比較対照試験の感染症被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「神経系障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、浮動性めまいが 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)であり、投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-30)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現は認められなかった。本剤 75mg 投与時の器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合はレボフロキサシン 500 mg 投与時よりも低いこと、個々の事象としては頭痛の発現割合がレボフロキサシンよりも低いことが示された。

2.5.5.4.3.6　精神障害

本剤を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合は 1.1% (6/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 0.7% (2/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.1% (3/276 例)であり、投与群間で同様であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した器官別大分類「精神障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、譫妄が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、不眠症が 0.7% (2/280 例)及び 1.1% (3/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-31)。

感染症被験者では、治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「精神障害」の有害事象

の発現は認められなかった。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現は認められなかった。器官別大分類「精神障害」の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 75mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.7　皮膚及び皮膚組織障害

本剤を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は 2.3% (12/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.8% (5/280 例)、レボフロキサシン投与群で 2.9% (8/276 例)であり、投与群間で同様であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、接触性皮膚炎、湿疹及び全身性皮疹が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、薬疹及びそう痒症が 0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、紅斑が 0.4% (1/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、発疹が 0.7% (2/280 例)及び 1.1% (3/276 例)、蕁麻疹が 0.4% (1/280 例)及び 0.7% (2/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-32)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は 0.9% (5/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.1% (3/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.4% (4/276 例)であり、投与群間で同様であった。比較対照試験の感染症被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、そう痒症が 0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、発疹が 0.7% (2/280 例)及び 0.7% (2/276 例)、全身性皮疹及び蕁麻疹が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-33)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現は認められなかった。器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 75mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.5　臨床検査

2.5.5.5.1　臨床検査全般

本剤を投与した感染症被験者全体では、本剤投与後に原疾患の治癒に伴い白血球数、好中球数及び CRP が基準値範囲内まで減少する傾向が認められた。その他の検査項目の平均値は治験期間を通して概ね基準値範囲内で推移しており、要約統計量に臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者では、KRP-AM1977X 75 mg 投与群の臨床検査値はレボフロキサシン投与群と同様の推移を示し、本剤に特有の変化は認められなかった(付録表 2.7.4.7-26)。

2.5.5.5.2　白血球数及び好中球数

本剤を投与した感染症被験者全体では、本剤投与後に白血球数及び好中球数が基準値範囲内まで減少した。比較対照試験の感染症被験者での白血球数の平均値の推移は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 8773.2、6268.3、6019.6 及び 6088.9 /μL、レボフロキサシン投与群で 8790.2、6566.7、6460.6

及び 6290.9 /μL、好中球数の平均値の推移は 75 mg 投与群で 6335.9、3920.9.7、3630.3 及び 3702.5 /μL、レボフロキサシン投与群で 6323.4、4149.6、3956.5 及び 3848.1 /μL であり、いずれの投与群でも治験薬投与後に同程度の白血球数及び好中球数の減少が認められた。一般に細菌感染症による炎症反応の治癒過程でこれらの数値は低下することから、白血球数及び好中球数の推移は原疾患の治癒に伴う変動の寄与があると考えられた(付録表 2.7.4.7-26、付録表 2.7.4.7-27)。

本剤を投与した感染症被験者全体での白血球数の減少に関する有害事象(白血球減少症、リンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少)の発現割合は 1.7% (9/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での白血球数の減少に関する有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 2.5% (7/280 例)、レボフロキサシン投与群で 2.2% (6/276 例)であり、投与群間で同様であった。また、感染症被験者では重篤な有害事象に該当する白血球数の減少が 150 mg 投与群で 1 例(白血球減少症)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象の重症度は中等度であり、入院加療等の処置により回復した(表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.2-18)。

非感染症被験者を対象とした試験のうち、盲検下で比較可能な対照群が設定された AMX-T111 試験では、本剤投与後 72 時間の白血球数及び好中球数が投与前値と比較して減少する傾向が認められたが、減少の程度はわずかであり、プラセボ投与群及びモキシフロキサシン投与群でも同様に減少する傾向が認められた(付録表 2.7.4.7-30、付録図 2.7.4.7-1)。

以上より、感染症被験者で本剤投与後に認められた白血球数及び好中球数の減少は、原疾患の治癒に伴う変動の可能性が考えられた。しかし、重篤な有害事象に該当する白血球数の減少が認められた KRP-AM1977X 150 mg 投与群の 1 例については、その発現メカニズムは明らかではない。この白血球数減少に対する本剤の寄与は不明である。

2.5.5.5.3　血糖

本剤を投与した感染症被験者全体(投与開始日が空腹時検査である被験者のみ)での血糖に関して、本剤投与により特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での血糖に関しても、いずれの投与群でも特に問題とすべき変動は認められず、血糖の平均値は投与群間で同様の推移を示した(付録表 2.7.4.7-26、付録表 2.7.4.7-27)。

本剤を投与した感染症被験者全体では、血糖異常に関する有害事象として血中ブドウ糖増加が 3 例に認められた。比較対照試験の感染症被験者では、血糖異常に関する有害事象は認められなかった(表 2.7.4.3-2)。

本剤が血糖値に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.4　腎機能

本剤を投与した感染症被験者全体での腎機能に関連する検査項目(BUN、血中クレアチニン及びシスタチン C)の平均値はいずれも治験期間を通して基準値範囲内で推移しており、K 本剤投与により特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での腎機能に関連する検査項目も同様に、いずれの投与群でも特に問題とすべき変動は認められなかった(付録表 2.7.4.7-26、付録表 2.7.4.7-27)。

本剤を投与した感染症被験者全体では、腎機能の臨床検査に関する有害事象として血中クレアチニン増加が 1 例のみに認められた。比較対照試験の感染症被験者では、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で腎機能の臨床検査に関する有害事象は認められなかった。レボフロキサシン投与群ではシスタチン C 増加及び腎機能検査異常が各 1 例に認められた(表 2.7.4.3-3)。

本剤が腎機能に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.5　肝機能

本剤を投与した感染症被験者全体での肝機能に関連する検査項目(AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP 及び T-Bil)の平均値はいずれも治験期間を通して基準値範囲内で推移しており、本剤投与により特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での肝機能に関連する検査項目も同様に、いずれの投与群でも特に問題とすべき変動は認められなかった(付録表 2.7.4.7-26、付録表 2.7.4.7-27)。

感染症被験者での肝機能の臨床検査に関する有害事象の発現割合は 2.5.5.4.3.3 で評価した。

本剤が肝機能に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられ、その影響はレボフロキサシンと大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.6　バイタルサイン、心電図

2.5.5.6.1　バイタルサイン

本剤を投与した感染症被験者全体では、体温の投与開始日の平均値が原疾患の影響により目安値をわずかに上回ったが、その他の検査項目の平均値は治験期間を通して目安値範囲内で推移しており、臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、バイタルサインに関する有害事象は認められなかった(付録表 2.7.4.7-31)。

本剤がバイタルサインに対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.6.2　心電図

本剤を投与した感染症被験者全体で本剤投与後に臨床上問題となる異常所見が認められた被験者は投与開始日から同様の異常所見が認められていた 1 例(異常所見名:心房細動)のみであり、その他に特に問題とすべき傾向は認められなかった。また、本剤を投与した感染症被験者全体での、治験薬投与後の QTcF の絶対値及びベースラインからの変化量の要約統計量並びに QTcF のカテゴリー解析の結果に関しても、特に問題とすべき傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-32～付録表 2.7.4.7-40)。

本剤の QT 又は QTc への影響を評価した AMX-T111 試験では、KRP-AM1977X 225 mg 投与群で QTcF の延長は陰性であったが、450 mg 投与群及び 750 mg 投与群では陽性であった。また、すべての投与群で治験薬投与後の QTcF 絶対値が 480 ms を超えた症例及び QTcF 変化量が 60 ms を超えた症例は認められなかった。血漿中 AM-1977 濃度と ΔΔQTcF との間には正の相関が認められた。QT 又は QTc に関する有害事象として心電図 QT 延長が 750 mg 投与群で 1 例に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象の重症度は軽度であり、処置なく回復した(2.7.4.4.2.2.1)。

以上より、本剤の推奨用法・用量である 75 mg 1 日 1 回投与が、心電図所見及び QT 又は QTc に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1　性別、年齢及び体重

感染症被験者で性別、年齢及び体重によりサブグループ解析を行った。サブグループ別の有害事象の発現割合に特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-41～付録表 2.7.4.7-46)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、性別、年齢及び体重の違いにより、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.2　**糖尿病**

キノロン系抗菌薬の主要な副作用として血糖値異常が報告されているため、血糖異常を引き起こし易い糖尿病患者での安全性を評価した。本剤の臨床試験で糖尿病を合併していた感染症被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体では 531 例中 26 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 9 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 10 例であった。本剤を投与した感染症被験者全体では、糖尿病患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。血糖異常に関する有害事象である血中ブドウ糖増加の発現被験者数は合併なしで 2 例、合併ありで 1 例であり、特に問題とすべき違いではないと考えられた。また、血糖値の低下に関する有害事象の発現は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者では、いずれの投与群でも糖尿病患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、血糖異常に関する有害事象の発現は認められなかった(付録表 2.7.4.7-47、付録表 2.7.4.7-48)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、糖尿病の合併により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.3　**心疾患**

キノロン系抗菌薬の主要な副作用として QT/QTc 間隔の延長が報告されているため、心疾患を有する患者での安全性を評価した。本剤の臨床試験で心疾患を合併していた感染症被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体では 531 例中 21 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 10 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 15 例であった。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、いずれの投与群でも心疾患を有する患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現も認められなかった(付録表 2.7.4.7-49、付録表 2.7.4.7-50)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、心疾患の合併により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.4　**腎機能低下**

腎機能低下の程度が中等度の被験者数は本剤を投与した感染症被験者全体では 531 例中 14 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 9 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 7 例であった。腎機能低下の程度が高度の被験者はいなかった。感染症被験者の腎機能低下者では、KRP-AM1977X 投与群で認められた個々の事象の発現被験者数は最大でも 3 例であり、腎機能正常者と比較して特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-51、付録表 2.7.4.7-52)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、腎機能の低下により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.5　**肝機能低下**

肝機能低下の程度が中等度の被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体で 531 例中 8 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 3 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 2 例であった。肝機能低下の程度が高度の被験者はいなかった。感染症被験者の肝機能低下者では、KRP-AM1977X 投与群で認められた個々の事象の発現被験者数は最大でも 3 例であり、肝機能正常者と比較して特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-53、付録表 2.7.4.7-54)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、肝機能の低下により、

本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.6 光線過敏性反応

本剤では、光線過敏症反応を評価する臨床試験は実施していない。感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は 2.5.5.4.3.7 で評価し、レボフロキサシン投与群と KRP-AM1977X 75 mg 投与群で発現割合は同様であった。本剤を投与した感染症被験者では、「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現が認められたが、いずれの事象に対しても光線過敏性反応を疑う治験担当医師のコメントはなかった。

本剤が光線過敏症反応を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.5.5.7.7 食事の影響

AMX-C101 試験及び AMX-T112 試験では、本剤(AMX-C101 試験：200 mg、 AMX-T112 試験：75 mg)の空腹時投与と食後投与で有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.1、2.7.6.2.2)。

2.5.5.7.8 併用薬

2.5.5.7.8.1 テオフィリン

本剤の臨床試験でテオフィリンを併用していた感染症被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体では 531 例中 18 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 6 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 5 例であった。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、KRP-AM1977X 投与群ではテオフィリンの併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、テオフィリンを併用した被験者での個々の事象の発現被験者数はいずれも 1 例ずつであり、特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-55、付録表 2.7.4.7-56)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、テオフィリンの併用により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.8.2 解熱消炎鎮痛剤

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、KRP-AM1977X 投与群では解熱消炎鎮痛剤の併用により有害事象の発現割合が増加する傾向が認められた。キノロン系抗菌薬では、解熱消炎鎮痛剤との併用により痙攣が誘発される可能性が報告されているが、解熱消炎鎮痛剤を併用した被験者で痙攣の発現は認められなかった。また、KRP-AM1977X 投与群では解熱消炎鎮痛剤の併用により器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。器官別大分類「精神障害」の有害事象は、本剤を投与した感染症被験者全体で解熱消炎鎮痛剤の併用により発現割合が増加する傾向が認められたが、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された(付録表 2.7.4.7-57、付録表 2.7.4.7-58)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、解熱消炎鎮痛剤の併用により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.8.3 CYP3C4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、KRP-AM1977X 投与群では CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤の併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-59～付録表 2.7.4.7-62)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤の併用により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.9　妊婦・産婦・授乳婦

本剤のすべての臨床試験で、妊娠及び授乳中の被験者の参加はなかった。本剤の妊娠及び授乳時の使用に関する情報はないため、妊婦、産婦及び授乳婦に対しては投与しないこと。

2.5.5.8　薬物相互作用

非感染症被験者で、本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる制酸剤(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)又は消化性潰瘍用剤(ファモチジン)、CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール)、CYP3A4 基質剤(フェロジピン)、テオフィリン、CYP2C8 基質剤(モンテルカストナトリウム)及び MATE 基質剤(メトホルミン塩酸塩)を併用した際の、安全性への影響を検討した。いずれの薬剤に関しても、本剤との併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.9～2.7.6.2.14)。

2.5.5.9　その他

2.5.5.9.1　過量投与に対する反応

すべての臨床試験で、本剤の過量投与は報告されていない。

AMX-C101 試験では健康被験者に本剤 800 mg が単回経口投与、400 mg が 1 日 1 回、7 日間反復経口投与されたが、安全性に問題は認められなかった。また、AMX-T111 試験では健康被験者に本剤 750 mg が単回経口投与されたが、安全性に問題は認められなかった(2.7.6.2.2、2.7.6.2.15)。

2.5.5.9.2　依存性、反跳現象、乱用の可能性

依存性、反跳現象、乱用を評価する試験は実施していないが、これまでに依存性、反跳現象、乱用に関連する事象は報告されていない。

2.5.5.9.3　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすと考えられる有害事象として、本剤を投与した感染症被験者で回転性めまい、耳不快感、浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、傾眠、不眠症及び睡眠障害の発現が認められた。いずれも発現割合は 1.0%未満と低く、回転性めまい及び睡眠障害の重症度は中等度、その他の事象の重症度はいずれも軽度であった(付録表 2.7.4.7-14)。

本剤が自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.5.5.9.4　世界における市販後試験成績

本剤は国内外で市販されていないため、市販後のデータは存在しない。

2.5.5.10　安全性の結論

- 感染症被験者に本剤 75 mg 又は 150 mg を 1 日 1 回投与した際、本剤に特有の有害事象は認められなかった。比較対照試験で 75 mg を投与した際の有害事象の発現割合はレボフロキサシン 500 mg 投与時と同程度であり、75 mg 投与時の発現件数はレボフロキサシン投与時よりも少なかった。発現割合が高かった有害事象は好酸球数増加、下痢、白血球数減少、悪心及び咽頭炎

で本剤に特有の有害事象の発現は認められず、75 mg 投与時の発現割合がレボフロキサシン投与時よりも明らかに高い有害事象はなかった。また、75 mg 又は 150 mg を投与後に高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

- これまでに実施された臨床試験で死亡例は報告されていない。本剤の推奨用法・用量である 75 mg 1 日 1 回投与時には、重篤な有害事象が 2 例に、治験薬の投与中止に至った有害事象が 5 例にそれぞれ認められた。このうち重篤な有害事象の 2 例(器質化肺炎及び回転性めまいが各 1 例)及び治験薬の投与中止に至った有害事象の 4 例(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例、喘息が 1 例、白血球数減少が 1 例、異常感が 1 例)が治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断され、いずれの事象も処置により回復した。
- 本剤及び既存のキノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象に関しては、器官別大分類「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象の本剤 75 mg 投与時の発現割合はレボフロキサシン 500 mg 投与時よりも低く、「胃腸障害」では腹部不快感、悪心及び嘔吐の発現割合が、「神経系障害」では頭痛の発現割合がレボフロキサシン投与時よりも低いことが示された。その他の器官別大分類「心臓障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「精神障害」及び「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の 75 mg 投与時の発現割合は、レボフロキサシン投与時と同程度であった。本剤は「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象に関して、レボフロキサシンよりも高い安全性を示す可能性が示唆され、その他の器官別大分類での安全性はレボフロキサシンと同程度であると考えられた。また、「皮膚および皮下組織障害」の有害事象で光線過敏性反応が疑われる事象はなく、本剤が光線過敏症反応を引き起こす可能性は低いと考えられた。
- 白血球数及び好中球数は、感染症被験者において本剤投与後に基準値範囲内まで減少する傾向が認められ、この減少は原疾患の治癒に伴う変動の可能性が考えられた。重篤な有害事象に該当する白血球数の減少が認められた KRP-AM1977X 150 mg 投与群の 1 例については、治験責任医師等により白血球数減少と治験薬との因果関係は否定できないと判断されたものの、その発現メカニズムは明らかではなく、この白血球数減少に対する本剤の寄与は不明である。重篤な有害事象に該当した白血球数以外の臨床検査に関しては、本剤投与後に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。本剤及び既存のキノロン系抗菌薬で留意すべきと考えられる血糖、腎機能関連検査項目及び肝機能関連検査項目に関しても、本剤投与後に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。
- 感染症被験者では、本剤投与時のバイタルサイン及び心電図検査に関して、特に問題とすべき傾向は認められなかった。QT/QTc 評価試験では、本剤の推奨用量の 3 倍量である 225 mg 投与時に QTcF の延長は陰性であり、75 mg の 1 日 1 回経口投与が QT 又は QTc に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。
- 感染症被験者では、性別、年齢、体重、合併症(糖尿病及び心疾患)、腎機能及び肝機能の違いにより、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。また、テオフィリン、解熱消炎鎮痛剤及び CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤の併用により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。非感染症被験者では、食事の有無や、制酸剤又は消化性潰瘍用剤、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 基質剤、テオフィリン、CYP2C8 基質剤及び MATE 基質剤と本剤との併用により、臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった。

以上より、本剤 75 mg を 1 日 1 回投与した際の安全性プロファイルは良好であり、新規のキノロン系抗菌薬として問題ないと考えた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、非臨床試験で得られた結果より、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症に対する新たな標準治療薬になり得ると考え臨床開発を行った。臨床試験の結果から本剤のベネフィットとリスクについて以下のとおり考察した。

2.5.6.1　ベネフィット

(1) 強力な抗菌活性と優れた移行性による確実な臨床効果

本剤 75 mg 1 日 1 回投与時の臨床効果は、呼吸器感染症 91.3%(219/240 例)、耳鼻咽喉科領域感染症 86.8%(177/204 例)であり、いずれの領域においても優れた効果が確認された。他のキノロン系抗菌薬と比較し低用量で高い臨床効果が得られた理由は、各種原因菌に対する強い抗菌活性と標的組織への優れた移行性によるものと考えられた。本剤の臨床試験で得られた全原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.5 μg/mL であり、他のキノロン系抗菌薬と比較しても抗菌力は強く、本剤の抗菌スペクトルは市中呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症の原因微生物を十分にカバーすることが確認された。また、本剤の組織中薬物濃度は血漿中薬物濃度に比べて高く、肺では 15.0～22.4 倍、耳鼻咽喉科組織でも 2.04～2.76 倍との結果が得られており、本剤は血漿中濃度を低く抑えながら病巣組織において高い薬物濃度を確保できる特性を有することが示された。PK/PD 解析からは、MIC がおよそ 1 μg/mL までの菌株であれば本剤は 75 mg 1 日 1 回投与で 9 割以上の高い微生物学的効果及び臨床効果が得られることが示された。上述のとおり、臨床試験で得られた全原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.5 μg/mL であり、エンピリック治療の場合においても本剤 75 mg 1 日 1 回投与は対象疾患に対して確実な有効性が期待できると考えた。

(2) キノロン耐性化リスクの軽減

現状、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因微生物では、キノロン系抗菌薬に対する感受性は概ね良好に維持されているが、検出頻度や病態の重症度の面から最も重要な菌種として考えられる *S. pneumoniae* でレボフロキサシンに対する感受性低下が見られている。本剤の臨床試験で分離された *S. pneumoniae* 75 株についても、レボフロキサシンの MIC が 1 μg/mL 以上を示した株は全体の 8 割を超えており、本邦で実施されている感受性サーベイランスと同様の傾向が確認された。一方で、AM-1977 は *S. pneumoniae* に対して強力な抗菌活性を有しており、上記 75 株に対する MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価では、本剤 75 mg 1 日 1 回投与を行い *S. pneumoniae* が原因菌として検出された全症例で、耐性化抑制の目安とされる C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC を満たしていた。*in vitro* シミュレーションモデルを用いた非臨床試験での検討においても、本剤 75 mg 投与はレボフロキサシン 500 mg 投与よりも *S. pneumoniae* 耐性菌を選択しにくいことが示された。これらの結果より、本剤は現状懸念されている *S. pneumoniae* のキノロン耐性化リスクを軽減できるものと考えられた。また本剤は、臨床試験で確認された臨床効果や微生物学的効果に加え、PK/PD 解析での検討も踏まえて確実に効果が期待される菌種のみを申請適応菌種とした。この申請対応によって本剤は薬剤耐性化リスクのさらなる軽減を図ることが可能となり、将来に向けた薬剤適正使用に貢献できるものと考えた。

(3) 既存の標準治療薬の耐性及び低感受性株に対する有効性

本剤は他系統薬剤と交叉耐性を示さず、検出された *S. pneumoniae* ペニシリン耐性株(PISP, PRSP)及びマクロライド耐性株、並びに *H. influenzae* ペニシリン耐性株(BLNAR, BLPAR)

及びセフェム耐性株全てに対して 100.0%の消失率を示した。同系統薬剤であるレボフロキサシンに対する耐性株は、呼吸器感染症で MRSA 1 株、耳鼻咽喉科領域感染症で *S. aureus* 8 株と *S. pneumoniae* 1 株の計 10 株のみの検出であったが、これらに対する本剤投与後の消失率も 100.0%(10/10 株)であった。また、他系統薬剤無効例に対する本剤の臨床効果は、全評価対象集団と比較し大きく変わらず十分な有効性が確認された。以上より、既存標準治療薬の耐性及び低感受性株が検出された場合や、これら薬剤が効果を示さなかった症例でも、本剤は優れた有効性が期待できると考えた。

(4) 患者背景によらず同一用法・用量で治療可能

抗菌薬では腎排泄型の薬剤が多い中、本剤は肝代謝に加えて胆汁排泄の寄与も大きい。本剤の臨床薬理試験では、軽度から重度の腎機能低下者で腎機能正常者とほぼ同様の薬物動態が示され、軽度及び中等度の肝機能低下者では C_{max} 及び AUC がやや増加したものの用法・用量の調節を要する変動ではないと判断できる結果が得られた。感染症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験でこれらの因子別に臨床効果及び副作用発現率を解析したところ、腎機能低下者及び肝機能低下者ともに評価対象集団全体と比べていずれも大きな差は認められなかった。また、本剤の臨床試験では、多くの高齢者及び慢性呼吸器疾患合併例が組み入れられており、これら背景因子は本剤の有効性に対して影響を及ぼさないことが確認された。糖尿病及び心疾患は、本剤の臨床試験ではコントロール不良例や重篤例を除外したことから合併例が少なく十分な評価には至っていないものの、これら因子も有効性及び安全性に大きく影響しないことが示唆された。以上の結果より、確実な効果と安全性が求められる感染症ハイリスク患者でも同一の用法・用量で治療可能という側面からも、本剤の有用性は高いものと考えた。

2.5.6.2　リスク

(1) 白血球数及び好中球数に対する影響

本剤 150 mg 投与時に重篤な有害事象に該当する白血球数の減少が 1 例 1 件認められた。この白血球数減少の発現メカニズム及び白血球数減少に対する本剤の寄与は不明であり、本剤投与による白血球減少の有害事象についてはさらに調査が必要と考えた。一方、上記 1 例 1 件以外で認められた本剤投与後の白血球数及び好中球数の減少については、原疾患の治癒に伴う変動の可能性が考えられた。

(2) クラスエフェクト

本剤 75mg 又は 150 mg を投与した際に、本剤に特有の有害事象は認められなかった。キノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象に関しては、器官別大分類「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象の本剤 75 mg 投与時の発現割合はレボフロキサシン 500 mg 投与時よりも低く、「胃腸障害」では腹部不快感、悪心及び嘔吐の発現割合が、「神経系障害」では頭痛の発現割合がレボフロキサシンよりも低いことが示された。その他の器官別大分類「心臓障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「精神障害」及び「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の 75mg 投与時の発現割合は、レボフロキサシン投与時と同程度であった。本剤は既存のキノロン系抗菌薬の副作用として報告の多い「胃腸障害」及び「神経系障害」での安全性がレボフロキサシンよりも高い可能性が示唆され、その他の器官別大分類での安全性はレボフロキサシンと同程度であると考えられた。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象では光線過敏性反応が疑われる事象はなく、本剤が光線過敏症反

応を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、非臨床試験の結果から、本剤が臨床で関節障害を引き起こす可能性は低いと考えられた。

血糖、腎機能関連検査項目及び肝機能関連検査項目に関して、本剤投与後に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

QT 又は QTc への影響に関しては、QT/QTc 評価試験で本剤の推奨用量の 3 倍量である 225 mg 投与時に QTcF の延長は陰性であり、75 mg の 1 日 1 回経口投与が QT 又は QTc に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

以上より、既存のキノロン系抗菌薬で報告されている事象の発現には注意を払う必要があるものの、本剤が心毒性(QT 延長)、胃腸障害、肝毒性、中枢神経系障害、光線過敏性反応、血糖値異常及び関節障害を引き起こすリスクは低いと考えられた。

(3) 肝機能及び腎機能低下者

肝機能及び腎機能低下の有無により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。軽度及び中等度の肝機能低下者では本剤投与後に血漿中 AM-1977 濃度がやや増加する傾向が認められたが、その影響は小さいものであり、特別な用量調節は不要であると考えられた。しかし、重度の肝機能低下者に対する本剤の安全性は臨床試験で確認されていないため、投与に際しては注意を払う必要があると考える。一方で、腎機能低下者では軽度から重度まで本剤投与後の AM-1977 の薬物動態の変化は小さく、特別な用量調節は不要であると考えられた。

(4) 薬物相互作用

感染症被験者では、テオフィリン、解熱消炎鎮痛剤及び CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤の併用により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。また、非感染症被験者では、制酸剤又は消化性潰瘍用剤、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 基質剤、テオフィリン、CYP2C8 基質剤及び MATE 基質剤と本剤との併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった。しかし、本剤との併用により血漿中テオフィリン濃度のわずかな上昇が認められたことから、既存のキノロン系抗菌薬と同様に、テオフィリンとの併用に際しては注意を払う必要があると考えた。また、解熱消炎鎮痛剤との併用により痙攣、器官別大分類「神経系障害」及び「精神障害」の有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったものの、類剤での安全性情報を踏まえ、NSAIDs との併用に際しては注意を払う必要があると考えた。この他に Al-Mg 制酸剤の併用により本剤投与後に血漿中 AM-1977 濃度の低下が認められており、既存の経口キノロン系抗菌薬と同様に、アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄及び亜鉛を含有する製剤との同時服用は避け、併用に際しては併用間隔をあける等の対応が必要と考えた。

2.5.6.3　ベネフィットとリスクのまとめ

本剤は、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症において、主要原因菌に対する強力な抗菌活性、標的組織への優れた移行性から、75 mg 1 日 1 回投与という低用量で、高い臨床効果及び微生物学的効果が期待できる新規キノロン系抗菌薬である。本剤は、PK/PD 理論も踏まえた検討結果から、対象疾患領域での使用において主要原因菌の薬剤耐性化を起こし難いことが示唆されており、さらに確実に効果が期待できると考えられる菌種のみを申請することで、将来的な耐性化リスクも可能な限り軽減した。本剤は、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症におけるエンピリック治療においても確実な有効性が期待できると同時に、耐性菌選択の機会を減少させることで、将来にわた

り適正使用につながる薬剤になると考えた。

また、本剤は呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症で広く使用されているβ-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬と交叉耐性を示さず、これら標準治療薬の耐性菌に対しても優れた効果を発揮する。当該感染症領域の主要原因菌であり、既存薬耐性株の増加が課題となっている *S. pneumoniae* や *H. influenzae*、*M. pneumoniae* といった原因菌による感染症が疑われた場合や、他剤無効患者の治療においても本剤の有用性は高いと考えた。

超高齢社会を迎えた本邦では、高齢者に加え、慢性呼吸器疾患や腎機能障害、糖尿病、心疾患等の基礎疾患を有する感染症ハイリスク患者も多く存在している。現在汎用されている既存薬の多くが腎排泄型薬剤であり、腎機能の低下した患者では使用しづらい場合があると考えられる中、本剤は高齢者及び腎機能低下者でも用法・用量調節の必要なく期待される有効性及び安全性が確保できるものと考えている。また、これまでの臨床試験結果より、本剤は慢性呼吸器疾患の有無に関わらず優れた臨床効果が確認されたことに加え、糖尿病や心疾患合併例でも有効性及び安全性が期待できると考えられた。感染症ハイリスク患者での重症化を未然に防ぐためには初期治療の成功が重要となる。本剤は、患者背景によらず同一の用法・用量で確実な有効性が期待されることから、このような患者層に対しても有用性の高い薬剤になるものと考えられる。

安全性については、本剤に特徴的な有害事象や、他のキノロン系抗菌薬と比較して本剤で明らかに発現頻度が高い有害事象は確認されなかった。また、類剤でクラスエフェクトとして知られる心毒性(QT 延長)、胃腸障害、肝毒性、中枢神経系障害、光線過敏反応、血糖値異常及び関節障害については、本剤投与後に臨床上問題となる所見は認められず、類剤での副作用として報告の多い胃腸障害及び中枢神経系の有害事象の発現頻度はレボフロキサシンよりも低かった。本剤投与後に認められた白血球数及び好中球数の減少傾向については、その大半は原疾患の治癒過程に伴う変動である可能性が考えられたものの、これらに関連する有害事象についてはさらに調査が必要と考えられた。

本剤の吸収を阻害することが示された制酸剤等の金属を含有する製剤、類剤との併用で痙攣が誘発されたとされる解熱消炎鎮痛剤、並びに本剤併用時に血漿中濃度のわずかな上昇が認められたテオフィリンは、併用に際しては十分に注意を払う必要があると考えるが、その他の薬剤に関しては本剤特有の制限を設ける必要はないと判断した。

2016 年に、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議から「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020」が公表され、抗菌薬の適正使用の重要性が以前に増してさらに高まってきている。本剤は呼吸器及び耳鼻咽喉科領域の細菌感染症に対して、確実な効果が期待でき耐性化リスクの低い新薬と考えられることから、本剤を医療現場に提供し抗菌薬適正使用の啓蒙を行うことで、本邦での薬剤耐性化の抑制に貢献できるものと考えた。

以上より、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症に対する抗菌薬の適正使用を考慮した際、本剤はその高い有効性及び安全性と耐性化リスクの低さから、新たな標準治療薬となり得る有用な新規抗菌薬であると判断した。

2.5.7　参考文献

1) 大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成 27 年 人口動態統計月報年計(概数)の概況.
2) 原田 英治、中西 洋一. 肺炎の現状と課題. 臨床と研究. 2015; 92(12): 1-7.
3) 大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成 26 年(2014)患者調査の概況. 2015.
4) 日本呼吸器学会. 成人気道感染症診療の基本的考え方. 2003.
5) 河野 茂、石田 直、門田 淳一、菊谷 武、進藤 有一郎、寺本 信嗣、他. ストップ肺炎. 日本呼吸器学会. 2013, http://fa.jrs.or.jp/guidelines/stop-haien_general_02.pdf, (参照 2017-01-27).
6) 片岡 愛、山本 寛. 高齢者の市中肺炎の特徴と診断・治療. Geriatr Med. 2014; 52(11): 1311-5.
7) 前本 英樹、上村 恭生、木口 和明、平田 奈穂美、牛島 淳、吉永 健、他. 高齢者肺炎患者の ADL 低下に影響を与える要因の検討. 理学療法学. 2007; 34(1): 16-20.
8) 日本呼吸器学会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 2007.
9) 石田 直、橋本 徹、有田 真知子、金城 永治、大澤 真、橘 洋正、他. 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの検討 : 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別について. 日本呼吸器学会雑誌. 2002; 40(12): 929-35.
10) Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maraví E, Alvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. Intensive Care Med. 1996; 22(12): 1294-300.
11) Marrie TJ. “Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults” , http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?31/53/32593?view=print , (参照 2016-12-09).
12) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020. 2016.
13) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他. 2004 年に全国 77 施設の臨床材料から分離された 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2006; 59: 428-51.
14) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他. 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2009; 62: 346-70.
15) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、秋沢 宏次、他. 2010 年に全国 72 施設の臨床材料から分離された 12,866 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2012; 65: 181-206.
16) 山口 惠三、舘田 一博、大野 章、石井 良和、村上 日奈子. 2013 年に全国 69 施設の臨床材料から分離された 11,762 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2016; 69: 1-25.
17) 河合 泰宏. マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討. 日本化学療法学会雑誌. 2014; 62(1): 110-7.
18) 日本感染症学会、日本化学療法学会. 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): 1-109.
19) 日本マイコプラズマ学会. 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針. 2014.
20) Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34(6): 1271-2.

21) Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 2101-7.
22) 沖津 尚弘、井上 松久． 基礎の立場から ～Pharmacokinetics と Pharmacodynamics に基づいた経口 β-ラクタム薬の評価～． 化学療法の領域． 2002; 18(9): 1287-97.
23) 生方 公子． 呼吸器感染症原因微生物の質的変化による薬剤耐性化． 日本化学療法学会雑誌． 2006; 54(2): 69-94.
24) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業．公開情報 2015 年 1～12 月年報（全集計対象医療機関） 院内感染対策サーベイランス 検査部門【CLSI 2012 試行版】.
25) 日本化学療法学会、日本感染症学会． 抗菌薬使用のガイドライン． 2005.
26) 戸塚 恭一、河野 茂、松本 哲朗、砂川 慶介、柴 孝也． Levofloxacin 500 mg 1 日 1 回～新用法・用量～．日本化学療法学会雑誌．2009; 57(5): 411-22.
27) 堀 誠治． 【総説】レスピラトリーキノロンの安全性―痙攣，低血糖，QT 延長を中心に―． 化学療法の領域． 2007; 23(1): 133-40.
28) 渡辺 彰 編． 抗菌薬臨床ハンドブック． ヴァンメディカル． 2006.
29) 日本感染症学会、日本化学療法学会．抗菌薬使用の手引き． 2001.
30) Eagle H, Musselman AD. The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. J Exp Med. 1948; 88(1): 99-131.
31) Wolfson JS, Hooper DC. Mechanisms of killing of bacteria by 4-quinolones. In : Crumplin GC, editor. The 4-quinolones: anti bacterial agents in vitro. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p.69-85.
32) 平成 22 年 8 月 3 日厚生労働省医薬食品局審査管理課.「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」等に関する意見の募集について, http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100165, (参照 2016-12-19).
33) 平成 10 年 8 月 25 日医薬審第 743 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について.
34) 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会．呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)． 日本化学療法学会雑誌． 2012; 60(1): 29-45.
35) 斎藤 厚、青木 信樹、小田切 繁樹、二木 芳人、山口 惠三、歌田 直人、他． 呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書． 日本化学療法学会雑誌．2001; 49(12); 673-753.
36) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会．呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)． 日本化学療法学会雑誌． 1997; 45(9): 764-78.
37) 日本鼻科学会．急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010 年版． 日本鼻科学会誌． 2010; 49(2): 143-98.
38) 馬場 駿吉． VIII. 疾患別臨床薬効評価 C. 耳鼻咽喉科疾患． 臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患． 情報開発研究所． 1987; 320-32.
39) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 26th informational supplement. M100-S26. 2016.
40) 山口惠三、石井 良和、岩田 守弘、渡邉 直樹、品川 雅明、保嶋 実、他． Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス．Jpn J Antibiot.

2011; 64(2): 53-95.
41) 平成 27 年 12 月 25 日薬生審査発 1225 第 10 号　厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知　「抗菌薬の PK/PD ガイドライン」について.
42) 戸塚　恭一　監修.　日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD.　ユニオンエース.　2006.
43) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37: 253-60.
44) Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-7.
45) 平成 16 年 9 月 30 日 薬食発第 0930002 号　厚生労働省医薬食品局長通知　医療用医薬品再評価結果　平成 16 年度(その 3)について.
46) 天野 綾子、岸 直子、小山 英明、松崎 薫、松本 哲、内納 和浩、他.　Sitafloxacin に対する非定型菌(2009～2014 年分離株)の感受性調査結果及び 2009 年、2012 年に分離された一般細菌の感受性推移の検討.　Jpn J Antibiot.　2016; 69: 131-42.