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)

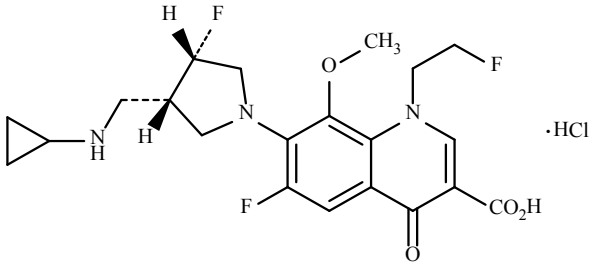
2.6.1　緒言

杏林製薬株式会社

2.6.1.1　緒言

ラスクフロキサシン(コード番号：AM-1977) は杏林製薬株式会社で創製された新規キノロン系抗菌薬であり、塩酸塩として開発された。

一般名：INN　lascufloxacin
　　JAN　ラスクフロキサシン塩酸塩(日本名)、Lascufloxacin Hydrochloride(英名)
化学名：7-{(3*S*,4*S*)-3-[(Cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride
構造式：



分子式：$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$･HCl
分子量：475.89(フリー体として 439.43)

AM-1977 は、細菌の DNA 複製に必須な酵素である DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する高い阻害活性を示すことで、殺菌的に作用する。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広域な抗菌スペクトルを示す。特に、呼吸器感染症及び耳鼻科領域感染症における主要起炎菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対して、高い抗菌活性を有している。また、標的酵素に変異を有し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示し、キノロン耐性化の影響を受けにくい。AM-1977 はマウス肺感染モデルを含む実験的感染モデルにおいて、*in vitro* 試験で確認された抗菌活性を反映し、高い感染防御効果又は治療効果を示す。
AM-1977 はレスピラトリーキノロンとしての資質を有し、良好な経口吸収性及び組織移行性を示すことから、経口剤として開発することとした。

本剤の申請効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果：
<適用菌種>
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

<適用症>咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎

用法・用量：

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

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)

2.6.2　薬理試験の概要文

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4
2.6.2.1　まとめ 7
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 11
2.6.2.3　副次的薬理試験 49
2.6.2.4　安全性薬理試験 49
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用 53
2.6.2.6　考察及び結論 53
2.6.2.7　図表 55
2.6.2.8　参考文献 55

表一覧

表 2.6.2.1-1　効力を裏付ける試験の一覧表 7
表 2.6.2.1-2　安全性薬理試験の一覧表 8
表 2.6.2.2-1　好気性標準細菌株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 12
表 2.6.2.2-2　嫌気性標準細菌株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 13
表 2.6.2.2-3　非定型菌標準細菌株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 13
表 2.6.2.2-4　グラム陽性好気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 14
表 2.6.2.2-5　グラム陰性好気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 16
表 2.6.2.2-6　グラム陽性好気性新鮮臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 19
表 2.6.2.2-7　グラム陰性好気性新鮮臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 21
表 2.6.2.2-8　グラム陽性嫌気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 23
表 2.6.2.2-9　グラム陽性嫌気性歯性感染症由来臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 25
表 2.6.2.2-10　グラム陰性嫌気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 26
表 2.6.2.2-11　グラム陰性嫌気性歯性感染症由来臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 28
表 2.6.2.2-12　*L. pneumophila* 臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 28
表 2.6.2.2-13　*M. pneumoniae* 臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 28
表 2.6.2.2-14　*S. pneumoniae* のキノロン耐性株及び親株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 30
表 2.6.2.2-15　*S. aureus* のキノロン耐性株及び親株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 31
表 2.6.2.2-16　*E. coli* のキノロン耐性株及び親株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力 32
表 2.6.2.2-17　好気性標準細菌株に対する AM2012-008 の *in vitro* 抗菌力 33
表 2.6.2.2-18　*S. aureus* のキノロン耐性株及び親株に対する AM2012-008 の *in vitro* 抗菌力 34
表 2.6.2.2-19　*S. aureus* ATCC29213 に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子の影響 35
表 2.6.2.2-20　*E. coli* ATCC25922 に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子の影響 35
表 2.6.2.2-21　*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する AM-1977 の MIC 及び MBC 36
表 2.6.2.2-22　*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する AM-1977 の PAE 38
表 2.6.2.2-23　臨床分離 MSSA 及び MRSA に対する AM-1977 の MIC_{90} 及び MPC_{90} 38
表 2.6.2.2-24　*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC 及び MPC 39
表 2.6.2.2-25　AM-1977 に対する *S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* の耐性菌出現頻度 40
表 2.6.2.2-26　AM-1977 のヒト PMN に対する細胞内移行性 41
表 2.6.2.2-27　*S. aureus* 由来の DNA gyrase 及びキノロン耐性 DNA gyrase に対する AM-1977 の阻害作用 42

表 2.6.2.2-28　*S. aureus* 由来の Topoisomerase IV 及びキノロン耐性 Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用 42
表 2.6.2.2-29　*S. pneumoniae* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の 阻害作用 43
表 2.6.2.2-30　*E. coli* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用 .. 43
表 2.6.2.2-31　ヒト由来の Topoisomerase II に対する AM-1977 の阻害作用 44
表 2.6.2.2-32　*S. aureus* Smith によるマウス全身感染モデルにおける AM-1977 の ED_{50} 45
表 2.6.2.2-33　*E. coli* ML4707 によるマウス全身感染モデルにおける AM-1977 の ED_{50} 46
表 2.6.2.2-34　MRSA THKI KO5 によるマウス全身感染モデルにおける AM-1977 の ED_{50} 46
表 2.6.2.2-35　*S. pneumoniae* マウス大腿筋感染モデルにおける 2 log kill に必要な AM-1977 の *f*AUC/MIC 49
表 2.6.2.2-36　*S. aureus* マウス大腿筋感染モデルにおける 2 log kill に必要な AM-1977 の *f*AUC/MIC 49
表 2.6.2.4-1　AM-1977 及び MFLX の QT 間隔に対する作用 51
表 2.6.2.4-2　AM-1977 及び MFLX の QTc 間隔に対する作用 52

図一覧

図 2.6.2.2-1　AM-1977 の各菌株に対する殺菌曲線 37
図 2.6.2.2-2　*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* の AM-1977 に対する耐性獲得 41
図 2.6.2.2-3　ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する AM-1977 の殺菌力 45
図 2.6.2.2-4　*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルに対する AM-1977 の治療効果 47
図 2.6.2.2-5　*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルを用いた AM-1977 の肺内菌数に対する経時的効果 48

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
ABK	アルベカシン(Arbekacin)
ABPC	アミノベンジルペニシリン、アンピシリン(Ampicillin)
AZM	アジスロマイシン(Azithromycin)
CAM	クラリスロマイシン(Clarithromycin)
CAZ	セフタジジム(Ceftazidime)
CFPN	セフカペン(Cefcapene)
CLDM	クリンダマイシン(Clindamycin)
CPFX	シプロフロキサシン(Ciprofloxacin)
CTRX	セフトリアキソン(Ceftriaxone)
DAP	ダプトマイシン(Daptomycin)
ENX	エノキサシン(Enoxacin)
GRNX	ガレノキサシン(Garenoxacin)
IPM	イミペネム(Imipenem)
LVFX	レボフロキサシン(Levofloxacin)
LZD	リネゾリド(Linezolid)
MEPM	メロペネム(Meropenem)
MFLX	モキシフロキサシン(Moxifloxacin)
MNZ	メトロニダゾール(Metronidazole)
MPIPC	オキサシリン(Oxacillin)
PCG	ベンジルペニシリン(Benzylpenicillin)
PIPC / TAZ	ピペラシリン/タゾバクタム(Piperacillin / Tazobactam)
PZFX	パズフロキサシン(Pazufloxacin)
STFX	シタフロキサシン(Sitafloxacin)
TEIC	テイコプラニン(Teicoplanin)
TFLX	トスフロキサシン(Tosufloxacin)
VCM	バンコマイシン(Vancomycin)

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
B. subtilis	*Bacillus subtilis*
B. fragilis	*Bacteroides fragilis*
B. thetaiotaomicron	*Bacteroides thetaiotaomicron*
B. vulgatus	*Bacteroides vulgatus*
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*
C. pneumoniae	*Chlamydophila pneumoniae*
C. freundii	*Citrobacter freundii*
C. koseri	*Citrobacter koseri*
C. difficile	*Clostridium difficile*
C. perfringens	*Clostridium perfringens*
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
E. faecium	*Enterococcus faecium*
E. coli	*Escherichia coli*
E. limosum	*Eubacterium limosum*
F. magna	*Finegoldia magna* (旧名：*Peptostreptococcus magnus*)
F. necrophorum	*Fusobacterium necrophorum*
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*

略語及び専門用語	用語の説明
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. oxytoca	*Klebsiella oxytoca*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. luteus	*Micrococcus luteus*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. morganii	*Morganella morganii*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
N. gonorrhoeae	*Neisseria gonorrhoeae*
P. asaccharolyticus	*Peptoniphilus asaccharolyticus*
P. micra	*Parvimonas micra*
P. bivia	*Prevotella bivia*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
P. mirabilis	*Proteus mirabilis*
P. vulgaris	*Proteus vulgaris*
P. stuartii	*Providencia stuartii*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
S. enteritidis	*Salmonella enteritidis*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. sonnei	*Shigella sonnei*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
S. saprophyticus	*Staphylococcus saprophyticus*
S. maltophilia	*Stenotrophomonas maltophilia*
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*
S. anginosus	*Streptococcus anginosus*
S. constellatus	*Streptococcus constellatus*
S. intermedius	*Streptococcus intermedius*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*
V. parvula	*Veillonella parvula*
BLNAS	β-Lactamase negative, ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*
BLNAR	β-Lactamase negative, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
MRS	methicillin-resistant Staphylococci
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSS	methicillin-susceptible Staphylococci
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
PRSP	penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PSSP	penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	血漿中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	投与後 24 時間後までの AUC
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
BHIB	ブレインハートインフュージョン液体培地
CAMHB	カチオン調整ミューラーヒントン液体培地
CFU	コロニー数
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}	最高血漿中濃度
Decatenated form DNA	脱連環型 DNA
DMSO	ジメチルスルホキシド
ED_{50}	50%有効用量
FOB	機能観察総合評価法：Functional Observation Battery
GABA	γ-aminobutyric acid
hERG	human ether-à-go-go-related gene

略語及び専門用語	用語の説明
HIB	ハートインフュージョン液体培地
IC_{50}	50%阻害濃度
Kinetoplast DNA	キネトプラスト DNA
2 log kill	1/100 に殺菌
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50%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
NB	普通液体培地
O_2SAT	酸素飽和度
PAE	Post-Antibiotic Effect
pCO_2	二酸化炭素分圧
PD	薬力学
PK	薬物動態
PMN	末梢血好中球
pO_2	酸素分圧
QTc	補正 QT 間隔
R^2	決定係数
S.D.	標準偏差
spp.	菌種
sub MIC	MIC の 1/2 濃度
Supercoiled form DNA	超らせん型 DNA
Asn	アスパラギン
Asp	アスパラギン酸
Glu	グルタミン酸
Leu	ロイシン
Lys	リシン
Phe	フェニルアラニン
Ser	セリン
Tyr	チロシン
Val	バリン

2.6.2.1　まとめ

AM-1977 の抗菌スペクトルを検討するため、キノロン耐性株を含め、AM-1977 の抗菌活性を検討した。また、殺菌作用及び作用機序も検討した。

In vivo 効果を評価するため、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。また、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、AM-1977 の有効性と相関する PK-PD パラメータを検討した。

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)を行った。また、痙攣誘発作用に加えて、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。

以下に、実施した試験の一覧を示す。

表 2.6.2.1-1　効力を裏付ける試験の一覧表（1/2）

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験番号	資料番号
In vitro			
抗菌力(標準細菌株)	好気性及び嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	D02B42[redacted]001	4.2.1.1-1
	S. pneumoniae 及び *H. influenzae*	D02B42[redacted]005	4.2.1.1-2
	L. pneumophila	D02B24[redacted]001	4.2.1.1-3
	M. pneumoniae	D02B24[redacted]002	4.2.1.1-4
	C. pneumoniae	D02B24[redacted]003	4.2.1.1-5
抗菌力(臨床分離株)	好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	D02B13[redacted]003	4.2.1.1-6
	好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌並びに *P. acnes*	[redacted]	4.2.1.1-7
	MRSA	[redacted]	4.2.1.1-8
	嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	[redacted]	4.2.1.1-9
	嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	[redacted]	4.2.1.1-10
	Legionella spp.	[redacted]	4.2.1.1-11
	M. pneumoniae	[redacted]	4.2.1.1-12
抗菌力(キノロン耐性株)	*S. pneumoniae*	D02B42[redacted]005	4.2.1.1-2
	S. aureus 及び *E. coli*	D02B42[redacted]002	4.2.1.1-13
詳細 MIC	*S. pneumoniae* IID553 及び *S. aureus* ATCC29213	D02B13[redacted]007	4.2.1.1-14
抗菌力(臨床分離 PSSP)	*S. pneumoniae*	KP02N[redacted]02	4.2.1.1-15
各種標準細菌株に対する AM2012-008 の抗菌力	好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	KP02N[redacted]01	4.2.1.1-16
抗菌力に及ぼす諸因子の影響	*S. aureus* 及び *E. coli*	D02B42[redacted]006	4.2.1.1-17
MBC	*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*	D02B42[redacted]007	4.2.1.1-18
殺菌力	*S. pneumoniae*、MSSA、MRSA 及び *E. coli*	D02B13[redacted]005	4.2.1.1-19
PAE	*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*	D02B13[redacted]003	4.2.1.1-20

表 2.6.2.1-1　効力を裏付ける試験の一覧表（2/2）

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素/動物	試験番号	資料番号
MPC	MSSA 及び MRSA	D02B24[redacted]004	4.2.1.1-21
	S. pneumoniae	D02B13[redacted]001	4.2.1.1-22
	S. pneumoniae(臨床分離株)	KP02N[redacted]03	4.2.1.1-23
耐性菌出現頻度	*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*	D02B42[redacted]008	4.2.1.1-24
耐性獲得	*S. aureus* 及び *S. pneumoniae*	D02B42[redacted]009	4.2.1.1-25
細胞内移行性	ヒト PMN	D02B13[redacted]006	4.2.1.1-26
DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害作用	*S. aureus* 及びキノロン耐性 *S. aureus* 由来	D02B13[redacted]010	4.2.1.1-27
	S. pneumoniae 由来	D02B13[redacted]021	4.2.1.1-28
	E. coli 由来	D02B13[redacted]022	4.2.1.1-29
Topoisomerase II に対する阻害作用	ヒト由来	D02B13[redacted]023	4.2.1.1-30
ヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果	*S. pneumoniae*	D02B13[redacted]004	4.2.1.1-31
In vivo(皮下又は経口投与)			
全身感染モデルに対する感染防御効果	*S. aureus*、マウス	D02B13[redacted]011	4.2.1.1-32
	E. coli、マウス	D02B13[redacted]012	4.2.1.1-33
	MRSA、マウス	D02B24[redacted]007	4.2.1.1-34
肺感染モデルに対する治療効果	*S. pneumoniae*、マウス	D02B13[redacted]015	4.2.1.1-35
肺感染モデルを用いた肺内菌数の経時変化	*S. pneumoniae*、マウス	D02B13[redacted]005	4.2.1.1-36
大腿筋感染モデルにおける *in vivo* PK/PD 解析	*S. pneumoniae*、マウス	D02B24[redacted]010	4.2.1.1-37
	S. aureus、マウス	D02B24[redacted]009	4.2.1.1-38
大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度	*S. pneumoniae*、マウス	D02B24[redacted]014	4.2.1.1-39 4.2.1.1-40
大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度	*S. pneumoniae*、マウス	D02B24[redacted]012	4.2.1.1-41 4.2.1.1-42
大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度	*S. aureus*、マウス	D02B24[redacted]013	4.2.1.1-43 4.2.1.1-44
大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度	*S. aureus*、マウス	D02B24[redacted]011	4.2.1.1-45 4.2.1.1-46

表 2.6.2.1-2　安全性薬理試験の一覧表

試験の種類	試験系	試験番号	資料番号
中枢神経系			
中枢神経系に対する作用(経口投与)	ラット Irwin 変法	A[redacted]YR05	4.2.1.3-1
中枢神経系に対する作用(静脈内投与)	ラット FOB 法	[redacted]	4.2.1.3-2
心血管系及び呼吸系			
hERG 電流に及ぼす影響(*In vitro*)	hERG 導入 HEK293 細胞	[redacted]	4.2.1.3-3
心血管系及び呼吸器系に対する作用(静脈内投与)	イヌテレメトリー及び血液ガス	[redacted]	4.2.1.3-4
その他			
痙攣誘発作用の評価(経口投与)	抗炎症薬との併用作用(ラット一般症状)	R02F[redacted]01	4.2.1.3-5
各種受容体結合及び各種酵素に及ぼす影響(*In vitro*)	受容体親和性・酵素活性(プロファイリング)	[redacted]	4.2.1.3-6
ムスカリン M_3 受容体結合及び AChE 活性阻害作用の検討(*In vitro*)	受容体親和性・酵素活性	[redacted]	4.2.1.3-7

2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

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、臨床分離 *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* に対して高い抗菌活性を示し、MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。その他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 は類薬と比較して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。*L. pneumophila* 及びマクロライド耐性 *M. pneumoniae* の臨床分離株に対しても AM-1977 は高い抗菌活性を示した。

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せず、LVFX、GRNX 及び CPFX と比較して耐性菌が出現し難いと推察された。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。

MSSA の臨床分離株に対する AM-1977 の MPC_{90} は 0.06 μg/mL であった。一方、LVFX の MPC_{90} は 1 μg/mL であった。*S. pneumoniae* 標準細菌株及び臨床分離株に対する AM-1977 の MPC は 0.125 μg/mL、LVFX の MPC は 2 μg/mL であった。

S. pneumoniae、MSSA、MRSA 及び *E. coli* に対して、AM-1977 は 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、その作用は LVFX と同程度で、GRNX より高かった。

標的酵素(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類薬(LVFX 及び GRNX)より高かった。特に、標的酵素の遺伝子に変異を有し、類薬に低感受性となった *S. aureus* 由来の酵素に対する AM-1977 の阻害活性は類薬より 10 倍以上高く、キノロン耐性菌を含むグラム陽性菌に対する強い抗菌力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、類薬と同程度又はやや低かった。

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 は高い殺菌効果を示した。

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 より高く、GRNX と同程度であった。AM-1977 は *E. coli* 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 に比べ低かった。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、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。

2.6.2.1.2　安全性薬理試験

中枢神経系に対し、AM-1977 は、ラットの単回経口投与(Irwin 変法)で 1000 mg/kg まで影響しなかったが、ラットの単回静脈内投与(FOB 法)では 50 mg/kg 以上で影響することが示唆された。

心血管系(HEK293 細胞を用いる hERG 電流測定)に対し、AM-1977 は抑制作用(IC_{50} = 241 μmol/L)を示し、MFLX の抑制作用(IC_{50} = 約 100 μmol/L)より約 2.4 倍弱かった。また、イヌの心血管系(無麻酔非拘束下テレメトリー測定)に対し、単回静脈内投与(1 時間持続注入)で 25 mg/kg まで影響しなかったが、50 mg/kg では QTc 間隔の有意な延長作用を示し、有意でないものの QT 間隔も同様な変化であった。QTc 間隔以外の測定項目には影響しなかった。一方、MFLX は 12.5 及び 25 mg/kg で QT 間隔の有意な延長作用を示し、有意でないものの QTc 間隔も同様な変化であった。

イヌの呼吸系(呼吸数及び血液ガス測定)に対し、単回静脈内投与(1 時間持続注入)で 50 mg/kg まで影響しなかった。

AM-1977、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は、いずれも単独でラットに振戦、攣縮及び痙攣を誘発しなかった。また、AM-1977 と 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でも痙攣を誘発しなかった。

AM-1977 の各種受容体、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を検討した。AM-1977 は大部分の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素活性に対し、30 μmol/L で 50%未満の阻害率であったが、ムスカリン M_3 受容体結合及びアセチルコリンエステラーゼに対しては阻害作用を示し、IC_{50} は、それぞれ 16.2 及び 10.8 μmol/L であった。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　標準細菌株に対する *in vitro* 抗菌力

資料番号 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5

各種標準細菌株に対する AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)の MIC を CLSI 寒天平板希釈法及び微量液体希釈法に準拠して測定した。*M. pneumoniae* に対する MIC は尾形ら及び Yamaguchi らの方法[1), 2)]を一部改変した微量液体希釈法で、*L. pneumophila* に対しては猿渡らの方法[3), 4)]を一部改変した微量液体希釈法で、*C. pneumoniae* に対しては日本化学療法学会標準法[5)]に準じた方法で測定した。

AM-1977 は類薬と同様に、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。

好気性グラム陽性標準細菌株(8 菌種 14 菌株)に対する MIC は、AM-1977 0.008～0.5 μg/mL、LVFX 0.06～8 μg/mL、GRNX 0.008～8 μg/mL、CPFX 0.03～8 μg/mL、好気性グラム陰性標準細菌株(15 菌種 20 菌株)に対しては、AM-1977 0.008～8 μg/mL、LVFX 0.008～1 μg/mL、GRNX 0.008～1 μg/mL、CPFX 0.002～0.25 μg/mL であった(表 2.6.2.2-1)。

嫌気性グラム陽性標準細菌株(5 菌種 5 菌株)に対する MIC は、AM-1977 0.125～4 μg/mL、LVFX 0.25～4 μg/mL、GRNX 0.125～1 μg/mL、CPFX 0.5～8 μg/mL、嫌気性グラム陰性標準細菌株(4 菌種 4 菌株)に対しては、AM-1977 0.125～0.5 μg/mL、LVFX 0.25～4 μg/mL、GRNX 0.06～0.25 μg/mL、CPFX 0.125～16 μg/mL であった(表 2.6.2.2-2)。

非定型菌の *M. pneumoniae*、*L. pneumophila* 及び *C. pneumoniae* の標準細菌株に対する MIC は、それぞれ、AM-1977 が 0.25、0.03 及び 0.125 μg/mL、LVFX が 0.5、0.015 及び 0.5 μg/mL、GRNX が 0.015～0.03、0.008 及び 0.015 μg/mL、並びに CPFX が 0.5、0.015 及び 1 μg/mL であった(表 2.6.2.2-3)。

表 2.6.2.2-1　好気性標準細菌株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌株		MIC (μg/mL)			
		AM-1977	LVFX	GRNX	CPFX
グラム陽性菌	*E. faecalis* ATCC29212	0.06	1	0.125	1
	E. faecalis RIMD3116001	0.125	1	0.25	2
	E. faecium GIFU8355	0.5	8	8	8
	S. pyogenes IID689	0.03	0.5	0.06	0.25
	B. subtilis ATCC6633	0.015	0.06	0.015	0.03
	S. aureus Smith	0.008	0.125	0.015	0.06
	S. aureus IID671	0.008	0.125	0.015	0.125
	S. aureus IID1677	0.008	0.125	0.008	0.25
	S. aureus ATCC29213	0.008	0.125	0.015	0.25
	S. epidermidis IID866	0.015	0.125	0.015	0.06
	M. luteus ATCC9341	0.125	1	0.5	1
	S. pneumoniae IID553 [a]	0.06	1	0.06	1
	S. pneumoniae IID554 [a]	0.06	1	0.125	2
	S. pneumoniae ATCC49619 [a]	0.06	1	0.06	1
グラム陰性菌	*N. gonorrhoeae* IID835	0.015	0.125	0.03	0.125
	N. gonorrhoeae ATCC49226	0.008	0.008	0.008	0.002
	E. coli ATCC8739	0.125	0.03	0.06	0.008
	E. coli ATCC25922	0.06	0.015	0.03	0.008
	C. freundii IID976	0.125	0.03	0.06	0.004
	S. enteritidis IID604	0.25	0.06	0.125	0.015
	S. sonnei IID969	0.06	0.015	0.015	0.008
	K. pneumoniae IID5209	0.125	0.015	0.125	0.008
	E. cloacae IID977	0.25	0.06	0.125	0.015
	S. marcescens IID5218	0.5	0.06	0.5	0.06
	P. vulgaris IID874	0.125	0.015	0.25	0.008
	M. morganii IID602	0.25	0.06	0.5	0.015
	P. aeruginosa PAO1	4	0.25	0.5	0.125
	P. aeruginosa ATCC9027	4	0.5	1	0.125
	P. aeruginosa ATCC27853	8	1	1	0.25
	S. maltophilia GIFU2491	0.5	0.25	0.25	0.25
	B. cepacia GIFU518	2	0.5	1	0.25
	M. catarrhalis ATCC25238	0.06	0.03	0.015	0.015
	H. influenzae IID983 [a]	0.015	0.015	0.008	0.008
	H. influenzae ATCC49247 [a]	0.03	0.015	0.008	0.015

a：*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* は微量液体希釈法で測定、それ以外は寒天平板希釈法で測定

表 2.6.2.2-2　嫌気性標準細菌株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌株		MIC (μg/mL)			
		AM-1977	LVFX	GRNX	CPFX
グラム陽性菌	*C. difficile* KZ616	0.25	4	0.5	8
	C. perfringens KZ210	0.125	0.5	0.25	0.5
	F. magna GAI0664	0.125	1	0.125	8
	P. acnes GAI5419	0.5	0.25	0.25	0.5
	E. limosum GAI5456	4	1	1	1
グラム陰性菌	*B. fragilis* GAI5560	0.25	1	0.06	2
	B. thetaiotaomicron GAI0659	0.5	4	0.25	16
	B. vulgatus GAI0673	0.125	1	0.125	8
	V. parvula GAI5417	0.5	0.25	0.125	0.125

寒天平板希釈法で測定

表 2.6.2.2-3　非定型菌標準細菌株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌株		MIC (μg/mL)			
		AM-1977	LVFX	GRNX	CPFX
非定型菌	*M. pneumoniae* ATCC15492	0.25	0.5	0.015	0.5
	M. pneumoniae ATCC29342	0.25	0.5	0.03	0.5
	L. pneumophila GIFU2522	0.03	0.015	0.008	0.015
	C. pneumoniae ATCC VR-1360	0.125	0.5	0.015	1

M. pneumoniae に対する MIC は尾形ら及び Yamaguchi らの方法を一部改変した微量液体希釈法で、*L. pneumophila* に対しては猿渡らの方法を一部改変した微量液体希釈法で、*C. pneumoniae* に対しては日本化学療法学会標準法に準じた方法で測定

2.6.2.2.2　臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力

資料番号 4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-11、4.2.1.1-12

各種臨床分離株に対する AM-1977 及び既存の抗菌薬の MIC を測定した。

好気性の各種臨床分離株(2005～2009 年分離)に対する MIC は、CLSI 寒天平板希釈法及び微量液体希釈法に準拠して測定した。

グラム陽性菌に対する抗菌活性は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-4)。AM-1977 の PSSP 及び PRSP に対する MIC_{90} は 0.06 μg/mL であり、AM-1977 の抗菌活性は LVFX 及び CPFX より 16～32 倍高く、GRNX と同じであった。MSSA、*S. pyogenes* 及び *S. agalactiae* に対する MIC_{90} はそれぞれ 0.015、0.06 及び 0.5 μg/mL であり、AM-1977 は LVFX 及び CPFX より 16～64 倍高く、GRNX と同程度の活性を示した。*E. faecalis* 及び *E. faecium* に対する MIC_{90} はそれぞれ 0.5 及び 2 μg/mL であり、AM-1977 は LVFX 及び CPFX より 16～64 倍、GRNX より 8 倍高い活性を示した。AM-1977 は、*S. epidermidis* (26 菌株中 21 菌株の MRS 株を含む)に対して MIC_{90} が 0.25 μg/mL、*S. saprophyticus* (9 菌株全てが MRS 株)に対して MIC が 0.015～0.125 μg/mL であり、試験した薬物の中で最も優れていた。AM-1977 の MRSA に対する MIC_{90} は 2 μg/mL であり、AM-1977 の抗菌活性は LVFX より 64 倍以上、GRNX より 16 倍、CPFX より 32 倍高く、その活性はグラム陽性菌による重症感染症治療薬である VCM と同程度であった。

グラム陰性菌に対する AM-1977 の抗菌活性は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-5)。*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* に対する MIC_{90} はいずれも 0.06 μg/mL であり、良好な活性が認めら

れた。それ以外のグラム陰性菌に対する活性は類薬である LVFX、GRNX 及び CPFX と同程度又はそれより低かった。

以上より、AM-1977 の抗菌活性はグラム陽性菌に対して LVFX 及び CPFX より高く、GRNX と同程度又はそれ以上であることが示された。特に AM-1977 は *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対し良好な活性を示した。

表 2.6.2.2-4　グラム陽性好気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（1/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
MSSA 26 菌株	AM-1977	0.008 ～ 0.015	0.015	0.015
	LVFX	0.125 ～ 0.25	0.125	0.25
	GRNX	0.008 ～ 0.03	0.015	0.015
	CPFX	0.06 ～ 0.5	0.25	0.5
	CAZ	4 ～ 16	8	8
	IPM	0.015 ～ 0.03	0.015	0.03
	LZD	0.5 ～ 1	1	1
	VCM	1 ～ 1	1	1
MRSA 25 菌株	AM-1977	0.06 ～ 2	0.5	2
	LVFX	4 ～ >128	32	>128
	GRNX	0.125 ～ 32	4	32
	CPFX	4 ～ 128	32	64
	CAZ	128 ～ >128	>128	>128
	IPM	1 ～ 128	32	64
	LZD	0.5 ～ 0.5	0.5	0.5
	VCM	0.5 ～ 1	1	1
S. epidermidis 26 菌株 (内訳) MRS；21 菌株 MSS； 5 菌株	AM-1977	0.008 ～ 0.5	0.06	0.25
	LVFX	0.125 ～ 64	2	16
	GRNX	0.008 ～ 8	0.5	2
	CPFX	0.06 ～ 16	2	16
	CAZ	1 ～ 32	8	32
	IPM	0.008 ～ 32	0.125	8
S. saprophyticus 9 菌株 (内訳) MRS；9 菌株 MSS；0 菌株	AM-1977	0.015 ～ 0.125	n.d. [a]	n.d. [a]
	LVFX	0.125 ～ 4	n.d. [a]	n.d. [a]
	GRNX	0.03 ～ 1	n.d. [a]	n.d. [a]
	CPFX	0.06 ～ 4	n.d. [a]	n.d. [a]
	CAZ	16 ～ >128	n.d. [a]	n.d. [a]
	IPM	0.03 ～ 0.25	n.d. [a]	n.d. [a]
E. faecalis 26 菌株	AM-1977	0.06 ～ 1	0.06	0.5
	LVFX	0.5 ～ 64	1	32
	GRNX	0.125 ～ 8	0.25	4
	CPFX	0.5 ～ 64	1	32
	CAZ	32 ～ >128	>128	>128
	IPM	0.5 ～ 4	1	2
	LZD	0.5 ～ 1	1	1
	VCM	0.5 ～ 2	1	2

a：菌株数が 10 未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} を求めなかった。

寒天平板希釈法で測定

表 2.6.2.2-4　グラム陽性好気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（2/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
E. faecium 26 菌株	AM-1977	0.03 ～ 2	1	2
	LVFX	0.5 ～ 32	16	32
	GRNX	0.06 ～ 16	8	16
	CPFX	0.25 ～ 64	16	32
	CAZ	2 ～ >128	>128	>128
	IPM	0.06 ～ >128	>128	>128
	LZD	0.5 ～ 1	0.5	1
	VCM	0.5 ～ 1	1	1
S. pyogenes 26 菌株	AM-1977	0.008 ～ 0.06	0.015	0.06
	LVFX	0.125 ～ 1	0.25	1
	GRNX	0.015 ～ 0.06	0.03	0.06
	CPFX	0.125 ～ 1	0.125	1
	CAZ	0.03 ～ 0.25	0.06	0.125
	IPM	0.002 ～ 0.004	0.002	0.004
S. agalactiae 26 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.5	0.03	0.5
	LVFX	0.25 ～ 32	0.5	32
	GRNX	0.03 ～ 2	0.06	1
	CPFX	0.25 ～ 32	0.5	16
	CAZ	0.06 ～ 0.5	0.5	0.5
	IPM	0.002 ～ 0.015	0.015	0.015
PSSP [a] 26 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.125	0.06	0.06
	LVFX	0.5 ～ 2	1	1
	GRNX	0.015 ～ 0.125	0.06	0.06
	CPFX	0.5 ～ 4	1	2
	CAZ	0.25 ～ 16	1	8
	IPM	0.008 ～ 0.03	0.008	0.015
	CAM	0.03 ～ >128	4	>128
PRSP [a, b] 22 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.125	0.06	0.06
	LVFX	0.5 ～ 2	1	1
	GRNX	0.03 ～ 0.125	0.06	0.06
	CPFX	0.5 ～ 2	1	2
	CAZ	8 ～ 32	8	32
	IPM	0.25 ～ 1	0.25	0.5
	CAM	1 ～ >128	2	>128

a：PSSP 及び PRSP は微量液体希釈法で測定、それ以外は寒天平板希釈法で測定

b：PCG MIC ≥ 2 μg/mL

表 2.6.2.2-5　グラム陰性好気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（1/3）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
E. coli 26 菌株	AM-1977	0.06 ～ 32	0.125	16
	LVFX	0.015 ～ 32	0.03	16
	GRNX	0.015 ～ 64	0.06	32
	CPFX	0.008 ～ >128	0.015	128
	CAZ	0.06 ～ 4	0.125	1
	IPM	0.06 ～ 0.5	0.125	0.125
C. freundii 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ 8	0.5	8
	LVFX	0.03 ～ 2	0.125	2
	GRNX	0.06 ～ 16	0.5	2
	CPFX	0.008 ～ 2	0.03	1
	CAZ	0.125 ～ >128	0.25	128
	IPM	0.06 ～ 0.5	0.25	0.5
C. koseri 26 菌株	AM-1977	0.06 ～ 128	4	64
	LVFX	0.015 ～ 128	4	64
	GRNX	0.015 ～ >128	8	128
	CPFX	0.008 ～ >128	16	>128
	CAZ	0.06 ～ >128	0.25	32
	IPM	0.015 ～ 0.5	0.125	0.5
E. aerogenes 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ 0.5	0.25	0.5
	LVFX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	GRNX	0.06 ～ 0.25	0.125	0.25
	CPFX	0.008 ～ 0.03	0.015	0.03
	CAZ	0.03 ～ 16	0.125	4
	IPM	0.125 ～ 1	0.25	0.5
E. cloacae 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ >128	0.25	64
	LVFX	0.03 ～ 64	0.06	16
	GRNX	0.06 ～ >128	0.125	64
	CPFX	0.004 ～ >128	0.015	16
	CAZ	0.125 ～ 32	0.25	16
	IPM	0.06 ～ 0.25	0.125	0.25
K. oxytoca 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ 16	0.25	4
	LVFX	0.015 ～ 4	0.06	2
	GRNX	0.03 ～ 16	0.125	4
	CPFX	0.004 ～ 8	0.015	2
	CAZ	0.06 ～ 0.5	0.125	0.5
	IPM	0.125 ～ 1	0.125	0.25
K. pneumoniae 26 菌株	AM-1977	0.06 ～ 16	0.25	0.5
	LVFX	0.015 ～ 4	0.06	0.125
	GRNX	0.03 ～ 8	0.125	0.25
	CPFX	0.004 ～ 8	0.03	0.06
	CAZ	0.03 ～ 1	0.125	0.5
	IPM	0.06 ～ 0.25	0.125	0.25
P. mirabilis 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ >128	0.25	>128
	LVFX	0.03 ～ >128	0.06	>128
	GRNX	0.125 ～ >128	0.25	>128
	CPFX	0.015 ～ >128	0.015	>128
	CAZ	0.06 ～ 0.5	0.06	0.25
	IPM	0.125 ～ 2	0.25	2

寒天平板希釈法で測定

表 2.6.2.2-5　グラム陰性好気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（2/3）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
S. marcescens 26 菌株	AM-1977	0.5 ～ 16	2	16
	LVFX	0.125 ～ 16	1	4
	GRNX	0.5 ～ 64	2	16
	CPFX	0.06 ～ 32	1	4
	CAZ	0.125 ～ 4	0.25	2
	IPM	0.25 ～ 1	0.25	1
P. vulgaris 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ 32	0.25	2
	LVFX	0.03 ～ 8	0.06	1
	GRNX	0.125 ～ >128	0.5	2
	CPFX	0.015 ～ 8	0.015	1
	CAZ	0.06 ～ 0.25	0.06	0.125
	IPM	0.06 ～ 4	1	2
M. morganii 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ 4	0.25	2
	LVFX	0.015 ～ 1	0.03	0.5
	GRNX	0.125 ～ 16	0.25	4
	CPFX	0.004 ～ 1	0.008	0.125
	CAZ	0.06 ～ 16	0.06	0.25
	IPM	0.25 ～ 2	1	2
P. stuartii 7 菌株	AM-1977	0.25 ～ 8	n.d. [a]	n.d. [a]
	LVFX	0.125 ～ 32	n.d. [a]	n.d. [a]
	GRNX	0.125 ～ 32	n.d. [a]	n.d. [a]
	CPFX	0.015 ～ 8	n.d. [a]	n.d. [a]
	CAZ	0.125 ～ 1	n.d. [a]	n.d. [a]
	IPM	0.125 ～ 2	n.d. [a]	n.d. [a]
Acinetobacter spp. 8 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.25	n.d. [a]	n.d. [a]
	LVFX	0.015 ～ 0.25	n.d. [a]	n.d. [a]
	GRNX	0.004 ～ 0.06	n.d. [a]	n.d. [a]
	CPFX	0.004 ～ 0.25	n.d. [a]	n.d. [a]
	CAZ	0. 5 ～ 4	n.d. [a]	n.d. [a]
	IPM	0.03 ～ 0.25	n.d. [a]	n.d. [a]
P. aeruginosa 26 菌株	AM-1977	0.125 ～ 128	4	16
	LVFX	0.25 ～ 16	0.5	2
	GRNX	0.125 ～ 32	1	4
	CPFX	0.06 ～ 8	0.125	0.5
	CAZ	0.125 ～ >128	2	8
	IPM	0.125 ～ 16	1	8
M. catarrhalis 26 菌株 (内訳) ABPC 非感受性株 ; 7 菌株 ABPC 感受性株 ; 19 菌株	AM-1977	0.06 ～ 0.125	0.06	0.06
	LVFX	0.015 ～ 0.03	0.03	0.03
	GRNX	0.008 ～ 0.03	0.015	0.015
	CPFX	0.008 ～ 0.015	0.015	0.015
	CAZ	0.03 ～ 0.25	0.125	0.25
	IPM	0.008 ～ 0.125	0.06	0.06
	CAM	0.015 ～ 0.25	0.06	0.125

a：菌株数が 10 未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} を求めなかった。

寒天平板希釈法で測定

表 2.6.2.2-5　グラム陰性好気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（3/3）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
	AM-1977	0.004 ～ 0.125	0.015	0.06
H. influenzae	LVFX	0.004 ～ 0.03	0.015	0.03
26 菌株	GRNX	≤0.001 ～ 0.03	0.004	0.015
(内訳)	CPFX	0.002 ～ 0.03	0.008	0.015
ABPC 非感受性株 ; 2 菌株	CAZ	0.015 ～ 2	0.125	0.5
ABPC 感受性株 ; 24 菌株	IPM	0.06 ～ 4	0.5	1
	CAM	2 ～ 16	4	16

微量液体希釈法で測定

好気性の新鮮臨床分離株(2013～2015 年分離)に対する MIC を、CLSI 微量液体希釈法に準拠して測定した。

グラム陽性菌に対する抗菌活性は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-6)。MSSA、MRSA、PSSP、PRSP、及び *S. pyogenes* に対する AM-1977、LVFX 及び GRNX の MIC_{90} は 2009 年以前の臨床分離株に対する MIC_{90} と同程度であった。また、これらの薬剤の MIC_{90} は、*S. epidermidis* に対して 2～4 倍、*E. faecalis* に対して 4～16 倍低下した。*S. agalactiae* に対しては、AM-1977 の MIC_{90} は同一であったが、GRNX では 4 倍上昇した。

グラム陰性菌に対する抗菌活性は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-7)。*K. pneumoniae* 及び *M. catarrhalis* に対する AM-1977、LVFX 及び GRNX の MIC_{90} は、2009 年以前の臨床分離株に対する MIC_{90} と同程度であった。また、これらの薬剤の MIC_{90} は、*E. coli* に対して>16、16 及び>16 μg/mL、*P. aeruginosa* に対して全て>16 μg/mL であり、両菌種は 2009 年以前の臨床分離株と同様キノロンに対して低感受性を示した。AM-1977、LVFX 及び GRNX の MIC_{90} は、*Enterobacter* spp.に対して 0.25、0.06 及び 0.12 μg/mL であり、2009 年以前に分離された *E. aerogenes* に対する抗菌活性と同程度であった。*Acinetobacter* spp.に対する AM-1977、LVFX 及び GRNX の MIC_{90} は 0.5、0.25 及び 0.12 μg/mL であった。BLNAS 及び BLNAR に対する AM-1977、LVFX 及び GRNX の MIC_{90} は、2009 年以前に分離された *H. influenzae* の MIC_{90} と同一であった。

以上より、新鮮臨床分離株(2013～2015 年分離)において、AM-1977 に対する感受性が 2009 年以前の臨床分離株から大きく低下した菌種は認められなかった。

表 2.6.2.2-6　グラム陽性好気性新鮮臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（1/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
MSSA 30 菌株	AM-1977	≤0.008 ～ 0.015	0.015	0.015
	LVFX	0.12 ～ 0.25	0.25	0.25
	GRNX	≤0.008 ～ 0.03	0.015	0.03
	AZM	1 ～ >64	2	>64
	CTRX	2 ～ 4	2	4
	CFPN	1 ～ 2	1	2
	MEPM	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	≤0.06
	MPIPC	0.12 ～ 1	0.25	0.5
MRSA 100 菌株	AM-1977	0.03 ～ 2	0.5	2
	LVFX	0.25 ～ >128	64	>128
	GRNX	0.06 ～ 64	8	64
	CPFX	0.5 ～ >128	128	>128
	CAZ	16 ～ >128	>128	>128
	IPM	0.06 ～ >128	32	128
	VCM	0.5 ～ 2	1	1
	TEIC	0.5 ～ 8	1	4
	MPIPC	16 ～ >128	>128	>128
	ABK	0.25 ～ 8	1	2
	DAP	0.25 ～ 1	0.5	0.5
	LZD	1 ～ 4	2	2
S. epidermidis 30 菌株	AM-1977	0.015 ～ 0.12	0.03	0.12
	LVFX	0.12 ～ 8	0.25	4
	GRNX	0.03 ～ 1	0.06	1
	AZM	0.25 ～ >64	0.5	>64
	CTRX	1 ～ >128	4	32
	CFPN	0.12 ～ >128	0.5	8
	MEPM	≤0.06 ～ 32	0.5	4
	MPIPC	≤0.06 ～ >128	1	32
E. faecalis 30 菌株	AM-1977	0.06 ～ 0.5	0.06	0.12
	LVFX	1 ～ >16	1	2
	GRNX	0.12 ～ 2	0.12	0.25
	AZM	4 ～ >64	>64	>64
	CTRX	64 ～ >128	>128	>128
	CFPN	64 ～ >128	>128	>128
	MEPM	2 ～ 8	4	8
S. pyogenes 30 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	LVFX	0.5 ～ 2	0.5	1
	GRNX	0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	AZM	0.12 ～ >16	0.12	16
	CTRX	0.015	0.015	0.015
	CFPN	≤0.008	≤0.008	≤0.008
	MEPM	≤0.008	≤0.008	≤0.008
S. agalactiae 30 菌株	AM-1977	0.06 ～ 1	0.06	0.5
	LVFX	0.5 ～ >16	1	>16
	GRNX	0.06 ～ 4	0.06	4
	AZM	0.06 ～ >16	0.06	>16
	CTRX	0.06 ～ 0.25	0.06	0.12
	CFPN	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	MEPM	0.03 ～ 0.06	0.03	0.06

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-6　グラム陽性好気性新鮮臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（2/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
PSSP 30 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	AZM	0.03 ～ >16	>16	>16
	CTRX	0.015 ～ 0.25	0.12	0.25
	CFPN	≤0.008 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≤0.008 ～ 0.015	≤0.008	0.015
	PCG	0.015 ～ 0.06	0.03	0.06
PRSP [a] 30 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	AZM	1 ～ >16	>16	>16
	CTRX	0.5 ～ 4	1	2
	CFPN	0.5 ～ 4	1	2
	MEPM	0.25 ～ 1	0.5	1
	PCG	2 ～ 4	2	4

微量液体希釈法で測定

a：PCG MIC ≥ 2 μg/mL

表 2.6.2.2-7　グラム陰性好気性新鮮臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（1/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
E. coli 30 菌株	AM-1977	0.06 ～ >16	0.25	>16
	LVFX	0.015 ～ >16	0.06	16
	GRNX	0.015 ～ >16	0.12	>16
	AZM	4 ～ 64	8	64
	CTRX	≤0.06 ～ >128	≤0.06	>128
	CFPN	0.25 ～ >128	0.5	128
	MEPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
Enterobacter spp. 30 菌株	AM-1977	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	LVFX	0.03 ～ 0.06	0.06	0.06
	GRNX	0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	AZM	8 ～ 32	16	16
	CTRX	≤0.06 ～ 32	0.12	16
	CFPN	0.5 ～ 32	0.5	32
	MEPM	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	≤0.06
K. pneumoniae 30 菌株	AM-1977	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	LVFX	0.03 ～ 0.12	0.06	0.06
	GRNX	0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	AZM	8 ～ 16	16	16
	CTRX	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CFPN	0.25 ～ 1	0.5	1
	MEPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
Acinetobacter spp. 30 菌株	AM-1977	0.06 ～ 16	0.25	0.5
	LVFX	0.03 ～ 8	0.06	0.25
	GRNX	0.015 ～ 8	0.03	0.12
	AZM	0.5 ～ >64	1	64
	CTRX	2 ～ >128	8	16
	CFPN	4 ～ 128	16	16
	MEPM	0.12 ～ 2	0.25	0.5
P. aeruginosa 30 菌株	AM-1977	1 ～ >16	4	>16
	LVFX	0.25 ～ >16	0.5	>16
	GRNX	0.5 ～ >16	1	>16
	AZM	8 ～ >64	64	>64
	CTRX	8 ～ >128	32	>128
	CFPN	16 ～ >128	32	>128
	MEPM	0.12 ～ 64	0.25	8

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-7　グラム陰性好気性新鮮臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（2/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
M. catarrhalis 30 菌株	AM-1977	0.06 ～ 0.12	0.06	0.06
	LVFX	0.03	0.03	0.03
	GRNX	≤0.008 ～ 0.015	≤0.008	0.015
	AZM	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	≤0.06
	CTRX	≤0.06 ～ 1	0.5	1
	CFPN	≤0.06 ～ 1	0.5	1
	MEPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06
BLNAS 30 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.06	0.03	0.06
	LVFX	0.015 ～ 0.03	0.015	0.03
	GRNX	≤0.004 ～ 0.015	0.008	0.015
	AZM	0.5 ～ 4	1	2
	CTRX	≤0.008 ～ 0.25	≤0.008	0.25
	CFPN	≤0.008 ～ 2	0.015	1
	MEPM	0.015 ～ 0.06	0.03	0.06
	ABPC	0.12 ～ 1	0.5	1
BLNAR 30 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	LVFX	0.015 ～ 0.06	0.015	0.03
	GRNX	≤0.004 ～ 0.03	0.008	0.015
	AZM	0.5 ～ 4	1	2
	CTRX	0.03 ～ 0.25	0.25	0.25
	CFPN	0.12 ～ 2	2	2
	MEPM	0.03 ～ 0.5	0.25	0.25
	ABPC	2 ～ 8	4	4

微量液体希釈法で測定

嫌気性の各種臨床分離株(2008～2015 年分離)に対する MIC は CLSI 寒天平板希釈法及び微量液体希釈法を一部改変して測定した。

グラム陽性嫌気性菌に対する抗菌活性は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-8 及び表 2.6.2.2-9)。*C. difficile* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 2 μg/mL であり、GRNX より 16 倍、MFLX より 8 倍、LVFX より 32 倍以上高い活性を示した。口腔内連鎖球菌である *S. anginosus* group の 3 菌種に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.06～0.25 μg/mL で、抗菌活性は LVFX 及び MFLX と比較して 4～32 倍高く、GRNX 及び MEPM と同程度又は高かった。*F. magna* 及び *P. asaccharolyticus* に対する AM-1977 の MIC_{90} はそれぞれ 4 及び 2 μg/mL であり、その抗菌活性は類薬と比較して 8 倍以上高かった。

表 2.6.2.2-8　グラム陽性嫌気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（1/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
C. difficile 49 菌株	AM-1977	0.06 ～ 16	1	2
	LVFX	0.5 ～ >64	16	>64
	GRNX	0.25 ～ 32	1	32
	MFLX	0.25 ～ 64	4	16
	MEPM	0.06 ～ 2	1	2
	PIPC / TAZ	0.12/4 ～ 16/4	4/4	16/4
	CLDM	0.06 ～ >64	64	>64
	MNZ	≤0.03 ～ >64	0.25	1
S. anginosus 20 菌株	AM-1977	≤0.03 ～ 1	0.06	0.25
	LVFX	0.5 ～ 4	2	2
	GRNX	≤0.03 ～ 1	0.25	1
	MFLX	0.12 ～ 2	0.5	1
	MEPM	≤0.03 ～ 0.25	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ 0.5/4	0.12/4	0.25/4
	CLDM	≤0.03 ～ >64	0.12	>64
	MNZ	32 ～ >64	>64	>64
S. constellatus 20 菌株	AM-1977	≤0.03 ～ 0.25	0.06	0.06
	LVFX	1 ～ 64	1	2
	GRNX	0.06 ～ 1	0.12	0.25
	MFLX	0.25 ～ 8	0.5	0.5
	MEPM	0.06 ～ 2	0.12	0.25
	PIPC / TAZ	0.12/4 ～ 1/4	0.5/4	0.5/4
	CLDM	0.12 ～ >64	0.25	16
	MNZ	64 ～ >64	>64	>64
S. intermedius 20 菌株	AM-1977	≤0.03 ～ 0.5	0.06	0.12
	LVFX	0.5 ～ 2	1	2
	GRNX	≤0.03 ～ 0.5	0.06	0.25
	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≤0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ 0.5/4	0.12/4	0.25/4
	CLDM	0.06 ～ 0.5	0.12	0.25
	MNZ	64 ～ >64	>64	>64

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-8　グラム陽性嫌気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（2/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
F. magna 23 菌株	AM-1977	≤0.03 ～ 8	1	4
	LVFX	0.25 ～ 64	32	64
	GRNX	≤0.03 ～ >64	32	>64
	MFLX	0.06 ～ 64	8	32
	MEPM	≤0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ 0.25/4	0.06/4	0.12/4
	CLDM	0.06 ～ >64	0.25	>64
	MNZ	0.25 ～ 2	0.5	2
P. asaccharolyticus 19 菌株	AM-1977	0.06 ～ 4	0.25	2
	LVFX	2 ～ 64	4	64
	GRNX	≤0.03 ～ 16	0.12	16
	MFLX	0.12 ～ 16	0.25	16
	MEPM	≤0.03 ～ ≤0.03	≤0.03	≤0.03
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ ≤0.03/4	≤0.03/4	≤0.03/4
	CLDM	≤0.03 ～ >64	0.25	>64
	MNZ	0.25 ～ 2	0.5	2
P. micra 23 菌株	AM-1977	0.25 ～ 16	0.25	2
	LVFX	0.12 ～ 8	0.25	2
	GRNX	≤0.03 ～ 1	0.12	0.5
	MFLX	0.25 ～ 8	0.25	1
	MEPM	≤0.03 ～ 0.5	≤0.03	0.06
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ 0.5/4	≤0.03/4	0.25/4
	CLDM	≤0.03 ～ 0.5	0.06	0.25
	MNZ	≤0.03 ～ >64	0.25	>64
P. acnes 30 菌株	AM-1977	0.5 ～ 1	1	1
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	0.5 ～ 1	1	1
	AZM	0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	CTRX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	CFPN	0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	MEPM	0.12 ～ 0.25	0.25	0.25
	CLDM	0.06 ～ 0.5	0.12	0.5

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-9　グラム陽性嫌気性歯性感染症由来臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
S. anginosus 30 菌株	AM-1977	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	LVFX	0.5 ～ 2	1	1
	GRNX	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	0.12
	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	PIPC / TAZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	MEPM	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	0.12
	CLDM	≤0.06 ～ >128	0.12	0.25
	MNZ	>128	>128	>128
S. constellatus 30 菌株	AM-1977	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	LVFX	0.25 ～ 1	0.5	1
	GRNX	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	≤0.06
	MFLX	≤0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	PIPC / TAZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≤0.06 ～ 0.25	0.12	0.12
	CLDM	≤0.06 ～ >128	≤0.06	0.25
	MNZ	>128	>128	>128
S. intermedius 30 菌株	AM-1977	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	LVFX	0.5 ～ 1	1	1
	GRNX	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	0.12
	MFLX	0.12 ～ 0.25	0.25	0.25
	PIPC / TAZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	MEPM	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	0.12
	CLDM	≤0.06 ～ >128	≤0.06	0.12
	MNZ	>128	>128	>128
P. micra 30 菌株	AM-1977	1 ～ 4	1	1
	LVFX	1 ～ 8	1	2
	GRNX	0.12 ～ 1	0.25	0.25
	MFLX	0.25 ～ 2	0.5	0.5
	PIPC / TAZ	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	MEPM	≤0.06 ～ 0.5	0.12	0.25
	CLDM	≤0.06 ～ >128	0.5	4
	MNZ	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25

寒天平板希釈法で測定

グラム陰性嫌気性菌に対する抗菌活性は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-10 及び表 2.6.2.2-11)。*B. fragilis* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 4 μg/mL であり、AM-1977 の抗菌活性は、GRNX と同等で、MFLX 及び LVFX より 2～8 倍高かった。*B. thetaiotaomicron* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 4 μg/mL であり、類薬(LVFX、GRNX 及び MFLX)と比較して 2～16 倍以上高い活性を示した。*F. nucleatum* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.25～1 μg/mL であり、類薬より 2～16 倍高い活性を示した。*Prevotella* 属の 3 菌種に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.5～2 μg/mL であり、AM-1977 の抗菌活性は GRNX と同程度で、LVFX 及び MFLX より 4～32 倍高かった。

以上より、AM-1977 は嫌気性菌に対し類薬に比べて同程度以上の高い抗菌活性を有し、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* 属に対して高い抗菌活性を示した。

表 2.6.2.2-10　グラム陰性嫌気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（1/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
B. fragilis 50 菌株	AM-1977	0.12 ～ 8	1	4
	LVFX	1 ～ 64	2	32
	GRNX	0.12 ～ 16	0.5	4
	MFLX	0.25 ～ 8	1	8
	MEPM	0.06 ～ >64	0.25	4
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ 64/4	0.25/4	1/4
	CLDM	≤0.03 ～ >64	>64	>64
	MNZ	0.25 ～ 8	1	2
B. thetaiotaomicron 40 菌株	AM-1977	0.25 ～ 16	1	4
	LVFX	1 ～ >64	8	>64
	GRNX	0.06 ～ 64	1	8
	MFLX	0.5 ～ >64	4	64
	MEPM	0.06 ～ 8	0.25	4
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ >64/4	8/4	16/4
	CLDM	0.06 ～ >64	4	>64
	MNZ	0.06 ～ >64	1	4
F. nucleatum 16 菌株	AM-1977	≤0.03 ～ 2	0.06	1
	LVFX	≤0.06 ～ 32	1	16
	GRNX	≤0.03 ～ 4	0.5	2
	MFLX	≤0.03 ～ 8	0.25	4
	MEPM	≤0.03 ～ 0.06	≤0.03	≤0.03
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ 4/4	≤0.03/4	≤0.03/4
	CLDM	≤0.03 ～ 1	0.06	0.12
	MNZ	≤0.03 ～ 0.12	≤0.03	≤0.03
F. necrophorum 5 菌株	AM-1977	0.06 ～ 2	n.d. [a]	n.d. [a]
	LVFX	0.25 ～ >64	n.d. [a]	n.d. [a]
	GRNX	0.12 ～ 64	n.d. [a]	n.d. [a]
	MFLX	0.12 ～ 64	n.d. [a]	n.d. [a]
	MEPM	≤0.03 ～ ≤0.03	n.d. [a]	n.d. [a]
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ ≤0.03/4	n.d. [a]	n.d. [a]
	CLDM	≤0.03 ～ 0.06	n.d. [a]	n.d. [a]
	MNZ	≤0.03 ～ 0.25	n.d. [a]	n.d. [a]

a：菌株数が 10 未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} を求めなかった。

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-10　グラム陰性嫌気性臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力（2/2）

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
P. bivia 47 菌株	AM-1977	0.12 ～ 4	1	2
	LVFX	0.5 ～ >64	4	8
	GRNX	0.12 ～ 16	2	4
	MFLX	0.5 ～ 64	4	8
	MEPM	≤0.03 ～ 0.12	0.06	0.12
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ ≤0.03/4	≤0.03/4	≤0.03/4
	CLDM	≤0.03 ～ >64	≤0.03/4	>64
	MNZ	0.06 ～ 8	1	4
P. melaninogenica 21 菌株	AM-1977	≤0.03 ～ 2	0.25	0.5
	LVFX	≤0.06 ～ 32	0.5	16
	GRNX	≤0.03 ～ 8	0.06	1
	MFLX	≤0.03 ～ 16	0.5	8
	MEPM	≤0.03 ～ 0.06	≤0.03	≤0.03
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ ≤0.03/4	≤0.03/4	≤0.03/4
	CLDM	≤0.03 ～ >64	≤0.03	64
	MNZ	≤0.03 ～ 1	0.25	1
P. intermedia 39 菌株	AM-1977	≤0.03 ～ 1	0.12	0.5
	LVFX	≤0.06 ～ 8	0.5	2
	GRNX	≤0.03 ～ 1	0.12	0.5
	MFLX	≤0.03 ～ 16	0.25	4
	MEPM	≤0.03 ～ 0.06	≤0.03	0.06
	PIPC / TAZ	≤0.03/4 ～ 0.06/4	≤0.03/4	0.06/4
	CLDM	≤0.03 ～ >64	≤0.03	0.06
	MNZ	≤0.03 ～ >64	0.25	1
Veillonella spp. 20 菌株	AM-1977	0.25 ～ 16	2	8
	LVFX	0.25 ～ 16	4	8
	GRNX	0.06 ～ 16	2	8
	MFLX	0.06 ～ 16	2	8
	MEPM	≤0.03 ～ 0.06	≤0.03	≤0.03
	PIPC / TAZ	0.06/4 ～ >64/4	4/4	16/4
	CLDM	≤0.03 ～ 64	0.06	0.12
	MNZ	0.5 ～ 16	1	4

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-11　グラム陰性嫌気性歯性感染症由来臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
F. nucleatum 30 菌株	AM-1977	0.12 ～ 0.5	0.25	0.25
	LVFX	1 ～ 2	2	2
	GRNX	0.25 ～ 1	0.5	1
	MFLX	0.12 ～ 0.5	0.25	0.5
	PIPC / TAZ	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	MEPM	≤0.06 ～ 0.12	≤0.06	0.12
	CLDM	≤0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	MNZ	≤0.06 ～ 0.25	≤0.06	≤0.06

寒天平板希釈法で測定

L. pneumophila (1994～2014 年分離)に対する MIC は、レジオネラ用培地を用いた微量液体希釈法により測定した。

AM-1977 の *L. pneumophila* に対する MIC_{90} は 0.06 μg/mL であり、LVFX より 4 倍、GRNX 及び STFX より 8～16 倍劣るものの、CPFX と同程度の活性であった(表 2.6.2.2-12)。また、AZM より 4 倍高く、CAM と同程度の活性であった。

表 2.6.2.2-12　*L. pneumophila* 臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
L. pneumophila 85 菌株	AM-1977	0.03 ～ 0.12	0.03	0.06
	LVFX	0.004 ～ 0.03	0.015	0.015
	GRNX	0.004 ～ 0.06	0.008	0.008
	CPFX	0.015 ～ 0.06	0.03	0.03
	STFX	0.002 ～ 0.015	0.002	0.004
	PZFX	0.008 ～ 0.06	0.03	0.03
	CAM	≤0.001 ～ 0.06	0.015	0.03
	AZM	0.008 ～ 0.5	0.03	0.25

微量液体希釈法で測定

M. pneumoniae (2013 年分離)に対する MIC は、Yamaguchi らの方法[2)]に準じた微量液体希釈法により測定した。

AM-1977 の MIC_{90} は 0.25 μg/mL であり、GRNX 及び STFX より 8 倍劣るものの、LVFX と TFLX と同程度の活性であった(表 2.6.2.2-13)。また、CAM 及び AZM の MIC_{90} は>16 及び 16 μg/mL であり、マクロライドに耐性の菌株に対しても AM-1977 は高い活性を有していた。

表 2.6.2.2-13　*M. pneumoniae* 臨床分離株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌種及び菌株数	薬物	MIC レンジ (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
M. pneumoniae 50 菌株	AM-1977	0.06 ～ 0.25	0.12	0.25
	LVFX	0.25 ～ 0.5	0.5	0.5
	GRNX	0.008 ～ 0.03	0.015	0.03
	STFX	0.008 ～ 0.03	0.015	0.03
	TFLX	0.06 ～ 0. 5	0.25	0.25
	CAM	≤0.001 ～ >16	>16	>16
	AZM	≤0.001 ～ 16	8	16

微量液体希釈法で測定

2.6.2.2.3　キノロン耐性株に対する *in vitro* 抗菌力

資料番号 4.2.1.1-2、4.2.1.1-13

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* の標的酵素(DNA gyrase 及び Topoisomerase IV)に変異を有するキノロン耐性株に対する AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)の MIC を CLSI 寒天平板希釈法及び微量液体希釈法に準拠して測定した。

S. pneumoniae のキノロン耐性株及びその親株に対する MIC は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-14)。AM-1977 の MIC は、親株に対し 0.06 μg/mL、*parC* 変異株又は *gyrA* 変異株に対し 0.06～0.125 μg/mL、*parC*, *gyrA* 二重変異株に対し 0.25～0.5 μg/mL であり、キノロン耐性レベルに応じた MIC の上昇が認められた。LVFX、GRNX 及び CPFX の親株に対する MIC はそれぞれ 1、0.06 及び 1 μg/mL であったのに対し、*parC*, *gyrA* 二重変異株に対してはそれぞれ 16、1～2 及び 32～64 μg/mL であり、類薬でも AM-1977 と同様に、キノロン耐性レベルに応じた MIC の上昇が認められた。親株と *parC*, *gyrA* 二重変異株に対する MIC を比較したとき、AM-1977 では 4～8 倍の上昇であったが、類薬では 16～64 倍上昇した。

S. aureus のキノロン耐性株及びその親株に対する MIC は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-15)。*S. aureus* の親株(4 菌株)に対する AM-1977 の MIC は 0.008～0.015 μg/mL であった。それらのキノロン耐性株(*grlA* 変異株又は *gyrA* 変異株、*grlA*, *gyrA* 二重変異株、*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株、*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株)に対し、段階的なキノロン耐性レベルに依存して AM-1977 の MIC は上昇し、*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株(3 菌株)に対する MIC は 2 μg/mL であった。LVFX、GRNX 及び CPFX の親株(4 菌株)に対する MIC はそれぞれ 0.125、0.015～0.03 及び 0.25 μg/mL であったのに対し、*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株(3 菌株)に対してはそれぞれ 128、32～64 及び 32 μg/mL であり、類薬でも AM-1977 と同様に、段階的なキノロン耐性レベルに依存した MIC の上昇が認められた。親株と *grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株に対する MIC を比較したとき、AM-1977 では 128～256 倍の上昇であったが、類薬では 128～4096 倍上昇した。

E. coli のキノロン耐性株及びその親株に対する MIC は以下のとおりであった(表 2.6.2.2-16)。AM-1977 の MIC は *E. coli* の親株に対して 0.125 μg/mL であったが、*gyrA* 変異株に対して 0.5 μg/mL まで上昇した。LVFX、GRNX 及び CPFX の親株に対する MIC はそれぞれ 0.03、0.03 及び 0.008 μg/mL であったのに対し、キノロン耐性株に対してはそれぞれ 0.125～0.25、0.125～0.25 及び 0.125 μg/mL であり、類薬でも同様に、キノロン耐性株で MIC の上昇が認められた。*E. coli* の *gyrA* 変異に伴う MIC の上昇は、AM-1977 で 4 倍、LVFX 及び GRNX では 4～8 倍、並びに CPFX では 16 倍であった。*E. coli* の *gyrA* 変異に伴う耐性化の影響は、AM-1977 で最も小さかった。

以上のように AM-1977 の MIC は類薬と同様に、標的酵素変異によるキノロン耐性化の影響を受けて上昇した。しかし、*S. pneumoniae* の標的酵素変異に伴う AM-1977 の MIC 上昇は類薬より小さく、高度キノロン耐性 *S. pneumoniae* (*gyrA*, *parC* 二重変異株)に対しても MIC は 0.25～0.5 μg/mL であり、類薬より 4～128 倍高い抗菌活性を示した。*S. aureus* の標的酵素変異に伴う AM-1977 及び CPFX の MIC 上昇は、LVFX 及び GRNX と比較して小さかった。高度キノロン耐性 *S. aureus* (*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株)に対する AM-1977 の MIC は 2 μg/mL であり、AM-1977 は類薬と比較して 16 倍以上高い抗菌活性を示した。キノロン耐性 *E. coli* に対する AM-1977 の MIC は 0.5 μg/mL であり、良好な抗菌活性を示した。

表 2.6.2.2-14　*S. pneumoniae* のキノロン耐性株及び親株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌株	キノロン耐性の変異レベル	変異		MIC (μg/mL)			
		gyrA	*parC*	AM-1977	LVFX	GRNX	CPFX
S. pneumoniae IID553	親株	None	None	0.06	1	0.06	1
S. pneumoniae NF9884	*parC* 変異株	None	Ser79Tyr	0.125	2	0.125	2
S. pneumoniae CF9842	*parC* 変異株	None	Asp83Asn	0.06	2	0.125	2
S. pneumoniae SF9863	*gyrA* 変異株	Ser81Phe	None	0.06	2	0.25	2
S. pneumoniae GF9821	*gyrA* 変異株	Ser81Tyr	None	0.125	2	0.25	2
S. pneumoniae ST9941	*gyrA*, *parC* 二重変異株	Ser81Phe	Ser79Phe	0.5	16	2	64
S. pneumoniae SN9981	*gyrA*, *parC* 二重変異株	Ser81Phe	Asp83Tyr	0.25	16	1	32

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-15　*S. aureus* のキノロン耐性株及び親株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌株	キノロン耐性の変異レベル	変異		MIC (μg/mL)			
		gyrA	*grlA*	AM-1977	LVFX	GRNX	CPFX
S. aureus MS5935	親株	None	None	0.015	0.125	0.015	0.25
S. aureus MS5935 *gyrA* mutant	*gyrA* 変異株	Ser84Leu	None	0.03	0.25	0.06	0.25
S. aureus MS5935 1st	*grlA* 変異株	None	Ser80Phe	0.03	0.5	0.03	2
S. aureus MS5935 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Ser84Leu	Ser80Phe	0.125	8	2	16
S. aureus MS5935 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Ser84Leu	Ser80Phe, Glu84Lys	0.5	32	8	32
S. aureus MS5935 4th	*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株	Ser84Leu, Glu88Val	Ser80Phe, Glu84Lys	2	128	32	32
S. aureus MS5952	親株	None	None	0.015	0.125	0.03	0.25
S. aureus MS5952 1st	*grlA* 変異株	None	Ser80Tyr	0.03	0.5	0.06	2
S. aureus MS5952 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Ser84Leu	Ser80Tyr	0.06	2	1	8
S. aureus MS5952 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Ser84Leu	Ser80Tyr, Ala116Val	0.25	16	0.5	32
S. aureus MR5867	親株	None	None	0.015	0.125	0.015	0.25
S. aureus MR5867 1st	*grlA* 変異株	None	Glu84Lys	0.03	0.5	0.03	2
S. aureus MR5867 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Ser84Leu	Glu84Lys	0.125	8	0.5	16
S. aureus MR5867 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Ser84Leu	Glu84Lys, Ser80Phe	0.5	16	4	32
S. aureus MR5867 4th	*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株	Ser84Leu, Glu88Lys	Glu84Lys, Ser80Phe	2	128	32	32
S. aureus MR6009	親株	None	None	0.008	0.125	0.015	0.25
S. aureus MR6009 1st	*grlA* 変異株	None	Ser80Tyr	0.03	0.5	0.03	2
S. aureus MR6009 2nd	*grlA*, *gyrA* 二重変異株	Glu88Lys	Ser80Tyr	0.125	4	0.25	8
S. aureus MR6009 3rd	*grlA*, *gyrA*, *grlA* 三重変異株	Glu88Lys	Ser80Tyr, Glu84Lys	0.25	8	0.25	32
S. aureus MR6009 4th	*grlA*, *gyrA*, *grlA*, *gyrA* 四重変異株	Glu88Lys, Ser84Leu	Ser80Tyr, Glu84Lys	2	128	64	32

寒天平板希釈法で測定

表 2.6.2.2-16　*E. coli* のキノロン耐性株及び親株に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力

菌株	キノロン耐性の変異レベル	変異		MIC (μg/mL)			
		gyrA	*parC*	AM-1977	LVFX	GRNX	CPFX
E. coli KL-16	親株	None	None	0.125	0.03	0.03	0.008
E. coli GF4-3	*gyrA* 変異株	Asp87Tyr	None	0.5	0.125	0.125	0.125
E. coli CP4-1	*gyrA* 変異株	Asp87Asn	None	0.5	0.25	0.125	0.125
E. coli SP4-1	*gyrA* 変異株	Ser83Leu	None	0.5	0.25	0.25	0.125

寒天平板希釈法で測定

2.6.2.2.4　AM-1977 ヒト主要代謝物の *in vitro* 抗菌力

資料番号 4.2.1.1-16

各種細菌株に対する AM-1977 のヒト主要代謝物である AM2012-008 の MIC を CLSI 寒天平板希釈法及び微量液体希釈法に準拠して測定した。

AM2012-008 は AM-1977 と同様に、グラム陽性菌から陰性菌まで広域な抗菌スペクトルを有していたが、その活性は AM-1977 と同程度又は 2～8 倍劣っていた(表 2.6.2.2-17)。特に、キノロン耐性化の進んだ *S. aureus* に対する活性は低く、標的酵素(DNA gyrase 及び Topoisomerase IV)に複数の変異を有するキノロン耐性株に対する MIC は AM-1977 と比較して 8 倍劣っていた(表 2.6.2.2-18)。

表 2.6.2.2-17　好気性標準細菌株に対する AM2012-008 の *in vitro* 抗菌力

菌株		MIC (μg/mL)		
		AM2012-008	AM-1977	LVFX
グラム陽性菌	*B. subtilis* ATCC6633	0.06	0.015	0.06
	S. aureus IID671	0.06	0.008	0.125
	S. aureus IID1677	0.03	0.008	0.125
	S. aureus ATCC29213	0.06	0.015	0.125
	S. epidermidis IID866	0.015	0.015	0.125
	M. luteus ATCC9341	0.25	0.125	1
	S. pneumoniae IID553 [a]	0.125	0.125	1
	S. pneumoniae IID554 [a]	0.25	0.125	1
	S. pneumoniae ATCC49619 [a]	0.125	0.03	0.5
グラム陰性菌	*E. coli* ATCC8739	0.25	0.125	0.03
	E. coli ATCC25922	0.5	0.06	0.015
	C. freundii IID976	0.5	0.125	0.03
	S. enteritidis IID604	0.5	0.25	0.03
	S. sonnei IID969	0.25	0.06	0.015
	K. pneumoniae IID5209	0.25	0.125	0.015
	E. cloacae IID977	0.5	0.25	0.03
	S. marcescens IID5218	1	0.5	0.06
	P. vulgaris IID874	0.125	0.125	0.015
	M. morganii IID602	0.5	0.25	0.06
	P. aeruginosa PAO1	2	4	0.25
	P. aeruginosa ATCC9027	4	4	0.5
	P. aeruginosa ATCC27853	8	8	1
	S. maltophilia GIFU2491	2	1	0.25
	B. cepacia GIFU518	16	4	1
	M. catarrhalis ATCC25238	0.125	0.06	0.03
	H. influenzae IID983 [a]	0.008	0.008	0.008
	H. influenzae ATCC49247 [a]	0.015	0.015	0.015

a：*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* は微量液体希釈法で測定、それ以外は寒天平板希釈法で測定

表 2.6.2.2-18　*S. aureus* のキノロン耐性株及び親株に対する AM2012-008 の *in vitro* 抗菌力

菌株	変異		MIC (μg/mL)		
	gyrA	*grlA*	AM2012-008	AM-1977	LVFX
S. aureus MS5935	None	None	0.06	0.015	0.125
S. aureus MS5935 1st	None	Ser80Phe	0.125	0.03	0.5
S. aureus MS5935 2nd	Ser84Leu	Ser80Phe	1	0.125	4
S. aureus MS5935 3rd	Ser84Leu	Ser80Phe, Glu84Lys	4	0.5	32
S. aureus MS5935 4th	Ser84Leu, Glu88Val	Ser80Phe, Glu84Lys	16	2	128

寒天平板希釈法で測定

2.6.2.2.5　*In vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

資料番号 4.2.1.1-17

AM-1977 及び LVFX の *in vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子(培地種、pH、ヒト血清、金属イオン及び菌量)の影響を、*S. aureus* 及び *E. coli* を用い、CLSI 微量液体希釈法に準拠して検討した。

S. aureus に対して、基準とした MIC (CAMHB に 7.4×10^6 CFU/mL の菌液を接種)は、AM-1977 で 0.015 μg/mL、LVFX で 0.25 μg/mL であった(表 2.6.2.2-19)。一方、培地(HIB、NB 及び BHIB)、pH (6.0、7.0 及び 8.0)、ヒト血清(10 及び 50%)、金属イオン(0.5 mmol/L Ca 及び Mg)及び菌量(7.4×10^8 及び 7.4×10^4 CFU/mL)が異なる条件下の MIC は、AM-1977 0.008～0.03 μg/mL、LVFX 0.125～0.25 μg/mL であり、基準とした MIC との差は 2 倍以内であった。

E. coli に対して、基準とした MIC (CAMHB に 8.3×10^6 CFU/mL の菌液を接種)は、AM-1977 0.06 μg/mL、LVFX 0.03 μg/mL であった(表 2.6.2.2-20)。一方、培地(HIB、NB 及び BHIB)、pH (6.0、7.0 及び 8.0)、ヒト血清(10 及び 50%)、金属イオン(0.5 mmol/L Ca 及び Mg)及び菌量(8.3×10^8 及び 8.3×10^4 CFU/mL)が異なる条件下の MIC は、AM-1977 0.03～0.125 μg/mL、LVFX 0.015～0.06 μg/mL であり、基準とした MIC との差は 2 倍以内であった。

以上より、AM-1977 及び LVFX の *in vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子(培地種、pH、ヒト血清、金属イオン及び菌量)の影響は小さいことが示された。

表 2.6.2.2-19　*S. aureus* ATCC29213 に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

使用培地	菌量 (CFU/mL)	MIC (μg/mL)	
		AM-1977	LVFX
CAMHB	7.4×10^6	0.015	0.25
HIB	7.4×10^6	0.008	0.125
NB	7.4×10^6	0.008	0.125
BHIB	7.4×10^6	0.015	0.25
CAMHB-pH 6.0	7.4×10^6	0.03	0.25
CAMHB-pH 7.0	7.4×10^6	0.015	0.25
CAMHB-pH 8.0	7.4×10^6	0.03	0.25
10%ヒト血清含 CAMHB	7.4×10^6	0.015	0.25
50%ヒト血清含 CAMHB	7.4×10^6	0.03	0.25
0.5 mmol/L Ca 含 CAMHB	7.4×10^6	0.015	0.25
0.5 mmol/L Mg 含 CAMHB	7.4×10^6	0.015	0.25
CAMHB	7.4×10^8	0.03	0.25
CAMHB	7.4×10^4	0.008	0.125

微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-20　*E. coli* ATCC25922 に対する AM-1977 の *in vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

使用培地	菌量 (CFU/mL)	MIC (μg/mL)	
		AM-1977	LVFX
CAMHB	8.3×10^6	0.06	0.03
HIB	8.3×10^6	0.03	0.015
NB	8.3×10^6	0.06	0.03
BHIB	8.3×10^6	0.06	0.03
CAMHB-pH 6.0	8.3×10^6	0.125	0.06
CAMHB-pH 7.0	8.3×10^6	0.06	0.03
CAMHB-pH 8.0	8.3×10^6	0.06	0.015
10%ヒト血清含 CAMHB	8.3×10^6	0.06	0.015
50%ヒト血清含 CAMHB	8.3×10^6	0.06	0.03
0.5 mmol/L Ca 含 CAMHB	8.3×10^6	0.06	0.015
0.5 mmol/L Mg 含 CAMHB	8.3×10^6	0.06	0.015
CAMHB	8.3×10^8	0.06	0.03
CAMHB	8.3×10^4	0.03	0.015

微量液体希釈法で測定

2.6.2.2.6　殺菌作用

2.6.2.2.6.1　*In vitro* MBC

資料番号 4.2.1.1-18

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する AM-1977 及び LVFX の MIC を CLSI 微量液体希釈法に準拠し測定した後、各濃度の薬物含有培地中の菌数を測定し(n = 1)、MIC 測定時接種菌量の 99.9%以上の殺菌作用を示す最小濃度を *in vitro* MBC とした。

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する AM-1977 の MIC はそれぞれ 0.06、0.015 及び 0.06

μg/mL、MBC はそれぞれ 0.06、0.03 及び 0.06 μg/mL であった(表 2.6.2.2-21)。*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する LVFX の MIC はそれぞれ 1、0.25 及び 0.015 μg/mL、MBC はそれぞれ 1、0.25 及び 0.03 μg/mL であった。いずれの菌種でも、AM-1977 及び LVFX の MBC はそれぞれの MIC の 2 倍以内であった。

表 2.6.2.2-21　*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する AM-1977 の MIC 及び MBC

菌株	AM-1977		LVFX	
	MIC (μg/mL)	MBC (μg/mL)	MIC (μg/mL)	MBC (μg/mL)
S. pneumoniae ATCC49619	0.06	0.06	1	1
S. aureus ATCC29213	0.015	0.03	0.25	0.25
E. coli ATCC25922	0.06	0.06	0.015	0.03

MIC は微量液体希釈法で測定

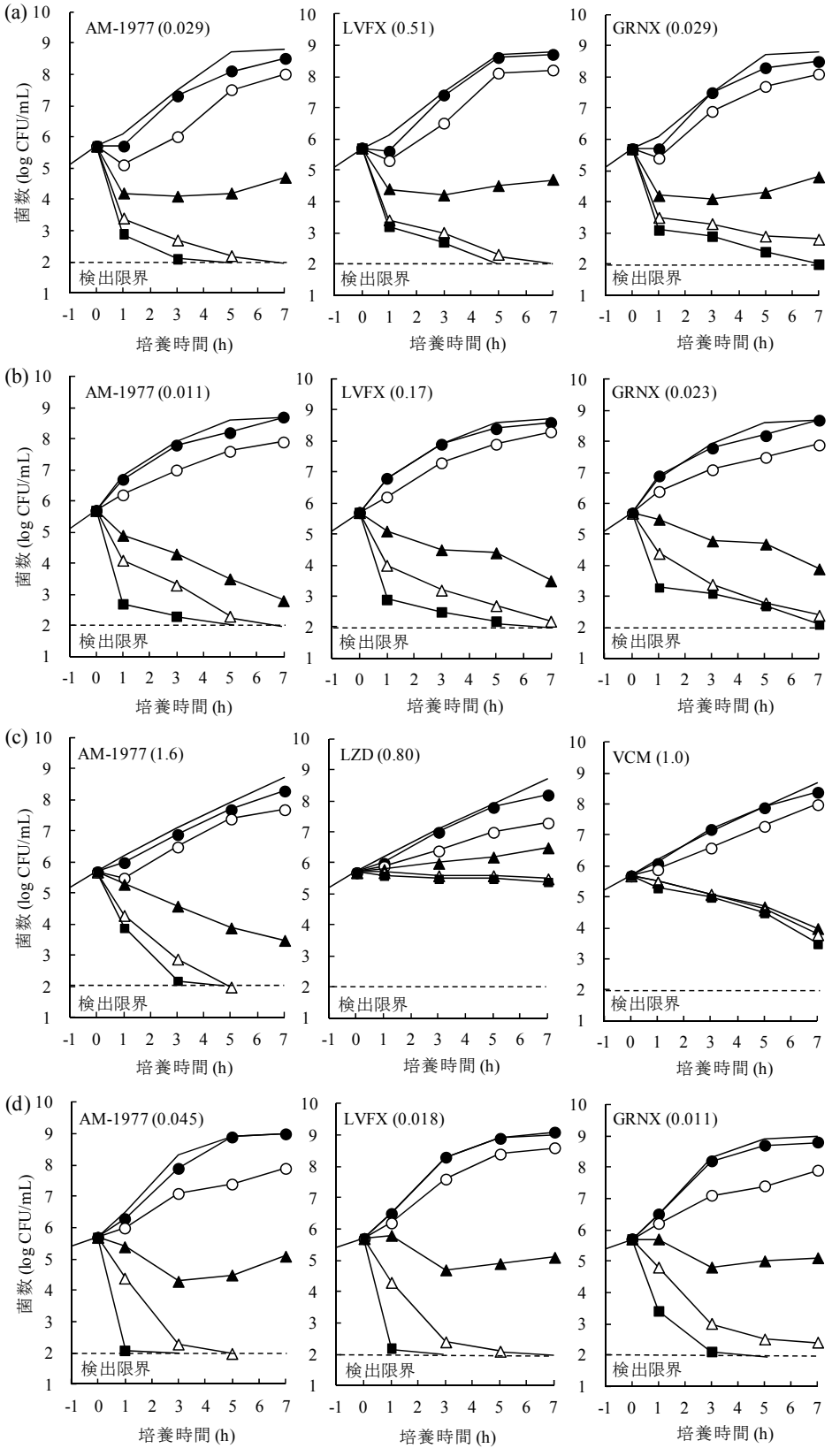
2.6.2.2.6.2　増殖曲線に及ぼす影響

資料番号 4.2.1.1-14、4.2.1.1-19

S. pneumoniae、MSSA、MRSA 及び *E. coli* の増殖曲線に及ぼす AM-1977 の影響を検討した。MIC の 1/4、1/2、1、2 及び 4 倍の濃度になるよう薬物を培地中に添加し、1、3、5 及び 7 時間後の菌数を測定した(n = 1)。

AM-1977 は *S. pneumoniae*、MSSA、MRSA 及び *E. coli* に対して MIC 又は MIC の 2 倍以上の濃度で濃度依存的な殺菌作用を示した(図 2.6.2.2-1)。AM-1977 の殺菌作用は *S. pneumoniae*、MSSA 及び *E. coli* に対して LVFX と同程度で、GRNX より高かった。また、AM-1977 は MRSA に対しても高い殺菌作用を示し、その効果は MIC を基準として MSSA と同程度であった。

図 2.6.2.2-1　AM-1977 の各菌株に対する殺菌曲線



(a) *S. pneumoniae* (b) MSSA (c) MRSA (d) *E. coli*　　薬物の後の( )はMIC (μg/mL)を示す

Control, 1/4 × MIC, 1/2 × MIC, 1 × MIC, 2 × MIC, 4 × MIC

2.6.2.2.7　PAE

資料番号 4.2.1.1-19、4.2.1.1-20

S. pneumoniae、*S. aureu* 及び *E. coli* に対する AM-1977 及び LVFX の PAE を測定した。MIC の 4 倍濃度の薬物を各菌株に 0.50 時間作用させた後、新鮮培地にて希釈し培養した(0.0h)。0.0h の生菌数と比較して、薬物を作用させた試験管中の生菌数が 1.0 log CFU/mL 上昇するのに要した時間(T)及び薬物を作用させていない試験管中の生菌数が 1.0 log CFU/mL 上昇するのに要した時間(C)から、PAE を式 PAE (h) = T − C より算出した。それぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を算出した。

AM-1977 の PAE は LVFX と同程度であった(表 2.6.2.2-22)。また、菌種間で PAE に大きな違いは認められず、AM-1977 はグラム陽性菌及び陰性菌の両方に対して 1 h 以上の PAE を有することが示唆された。

表 2.6.2.2-22　*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* に対する AM-1977 の PAE

菌株	PAE (h) [a]	
	AM-1977	LVFX
S. pneumoniae IID553	1.7	1.4
S. aureus IID671	1.2	1.3
E. coli ATCC25922	1.2	1.1

a：平均値(n = 3)

2.6.2.2.8　耐性菌出現に関する検討

2.6.2.2.8.1　MPC

2.6.2.2.8.1.1　MSSA 及び MRSA 臨床分離株

資料番号 4.2.1.1-21

薬物含有寒天培地にて 1×10^{10} CFU 以上の MSSA 及び MRSA の臨床分離株を 68～71 時間培養し、耐性菌が出現しない最小薬物濃度を MPC とした(n = 1)。MSSA 及び MRSA の臨床分離株それぞれ 26 及び 25 株の MPC から MPC_{90} を算出した。

MSSA 及び MRSA に対する AM-1977 の MPC_{90} はそれぞれ 0.06 及び 8 μg/mL であった(表 2.6.2.2-23)。LVFX の MSSA に対する MPC_{90} は 1 μg/mL であった。MSSA に対する AM-1977 の MIC_{90} と MPC_{90} の間の濃度域(MSW)は、AM-1977 で 0.015～0.06 μg/mL、LVFX で 0.25～1 μg/mL であり、両薬物とも MIC_{90} と MPC_{90} の間に 4 倍の濃度差があった。また、AM-1977 の MRSA に対する MSW は 2～8 μg/mL であり、MSSA と同様に MIC_{90} と MPC_{90} の間に 4 倍の濃度差があった。

表 2.6.2.2-23　臨床分離 MSSA 及び MRSA に対する AM-1977 の MIC_{90} 及び MPC_{90}

薬物	MSSA (26 菌株)		MRSA (25 菌株)	
	MIC_{90} (μg/mL)	MPC_{90} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	MPC_{90} (μg/mL)
AM-1977	0.015	0.06	2	8
LVFX	0.25	1	>128	- [a]

a：未測定

2.6.2.2.8.1.2　*S. pneumoniae*

資料番号 4.2.1.1-15、4.2.1.1-22 及び 4.2.1.1-23

薬物含有寒天培地にて 1×10^{10} CFU 以上の *S. pneumoniae* (標準細菌株及び臨床分離株、計 3 株)を 68.0～68.5 時間培養し、耐性菌が出現しない最小薬物濃度を MPC とした(それぞれ 1 回ずつ測

定)。

AM-1977 及び LVFX の MPC はいずれの菌株に対してもそれぞれ 0.125 及び 2 μg/mL であった(表 2.6.2.2-24)。MIC と MPC の間の濃度域(MSW)は、AM-1977 で 0.06～0.125 μg/mL、LVFX で 1～2 μg/mL であり、両薬物とも MIC と MPC の間に 2 倍の濃度差があった。

表 2.6.2.2-24　*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC 及び MPC

薬物	ATCC49619		DPSSP29		DPSSP32	
	MIC[a] (μg/mL)	MPC (μg/mL)	MIC (μg/mL)	MPC (μg/mL)	MIC (μg/mL)	MPC (μg/mL)
AM-1977	0.06	0.125	0.06	0.125	0.06	0.125
LVFX	1	2	1	2	1	2

a：2.6.2.2.8.2 (参照)

2.6.2.2.8.2　耐性菌出現頻度

資料番号 4.2.1.1-24

S. pneumoniae、*S. aureus* 及び *E. coli* の AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)に対する耐性菌の出現頻度を測定した。各菌株に対する MIC の 4、8 及び 16 倍濃度(4 × MIC、8 × MIC 及び 16 × MIC)の薬物存在下で約 70 時間培養した際の耐性菌出現頻度を測定した。それぞれ 2 回ずつ測定し、平均値を算出した。

S. pneumoniae に関しては、AM-1977 の全ての濃度で耐性菌の出現が認められず、耐性菌出現頻度は 1.1×10^{-8} 未満であった(表 2.6.2.2-25)。LVFX 及び GRNX でも同様に耐性菌の出現が認められず、耐性菌出現頻度は 1.1×10^{-8} 未満であった。一方、CPFX では 4 × MIC で耐性菌が出現し、その濃度での耐性菌出現頻度は 1.1×10^{-8} であった。

S. aureus に関しては、AM-1977 の全ての濃度で耐性菌の出現が認められず、耐性菌出現頻度は 2.1×10^{-9} 未満であった(表 2.6.2.2-25)。LVFX でも同様に耐性菌の出現が認められず、耐性菌出現頻度は 2.1×10^{-9} 未満であった。一方、GRNX では 4 × MIC で耐性菌が出現し、その濃度での耐性菌出現頻度は 8.2×10^{-9} であった。また、CPFX では 4 × MIC 及び 8 × MIC で耐性菌が出現し、それぞれの濃度での耐性菌出現頻度は 6.2×10^{-9} 及び 3.1×10^{-9} であった。

E. coli に関しては、AM-1977 の全ての濃度で耐性菌の出現が認められず、耐性菌出現頻度は 1.9×10^{-9} 未満であった(表 2.6.2.2-25)。GRNX でも同様に耐性菌の出現が認められず、耐性菌出現頻度は 1.9×10^{-9} 未満であった。一方、LVFX 及び CPFX では 4 × MIC で耐性菌が出現し、その濃度での耐性菌出現頻度はそれぞれ 3.9×10^{-9} 及び 1.2×10^{-8} であった。

本試験において、AM-1977 の耐性菌は 3 菌株(*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*)全てで認められなかった(耐性菌出現頻度：1.9×10^{-9} 未満～1.1×10^{-8} 未満)。一方、LVFX は *E. coli* で、GRNX は *S. aureus* で、CPFX は 3 菌株全てで耐性菌が認められた。

表 2.6.2.2-25　AM-1977 に対する *S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli* の耐性菌出現頻度

菌株	薬物	MIC (μg/mL)	耐性菌出現頻度 [a]		
			4 × MIC	8 × MIC	16 × MIC
S. pneumoniae ATCC49619	AM-1977	0.06	$<1.1 \times 10^{-8}$	$<1.1 \times 10^{-8}$	$<1.1 \times 10^{-8}$
	LVFX	1	$<1.1 \times 10^{-8}$	$<1.1 \times 10^{-8}$	$<1.1 \times 10^{-8}$
	GRNX	0.06	$<1.1 \times 10^{-8}$	$<1.1 \times 10^{-8}$	$<1.1 \times 10^{-8}$
	CPFX	1	1.1×10^{-8}	$<1.1 \times 10^{-8}$	$<1.1 \times 10^{-8}$
S. aureus ATCC29213	AM-1977	0.008	$<2.1 \times 10^{-9}$	$<2.1 \times 10^{-9}$	$<2.1 \times 10^{-9}$
	LVFX	0.125	$<2.1 \times 10^{-9}$	$<2.1 \times 10^{-9}$	$<2.1 \times 10^{-9}$
	GRNX	0.015	8.2×10^{-9}	$<2.1 \times 10^{-9}$	$<2.1 \times 10^{-9}$
	CPFX	0.25	6.2×10^{-9}	3.1×10^{-9}	$<2.1 \times 10^{-9}$
E. coli ATCC25922	AM-1977	0.06	$<1.9 \times 10^{-9}$	$<1.9 \times 10^{-9}$	$<1.9 \times 10^{-9}$
	LVFX	0.015	3.9×10^{-9}	$<1.9 \times 10^{-9}$	$<1.9 \times 10^{-9}$
	GRNX	0.03	$<1.9 \times 10^{-9}$	$<1.9 \times 10^{-9}$	$<1.9 \times 10^{-9}$
	CPFX	0.008	1.2×10^{-8}	$<1.9 \times 10^{-9}$	$<1.9 \times 10^{-9}$

a：平均値(n = 2)

2.6.2.2.8.3　耐性獲得試験

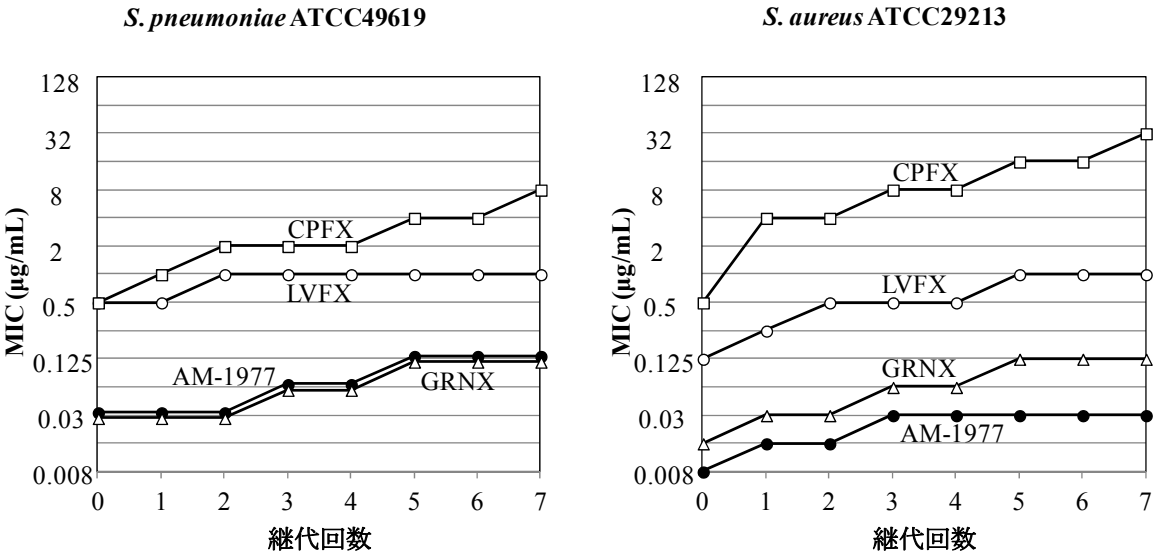
資料番号 4.2.1.1-25

S. pneumoniae 及び *S. aureus* の AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)に対する耐性獲得能を検討した。それぞれの薬物含有液体培地中で培養して MIC を測定した後、目視にて菌株の発育が認められた濃度範囲における最高薬物濃度の培養液から菌株を継代培養し、再び薬物含有培地中で培養する、という操作を 7 回繰返し、この間の MIC を測定した(n = 1)。

S. pneumoniae では、AM-1977 の MIC が 0.03 μg/mL から 0.125 μg/mL に 4 倍上昇した(図 2.6.2.2-2)。LVFX の MIC は 2 倍、GRNX の MIC は 4 倍、CPFX の MIC は 16 倍上昇した。継代培養終了時の MIC は、LVFX、GRNX 及び CPFX がそれぞれ 1、0.125 及び 8 μg/mL で、AM-1977 及び GRNX が最も低い MIC に留まった。

S. aureus では、AM-1977 の MIC が 0.008 μg/mL から 0.03 μg/mL に 4 倍上昇した(図 2.6.2.2-2)。LVFX 及び GRNX の MIC は 8 倍上昇し、CPFX の MIC は 64 倍上昇した。継代培養終了時の MIC は、LVFX、GRNX 及び CPFX がそれぞれ 1、0.125 及び 32 μg/mL で、AM-1977 が最も低い MIC に留まった。

図 2.6.2.2-2　*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* の AM-1977 に対する耐性獲得



2.6.2.2.9　細胞内移行性

資料番号 4.2.1.1-26

AM-1977 及び類薬(LVFX 及び GRNX)のヒト PMN に対する移行性を測定した。5.0×10^5 cells/mL のヒト PMN に 25 μg/mL の薬物を加え、37°C にて 30 分間作用させた。HPLC を用いて細胞外薬物濃度(E)及び細胞内薬物濃度(I)を測定し、細胞内移行率(I/E ratio)を算出した。それぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を算出した。

AM-1977 の I/E ratio は 15.9 であり、GRNX と同程度で、LVFX よりも 3.8 倍高かった(表 2.6.2.2-26)。

表 2.6.2.2-26　AM-1977 のヒト PMN に対する細胞内移行性

薬物	I/E ratio [a]
AM-1977	15.9 ± 1.00
LVFX	4.20 ± 1.11
GRNX	11.0 ± 3.52

a：細胞内薬物濃度(I) / 細胞外薬物濃度(E)により比を算出(平均値± S.D.、n = 3)

2.6.2.2.10　作用機序に関する検討

S. aureus、*S. pneumoniae* 及び *E. coli* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV、並びにヒト由来の Topoisomerase II に対する AM-1977 の阻害活性を測定した。

2.6.2.2.10.1　*S. aureus* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害活性

資料番号 4.2.1.1-27

S. aureus 及びキノロン耐性 *S. aureus* 由来の DNA gyrase に対する AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)の阻害活性を、Relaxed pBR322 を基質とした Supercoiled form DNA の産生量に基づき測定した。また、*S. aureus* 及びキノロン耐性 *S. aureus* 由来の Topoisomerase IV に対する AM-1977 及び類薬の阻害活性を、Kinetoplast DNA を基質とした Decatenated form DNA の産生量

に基づき測定した。それぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を算出した。

S. aureus (親株)由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害活性(IC_{50})は、それぞれ 1.7 及び 0.73 μg/mL であった(表 2.6.2.2-27 及び表 2.6.2.2-28)。キノロン耐性 *S. aureus* 由来の DNA gyrase (GyrA Ser84Leu)及び Topoisomerase IV (GrlA Ser80Phe)に対する AM-1977 の阻害活性(IC_{50})は、それぞれ 17 及び 2.8 μg/mL であった。一方、類薬の阻害活性は、*S. aureus* (親株)由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対し、AM-1977 よりそれぞれ 6～15 倍及び 2～4 倍低く、キノロン耐性 *S. aureus* 由来のそれぞれの酵素に対し、25～76 倍及び 10～31 倍低かった。また、*S. aureus* (親株)由来の DNA gyrase に対する IC_{50} と比較してキノロン耐性 *S. aureus* 由来の DNA gyrase に対する IC_{50} は、AM-1977 で 10 倍であり、LVFX、GRNX 及び CPFX でそれぞれ 81 倍、38 倍及び>48 倍であった。*S. aureus* (親株)由来の Topoisomerase IV に対する IC_{50} と比較してキノロン耐性 *S. aureus* 由来の Topoisomerase IV に対する IC_{50} は、AM-1977 で 4 倍であり、LVFX、GRNX 及び CPFX でそれぞれ 31 倍、14 倍及び 38 倍であった。AM-1977 の親株由来の酵素とキノロン耐性株由来の酵素に対する活性の比は、DNA gyrase 及び Topoisomerase IV いずれにおいても類薬と比べて小さかった。

S. aureus (親株)及びキノロン耐性 *S. aureus* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用は、LVFX、GRNX 及び CPFX より高く、また、これらの酵素に対する AM-1977 の阻害活性は類薬よりキノロン耐性変異の影響を受けにくかった。

表 2.6.2.2-27　*S. aureus* 由来の DNA gyrase 及びキノロン耐性 DNA gyrase に対する AM-1977 の阻害作用

薬物	IC_{50} (μg/mL) [a]	
	DNA gyrase	キノロン耐性 DNA gyrase
AM-1977	1.7 ± 0.4	17 ± 3
LVFX	16 ± 6	1300 ± 100
GRNX	11 ± 1	420 ± 80
CPFX	25 ± 5	>1200

a：平均値± S.D.、n = 3

表 2.6.2.2-28　*S. aureus* 由来の Topoisomerase IV 及びキノロン耐性 Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用

薬物	IC_{50} (μg/mL) [a]	
	Topoisomerase IV	キノロン耐性 Topoisomerase IV
AM-1977	0.73 ± 0.06	2.8 ± 0.3
LVFX	2.8 ± 0.9	86 ± 19
GRNX	1.9 ± 0.6	27 ± 1
CPFX	1.8 ± 0.7	69 ± 7

a：平均値± S.D.、n = 3

2.6.2.2.10.2　*S. pneumoniae* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害活性

資料番号 4.2.1.1-28

S. pneumoniae 由来の DNA gyrase に対する AM-1977 及び類薬(LVFX 及び GRNX)の阻害活性を、Relaxed pBR322 を基質とした Supercoiled form DNA の産生量に基づき測定した。また、*S. pneumoniae* 由来の Topoisomerase IV に対する AM-1977 及び類薬の阻害活性を、Kinetoplast DNA

を基質とした Decatenated form DNA の産生量に基づき測定した。それぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を算出した。

S. pneumoniae 由来の DNA gyrase に対する AM-1977 の阻害活性(IC_{50})は 6.0 μg/mL であった。LVFX 及び GRNX では、それぞれ 160 及び 36 μg/mL であった(表 2.6.2.2-29)。*S. pneumoniae* 由来の Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害活性(IC_{50})は 1.3 μg/mL であった。LVFX 及び GRNX では、それぞれ 11 及び 2.2 μg/mL であった。

S. pneumoniae 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用は、類薬よりそれぞれ 6~27 倍及び 2～8 倍高かった。

表 2.6.2.2-29　*S. pneumoniae* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用

薬物	IC_{50} (μg/mL) [a]	
	DNA gyrase	Topoisomerase IV
AM-1977	6.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3
LVFX	160 ± 40	11 ± 5
GRNX	36 ± 2	2.2 ± 0.5

a：平均値± S.D.、n = 3

2.6.2.2.10.3　*E. coli* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害活性

資料番号 4.2.1.1-29

E. coli 由来の DNA gyrase に対する AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)の阻害活性を、Relaxed pBR322 を基質とした Supercoiled form DNA の産生量に基づき測定した。また、AM-1977 及び類薬の Topoisomerase IV に対する阻害活性を、Kinetoplast DNA を基質とした Decatenated form DNA の産生量に基づき測定した。それぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を算出した。

E. coli 由来の DNA gyrase に対する AM-1977 の阻害活性(IC_{50})は 0.70 μg/mL であり、LVFX、GRNX 及び CPFX ではそれぞれ 0.43、0.23 及び 0.22 μg/mL であった(表 2.6.2.2-30)。*E. coli* 由来の Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害活性(IC_{50})は 3.2 μg/mL であり、LVFX、GRNX 及び CPFX ではそれぞれ 4.5、1.5 及び 2.9 μg/mL であった。

E. coli 由来の DNA gyrase に対する AM-1977 の阻害作用は、LVFX、GRNX 及び CPFX より 2～3 倍低かった。また、*E. coli* 由来の Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用は、GRNX より 2 倍低く、LVFX 及び CPFX と同程度であった。

表 2.6.2.2-30　*E. coli* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用

薬物	IC_{50} (μg/mL) [a]	
	DNA gyrase	Topoisomerase IV
AM-1977	0.70 ± 0.25	3.2 ± 0.9
LVFX	0.43 ± 0.18	4.5 ± 1.7
GRNX	0.23 ± 0.15	1.5 ± 0.5
CPFX	0.22 ± 0.09	2.9 ± 0.4

a：平均値± S.D.、n = 3

2.6.2.2.10.4　ヒト由来の Topoisomerase II に対する阻害活性

資料番号 4.2.1.1-30

哺乳動物にも細菌の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV と同じ Type II Topoisomerase である Topoisomerase II が存在する。そこで、選択性の観点からヒト由来の Topoisomerase II に対する AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX 及び CPFX)の阻害活性を、Kinetoplast DNA を基質とした Decatenated form DNA の産生量に基づき測定した。それぞれ 3 回ずつ測定し、平均値を算出した。

ヒト由来の Topoisomerase II に対する AM-1977 の阻害活性(IC_{50})は>2400 µg/mL であり、LVFX、GRNX 及び CPFX では、それぞれ 1400、750 及び>1100 µg/mL であった(表 2.6.2.2-31)。

ヒト由来の Topoisomerase II に対する AM-1977 の阻害活性は、LVFX 及び GRNX より低く、CPFX と同程度かそれ以下であり、その阻害活性は、*S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *E. coli* 由来の酵素に対する阻害活性(表 2.6.2.2-27、表 2.6.2.2-28、表 2.6.2.2-29 及び表 2.6.2.2-30)よりも 140 倍以上低かった。

表 2.6.2.2-31　ヒト由来の Topoisomerase II に対する AM-1977 の阻害作用

薬物	IC_{50} (µg/mL) [a]
AM-1977	>2400
LVFX	1400 ± 100
GRNX	750 ± 280
CPFX	>1100

a：平均値± S.D.、n = 3

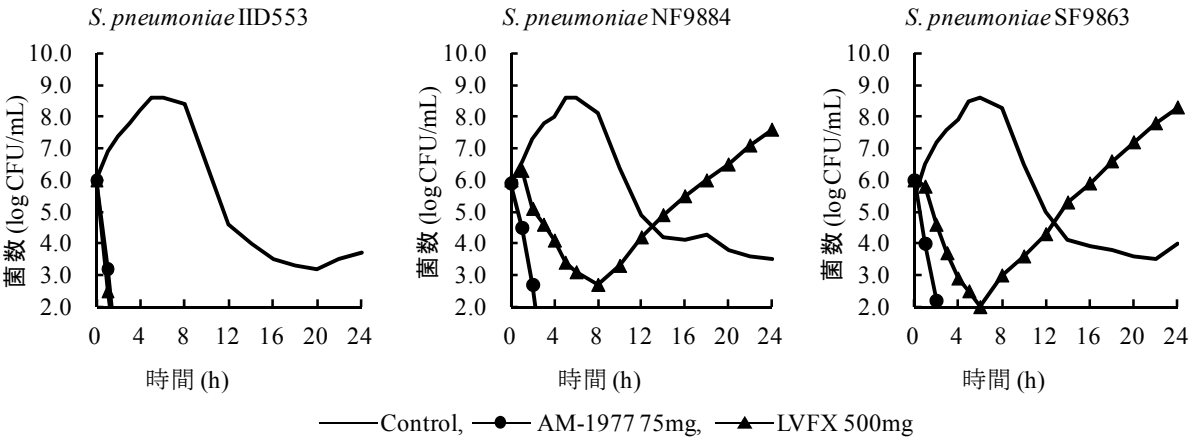
2.6.2.2.11　*In vitro* シミュレーションモデルによる殺菌作用

資料番号 4.2.1.1-31

ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルを用いて、*S. pneumoniae* に対する AM-1977 75 mg 単回経口投与時の殺菌効果を LVFX 500 mg 単回経口投与時の殺菌効果と比較した。シミュレーション開始 24 時間後に菌の増殖が認められた場合、得られた菌株の MIC を CLSI 微量液体希釈法に準拠して測定した。それぞれ 1 回ずつ測定した。

AM-1977 は 75 mg 単回経口投与時の血漿中濃度を再現したモデルの中で、野生株(IID553)及びキノロン耐性変異株(NF9884 (*parC* 変異株)及び SF9863 (*gyrA* 変異株))に対して高い殺菌効果を示した(図 2.6.2.2-3)。菌はシミュレーション開始 3 時間後までに検出限界以下に殺菌され、24 時間後まで殺菌効果は持続した。LVFX も 500 mg 単回経口投与時の血漿中濃度を再現したモデルにおいて、野生株に対して AM-1977 同様の高い殺菌効果を示した。一方、キノロン耐性変異株では LVFX 投与モデルにおいてシミュレーション開始 8 時間後までに 3 Log CFU/mL 以上の菌数減少が認められたが、24 時間後には約 8 Log CFU/mL まで再増殖した。無作為に選択した再増殖株 6 株の LVFX に対する感受性は、シミュレーションに使用した菌株と比較していずれも 8 倍低下していた。LVFX に対する MIC から、*parC* 及び *gyrA* の両方に変異を有する二重変異株がシミュレーションモデルの過程で選択されたと考えられた。

図 2.6.2.2-3　ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する AM-1977 の殺菌力



MIC((2.6.2.2.3 参照)

AM-1977	0.06 μg/mL	0.125 μg/mL	0.06 μg/mL
LVFX	1 μg/mL	2 μg/mL	2 μg/mL

2.6.2.2.12　実験的感染モデルに対する *in vivo* 効果

2.6.2.2.12.1　マウス全身感染モデル

2.6.2.2.12.1.1　*S. aureus* Smith によるマウス全身感染モデルに対する感染防御効果

資料番号 4.2.1.1-32

S. aureus Smith によるマウス全身感染モデルに対する AM-1977 及び類薬(LVFX 及び GRNX)の感染防御効果を検討した。*S. aureus* Smith を 10% Mucin 溶液に懸濁し、0.50 mL ずつマウス(ICR 系雄性、4 週齢、各群 10 匹)の腹腔内に接種した(接種菌量；2.7×10^7 又は 2.6×10^7 CFU/mouse)。菌液接種の 1 時間後に薬物を皮下投与又は経口投与し、菌液接種 7 日後の生存率から ED_{50} を算出した。

AM-1977 は本モデルに対して用量依存的な感染防御効果を示し、皮下投与及び経口投与での ED_{50} はそれぞれ 0.094 及び 0.77 mg/kg であった(表 2.6.2.2-32)。この効果は LVFX より高く、GRNX と同程度であった。

表 2.6.2.2-32　*S. aureus* Smith によるマウス全身感染モデルにおける AM-1977 の ED_{50}

薬物	MIC[a] (μg/mL)	ED_{50} [95%信頼区間] (mg/kg)	
		皮下投与	経口投与
AM-1977	0.008	0.094 [0.035–0.26]	0.77 [0.48–1.2]
LVFX	0.125	1.0 [0.65–1.8]	3.4 [1.8–6.4]
GRNX	0.015	0.17 [0.12–0.26]	0.76 [0.46–1.3]

a：2.6.2.2.1 参照

2.6.2.2.12.1.2　*E. coli* ML4707 によるマウス全身感染モデルに対する感染防御効果

資料番号 4.2.1.1-33

E. coli ML4707 によるマウス全身感染モデルに対する AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX)の感染防御効果を検討した。*E. coli* ML4707 を生理食塩液に懸濁し、0.50 mL ずつマウス(ICR 系雄性、4 週齢、各群 10 匹)の腹腔内に接種した(接種菌量；3.5×10^6 又は 5.0×10^6 CFU/mouse)。菌液接種の 1 時間後に薬物を皮下投与又は経口投与し、菌液接種 7 日後の生存率から ED_{50} を算出した。

AM-1977 は本モデルに対して用量依存的な感染防御効果を示し、皮下投与及び経口投与での ED_{50} はそれぞれ 0.77 及び 2.7 mg/kg であった(表 2.6.2.2-33)。この効果は LVFX 及び GRNX に比べ低かった。

表 2.6.2.2-33　*E. coli* ML4707 によるマウス全身感染モデルにおける AM-1977 の ED_{50}

薬物	MIC[a] (μg/mL)	ED_{50} [95%信頼区間] (mg/kg)	
		皮下投与	経口投与
AM-1977	0.06	0.77 [0.48–1.2]	2.7 [1.7–4.5]
LVFX	0.015	0.22 [0.14–0.35]	0.36 [0.23–0.65]
GRNX	0.015	0.12 [0.063–0.24]	0.47 [0.28–0.82]

a：2.6.2.2.1 参照

2.6.2.2.12.1.3　MRSA THKI KO5 によるマウス全身感染モデルに対する感染防御効果

資料番号 4.2.1.1-34

MRSA THKI KO5 によるマウス全身感染モデルに対する AM-1977 及び対照薬(LVFX、LZD 及び VCM)の感染防御効果を検討した。感染 4 日前に Cyclophosphamide 125 mg/kg を腹腔内投与した免疫抑制マウス(ICR 系雄性、感染時 5 週齢、各群 10 匹)に、MRSA THKI KO5 を 10% Mucin 溶液に懸濁し、0.50 mL ずつ腹腔内に接種した(接種菌量；1.1×10^7 CFU/mouse)。菌液接種の 1 時間後に薬物を皮下投与し、菌液接種 7 日後の生存率から ED_{50} を算出した。

AM-1977 は本モデルに対して用量依存的な感染防御効果を示し、ED_{50} は 3.0 mg/kg であった(表 2.6.2.2-34)。この効果は LZD 及び VCM と同程度であった。LVFX は本モデルに対して 200 mg/kg でも効果を示さなかった。

表 2.6.2.2-34　MRSA THKI KO5 によるマウス全身感染モデルにおける AM-1977 の ED_{50}

薬物	MIC[a] (μg/mL)	ED_{50} [95%信頼区間] (mg/kg、皮下投与)
AM-1977	0.5	3.0 [1.4-6.7]
LVFX	32	>200
LZD	1	3.7 [1.8-8.7]
VCM	0.5	3.0 [1.7-5.6]

a：2.6.2.2.1 参照

2.6.2.2.12.2　マウス肺感染モデル

2.6.2.2.12.2.1　*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルに対する治療効果

資料番号 4.2.1.1-35

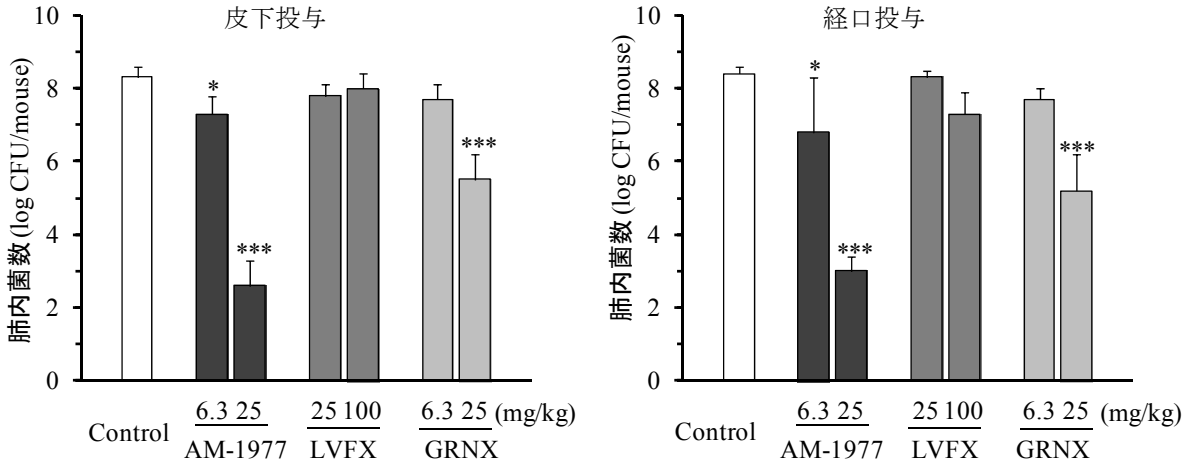
S. pneumoniae KY-9 によるマウス肺感染モデルに対する AM-1977 及び類薬(LVFX、GRNX)の治療効果を検討した。感染 4 日前に Cyclophosphamide 125 mg/kg を腹腔内投与したマウス(ICR 系雌性、感染時 6 週齢、各群 5 匹)に、経気道的に *S. pneumoniae* KY-9 を感染させ(接種菌量；7.4×10^5 CFU/mouse)、薬物を菌感染 3 時間後とその翌日に 2 回、計 3 回皮下投与又は経口投与した。最終投与の翌日の肺内菌数を測定した。

AM-1977 (6.3 及び 25 mg/kg)は皮下投与により用量依存的で有意な肺内菌数の減少を示した(図 2.6.2.2-4)。このとき、GRNX は 25 mg/kg 投与でのみ有意な菌数減少を示したが、LVFX (25 及び 100 mg/kg)投与による有意な菌数減少は認められなかった。

同様に、AM-1977 (6.3 及び 25 mg/kg)は経口投与でも用量依存的で有意な肺内菌数の減少を示したが、GRNX は 25 mg/kg 投与でのみ有意な菌数減少を示し、LVFX (25 及び 100 mg/kg)投与による有意な菌数減少は認められなかった。

以上より、*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルで、AM-1977 は皮下投与及び経口投与で顕著に肺内菌数を減少させ、LVFX 及び GRNX より高い治療効果を有することが示唆された。

図 2.6.2.2-4　*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルに対する AM-1977 の治療効果



動物：ICR 系マウス、雌性、感染時 6 週齢、各群 5 匹。
菌株：*S.pneumoniae* KY-9 を 7.4×10^5 CFU/mouse 肺内に接種。
MIC：AM-1977 0.06 μg/mL、LVFX 1 μg/mL、GRNX 0.03 μg/mL　((2.6.2.2.1 参照)
治療：菌液接種の 2.9～3.1 時間後、17.3～19.1 時間後及び 24.4～26.1 時間後に計 3 回、皮下投与又は経口投与した。
評価：最終投与の 16.5～17.0 時間後の肺内菌数を測定し、平均値± S.D.を算出。*及び***は、溶媒投与群に対してそれぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.001$ で有意差が認められた群を示す(Dunnett 型の多重比較検定、パラメトリック)。

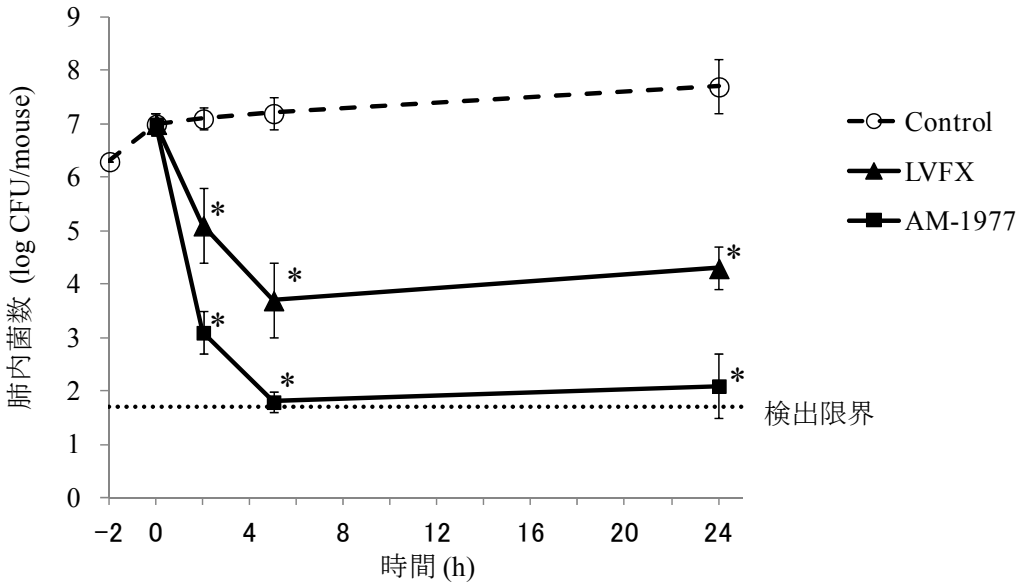
2.6.2.2.12.2.2　*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルにおける肺内菌数の経時変化

資料番号 4.2.1.1-36

S. pneumoniae KY-9 によるマウス肺感染モデルを用いて、臨床推奨用量を経口投与したときのヒト AUC と同程度になるように AM-1977 又は LVFX を投与した際の肺内菌数に対する薬物の効果を経時的に検討した。臨床推奨用量を AM-1977 1 日 1 回 75 mg、LVFX 1 日 1 回 500 mg とし、ヒト AUC とマウス AUC が同程度となる投与量として AM-1977 43 mg/kg、LVFX 260 mg/kg を設定した。感染 4 日前に Cyclophosphamide 200 mg/kg を腹腔内投与したマウス(ICR 系雌性、感染時 5 週齢、各群 6 匹)に、経気道的に *S. pneumoniae* KY-9 を感染させ(接種菌量；1.8×10^6 CFU/mouse)、感染 2 時間後に薬物を単回皮下投与した。投与から 0、2、5 及び 24 時間後の肺内菌数を測定した。

溶媒投与群の肺内菌数は、投与後 0、2、5 及び 24 時間でそれぞれ 7.0、7.1、7.2 及び 7.7 log CFU/mouse と経時的に増加し、投与後 24 時間で最大となった(図 2.6.2.2-5)。AM-1977 投与群の肺内菌数は、投与後 2、5 及び 24 時間でそれぞれ 3.1、1.8 及び 2.1 log CFU/mouse と溶媒投与群に比べて有意に減少した。投与後 5 時間にはほぼ検出限界に達し、その効果は投与後 24 時間まで持続した。LVFX 投与群の肺内菌数は、投与後 2、5 及び 24 時間でそれぞれ 5.1、3.7 及び 4.3 log CFU/mouse と溶媒投与群に比べていずれも有意に減少したが、投与後 5 時間までは経時的に減少したものの、投与後 24 時間においても 4.3 log CFU/mouse が観察された。AM-1977 は LVFX と比較して測定した全ての時間で高い肺内殺菌効果を示した。

図 2.6.2.2-5　*S. pneumoniae* KY-9 によるマウス肺感染モデルを用いた AM-1977 の肺内菌数に対する経時的効果



動物：ICR 系マウス、雌性、感染時 5 週齢、各群 6 匹。
菌株：*S.pneumoniae* KY-9 を 1.8×10^6 CFU/mouse 肺内に接種。
MIC：AM-1977 0.06 μg/mL、LVFX 1 μg/mL、GRNX 0.03 μg/mL　((2.6.2.2.1 参照)
治療：菌液接種の 2 時間後に薬物(AM-1977 43 mg/kg 又は LVFX 260 mg/kg)又は溶媒を皮下投与した。
評価：投与から経時的に肺内菌数を測定し、平均値± S.D.を算出した。*は、各時間にて溶媒投与群に対して $p < 0.001$ で有意差が認められた群を示す(Dunnett 型の多重比較検定、パラメトリック)。

2.6.2.2.12.3　免疫抑制マウス大腿筋感染モデルにおける PK-PD 解析

資料番号 4.2.1.1-37、4.2.1.1-38、4.2.1.1-39、4.2.1.1-40、4.2.1.1-41、4.2.1.1-42、4.2.1.1-43、4.2.1.1-44、4.2.1.1-45、4.2.1.1-46

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て、AM-1977 の PK-PD 解析を行った。

PD 試験は、Cyclophosphamide を感染 4 日前に 150 mg/kg、感染前日に 100 mg/kg 腹腔内投与したマウス(ICR 系雄性、感染時 8 週齢、各群 4 匹)の大腿筋に約 10^6 CFU/thigh の *S. pneumoniae* IID553 又は *S. aureus* ATCC29213 を接種した。AM-1977 及び LVFX の 1 回あたりの投与量はそれぞれ 0.30、1.0、3.0、10 mg/kg 及び 3.0、10、30、100 mg/kg とした。薬物投与は感染 2 時間後から開始し、単回投与、12 時間間隔 2 回投与及び 6 時間間隔 4 回投与の 3 用法で、皮下投与した。初回投与から 24 時間後の大腿筋内菌数を測定した。PK 試験は、PD 試験と同様にマウス(各群 3 匹)の大腿筋に *S. pneumoniae* IID553 又は *S. aureus* ATCC29213 を接種した。感染 2.0 時間後に AM-1977 及び LVFX をそれぞれ 0.30、1.0、3.0、10 mg/kg 及び 3.0、10、30、100 mg/kg 皮下投与した。投与から一定時間後に採血し、血漿を分離した。血漿中の薬物濃度は HPLC を用いて測定した。PD 試験は 3 回、PK 試験は 1 回実施した。

感染動物血漿中の薬物濃度(血漿中タンパク非結合体濃度)から算出した $AUC_{0\text{-}24h}$/MIC (*f*AUC/MIC)に関して、大腿筋内菌数との相関性を PD 試験毎に 4 パラメータシグモイド用量-反応モデルにて解析した。*f*AUC/MIC について、24 時間後の大腿筋内菌数を、大腿筋内接種菌数に抑制(static effect)、接種菌数から 1/10 まで減少(1 log kill)又は 1/100 まで減少(2 log kill)するのに必要なターゲット値を、独立して実施した 3 回の試験毎に算出した。

AM-1977 の有効性は *f*AUC/MIC と高い相関性を示し、各々の R^2 は *S. pneumoniae* 感染モデルで

0.8617～0.9567、*S. aureus* 感染モデルで 0.8812～0.9584 であった。また、投与開始 24 時間後に大腿筋内菌数を接種菌数から最も減少(2 log kill)させるのに必要な AM-1977 のターゲット値は、*S. pneumoniae* 感染モデルで 28.3、*S. aureus* 感染モデルで 24.6 であった(表 2.6.2.2-35 及び表 2.6.2.2-36)。

表 2.6.2.2-35　*S. pneumoniae* マウス大腿筋感染モデルにおける 2 log kill に必要な AM-1977 の *f*AUC/MIC

薬物	MIC [a] (μg/mL)	*f*AUC [b]/MIC (平均値± S.D.)
AM-1977	0.023	28.3 ± 7.8
LVFX	0.41	67.0 ± 27.3

a：2.6.2.2.6.2 参照
b：AUC を血漿中タンパク非結合体濃度で算出

表 2.6.2.2-36　*S. aureus* マウス大腿筋感染モデルにおける 2 log kill に必要な AM-1977 の *f*AUC/MIC

薬物	MIC [a] (μg/mL)	*f*AUC [b]/MIC (平均値± S.D.)
AM-1977	0.011	24.6 ± 4.7
LVFX	0.17	47.7 ± 15.1

a：2.6.2.2.6.2 参照
b：AUC を血漿中タンパク非結合体濃度で算出

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし

2.6.2.4　安全性薬理試験

2.6.2.4.1　中枢神経系に対する作用

2.6.2.4.1.1　ラット Irwin 変法

資料番号 4.2.1.3-1

7 又は 8 週齢の SD 系雄ラット(1 群 6 匹)に、AM-1977(250、500 及び 1000 mg/kg)を単回経口投与し、中枢神経系に及ぼす影響を Irwin 変法により検討した。被験物質の投与前、並びに投与 2、6 及び 24 時間後に一般症状を観察した。また、サテライト群を設けて、各観察時間における AM-1977 の血漿中濃度を測定した。

1000 mg/kg まで、一般症状の変化は認められなかった。血漿中濃度は、いずれの投与群でも投与 6 時間後に最高濃度を示し、250、500 及び 1000 mg/kg でそれぞれ、11.0、12.7 及び 14.5 μg/mL であった。

以上、AM-1977 は、経口投与 1000 mg/kg(血漿中濃度 14.5 μg/mL)まで一般症状に変化を示さなかった。

2.6.2.4.1.2　ラット FOB 法

資料番号 4.2.1.3-2

6 週齢の SD 系雄ラット(1 群 6 匹)に、AM-1977(50、100 及び 200 mg/kg)を単回静脈内投与し、中枢神経系に及ぼす影響を FOB 法により検討した。

被験物質の投与前、並びに投与直後、投与 2、4 及び 8 時間後に一般症状を観察した。また、サテライト群を設けて、AM-1977 の血漿中濃度を測定した。

50 mg/kg 以上で運動量の低下及び閉眼(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 で観察された運動量の低下及び閉眼は重篤な症状ではなく、投与直後の発現数が 1/6～2/6 と少数であることから、本用量が作用発現の閾値用量又は無影響量に近い値であると推測された。

血漿中濃度は、いずれの投与群でも投与直後に最も高い濃度を示し、50、100 及び 200 mg/kg でそれぞれ、33.3、65.2 及び 129 μg/mL であった。

以上、AM-1977 の静脈内投与 50 mg/kg (血漿中濃度 33.3 μg/mL) は閾値用量程度であると推測された。

2.6.2.4.2　心血管系及び呼吸系に対する作用

2.6.2.4.2.1　hERG 電流測定

資料番号 4.2.1.3-3

hERG を導入した HEK293 細胞を用いてホールセルパッチクランプ法により AM-1977 の hERG 電流に及ぼす影響を検討した。AM-1977(30、100 及び 300 μmol/L)適用前から 10 分後の Tail peak current の抑制率[(適用前 current－適用後 current) / 適用前 current × 100]を算出した。また、溶媒対照(0.1%DMSO)の抑制率を 0%とした場合の補正抑制率も算出した。さらに、比較対照物質として MFLX(10、30 及び 100 μmol/L)を、また、陽性対照物質として E-4031(0.1 μmol/L)を用い、被験物質と同様に処理した。なお、各処理濃度について 5 例とした。

溶媒対照では、抑制率(補正抑制率)は 14.0%(0%)であった。AM-1977 30、100 及び 300 μmol/L の抑制率(補正抑制率)はそれぞれ 24.4(12.0)、30.8(19.5)及び 56.8(49.8)%であった。100 及び 300 μmol/L の抑制率は、溶媒対照と比較して有意に増加し、IC_{50} は 241 μmol/L であった。

MFLX 10、30 及び 100 μmol/L の抑制率(補正抑制率)はそれぞれ 21.0(8.2)、26.5(14.6)及び 47.9(39.4)%であった。100 μmol/L の抑制率は、溶媒対照と比較して有意に増加し、IC_{50} は約 100 μmol/L と推測された。

AM-1977 の IC_{50} は、MFLX の約 2.4 倍であった。

陽性対照物質の E-4031 0.1 μmol/L の抑制率(補正抑制率)は 92.2(90.9)%であり、溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められ、試験系の妥当性が示された。

2.6.2.4.2.2　イヌテレメトリー及び血液ガス測定

資料番号 4.2.1.3-4

12 箇月齢のマーシャルビーグル雄 4 匹に、AM-1977(12.5、25 及び 50 mg/kg)を 7 日間隔で漸増法により 1 時間単回静脈内持続投与し、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を検討した。投与前、並びに投与開始 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に血圧、心拍数、心電図(PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔)及び呼吸数についてテレメトリーシステムを用いて測定した。また、薬物投与前 1 時間以内及び投与開始 1 時間後に動脈血から採取した試料を用いて、血液ガス(pO_2、pCO_2、pH、O_2SAT)を測定した。薬物投与前 1 時間以内、投与開始 1、2 及び 8 時間に後肢静脈から採血し、AM-1977 の血漿中濃度を測定した。比較対照物質として MFLX(6.25、12.5 及び 25 mg/kg)を用い、血圧、心拍数、心電図及び血漿中濃度を AM-1977 と同様に測定した。

AM-1977 及び MFLX の QT/QTc 間隔の結果を表 2.6.2.4-1 及び表 2.6.2.4-2 に示す。

AM-1977 の 50 mg/kg で、QTc 間隔の有意な延長(274 msec：対照群 230 msec)が投与開始 2 時間後に認められ、有意でないものの QT 間隔も同様な変化(249 msec：対照群 220 msec)であった。50 mg/kg における血圧、心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔並びに 12.5 及び 25 mg/kg における血圧、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔について特記すべき変動は認められなかった。一般状態では、50 mg/kg 群で投与開始 1 及び 2 時間後に嘔吐物(白色の泡沫液)が観察された。

AM-1977 はいずれの用量でも呼吸数及び血液ガスに特記すべき変動は見られず、静脈内投与(1 時間持続注入)で、イヌの呼吸系に対し、影響しなかった。

AM-1977 の血漿中濃度は、いずれの投与群でも投与終了直後に最も高い濃度を示し、12.5、25 及び 50 mg/kg でそれぞれ 5.63、12.5 及び 26.7 μg/mL であった。

MFLX の 12.5 及び 25 mg/kg で、投与開始 2 時間後に QT 間隔の有意な延長(各 252 及び 249 msec：対照群 220 msec)が認められ、QTc 間隔も有意ではないものの同様な変化(各 242 及び 259 msec：対照群 230 msec)であった。12.5 及び 25 mg/kg における血圧、心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔並びに 6.25 mg/kg における血圧、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 間隔について特記すべき変動は認められなかった。

MFLX の血漿中濃度は、いずれの投与群でも投与終了直後に最も高い濃度を示し、6.25、12.5 及び 25 mg/kg でそれぞれ 2.40、5.91 及び 11.2 μg/mL であった。

以上、AM-1977 は、静脈内投与(1 時間持続注入) 12.5 及び 25 mg/kg では QTc 間隔に影響を及ぼさなかったが、50 mg/kg で有意な延長を示し、QT 間隔も有意ではないものの同様であった。その他、血圧、心拍数、PR 間隔及び QRS 間隔に対しては 50 mg/kg まで影響を及ぼさなかった。

表 2.6.2.4-1　AM-1977 及び MFLX の QT 間隔に対する作用

薬物	用量 (mg/kg)	投与前	1 時間静脈内持続投与開始後の時間(時間)					
			1	2	4	8	12	24
QT 間隔(実測値：msec)：平均値 ± 標準偏差(4 例)、*P < 0.05 vs. 対照(Dunnett 検定)								
対照	0	223 ± 18	220 ± 12	220 ± 15	227 ± 8	219 ± 19	209 ± 17	222 ± 21
AM-1977	12.5	226 ± 9	231 ± 8	231 ± 15	227 ± 18	225 ± 14	216 ± 12	214 ± 20
	25	227 ± 17	231 ± 19	236 ± 18	240 ± 25	223 ± 20	215 ± 15	216 ± 17
	50	223 ± 16	233 ± 25	249 ± 20	248 ± 19	239 ± 19	224 ± 20	216 ± 15
MFLX	6.25	228 ± 19	219 ± 12	239 ± 13	245 ± 21	226 ± 17	215 ± 14	224 ± 19
	12.5	229 ± 15	235 ± 17	252 ± 11*	257 ± 15	238 ± 21	223 ± 18	222 ± 26
	25	240 ± 19	243 ± 14	249 ± 16*	253 ± 21	248 ± 26	234 ± 15	237 ± 18
QT 間隔(変化率：%)：平均値(4 例)、投与前 100								
対照	0	100	99.0	99.3	102.5	98.5	94.0	99.9
AM-1977	12.5	100	102.2	102.3	100.3	99.3	95.7	94.7
	25	100	101.6	103.7	105.5	98.1	94.4	95.2
	50	100	104.4	112.0	111.7	107.4	100.4	97.1
MFLX	6.25	100	96.2	104.7	107.2	99.0	94.4	98.4
	12.5	100	102.9	110.2	112.5	104.1	97.5	97.2
	25	100	101.6	104.2	105.4	103.3	97.7	98.7

表 2.6.2.4-2　AM-1977 及び MFLX の QTc 間隔に対する作用

薬物	用量 (mg/kg)	投与前	1 時間静脈内持続投与開始後の時間(時間)					
			1	2	4	8	12	24
QTc 間隔#(実測値：msec)：平均値 ± 標準偏差(4 例)、**P < 0.01 vs. 対照(Dunnett 検定)								
対照	0	224 ± 13	234 ± 15	230 ± 15	232 ± 19	233 ± 14	228 ± 13	231 ± 13
AM-1977	12.5	219 ± 11	236 ± 9	238 ± 8	232 ± 14	237 ± 8	232 ± 9	221 ± 8
	25	226 ± 11	242 ± 13	245 ± 13	244 ± 14	239 ± 10	229 ± 14	224 ± 10
	50	227 ± 8	254 ± 14	274 ± 13**	256 ± 12	250 ± 15	238 ± 14	225 ± 12
MFLX	6.25	231 ± 12	238 ± 10	241 ± 11	235 ± 14	240 ± 13	231 ± 8	229 ± 10
	12.5	219 ± 13	242 ± 18	242 ± 21	234 ± 5	239 ± 10	233 ± 15	224 ± 11
	25	229 ± 15	255 ± 10	259 ± 13	242 ± 14	250 ± 17	239 ± 14	237 ± 9
QTc 間隔(変化率：%)：平均値(4 例)、投与前 100								
対照	0	100	104.7	103.0	103.8	104.3	102.0	103.3
AM-1977	12.5	100	108.2	108.9	106.0	108.6	106.4	101.2
	25	100	107.0	108.5	108.1	106.0	101.5	99.1
	50	100	111.5	120.3	112.6	110.0	104.5	98.7
MFLX	6.25	100	103.2	104.5	101.7	104.0	100.2	99.2
	12.5	100	110.6	110.6	107.4	109.3	106.8	102.4
	25	100	111.7	113.2	105.8	109.3	104.4	103.5

#QTc 間隔 ＝QT 間隔 – 87 [(RR 間隔 / 1000) – 1]：Van de Water 補正式

2.6.2.4.3　その他

2.6.2.4.3.1　痙攣誘発作用の評価(抗炎症薬との併用作用)

資料番号 4.2.1.3-5

SD 系雄ラット(6 週齢、1 群 6 匹、計 9 群)を用いて、生理食塩液(媒体)又は併用物質(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)を背部に皮下投与し、その 20 分後に、注射用水(媒体)、AM-1977 1000 mg/kg 又は陽性対照物質の ENX 200 mg/kg を単回経口投与した。媒体、被験物質又は陽性対照物質投与前から投与 3 時間後まで振戦、攣縮及び痙攣の有無を観察した。

媒体、AM-1977、ENX、4-ビフェニル酢酸及びフルルビプロフェンアキセチルの各単独投与群では、振戦、攣縮及び痙攣は誘発されなかった。AM-1977 及び 4-ビフェニル酢酸併用投与群、並びに AM-1977 及びフルルビプロフェンアキセチル併用投与群でも、振戦、攣縮及び痙攣は誘発されなかった。しかし、ENX 及び 4-ビフェニル酢酸併用投与群では、振戦及び痙攣(間代性)が各 4/6 及び 6/6 に、また、ENX 及びフルルビプロフェンアキセチル併用投与群では、攣縮及び痙攣(間代性)が各 5/6 及び 5/6 に発現した。ENX 及び 4-ビフェニル酢酸併用投与群の振戦及び痙攣発現時間は、ENX 投与の各 11～60 分後及び 12～75 分後であった。また、ENX 及びフルルビプロフェンアキセチル併用投与群の攣縮及び痙攣発現時間は、ENX 投与の各 41～62 分後及び 55～108 分後であった。

以上、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と併用下においても、痙攣を誘発しなかった。一方、ENX は、200 mg/kg 単回経口投与を 4-ビフェニル酢酸又はフルルビプロフェンアキセチルと併用した場合、痙攣を誘発した。

2.6.2.4.4　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

資料番号 4.2.1.3-6、4.2.1.3-7

AM-1977 の各種受容体(アドレナリン、ドパミン、GABA、グルタミン酸、ヒスタミン、ムスカリン、オピオイド及びセロトニン等)、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。

AM-1977 のムスカリン M_3 受容体及びアセチルコリンエステラーゼに対する阻害率は、30 μmol/L でそれぞれ 59 及び 69%であった。その他の受容体、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。

ムスカリン M_3 受容体結合阻害及びアセチルコリンエステラーゼ活性に対する阻害作用について、AM-1977 の 1～100 μmol/L の阻害率より求めた 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。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用

該当する試験はない。

2.6.2.6　考察及び結論

呼吸器感染症及び耳鼻科領域感染症の主要な起因菌として、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、非定型菌等が挙げられる [6), 7)]。AM-1977 はこれらの菌種を含む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て抗菌活性を示し、幅広い抗菌スペクトルを有していた。特に、臨床分離 *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* に対して、MIC_{90} が 0.06 μg/mL と優れた活性を示した。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有し、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。非定型菌の臨床分離 *L. pneumophila* に対して、AM-1977 は高い活性を示し、その MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。また、マクロライドに耐性を示す臨床分離 *M. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.25 μg/mL であり、高い活性を有していた。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。さらに、臨床薬理試験 KRPAM1977X-T102 (2.7.2.2.2.3.1 参照)で肺胞マクロファージ中へ血漿中濃度の 18.5～56.4 倍 AM-1977 が移行することが示されている。これらのことから、*L. pneumophila*、*M. pneumoniae* 等の細胞内寄生菌による感染症に対する有効性が期待された。

キノロン系抗菌薬は細菌の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV をターゲットとしており、これらの酵素に点変異が挿入されることにより細菌はキノロン系抗菌薬に耐性化する。AM-1977 の MIC は LVFX、GRNX 及び CPFX と同様にターゲット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* の耐性化に伴う AM-1977 の MIC 上昇は LVFX、GRNX 及び CPFX より小さく、LVFX の MIC が 16 μg/mL の高度キノロン耐性 *S. pneumoniae* (*gyrA, parC* 二重変異株)に対して AM-1977 は 0.25～0.5 μg/mL、LVFX の MIC が 128 μg/mL の高度キノロン耐性 *S. aureus* (*grlA, gyrA, grlA, gyrA* 四重変異株)に対して AM-1977 は 2 μg/mL であり、LVFX より 32～64 倍高い活性を示した。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、良好な活性を示した。以上より、AM-1977 はキノロン耐性菌に対しても抗菌活性を保持していることが示唆された。

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 AM-1977 の阻害活性は 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。一方、グラム陰性菌である *E. coli* 由来の酵素に対する AM-1977 の阻害活性は LVFX、GRNX 及び CPFX と同程度か、やや弱かった。

AM-1977 は *S. pneumoniae*、MSSA、MRSA 及び *E. coli* に対して MIC 又は MIC の 2 倍以上の濃度で濃度依存的な殺菌作用を示した。AM-1977 の殺菌作用は *S. pneumoniae*、MSSA 及び *E. coli* に対して LVFX と同程度で、GRNX より高かった。

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 AM-1977 の 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して、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。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 は高い殺菌効果を示した。以上より、AM-1977 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。

AM-1977 は、*S. aureus* によるマウス全身感染モデル及び *S. pneumoniae* によるマウス肺感染モデルに対し、経口投与及び皮下投与で、高い感染防御効果及び治療効果を示した。*S. aureus* によるマウス全身感染モデルに対し、AM-1977 は LVFX 及び GRNX と同程度以上の高い活性を示した。また、*S. pneumoniae* によるマウス肺感染モデルに対して、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た際の殺菌効果を経時的に測定したところ、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：2.7.2.2.2.2 参照)及び AM-1977 のタンパク結合率(0.740：2.6.4.4.4 参照)から算出される、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus*(MIC_{90}：0.06 及び 0.015 μg/mL)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殺菌効果が期待できる *f*AUC/MIC と比較して同程度以上であることから、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。

以上、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活性を反映し、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 は呼吸器感染症を含む幅広い感染症に対し、臨床での有用性が期待される。

AM-1977 の中枢神経系に対する作用では、ラット Irwin 変法(単回経口)において 1000 mg/kg(血

漿中濃度 14.5 μg/mL)まで影響を及ぼさず、ラット FOB 法(単回静脈内)において 50 mg/kg(血漿中濃度 33.3 μg/mL)が閾値用量程度と考えられることから、中枢神経系における無影響量は血漿中濃度で 14.5 μg/mL と推察され、臨床推奨用量の C_{max} の 15 倍であった。

AM-1977 の心血管系に対する作用では、hERG 電流抑制作用を示したが、その IC_{50} は 241 μmol/L(106 μg/mL)であり、MFLX の IC_{50}(約 100 μmol/L：40 μg/mL)の約 2.4 倍であった。また、AM-1977 及び MFLX の臨床推奨用量での C_{max} はそれぞれ、0.998(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の投与 7 日目の C_{max}：KRPAM1977X-T103 試験、2.7.2.2.2.2 参照)及び 4.08 μg/mL であった [8]。したがって、AM-1977 及び MFLX の hERG 電流抑制作用の IC_{50} は、臨床推奨用量の C_{max} のそれぞれ約 100 及び 10 倍 (血漿中タンパク非結合体比ではそれぞれ約 400 及び 20 倍)と推察された。イヌテレメトリー測定(単回静脈内持続注入)において、AM-1977 は 50 mg/kg で、hERG 電流抑制作用に基づく QTc 間隔の延長作用(274 msec：対照群 230 msec)を示すと考えられた。イヌテレメトリー測定における AM-1977 の無影響量は 25 mg/kg で、血漿中濃度で 12.5 μg/mL と推察され、臨床推奨用量の C_{max} の 13 倍であった。一方、MFLX は、25 mg/kg で QTc 間隔を 259 msec(対照群 230 msec)としたものの有意な変化ではなかった。また、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、225 mg 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における C_{max}(0.998 μg/mL)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 延長作用は陽性であった。

AM-1977 の呼吸系に対する作用では、イヌテレメトリー及び血液ガス測定(単回静脈内持続注入)において 50 mg/kg まで影響を及ぼさないことから、無影響量は 50 mg/kg 以上であり、血漿中濃度では 26.7 μg/mL 以上となり、この濃度は臨床推奨用量の C_{max} の 27 倍以上であった。

AM-1977 の抗炎症薬との併用作用では、ラットにおいて AM-1977(1000 mg/kg 単回経口)と 4-ビフェニル酢酸(100 mg/kg 皮下)又はフルルビプロフェンアキセチル(200 mg/kg 皮下)の併用において、痙攣誘発しなかったことから、14.5 μg/mL の血漿中濃度(臨床推奨用量での C_{max} の 15 倍)においても抗炎症薬との併用により痙攣を誘発させないと推察された。

一方、AM-1977 の各種受容体、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では、ムスカリン M_3 受容体親和性及びアセチルコリンエステラーゼ活性に対して阻害作用(それぞれの IC_{50}：16.2(7.1)及び 10.8(4.7) μmol/L(μg/mL)：推奨用量での C_{max} の 7 及び 5 倍、血漿中タンパク非結合体比では 27 及び 18 倍)を示したが、中枢神経系、心血管系及び呼吸系のいずれの *in vivo* 試験でもムスカリン M_3 受容体及びアセチルコリンエステラーゼが関与するような作用は認められていないことから、臨床上懸念すべき作用が発現する可能性は低いと推察された。

以上の安全性薬理試験の結果から、AM-1977 は臨床推奨用量において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系器官に対して臨床上懸念すべき作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

2.6.2.7　図表

本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8　参考文献

1) 尾形学　監.　マイコプラズマとその実験法.　近代出版 1988;441-8.

[資料番号 4.3-6]

2) Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, Miyazaki Y, Maesaki S, Tomono K, et al. *In vitro* Activity of Telithromycin (HMR3647), a New Ketolide, against Clinical Isolates of *Mycoplasma*

pneumoniae in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:1381-2. [資料番号 4.3-7]

3) 猿渡克比孔、伊藤直美、長沢正夫、中里博子、古賀宏延、渡辺講一、他. *Legionella* に対する新しい薬剤感受性用培地(B-SYE 寒天培地)について. 日本化学療法学会雑誌 1984;32:718-23. [資料番号 4.3-8]

4) 猿渡克比孔. レジオネラの薬剤感受性測定法. 臨床と微生物 1998;25:25-8. [資料番号 4.3-9]

5) 熊本悦明、松本明、永山在明、副島林造、平井克也、橋爪壮、他. クラミジア MIC 測定法－日本化学療法学会標準法－(1991 年改訂版). 日本化学療法学会雑誌 1992;40:303-7. [資料番号 4.3-10]

6) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会. 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン(第 2 版). 社団法人日本呼吸器学会 2010. [資料番号 4.3-11]

7) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 日本感染症学会・日本化学療法学会 2014. [資料番号 4.3-12]

8) 大西明弘、豊城 隆明、吉川 健一、橋爪 憲聖、谷河 賞彦、小森 哲志、他. 塩酸モキシフロキサシン(BAY 12-8039)の第 1 相臨床試験における安全性、薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討. 薬理と治療 2005;33:1029-45. [資料番号 4.3-13]

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)

2.6.3　薬理試験の概要表

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 6
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 10
2.6.3.3　副次的薬理試験 23
2.6.3.4　安全性薬理試験 24
2.6.3.5　薬力学的相互作用試験 25

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
ABK	アルベカシン(Arbekacin)
ABPC	アミノベンジルペニシリン、アンピシリン(Ampicillin)
AZM	アジスロマイシン(Azithromycin)
CAM	クラリスロマイシン(Clarithromycin)
CAZ	セフタジジム(Ceftazidime)
CFPN	セフカペン(Cefcapene)
CLDM	クリンダマイシン(Clindamycin)
CPFX	シプロフロキサシン(Ciprofloxacin)
CTRX	セフトリアキソン(Ceftriaxone)
DAP	ダプトマイシン(Daptomycin)
ENX	エノキサシン(Enoxacin)
GRNX	ガレノキサシン(Garenoxacin)
IPM	イミペネム(Imipenem)
LVFX	レボフロキサシン(Levofloxacin)
LZD	リネゾリド(Linezolid)
MEPM	メロペネム(Meropenem)
MFLX	モキシフロキサシン(Moxifloxacin)
MNZ	メトロニダゾール(Metronidazole)
MPIPC	オキサシリン(Oxacillin)
PCG	ベンジルペニシリン(Benzylpenicillin)
PIPC / TAZ	ピペラシリン/タゾバクタム(Piperacillin / Tazobactam)
PZFX	パズフロキサシン(Pazufloxacin)
STFX	シタフロキサシン(Sitafloxacin)
TEIC	テイコプラニン(Teicoplanin)
TFLX	トスフロキサシン(Tosufloxacin)
VCM	バンコマイシン(Vancomycin)

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
B. fragilis	*Bacteroides fragilis*
B. thetaiotaomicron	*Bacteroides thetaiotaomicron*
C. pneumoniae	*Chlamydophila pneumoniae*
C. freundii	*Citrobacter freundii*
C. difficile	*Clostridium difficile*
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
E. faecium	*Enterococcus faecium*
E. coli	*Escherichia coli*

略語及び専門用語	用語の説明
F. magna	*Finegoldia magna* (旧名：*Peptostreptococcus magnus*)
F. necrophorum	*Fusobacterium necrophorum*
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. oxytoca	*Klebsiella oxytoca*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. morganii	*Morganella morganii*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
N. gonorrhoeae	*Neisseria gonorrhoeae*
P. asaccharolyticus	*Peptoniphilus asaccharolyticus*
P. micra	*Parvimonas micra*
P. bivia	*Prevotella bivia*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
P. mirabilis	*Proteus mirabilis*
P. vulgaris	*Proteus vulgaris*
P. stuartii	*Providencia stuartii*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
S. saprophyticus	*Staphylococcus saprophyticus*
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*
S. anginosus	*Streptococcus anginosus*
S. constellatus	*Streptococcus constellatus*
S. intermedius	*Streptococcus intermedius*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*
BLNAS	β-Lactamase negative, ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*
BLNAR	β-Lactamase negative, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
PRSP	penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PSSP	penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
*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
BHIB	ブレインハートインフュージョン液体培地
CAMHB	カチオン調整ミューラーヒントン液体培地
FOB	機能観察総合評価法：Functional Observation Battery
hERG	human ether-à-go-go-related gene
HIB	ハートインフュージョン液体培地
IKr	rapid delayed rectifier potassium current

略語及び専門用語	用語の説明
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
NB	普通液体培地
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
spp.	菌種

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
各種標準細菌株に対する *in vitro* 抗菌力	好気性及び嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B42[redacted]001	4.2.1.1-1
	S. pneumoniae 及び *H. influenzae*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B42[redacted]005	4.2.1.1-2
	L. pneumophila	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B24[redacted]001	4.2.1.1-3
	M. pneumoniae	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B24[redacted]002	4.2.1.1-4
	C. pneumoniae	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B24[redacted]003	4.2.1.1-5
各種臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力	好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]003	4.2.1.1-6
	好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌並びに *P. acnes*	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-7
	MRSA	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-8
	嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-9
	嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-10
	Legionella spp.	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-11
	M. pneumoniae	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.1-12
キノロン耐性株に対する *in vitro* 抗菌力	*S. aureus* 及び *E. coli*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B42[redacted]002	4.2.1.1-13
S. pneumoniae IID553 及び *S. aureus* ATCC29213 に対する詳細 MIC	*S. pneumoniae* 及び *S. aureus*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]007	4.2.1.1-14
臨床分離 PSSP に対する *in vitro* 抗菌力	*S. pneumoniae*	*In vitro*	杏林製薬(株)	KP02N[redacted]02	4.2.1.1-15
各種標準細菌株に対する AM2012-008 の *in vitro* 抗菌力	好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌	*In vitro*	杏林製薬(株)	KP02N[redacted]01	4.2.1.1-16
抗菌力に及ぼす諸因子の影響	*S. aureus* 及び *E. coli*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B42[redacted]006	4.2.1.1-17
MBC	*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B42[redacted]007	4.2.1.1-18
殺菌力	*S. pneumoniae*、MSSA、MRSA 及び *E. coli*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]005	4.2.1.1-19
PAE	*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]003	4.2.1.1-20

2.6.3.1　薬理試験：一覧表(続き)

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
MPC	MSSA 及び MRSA	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B24[redacted]004	4.2.1.1-21
	S. pneumoniae	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]001	4.2.1.1-22
	S. pneumoniae 臨床分離株	*In vitro*	杏林製薬(株)	KP02N[redacted]03	4.2.1.1-23
耐性菌出現頻度	*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *E. coli*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B42[redacted]008	4.2.1.1-24
耐性獲得	*S. aureus* 及び *S. pneumoniae*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B42[redacted]009	4.2.1.1-25
細胞内移行性	ヒト PMN	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]006	4.2.1.1-26
DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害作用	*S. aureus* 及びキノロン耐性 *S. aureus* 由来の DNA gyrase 並びに Topoisomerase IV	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]010	4.2.1.1-27
	S. pneumoniae 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]021	4.2.1.1-28
	E. coli 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]022	4.2.1.1-29
Topoisomerase II に対する阻害作用	ヒト由来の Topoisomerase II	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]023	4.2.1.1-30
ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果	*S. pneumoniae*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]004	4.2.1.1-31

2.6.3.1　薬理試験：一覧表(続き)

試験の種類	使用菌種/動物種	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
マウス全身感染モデルに対する感染防御効果	*S. aureus*、マウス	皮下又は経口	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]011	4.2.1.1-32
	E. coli、マウス	皮下又は経口	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]012	4.2.1.1-33
	MRSA、マウス	皮下	杏林製薬(株)	D02B24[redacted]007	4.2.1.1-34
マウス肺感染モデルに対する治療効果	*S. pneumoniae*、マウス	皮下又は経口	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]015	4.2.1.1-35
マウス肺感染モデルに対する肺内菌数の経時変化	*S. pneumoniae*、マウス	皮下	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]005	4.2.1.1-36
マウス大腿筋感染モデルにおける *in vivo* PK/PD 解析	*S. pneumoniae*、マウス	皮下	杏林製薬(株)	D02B24[redacted]010	4.2.1.1-37
	S. aureus、マウス	皮下	杏林製薬(株)	D02B24[redacted]009	4.2.1.1-38
S. pneumoniae によるマウス大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度	*S. pneumoniae*、マウス	皮下	杏林製薬(株)[redacted]	D02B24[redacted]014	4.2.1.1-39 4.2.1.1-40
S. pneumoniae によるマウス大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度	*S. pneumoniae*、マウス	皮下	杏林製薬(株)[redacted]	D02B24[redacted]012	4.2.1.1-41 4.2.1.1-42
S. aureus によるマウス大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度	*S. aureus*、マウス	皮下	杏林製薬(株)[redacted]	D02B24[redacted]013	4.2.1.1-43 4.2.1.1-44
S. aureus によるマウス大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度	*S. aureus*、マウス	皮下	杏林製薬(株)[redacted]	D02B24[redacted]011	4.2.1.1-45 4.2.1.1-46

2.6.3.1　薬理試験：一覧表(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	資料番号
安全性薬理試験					
中枢神経系					
中枢神経系に対する作用(経口)	ラット Irwin 変法	経口	杏林製薬株式会社	A[redacted]YR05	4.2.1.3-1
中枢神経系に対する作用(静脈内).	ラット FOB 法	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-2
心血管系及び呼吸系					
hERG 電流に及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-3
心血管系及び呼吸器系に対する作用(静脈内).	イヌテレメトリー及び血液ガス	静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-4
その他					
痙攣誘発作用の評価(経口)	抗炎症薬との併用作用(ラット一般症状)	経口	杏林製薬株式会社	R02R[redacted]01	4.2.1.3-5
各種受容体結合及び各種酵素に及ぼす影響	受容体親和性・酵素活性(プロファイリング)	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2,1.3-6
ムスカリン M_3 受容体結合及び AChE 活性阻害作用の検討	受容体親和性・酵素活性	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-7

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
各種標準細菌株に対する *in vitro* 抗菌力	好気性グラム陽性菌：7 菌種 11 株 好気性グラム陰性菌：14 菌種 18 株 嫌気性グラム陽性菌：5 菌種 5 株 嫌気性グラム陰性菌：4 菌種 4 株	*In vitro* Enterococci 、 *S. pyogenes* 及び *N. gonorrhoeae*：35°C、5% CO_2 で 20.2 時間培養 上記以外の好気性菌：36°C で 18.4 時間培養(VCM のみ 24.0 時間培養) 嫌気性菌：嫌気条件下 36°C で 43.9 時間培養	AM-1977、LVFX、GRNX、CPFX、LZD 及び VCM 0.001～128 μg/mL	AM-1977 は類薬と同様に、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示した。	否	D02B42[redacted]001 (4.2.1.1-1)
	S. pneumoniae：11 株 *H. influenzae*：2 株	*In vitro* 36°C で 20.5 時間培養	*S. pneumoniae* AM-1977：0.004～8 μg/mL CPFX：0.03～64 μg/mL LVFX：0.03～64 μg/mL GRNX：0.004～8 μg/mL *H. influenzae* AM-1977：0.001～2 μg/mL CPFX：0.001～2 μg/mL LVFX：0.001～2 μg/mL GRNX：0.001～2 μg/mL	*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は 0.06 μg/mL で、類薬と同程度以上の活性を示した。*S. pneumoniae* の *parC*, *gyrA* 二重変異株に対する AM-1977 の MIC は 0.25～0.5 μg/mL であった。親株と *parC*, *gyrA* 二重変異株の MIC を比較した場合、AM-1977 は類薬よりも MIC 上昇が少なかった。 *H. influenzae* に対する AM-1977 の MIC は、0.015～0.03 μg/mL で、類薬と同程度であった。	否	D02B42[redacted]005 (4.2.1.1-2)
	L. pneumophila：1 株	*In vitro* 36°C で 47.5 時間培養	AM-1977、CPFX、LVFX、GRNX 及び CAM： 0.001～2 μg/mL	*L. pneumophila* に対する AM-1977 の MIC は 0.03 μg/mL で、CPFX、LVFX 及び CAM と同程度であった。	否	D02B24[redacted]001 (4.2.1.1-3)
	M. pneumoniae：2 株	*In vitro* 36°C で 8 日間培養	AM-1977：0.008～16 μg/mL CPFX：0.008～16 μg/mL LVFX：0.008～16 μg/mL GRNX：0.001～2 μg/mL CAM：0.0002～0.5 μg/mL	*M. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は 0.25 μg/mL で、CPFX 及び LVFX と同程度であった。	否	D02B24[redacted]002 (4.2.1.1-4)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
各種標準細菌株に対する *in vitro* 抗菌力	*C. pneumoniae*：1 株 HeLa 229：1 細胞	*In vitro* 35°C、5% CO_2 で 69.7 時間培養	AM-1977：0.015～0.5 μg/mL CPFX：0.06～2 μg/mL LVFX：0.06～2 μg/mL GRNX：0.002～0.06 μg/mL CAM：0.002～0.06 μg/mL	*C. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は 0.125 μg/mL で、CPFX 及び LVFX よりも 4～8 倍優れていた。	否	D02B24[redacted]003 (4.2.1.1-5)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
各種臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力	MSSA：26 株 MRSA：25 株 *S. epidermidis*：26 株 *S. saprophyticus*：9 株 *E. faecalis*：26 株 *E. faecium*：26 株 *S. pyogenes*：26 株 *S. agalactiae*：26 株 PSSP：26 株 PRSP：22 株 *E. coli*：26 株 *C. freundii*：26 株 *E. aerogenes*：26 株 *E. cloacae*：26 株 *K. oxytoca*：26 株 *K. pneumoniae*：26 株 *P. mirabilis*：26 株 *S. marcescens*：26 株 *P. vulgaris*：26 株 *M. morganii*：26 株 *P. stuartii*：7 株 *Acinetobacter* spp.：8 株 *P. aeruginosa*：26 株 *M. catarrhalis*：26 株 *H. influenzae*：26 株	*In vitro* *Acinetobacter* spp.：36°C で 20.0 時間培養 PSSP、PRSP 及び *H. influenzae*：36°C で 22.0～23.8 時間培養 上記以外の菌種：36°C で 16.7～20.0 時間培養(VCM のみ 24.0 時間培養)	MSSA、MRSA、*E. faecalis* 及び *E. faecium* AM-1977、LVFX、GRNX、CPFX、CAZ、IPM、LZD 及び VCM：0.001～128 μg/mL *M. catarrhalis* AM-1977、LVFX、GRNX、CPFX、CAZ、IPM 及び CAM：0.001～128 μg/mL PSSP AM-1977、LVFX 及び GRNX：0.004～8 μg/mL CPFX：0.03～64 μg/mL CAZ 及び CAM：0.008～128 μg/mL IPM：0.001～2 μg/mL PRSP AM-1977、GRNX 及び IPM：0.004～8 μg/mL LVFX 及び CPFX：0.03～64 μg/mL CAZ 及び CAM：0.008～128 μg/mL *H. influenzae* AM-1977、LVFX、GRNX 及び CPFX：0.001～2 μg/mL CAZ：0.004～8 μg/mL IPM：0.015～32 μg/mL CAM：0.03～64 μg/mL それ以外の菌種 AM-1977、LVFX、GRNX、CPFX、CAZ 及び IPM：0.001～128 μg/mL	AM-1977 はグラム陽性菌に対して類薬と同程度以上の活性を示した。また、PSSP 及び PRSP、並びに *H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対する AM-1977 の MIC_{90} はいずれも 0.06 μg/mL で、良好な活性が認められた。	否	D02B13[redacted]003 (4.2.1.1-6)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
各種臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力	MSSA：30 株 *S. epidermidis*：30 株 PSSP：30 株 PRSP：30 株 *S. pyogenes*：30 株 *S. agalactiae*：30 株 *E. faecalis*：30 株 *E. coli*：30 株 *K. pneumoniae*：30 株 *Enterobacter* spp.：30 株 *Acinetobacter* spp.：30 株 *P. aeruginosa*：30 株 BLNAS：30 株 BLNAR：30 株 *M. catarrhalis*：30 株 *P. acnes*：30 株	*In vitro* *P. acnes*：36°C、嫌気条件で 46 時間培養 上記以外の菌種：35°C で 20 時間培養(MPIPC のみ 24 時間培養)	MSSA、*S. epidermidis*、*E. faecalis*、*Enterobacteriaceae*、*Acinetobacter* spp.、*P. aeruginosa* 及び *M. catarrhalis* AM-1977、LVFX 及び GRNX：0.008～16 μg/mL AZM：0.06～64 μg/mL CTRX、CFPN、MEPM 及び MPIPC (MSSA 及び *S. epidermidis* のみ)：0.06～128 μg/mL PSSP、PRSP、*S. pyogenes* 及び *S. agalactiae* AM-1977、LVFX、GRNX、AZM、CTRX、CFPN 及び MEPM：0.008～16 μg/mL PCG (PSSP 及び PRSP のみ)：0.008～8 μg/mL BLNAS 及び BLNAR AM-1977、LVFX 及び GRNX：0.004～8 μg/mL AZM：0.06～64 μg/mL CTRX、CFPN 及び MEPM：0.008～16 μg/mL ABPC：0.06～128 μg/mL *P. acnes* AM-1977、LVFX、GRNX 及び CFPN：0.015～32 μg/mL AZM：0.015～16 μg/mL CTRX 及び MEPM：0.06～128 μg/mL CLDM：0.03～64 μg/mL	AM-1977 はグラム陽性菌に対して類薬と同程度以上の活性を示した。また、PSSP 及び PRSP、並びに BLNAS、BLNAR 及び *M. catarrhalis* に対する AM-1977 の MIC_{90} はいずれも 0.06 μg/mL で、良好な活性が認められた。	否	[redacted] (4.2.1.1-7)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
各種臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力	MRSA：100 株	*In vitro* 35°C で 20 時間培養	AM-1977：0.001～128 μg/mL CPFX：0.06～128 μg/mL LVFX：0.001～128 μg/mL GRNX：0.001～64 μg/mL IPM：0.001～128 μg/mL CAZ：0.06～128 μg/mL VCM：0.008～16 μg/mL TEIC：0.008～16 μg/mL MPIPC：0.06～128 μg/mL ABK：0.06～128 μg/mL DAP：0.008～16 μg/mL LZD：0.008～16 μg/mL	MRSA に対する AM-1977 の MIC_{90} は 2 μg/mL で、AM-1977 は類薬よりも 32 倍以上優れ、抗 MRSA 薬である VCM、TEIC、ABK 及び LZD と同程度の活性を示した。	否	[redacted] (4.2.1.1-8)
	B. fragilis：50 株 *B. thetaiotaomicron*：40 株 *F. nucleatum*：16 株 *F. necrophorum*：5 株 *S. anginosus*：20 株 *S. constellatus*：20 株 *S. intermedius*：20 株 *F. magna*：23 株 *P. asaccharolyticus*：19 株 *P. micra*：23 株 *P. bivia*：47 株 *P. melaninogenica*：21 株 *P. intermedia*：39 株 *C. difficile*：49 株 *Veillonella* spp.：20 株	*In vitro* 37°C、嫌気条件で 46～48 時間培養	AM-1977：0.03～64 μg/mL LVFX：0.06～64 μg/mL GRNX：0.03～64 μg/mL MFLX：0.03～64 μg/mL PIPC/TAZ：0.03/4 ～ 64/4 μg/mL MEPM：0.03～64 μg/mL CLDM：0.03～64 μg/mL MNZ：0.03～64 μg/mL	嫌気性菌に対して AM-1977 は類薬と同程度以上の活性を示した。	否	[redacted] (4.2.1.1-9)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
各種臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力	*S. anginosus*：30 株 *S. constellatus*：30 株 *S. intermedius*：30 株 *P. micra*：30 株 *F. nucleatum*：30 株	*In vitro* 36°C、嫌気条件で 48 時間培養	AM-1977、LVFX、GRNX、MFLX、MEPM、CLDM 及び MNZ：0.06～128 μg/mL PIPC/TAZ ： 0.06/4 ～ 128/4 μg/mL	*S. anginosus* group の 3 菌種に対する AM-1977 の MIC_{90} は≤0.06 μg/mL であった。	否	[redacted] (4.2.1.1-10)
	L. pneumophila：85 株 *L. pneumophila* 以外の *Legionella* spp.：3 菌種 8 株	*In vitro* 35°C で 48～72 時間培養	AM-1977、CPFX、LVFX、GRNX、STFX、PZFX 及び AZM：0.001～2 μg/mL CAM：0.001～1 μg/mL	*L. pneumophila* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。	否	[redacted] (4.2.1.1-11)
	M. pneumoniae：50 株	*In vitro* 35°C で 5～9 日間培養	AM-1977：0.004～8 μg/mL LVFX：0.004～8 μg/mL GRNX：0.004～8 μg/mL STFX：0.004～8 μg/mL TFLX：0.004～8 μg/mL CAM：0.001～16 μg/mL AZM：0.001～16 μg/mL	*M. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.25 μg/mL であった。AM-1977 はマクロライドに耐性の *M. pneumoniae* に対してもマクロライド感受性株と同程度の高い活性を示した。	否	[redacted] (4.2.1.1-12)
キノロン耐性株に対する *in vitro* 抗菌力	*S. aureus*：20 株 *E. coli*：4 株	*In vitro* 36°C で 18.5 時間培養	AM-1977、CPFX、LVFX 及び GRNX：0.001～512 μg/mL	*S. aureus* の *grlA* 及び *gyrA* 変異に伴う AM-1977 の MIC 上昇は、LVFX 及び GRNX よりも小さかった。高度キノロン耐性株（四重変異株）に対する AM-1977 の MIC は 2 μg/mL で、類薬よりも 16 倍以上高い活性を示した。	否	D02B42[redacted]002 (4.2.1.1-13)
S. pneumonia IID553 及び *S. aureus* ATCC29213 に対する AM-1977 の詳細 MIC	*S. pneumoniae*：1 株 *S. aureus*：1 株	*In vitro* *S. pneumoniae* 36°C で 24 時間培養 *S. aureus* 36°C で 20 時間培養	*S. pneumoniae* AM-1977 ： 0.011 ～ 0.14 μg/mL LVFX：0.21～2.5 μg/mL *S. aureus* AM-1977 ： 0.0023 ～ 0.029 μg/mL LVFX：0.036～0.41 μg/mL	*S. pneumoniae* IID553 及び *S. aureus* ATCC29213 に対する MIC は、AM-1977 で 0.023 及び 0.011 μg/mL、LVFX で 0.41 及び 0.17 μg/mL であった。	否	D02B13[redacted]007 (4.2.1.1-14)
臨床分離 PSSP に対する *in vitro* 抗菌力	*S. pneumoniae*：26 株	*In vitro* 35°C で 22.6 時間培養	AM-1977：0.004～0.5 μg/mL LVFX：0.06～8 μg/mL	臨床分離 *S. pneumoniae* に対する AM-1977 及び LVFX の MIC はそれぞれ 0.03～0.125 μg/mL 及び 0.5～2 μg/mL であった。	否	KP02N[redacted]02 (4.2.1.1-15)

2.6.3.2 効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
各種標準細菌株に対する AM2012-008 の *in vitro* 抗菌力	好気性グラム陽性菌：5 菌種 14 株 好気性グラム陰性菌：14 菌種 18 株	*In vitro* *S. pneumoniae* 35°C で 20.7 時間培養 *H. influenzae* 35°C で 20.0 時間培養 上記以外の菌種 35°C で 20.0 時間培養	AM2012-008、AM-1977 及び LVFX：0.001～128 μg/mL	AM2012-008 は AM-1977 と同様に、グラム陽性菌から陰性菌まで広域な抗菌スペクトルを有していたが、その活性は AM-1977 と同程度か、2～8 倍劣っていた。	否	KP02N[redacted]01 (4.2.1.1-16)
抗菌力に及ぼす諸因子の影響	*S. aureus*：1 株 *E. coli*：1 株	*In vitro* 36°C で 20 時間培養 培地：CAMHB、HIB、NB、BHIB、CAMHB-pH 6.0、CAMHB-pH 7.0、CAMHB-pH 8.0、10% ヒト血清含 CAMHB、50% ヒト血清含 CAMHB、0.5 mmol/L Ca 含 CAMHB 及び 0.5 mmol/L Mg 含 CAMHB *S. aureus* 菌量：7.4×10^4、7.4×10^6 及び 7.4×10^8 *E. coli* 菌量：8.3×10^4、8.3×10^6 及び 8.3×10^8	AM-1977 及び LVFX：0.001～2 μg/mL	AM-1977 の *in vitro* 抗菌力は、諸因子(培地種、pH、ヒト血清、金属イオン及び菌量)の影響を受けなかった。	否	D02B42[redacted]006 (4.2.1.1-17)
MBC	*S. pneumoniae*：1 株 *S. aureus*：1 株 *E. coli*：1 株	*In vitro* MIC：36°C で 20.0 時間培養 MBC：36°C で 22.0 時間培養	*S. pneumoniae* AM-1977：0.001～2 μg/mL LVFX：0.008～16 μg/mL *S. aureus* 及び *E. coli* AM-1977 及び LVFX：0.001～2 μg/mL	AM-1977 の MBC は MIC と同程度で、*S. pneumoniae* 及び *S. aureus* に対して LVFX よりも低い MBC を示した。	否	D02B42[redacted]007 (4.2.1.1-18)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
殺菌力	*S. pneumoniae*：1 株 MSSA：1 株 MRSA：1 株 *E. coli*：1 株	*In vitro* 36°C で 1.0、3.0、5.0、7.0 時間培養	*S. pneumoniae*、MSSA 及び *E. coli*：AM-1977、LVFX 及び GRNX MRSA：AM-1977、LZD 及び VCM MIC の 1/4、1/2、1、2 及び 4 倍の薬物濃度	AM-1977 は MSSA、*E. coli*、MRSA 及び *S. pneumoniae* に対して MIC もしくは 2 × MIC 以上の濃度で濃度依存的な殺菌作用を示した。AM-1977 の殺菌作用は *S. pneumoniae*、MSSA 及び *E. coli* に対して LVFX と同程度で、GRNX よりも高かった。また、MRSA に対して、AM-1977 は VCM や LZD に比べて高い殺菌作用を示した。	否	D02B13[redacted]005 (4.2.1.1-19)
PAE	*S. pneumoniae*：1 株 *S. aureus*：1 株 *E. coli*：1 株	*In vitro* 36°C で 0.50 時間培養後、100 倍希釈してさらに 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 時間培養	AM-1977 及び LVFX：MIC の 4 倍の薬物濃度	各菌種に対する AM-1977 の PAE は 1.2～1.7 時間で、LVFX の PAE と同程度であった。菌種間で PAE に大きな違いは認められなかった。	否	D02B13[redacted]003 (4.2.1.1-20)
MPC	MSSA：26 株 MRSA：25 株	*In vitro* 36°C で 68～71 時間培養	MSSA：AM-1977 及び LVFX MRSA：AM-1977 MIC の 1、2 及び 4 倍の薬物濃度、もしくは MIC の 2、4 及び 8 倍の薬物濃度	MSSA 及び MRSA に対する AM-1977 の MPC_{90} は各々 0.06 μg/mL 及び 8 μg/mL であった。MSW は、いずれも 4 倍の開きがあった。	否	D02B24[redacted]004 (4.2.1.1-21)
	S. pneumoniae：1 株	*In vitro* 35°C で 68.0 時間培養	AM-1977 及び LVFX：MIC の 1、2 及び 4 倍の薬物濃度	*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MPC は 0.125 μg/mL であった。MSW は、AM-1977 及び LVFX ともに 2 倍の開きがあった。	否	D02B13[redacted]001 (4.2.1.1-22)
	S. pneumoniae：2 株	*In vitro* 35°C で 68.5 時間培養	AM-1977 及び LVFX：MIC の 1、2 及び 4 倍の薬物濃度	臨床分離 *S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MPC は 0.125 μg/mL であった。MSW は、AM-1977 及び LVFX ともに 2 倍の開きがあった。	否	KP02N[redacted]03 (4.2.1.1-23)
耐性菌出現頻度	*S. pneumoniae*：1 株 *S. aureus*：1 株 *E. coli*：1 株	*In vitro* *S. pneumoniae* 36°C で 69 時間培養 *S. aureus* 及び *E. coli* 36°C で 70 時間 50 分培養 2 回測定	AM-1977、LVFX、GRNX 及び CPFX：MIC の 4、8 及び 16 倍の薬物濃度	AM-1977 の耐性菌は 3 菌株全てで認められなかった。	否	D02B42[redacted]008 (4.2.1.1-24)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
耐性獲得	*S. pneumoniae*：1 株 *S. aureus*：1 株	*In vitro* 35°C で 21.8～24.0 時間培養 7 回継代培養	AM-1977：0.001～64 μg/mL LVFX：0.015～1024 μg/mL GRNX：0.002～64 μg/mL CPFX：0.03～1024 μg/mL	*S. pneumoniae* の AM-1977 に対する耐性獲得は GRNX と同程度で、LVFX より大きく CPFX より小さかった。*S. aureus* の AM-1977 に対する耐性獲得は、類薬に比べ小さかった。	否	D02B42[redacted]009 (4.2.1.1-25)
細胞内移行性	ヒト PMN：健常成人男性 3 名より採取した血液サンプル	*In vitro* 37°C で 30 分間処置	AM-1977 、 LVFX 及び GRNX：25 μg/mL	ヒト PMN に対する AM-1977 の移行性は、類薬と同程度以上であった。	否	D02B13[redacted]006 (4.2.1.1-26)
DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害作用	*S. aureus* 及びキノロン耐性 *S. aureus* 由来の DNA gyrase 並びに Topoisomerase IV	*In vitro* 37°C で 60 分間処置 3 回測定	<u>*S. aureus* DNA gyrase</u> AM-1977：0.25～8.0 μg/mL LVFX：5.0～160 μg/mL GRNX：2.5～80 μg/mL CPFX：2.5～80 μg/mL <u>*S. aureus* キノロン耐性 DNA gyrase</u> AM-1977：2.5～80 μg/mL LVFX：150～4800 μg/mL GRNX：38～1200 μg/mL CPFX：38～1200 μg/mL <u>*S. aureus* Topo IV</u> AM-1977：0.10～3.2 μg/mL LVFX：0.50～16 μg/mL GRNX：0.25～8.0 μg/mL CPFX：0.25～8.0 μg/mL <u>*S. aureus* キノロン耐性 Topo IV</u> AM-1977：0.50～16 μg/mL LVFX：25～800 μg/mL GRNX：10～320 μg/mL CPFX：10～320 μg/mL	*S. aureus* 及びキノロン耐性 *S. aureus* 由来の DNA gyrase 並びに Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用は、類薬より高かった。	否	D02B13[redacted]010 (4.2.1.1-27)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験方法	投与量又は 添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害作用	*S. pneumoniae* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV	*In vitro* 37°C で 60 分間処置 3 回測定	*S. pneumoniae* DNA gyrase AM-1977：1.0～32 μg/mL LVFX：15～480 μg/mL GRNX：5.0～160 μg/mL *S. pneumoniae* Topo IV AM-1977：0.25～8.0 μg/mL LVFX：2.5～80 μg/mL GRNX：0.50～16 μg/mL	*S. pneumoniae* 由来 DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用は、類薬より高かった。	否	D02B13[redacted]021 (4.2.1.1-28)
DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する阻害作用	*E. coli* 由来の DNA gyrase 及び Topoisomerase IV	*In vitro* 37°C で 60 分間処置 3 回測定	*E. coli* DNA gyrase AM-1977：0.15～4.8 μg/mL LVFX：0.15～4.8 μg/mL GRNX：0.025～0.80 μg/mL CPFX：0.050～1.6 μg/mL *E. coli* Topo IV AM-1977：0.50～16 μg/mL LVFX：0.75～24 μg/mL GRNX：0.25～8.0 μg/mL CPFX：0.50～16 μg/mL	*E. coli* 由来 DNA gyrase に対する AM-1977 の阻害作用は、類薬より低かった。*E. coli* 由来 Topoisomerase IV に対する AM-1977 の阻害作用は、LVFX 及び CPFX と同程度で、GRNX より低かった。	否	D02B13[redacted]022 (4.2.1.1-29)
Topoisomerase II に対する阻害作用	ヒト由来の Topoisomerase II	*In vitro* 37°C で 60 分間処置 3 回測定	AM-1977：75～2400 μg/mL LVFX：150～4800 μg/mL GRNX：38～1200 μg/mL CPFX：38～1200 μg/mL	ヒト由来 Topoisomerase II に対する AM-1977 の阻害作用は、LVFX 及び GRNX より低く、CPFX と同程度以下であった。	否	D02B13[redacted]023 (4.2.1.1-30)
ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果	*S. pneumoniae* 野生株：1 株 *gyrA* 変異株：1 株 *parC* 変異株：1 株	*In vitro* 37°C で 0.0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、18.0、20.0、22.0 及び 24.0 時間培養	AM-1977 75 mg 単回経口投与時の血漿濃度データ LVFX 500 mg 単回経口投与時の血漿濃度データ	AM-1977 はキノロン耐性変異株を短時間で検出限界以下に殺菌し再増殖も抑制した。一方、LVFX の初期殺菌作用は AM-1977 よりも弱く、薬物感受性が低下した菌が選択された。	否	D02B13[redacted]004 (4.2.1.1-31)

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	菌株 動物種/系統	投与方法[a]	投与量又は 添加濃度	菌株数 性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
マウス全身感染モデルに対する感染防御効果	*S. aureus* マウス/ICR 系	菌液接種 1 時間後に薬液を皮下又は経口投与 菌液接種 7 日目の生存動物数を確認	皮下投与 AM-1977：0.010～3.0 mg/kg LVFX：0.10～30 mg/kg GRNX：0.010～3.0 mg/kg 経口投与 AM-1977：0.030～10 mg/kg LVFX：0.30～100 mg/kg GRNX：0.030～10 mg/kg	1 株 雄、10 例	*S. aureus* によるマウス全身感染モデルに対する AM-1977 の効果は、LVFX よりも高く、GRNX と同程度であった。	否	D02B13[redacted]011 (4.2.1.1-32)
	E. coli マウス/ICR 系	菌液接種 1 時間後に薬液を皮下又は経口投与 菌液接種 7 日目の生存動物数を確認	皮下投与 AM-1977：0.030～10 mg/kg LVFX：0.0030～1.0 mg/kg GRNX：0.0030～1.0 mg/kg 経口投与 AM-1977：0.10～30 mg/kg LVFX：0.030～10 mg/kg GRNX：0.030～10 mg/kg	1 株 雄、10 例	*E. coli* によるマウス全身感染モデルに対する AM-1977 の効果は、類薬よりも低かった。	否	D02B13[redacted]012 (4.2.1.1-33)
	MRSA マウス/ICR 系	菌液接種 1 時間後に薬液を皮下投与 菌液接種 7 日目の生存動物数を確認	AM-1977、LZD 及び VCM：0.15～50 mg/kg LVFX：200 mg/mg	1 株 雄、10 例	MRSA によるマウス全身感染モデルに対する AM-1977 の効果は、LZD 及び VCM と同程度であった。	否	D02B24[redacted]007 (4.2.1.1-34)
マウス肺感染モデルに対する治療効果	*S. pneumoniae* マウス/ICR 系	菌液接種の 2.9～3.1 時間後、17.3～19.1 時間後及び 24.4～26.1 時間後の計 3 回、薬液を皮下又は経口投与 最終投与翌日の肺内菌数を測定	AM-1977：6.3 及び 25 mg/kg LVFX：25 及び 100 mg/kg GRNX：6.3 及び 25 mg/kg	1 株 雌、5 例	AM-1977 は、*S. pneumoniae* によるマウス肺感染モデルにおいて、皮下投与及び経口投与で顕著に肺内菌数を減少させ、LVFX 及び GRNX よりも高い治療効果を示した。	否	D02B13[redacted]015 (4.2.1.1-35)

a－ 特にことわりがない限り単回投与

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	菌株 動物種/系統	投与方法[a]	投与量又は 添加濃度	菌株数 性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
マウス肺感染モデルに対する肺内菌数の経時変化	*S. pneumoniae* マウス/ICR 系	菌液接種の 2 時間後に薬液を皮下投与 投与 0、2、5、24 時間後の肺内菌数を測定	AM-1977：43 mg/kg LVFX：260 mg/kg	1 株 雌、6 例	AM-1977 は、*S. pneumoniae* によるマウス肺感染モデルにおいて、有意に肺内菌数を減少させ、いずれの時間でも肺内菌数は LVFX よりも少なかった。	否	D02B13[redacted]005 (4.2.1.1-36)
マウス大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の *in vivo* PK/PD 解析	*S. pneumoniae* マウス/ICR 系	1 回投与群：菌液接種の 2.0 時間後に薬液を皮下投与 2 回投与群：菌液接種の 2.0 及び 14.0 時間後に薬液を皮下投与 4 回投与群：菌液接種の 2.0、8.0、14.0 及び 20.0 時間後に薬液を皮下投与 菌液接種の 26.0 時間後の肺内菌数を測定	AM-1977：0.30、1.0、3.0 及び 10 mg/kg/回 LVFX：3.0、10、30 及び 100 mg/kg/回	1 株 雄、4 例	AM-1977 の有効性は *f*AUC/MIC と高い相関性を示し、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 AM-1977 の *f*AUC/MIC は 28.3 であった。	否	D02B24[redacted]010 (4.2.1.1-37)
	S. aureus マウス/ICR 系	1 回投与群：菌液接種の 2.0 時間後に薬液を皮下投与 2 回投与群：菌液接種の 2.0 及び 14.0 時間後に薬液を皮下投与 4 回投与群：菌液接種の 2.0、8.0、14.0 及び 20.0 時間後に薬液を皮下投与 菌液接種の 26.0 時間後の肺内菌数を測定	AM-1977：0.30、1.0、3.0 及び 10 mg/kg/回 LVFX：3.0、10、30 及び 100 mg/kg/回	1 株 雄、4 例	AM-1977 の有効性は *f*AUC/MIC と高い相関性を示し、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 AM-1977 の *f*AUC/MIC は 24.6 であった。	否	D02B24[redacted]009 (4.2.1.1-38)

a – 特にことわりがない限り単回投与

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	菌株 動物種/系統	投与方法[a]	投与量又は 添加濃度	菌株数 性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
S. pneumoniae によるマウス大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度	*S. pneumoniae* マウス/ICR 系	菌液接種の 2.0 時間後に薬液を皮下投与 投与 0.17、0.50、1.0、及び 2.0 時間後に採血(1.0 mg/kg 投与群は 3.0 時間後 3.0 mg/kg 投与群は 3.0 及び 4.0 時間後、10 mg/kg 投与群は 4.0 時間後も採血)	AM-1977：0.30、1.0、3.0 及び 10 mg/kg	1 株 雄、3 例	*S. pneumoniae* マウス大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度を測定した。	否	D02B24[redacted]014 (4.2.1.1-39) [redacted] (4.2.1.1-40)
S. pneumoniae によるマウス大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度	*S. pneumoniae* マウス/ICR 系	菌液接種の 2.0 時間後に薬液を皮下投与 投与 0.17、0.50、1.0、2.0 及び 4.0 時間後に採血(3.0 mg/kg 投与群は 3.0 時間後、100 mg/kg 投与群は 6.0 時間後も採血)	LVFX：3.0、10、30 及び 100 mg/kg	1 株 雄、3 例	*S. pneumoniae* マウス大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度を測定した。	否	D02B24[redacted]012 (4.2.1.1-41) [redacted] (4.2.1.1-42)
S. aureus によるマウス大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度	*S. aureus* マウス/ICR 系	菌液接種の 2.0 時間後に薬液を皮下投与 投与 0.17、0.50、1.0、及び 2.0 時間後に採血(1.0 mg/kg 投与群は 3.0 時間後 3.0 mg/kg 投与群は 3.0 及び 4.0 時間後、10 mg/kg 投与群は 4.0 時間後も採血)	AM-1977：0.30、1.0、3.0 及び 10 mg/kg	1 株 雄、3 例	*S. aureus* マウス大腿筋感染モデルにおける AM-1977 の血漿中濃度を測定した。	否	D02B24[redacted]013 (4.2.1.1-43) [redacted] (4.2.1.1-44)

a – 特にことわりがない限り単回投与

2.6.3.2　効力を裏付ける試験(続き)

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	菌株 動物種/系統	投与方法[a]	投与量又は 添加濃度	菌株数 性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
S. aureus によるマウス大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度	*S. aureus* マウス/ ICR 系	菌液接種の 2.0 時間後に薬液を皮下投与 投与 0.17、0.50、1.0、2.0 及び 4.0 時間後に採血(3.0 mg/kg 投与群は 3.0 時間後、100 mg/kg 投与群は 6.0 時間後も採血)	LVFX：3.0、10、30 及び 100 mg/kg	1 株 雄、3 例	*S. aureus* マウス大腿筋感染モデルにおける LVFX の血漿中濃度を測定した。	否	D02B24[redacted]011 (4.2.1.1-45) [redacted] (4.2.1.1-46)

a – 特にことわりがない限り単回投与

2.6.3.3　副次的薬理試験

該当試験なし。

2.6.3.4　安全性薬理試験

被験物質：AM-1977 塩酸塩

評価対象となる器官系	試験項目	試験系	投与方法	投与量[a]	性別及び例数	特記すべき所見	GLP適用	試験番号(資料番号)
中枢神経系	一般症状(Irwin 変法)	ラット/SD 系	経口[a]	250 、 500 、 1000 mg/kg	雄、N = 6、8 群(うち TK 4 群)	・影響なし	適	A[redacted]YR05 (4.2.1.3-1)
	一般症状(FOB 法)		静脈内[a]	50、100、200 mg/kg	雄、N = 6、8 群(うち TK 4 群)	・50 mg/kg 以上で運動量の低下及び閉眼(部分閉眼)：1/6～2/6(投与直後) ・100 mg/kg 以上で不規則呼吸及び腹ばい歩行 ・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	適	[redacted] (4.2.1.3-2)
心血管系	カリウム電流(IKr)	hERG (HEK293 細胞)	*In vitro*	AM-1977：30、100、300 μmol/L	N = 5、8 群(うち陽性対照 1 群)	・30、100、300 μmol/L の抑制率は 24.4、30.8、56.8%(IC_{50} = 241 μmol/L、補正抑制率は 12.0、19.5、49.8%)	適	[redacted] (4.2.1.3-3)
				MFLX：10、30、100 μmol/L		・10、30、100 μmol/L の抑制率は 21.0、26.5、47.9%(IC_{50} = 約 100 μmol/L、補正抑制率は 8.2、14.6、39.4%)		
心血管系	血圧・心拍数・心電図	イヌ/ビーグル	静脈内[a]	AM-1977：12.5、25、50 mg/kg	雄、N = 4、7 群(漸増法)	・12.5 及び 25 mg/kg で影響なし ・50 mg/kg で QTc 延長(274 msec：対照群 230 msec) 、その他影響なし	適	[redacted] (4.2.1.3-4)
				MFLX：6.25、12.5、25 mg/kg		・6.25 mg/kg で影響なし ・12.5 及び 25 mg/kg で QT 延長(252 及び 249 msec：対照群 220 msec)、その他影響なし		
呼吸系	呼吸数・血液ガス			AM-1977：12.5、25、50 mg/kg		・影響なし		

a – 特にことわりがない限り単回投与

2.6.3.4　安全性薬理試験（続き）

被験物質：AM-1977 塩酸塩

評価対象となる器官系	試験項目	試験系	投与方法	投与量[a]	性別及び例数	特記すべき所見	GLP適用	試験番号（資料番号）
その他	痙攣誘発作用	ラット（SD）	経口[a]	AM-1977：1000 mg/kg	雄、N = 6、9群（媒体群、単独群、併用群）	・AM-1977 単独：誘発なし ・4-ビフェニル酢酸（100 mg/kg、皮下投与）との併用：誘発なし ・フルルビプロフェンアキセチル（200 mg/kg、皮下投与）との併用：誘発なし	否	R02F[redacted]01 （4.2.1.3-5）
				ENX：200 mg/kg		・ENX 単独：誘発なし ・4-ビフェニル酢酸（100 mg/kg、皮下投与）との併用：振戦 4/6 例、間代性痙攣 6/6 例 ・フルルビプロフェンアキセチル（200 mg/kg、皮下投与）との併用：攣縮 5/6 例、間代性痙攣 5/6 例		
			皮下[a]	4-ビフェニル酢酸：100 mg/kg		・4-ビフェニル酢酸単独：誘発なし		
				フルルビプロフェンアキセチル：200 mg/kg		・フルルビプロフェンアキセチル単独：誘発なし		
	受容体親和性及び酵素活性阻害	マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ブタ、ウシ、ヒト由来の受容体/酵素	*In vitro*	30 μmol/L	N = 2 109 種類	・M_3 受容体：59%抑制、アセチルコリンエステラーゼ：69%抑制、その他：50%未満	否	[redacted] （4.2.1.3-6）
				1、3、10、30、100 μmol/L	N = 2 2 種類	・M_3 受容体：IC_{50} = 16.2 μmol/L ・アセチルコリンエステラーゼ：IC_{50} = 10.8 μmol/L	否	[redacted] （4.2.1.3-7）

a –単回投与

2.6.3.5　薬力学的相互作用試験

該当試験なし。