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)

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3

臨床試験一覧 4
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　製剤開発の概要 5
2.7.1.1.2　含量が異なる製剤間の溶出挙動の同等性 7
2.7.1.1.3　分析法の概要 7
2.7.1.1.3.1　溶出性に関する分析 7
2.7.1.1.3.2　AM-1977 及び AM2012-008 の生体試料中濃度測定法 8
2.7.1.1.3.3　生体試料中薬物濃度測定法のバリデーション 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1　製剤の *in vitro* 溶出試験(5.3.1.3-1) 10
2.7.1.2.2　食事の影響に関する試験(AMX-T112、5.3.1.1-1) 12
2.7.1.2.3　絶対的バイオアベイラビリティに関する試験 13
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.4　付録 14

表一覧

表 2.7.1.1-1　臨床試験に用いた製剤及び申請製剤 6
表 2.7.1.1-2　第 I 相臨床試験に用いた製剤(硬カプセル剤)の処方一覧 7
表 2.7.1.1-3　第 II 相及び第 III 相臨床試験に用いた製剤並びに申請製剤の処方一覧 7
表 2.7.1.1-4　ヒト各生体試料中濃度測定に用いた分析法の概要 8
表 2.7.1.1-5　分析法バリデーション試験の概要 9
表 2.7.1.2-1　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動の比較 10
表 2.7.1.2-2　KRP-AM1977X 錠 75 mg 空腹時及び食後単回経口投与時の AM-1977 の 薬物動態パラメータ 13
表 2.7.1.2-3　空腹時投与群に対する食後投与群の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の 幾何平均比及び 90%信頼区間 13
表 2.7.1.3-1　AM-1977 のバイオアベイラビリティ(F) 14

図一覧

図 2.7.1.2-1　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動 (試験液：pH1.2) 10
図 2.7.1.2-2　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動 (試験液：pH5.0) 11
図 2.7.1.2-3　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動 (試験液：pH6.8) 11
図 2.7.1.2-4　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動 (試験液：0.2%NaCl) 11
図 2.7.1.2-5　KRP-AM1977X 錠 75 mg 空腹時及び食後単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 12

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号
AM2012-008	ラスクフロキサシンの脱シクロプロピル代謝物のコード番号
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
AUC	Area-under-the-curve：曲線下面積
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity：時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC calculated to the last quantifiable concentration point：時間 0 から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Total clearance：全身クリアランス
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
Geo-mean	Geometric mean：幾何平均値
k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
LC-FL	Liquid chromatography with fluorescence detection：液体クロマトグラフィー・蛍光検出法
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
Vd/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積

臨床試験一覧

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

*本文中は略した試験番号で記載する。

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

臨床試験に用いた製剤及び申請製剤の要約を表 2.7.1.1-1 に、処方一覧を表 2.7.1.1-2 及び表 2.7.1.1-3 に示す。

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

表 2.7.1.1-1　臨床試験に用いた製剤及び申請製剤

試験区分	試験番号	試験課題名	製剤	含量	ロット番号
第 I 相	AM1977X-C101	健康成人における単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び腸内細菌叢への影響の検討	製剤 A	10 mg	S[redacted]0220
			製剤 B	100 mg	S[redacted]0210
			製剤 B	100 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-T103	健康成人における 75 mg 及び 150 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態及び安全性の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
臨床薬理	AM1977X-T102	健康成人における単回経口投与時の肺内移行性の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-T107	耳鼻咽喉科領域における組織移行性の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-C102	健康高齢者における単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討	製剤 B	100 mg	S[redacted]0210
	AM1977X-T105	腎機能低下者における AM-1977 薬物動態及び安全性の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-T106	肝機能障害患者における薬物動態の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-T101	健康成人における制酸剤又は消化性潰瘍用剤併用時の AM-1977 薬物動態の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-T108	イトラコナゾールによる AM-1977 薬物動態への影響の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-C103	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のフェロジピン薬物動態への影響の検討	製剤 B	100 mg	S[redacted]0210
	AM1977X-T104	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のテオフィリン薬物動態への影響の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
	AM1977X-T109	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のモンテルカスト薬物動態への影響の検討	製剤 F	75 mg	S[redacted]0210
	AM1977X-T110	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のメトホルミン薬物動態への影響の検討	製剤 F	75 mg	S[redacted]0210
	AM1977X-T111	健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討	製剤 F	75 mg	S[redacted]0210
	AM1977X-T112	健康成人における KRP-AM1977X 75 mg 錠 最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討	製剤 F	75 mg	S[redacted]0210
第 II 相	AM1977X-T201	市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性、安全性及び薬物動態の検討	製剤 C	25 mg	S[redacted]0210
			製剤 C	25 mg	S[redacted]0220
			製剤 C	25 mg	S[redacted]0210
			製剤 D	100 mg	S[redacted]0230
			製剤 D	100 mg	S[redacted]0230
第 III 相	AM1977X-T301	市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験	製剤 E	75 mg	S[redacted]0250
	AM1977X-T302	呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験	製剤 E	75 mg	S[redacted]0230
	AM1977X-T303	副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験	製剤 E	75 mg	S[redacted]0250
	AM1977X-T304	耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験	製剤 E	75 mg	S[redacted]0240

表 2.7.1.1-2　第 I 相臨床試験に用いた製剤(硬カプセル剤)の処方一覧

製剤	製剤 A	製剤 B
含量	10 mg	100 mg
ラスクフロキサシン塩酸塩	10.83[1)]	108.3[2)]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
(合計)		
カプセル	1 個	1 個
製造方法	[redacted]	[redacted]
製造スケール	[redacted] カプセル	[redacted] カプセル
包装形態	[redacted]/紙箱	[redacted]/紙箱

単位：mg

1) ラスクフロキサシンとして 10 mg に相当

2) ラスクフロキサシンとして 100 mg に相当

表 2.7.1.1-3　第 II 相及び第 III 相臨床試験に用いた製剤並びに申請製剤の処方一覧

製剤	製剤 C	製剤 D	製剤 E	製剤 F (申請製剤)
含量	25 mg	100 mg	75 mg	75 mg
ラスクフロキサシン塩酸塩	27.1[1)]	108.3[2)]	81.23[3)]	81.23[3)]
アルギン酸	[redacted]			
クエン酸二水素ナトリウム				
結晶セルロース				
低置換度ヒドロキシプロプロピルセルロース				
ステアリン酸マグネシウム				
(小計)				
ヒプロメロース				
酸化チタン				
マクロゴール 400				
黄色三二酸化鉄				
カルナウバロウ				
合計				
製造方法				
製造スケール	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
包装形態	[redacted] /紙箱	[redacted] /紙箱	[redacted] /紙箱	PTP シート /紙箱

単位：mg

3) ラスクフロキサシンとして 25 mg に相当

4) ラスクフロキサシンとして 100 mg に相当

5) ラスクフロキサシンとして 75 mg に相当

2.7.1.1.2　含量が異なる製剤間の溶出挙動の同等性

第 II 相臨床試験で用いた製剤 C (25 mg 錠)及び第 III 相臨床試験で用いた製剤 E (75 mg 錠)の含量が異なる製剤間の溶出挙動の同等性について、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日付　薬食審査発 0229 第 10 号, 別紙 2)の第 3 章に準じた溶出試験により検討した。

2.7.1.1.3　分析法の概要

2.7.1.1.3.1　溶出性に関する分析

第 II 相臨床試験で用いた製剤 C (25 mg 錠)及び第 III 相臨床試験で用いた製剤 E (75 mg 錠)の溶出試験法を以下に示す。

試験方法(分析方法)：溶出性

本品1個をとり、試験液900 mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行う。

2.7.1.1.3.2　AM-1977 及び AM2012-008 の生体試料中濃度測定法

AM-1977 及び AM2012-008 濃度はフリー体として濃度を算出した。AM-1977 はピロリジン環の C-3 位と C-4 位に不斉中心を持ち、有効成分としては 3*S*, 4*S* 体であるが、*in vivo* でキラル反転は起こらない(2.7.2.2.1.4)ことから、光学変換の有無を検討する試験以外のすべての試験で、光学非選択的な分析法を用いて測定を行った。

ヒト各生体試料中の AM-1977 及び AM2012-008 濃度は、LC-FL 法又は LC-MS/MS 法により測定した(表 2.7.1.1-4)。

表 2.7.1.1-4　ヒト各生体試料中濃度測定に用いた分析法の概要

マトリクス	測定対象	試験番号 (CTD 番号)	前処理方法	定量範囲	測定方法
血漿	AM-1977	R02G[redacted]03	固相抽出	5.00～[redacted] ng/mL	LC-FL 法
	AM2012-008	[redacted] (5.3.1.4-2)	固相抽出	5.00～[redacted] ng/mL	LC-FL 法
尿	AM-1977	R02G[redacted]01 (5.3.1.4-3)	フィルターろ過	0.500～[redacted] µg/mL	LC-FL 法
	AM-1977, AM2012-008	[redacted] (5.3.1.4-4)	フィルターろ過	0.500～[redacted] µg/mL	LC-FL 法
糞	AM-1977, AM2012-008	[redacted] (5.3.1.4-5)	除タンパク	3.00～[redacted] µg/g feces	LC-MS/MS 法
肺胞洗浄液	AM-1977	[redacted] (5.3.1.4-6)	固相抽出	0.1～[redacted] ng/mL	LC-MS/MS 法
喀痰	AM-1977	[redacted] (5.3.1.4-7)	固相抽出	5.00～[redacted] ng/mL	LC-FL 法
耳鼻科組織	AM-1977	[redacted] (5.3.1.4-8)	固相抽出	1.00～[redacted] ng/g	LC-MS/MS 法

ヒト血漿試料を凍結保存する長期保存安定性試験で、AM-1977 及び AM2012-008 は、[redacted] 日及び [redacted] 日まで安定であった(試験番号：R02G[redacted]02 及び R02G[redacted]02)。また、血漿中 AM-1977 及び AM2012-008 は、氷浴上([redacted] 時間)及び凍結融解時([redacted] 回)の条件下でも安定であった(5.3.1.4-1 及び R02G[redacted]01)。

ヒト尿試料を凍結保存する長期保存安定性試験で、AM-1977 及び AM2012-008 は、[redacted] 日及び [redacted] 日まで安定であった。また、尿中 AM-1977 及び AM2012-008 は、室温放置([redacted] 時間)及び凍結融解時([redacted] 回)の条件下でも安定であった(5.3.1.4-3 及び試験番号：R02G[redacted]04)。

ヒト糞試料を凍結保存する長期保存安定性試験で、AM-1977 及び AM2012-008 は、いずれも [redacted] 日まで安定であった。また、糞中 AM-1977 及び AM2012-008 は、室温放置([redacted] 時間)及び凍結融解時([redacted] 回)の条件下でも安定であった(5.3.1.4-5)。

ヒト肺胞洗浄液試料を凍結保存したときの AM-1977 は、[redacted] 日まで安定であった。また、肺胞洗浄液中 AM-1977 は、氷浴上([redacted] 時間)及び凍結融解時([redacted] 回)の条件下でも安定であった(5.3.1.4-6)。

ヒト喀痰試料を凍結保存する長期保存安定性試験で、AM-1977 は、[redacted] 日まで安定であった。また、喀痰中 AM-1977 は、氷浴上([redacted] 時間)及び凍結融解時([redacted] 回)の条件下でも安定であった(5.3.1.4-7)。

ヒト耳鼻科組織試料を凍結保存する長期保存安定性試験で、AM-1977 は、[redacted] 日まで安定であっ

た。また、耳鼻科組織中 AM-1977 は、室温放置([redacted] 時間)及び凍結融解時([redacted] 回)の条件下でも安定であった(5.3.1.4-8)。

2.7.1.1.3.3　生体試料中薬物濃度測定法のバリデーション

ヒト血漿、尿及び糞中の AM-1977 及び AM2012-008、並びに肺胞洗浄液、喀痰及び耳鼻科組織中の AM-1977 の定量分析の妥当性を検討するため、バリデーション試験を実施した(表 2.7.1.1-5)。各バリデーション試験の結果、それぞれの分析法は設定された定量範囲において、十分な信頼性が担保された。

なお、各濃度測定法について ISR を実施し、信頼性を確認した。

表 2.7.1.1-5　分析法バリデーション試験の概要

試験番号 (CTD 番号)	マトリクス	測定対象	定量範囲	日内再現性		測定場所
				真度	精度	
R02G[redacted]03 (5.3.1.4-1)	血漿	AM-1977	5.00～[redacted] ng/mL	[redacted]%	LLOQ: [redacted]%	杏林製薬
[redacted] (5.3.1.4-2)	血漿	AM2012-008	5.00～[redacted] ng/mL	[redacted]	LLOQ: [redacted]	[redacted]
R02G[redacted]01 (5.3.1.4-3)	尿	AM-1977	0.500～[redacted] μg/mL	[redacted]%	[redacted]%	杏林製薬
[redacted] (5.3.1.4-4)	尿	AM-1977, AM2012-008	0.500～[redacted] μg/mL	AM-1977: [redacted] AM2012-008: [redacted]	AM-1977: [redacted]% AM2012-008: [redacted]%	[redacted]
[redacted] (5.3.1.4-5)	糞	AM-1977, AM2012-008	3.00～[redacted] μg/g feces	AM-1977: [redacted]% AM2012-008: [redacted]%	AM-1977: [redacted]% AM2012-008: [redacted]%	[redacted]
[redacted] (5.3.1.4-6)	肺胞洗浄液	AM-1977	0.1～[redacted] ng/mL	LLOQ: [redacted]%	[redacted]%	[redacted]
[redacted] (5.3.1.4-7)	喀痰	AM-1977	5.00～[redacted] ng/mL	LLOQ: [redacted]%	[redacted]%	[redacted]
[redacted] (5.3.1.4-8)	耳鼻科組織	AM-1977	1.00～[redacted] ng/g	LLOQ: [redacted]%	[redacted]%	[redacted]

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　製剤の *in vitro* 溶出試験 (5.3.1.3-1)

本試験では、第 II 相試験用の製剤 C (25 mg 錠)の代表 1 ロット(標準製剤)と第 III 相試験用の製剤 E (75 mg 錠)の代表 1 ロット(試験製剤)について、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日付　薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 2)の第 3 章に準じて溶出挙動を比較し、溶出同等性を評価した。

結果の要約を表 2.7.1.2-1 に、各試験液の溶出挙動の比較を図 2.7.1.2-1～図 2.7.1.2-4 に示す。

いずれの試験条件においても両者の溶出挙動は評価基準に適合したことから、第 II 相試験用の治験薬として使用した製剤 C (25 mg 錠)と第 III 相試験用の治験薬として使用した製剤 E (75 mg 錠)の溶出挙動は同等と判断した。

表 2.7.1.2-1　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動の比較

溶出試験条件			ラスクフロキサシンの溶出率				結果
			平均溶出率 (n = 12)		試験製剤の個々の溶出率 (n = 12)		
方法	試験液の種類	時間 (分)	標準製剤	試験製剤	試験製剤の平均溶出率 ±15%を超えたもの	試験製剤の平均溶出率 ±25%を超えたもの	
パドル法 毎分 50 回転	pH 1.2 *a	[redacted]					同等
	pH [redacted] *b						同等
	pH 6.8 *c						同等
	[redacted] *d						同等
溶出挙動の判定			同等性あり				

*a：日本薬局方(JP16)溶出試験第 1 液
*b：[redacted]
*c：日本薬局方(JP16)溶出試験第 2 液
*d：[redacted]

図 2.7.1.2-1　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動
(試験液：pH1.2)

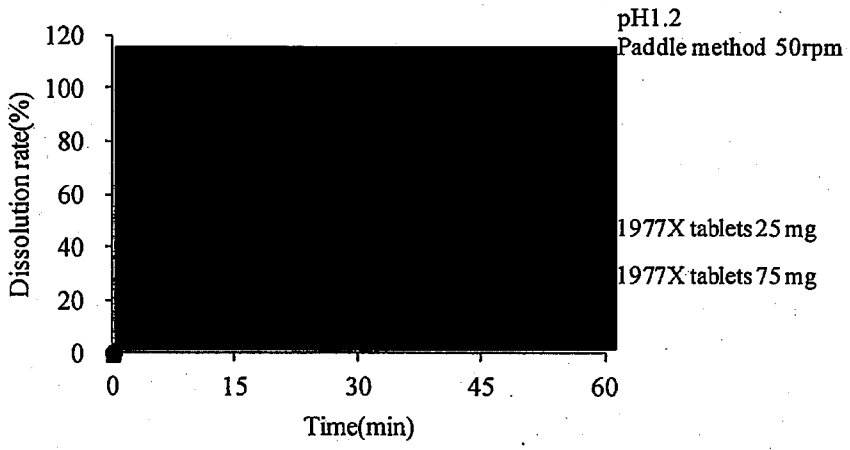


図 2.7.1.2-2　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動
(試験液：pH[redacted])

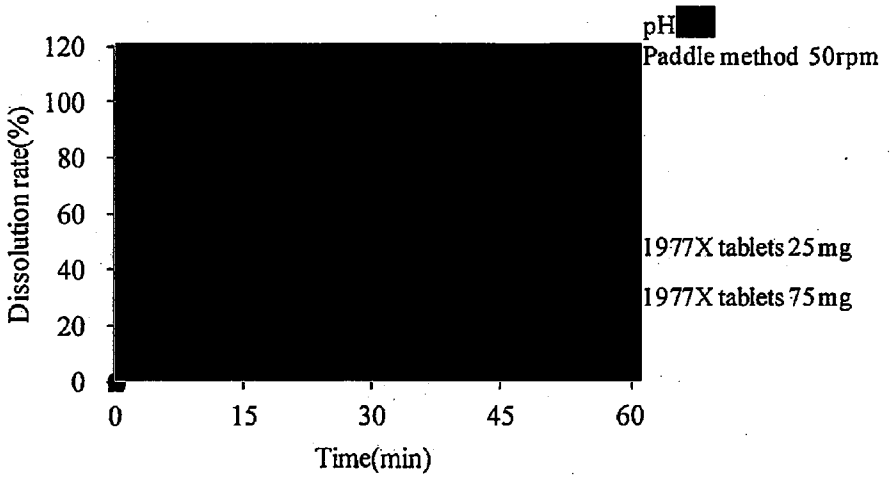


図 2.7.1.2-3　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動
(試験液：pH6.8)

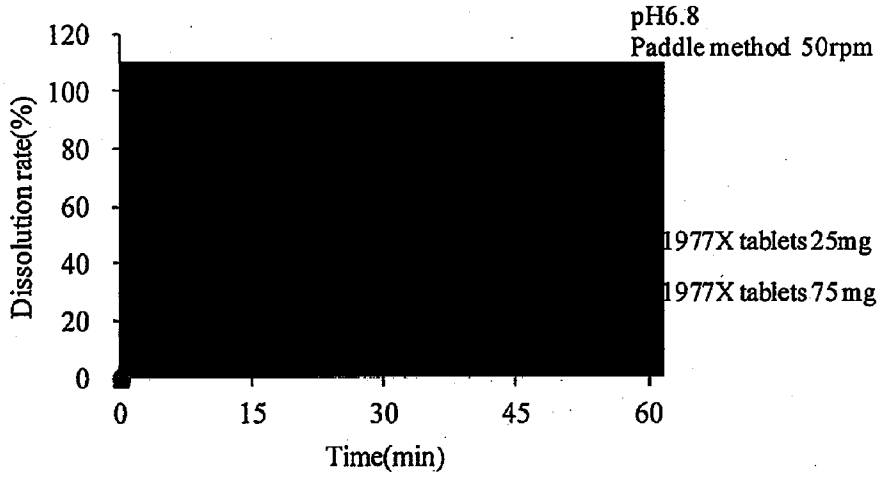
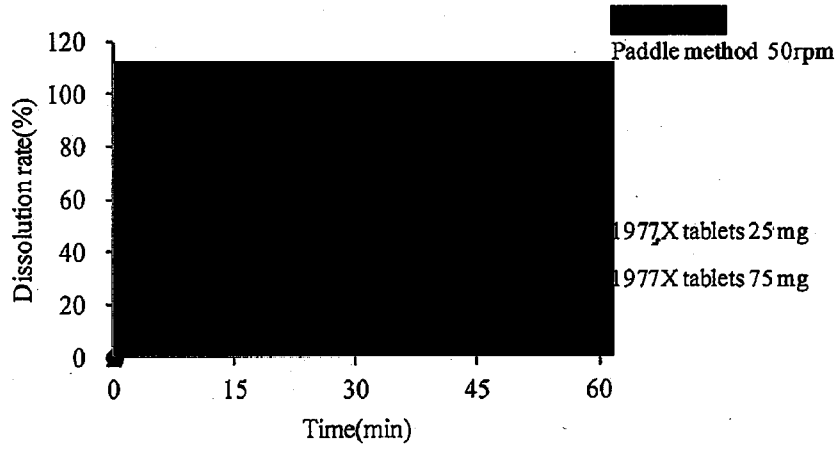


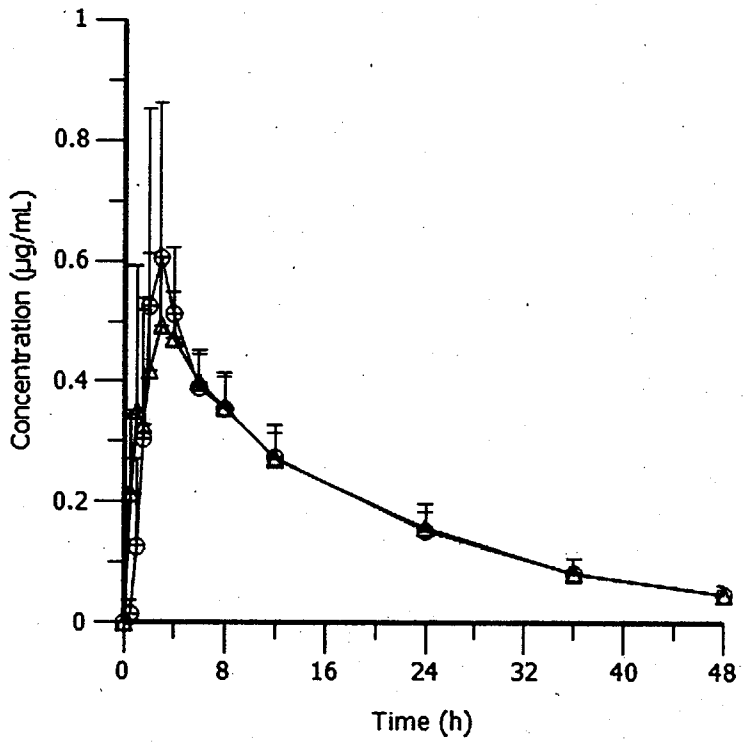
図 2.7.1.2-4　製剤 C (25 mg 錠：標準製剤)と製剤 E (75 mg 錠：試験製剤)の溶出挙動
(試験液：[redacted])



2.7.1.2.2　**食事の影響に関する試験**(AMX-T112、5.3.1.1-1)

KRP-AM1977X 錠 75 mg を空腹時に単回投与したとき、血漿中 AM-1977 は 2.48 時間で、0.592 μg/mL の C_{max} に達し、その後、13.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。k_{el} は 0.0504 1/h、AUC_{last} は 9.19 μg·h/mL、AUC_{inf} は 10.2 μg·h/mL、MRT は 20.2 時間であった。食後単回投与では、血漿中 AM-1977 は 2.54 時間で、0.765 μg/mL の C_{max} に達し、その後、14.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。k_{el} は 0.0498 1/h、AUC_{last} は 9.14 μg·h/mL、AUC_{inf} は 10.2 μg·h/mL、MRT は 20.4 時間であった(図 2.7.1.2-5 及び表 2.7.1.2-2)。

図 2.7.1.2-5　KRP-AM1977X 錠 75 mg 空腹時及び食後単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



△：空腹時投与、○：食後投与　平均値 ± 標準偏差、n = 24

(5.3.1.1-1、図 11.4.1-1 を引用)

表 2.7.1.2-2　KRP-AM1977X 錠 75 mg 空腹時及び食後単回経口投与時の AM-1977 の薬物動態パラメータ

PK parameter		Fasted	Fed	ANOVA
C_{max}	μg/mL	0.592 ± 0.162	0.765 ± 0.247	$p < 0.05$
t_{max}	h	2.48 ± 1.09	2.54 ± 0.871	NS
$t_{1/2}$	h	13.9 ± 1.35	14.2 ± 1.89	-
k_{el}	1/h	0.0504 ± 0.00515	0.0498 ± 0.00644	NS
AUC_{last}	μg·h/mL	9.19 ± 1.69	9.14 ± 1.44	NS
AUC_{inf}	μg·h/mL	10.2 ± 2.02	10.2 ± 1.79	NS
MRT	h	20.2 ± 2.38	20.4 ± 2.71	NS
Vd/F	L	151 ± 24.7	153 ± 20.1	-
CL/F	L/h	7.63 ± 1.40	7.58 ± 1.24	-

NS: Not significant
-: Not calculated
平均値 ± 標準偏差、n = 24
(5.3.1.1-1、表 11.4.1-1 を引用)

KRP-AM1977X 錠 75 mg 空腹時投与群に対する食後投与群の、C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ 1.28 [1.12-1.47] 及び 1.00 [0.95-1.05] であった。食後投与群では空腹時投与群と比較し、C_{max} の増加が見られたものの(幾何平均比 1.28)、AUC_{last} に変化はなかった(幾何平均比 1.00)(表 2.7.1.2-3)。また、参考パラメータとして分散分析を行った t_{max}、k_{el}、AUC_{inf} 及び MRT には、いずれも有意差は認められなかった($p \geq 0.05$)(表 2.7.1.2-2)。この結果から、食事により AM1977 の薬物動態パラメータが大きく変化することはなく、食事による影響は小さいものと判断した。

表 2.7.1.2-3　空腹時投与群に対する食後投与群の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比及び 90%信頼区間

Statistics	Fed / Fasted	
	C_{max}	AUC_{last}
Ratio of Geo-mean	1.28	1.00
90% CI Lower	1.12	0.95
90% CI Upper	1.47	1.05

(5.3.1.1-1、表 11.4.1-2 を引用)

2.7.1.2.3　絶対的バイオアベイラビリティに関する試験

絶対的バイオアベイラビリティの算出を目的とした試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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

表 2.7.1.3-1　AM-1977のバイオアベイラビリティ(F)

投与量 (mg/日)		100	200	400	800
AUC_{inf} (μg·h/mL)	経口剤※1	12.7 ± 2.24	30.2 ± 4.23	65.5 ± 11.5	144 ± 18.2
	注射剤※2	13.2 ± 1.08	42.4 ± 10.7	74.1 ± 9.63	160 ± 32.3
F (%)		96	71	88	90

※1：平均値 ± 標準偏差、n = 6 (AMX-C101 : 5.3.3.1-1 表 11.4.1-4 を引用)
※2：平均値 ± 標準偏差、n = 6 (AMY-I101 : 5.3.5.4-5 表 11.4.2-2 を引用)

また、申請製剤を用いたKRP-AM1977X (錠)第I相試験(AMX-T112 5.3.1.1-1)において、臨床用量である75 mgを空腹時投与した際のAUC_{inf}(10.2 μg·h/mL)と、注射剤第I相試験(AMY-I101)における100 mg投与時の投与量補正したAUC_{inf}(9.90 μg·h/mL)を用いると、絶対的バイオアベイラビリティは103%となった。AM-1977は申請製剤においても良好な経口吸収性を示した。

2.7.1.4　付録

該当なし。

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)

2.7.2　臨床薬理試験

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 6
2.7.2.1　背景及び概観 9
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 9
2.7.2.1.2　臨床薬理試験 10
2.7.2.1.3　母集団薬物動態解析 13
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 14
2.7.2.2.1.1　血漿タンパク結合 ([redacted]、4.2.2.3-5) 14
2.7.2.2.1.2　血球移行 (KP02F[redacted]07、4.2.2.3-6) 14
2.7.2.2.1.3　*In vitro* 代謝 14
2.7.2.2.1.4　光学変換 16
2.7.2.2.1.5　*In vitro* トランスポーターによる輸送 16
2.7.2.2.1.6　肺組織移行性のメカニズム検討試験 18
2.7.2.2.2　薬物動態試験 21
2.7.2.2.2.1　単回投与試験 21
2.7.2.2.2.2　反復投与試験 26
2.7.2.2.2.3　組織移行性 30
2.7.2.2.3　内因性要因が薬物動態に及ぼす影響 33
2.7.2.2.3.1　加齢が薬物動態に及ぼす影響(AMX-C102、5.3.3.3-1) 33
2.7.2.2.3.2　腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響(AMX-T105、5.3.3.3-2) 34
2.7.2.2.3.3　肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響(AMX-T106、5.3.3.3-3) 37
2.7.2.2.4　外因性要因が薬物動態に及ぼす影響 40
2.7.2.2.4.1　薬物間相互作用 40
2.7.2.2.5　母集団薬物動態解析 49
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 54
2.7.2.3.1　薬物動態 54
2.7.2.3.1.1　吸収 54
2.7.2.3.1.2　分布 55
2.7.2.3.1.3　代謝 56
2.7.2.3.1.4　排泄 57
2.7.2.3.1.5　トランスポーター 57
2.7.2.3.2　内因性要因 58
2.7.2.3.3　外因性要因 58
2.7.2.4　薬力学的検討 61
2.7.2.4.1　腸内細菌叢に対する影響(AMX-C101、5.3.3.1-1) 61
2.7.2.5　微生物学的試験 61
2.7.2.6　付録 61

表一覧

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧 9
表 2.7.2.1-2　KRP-AM1977X の臨床薬理試験の一覧 10
表 2.7.2.1-3　KRP-AM1977X の母集団薬物動態(PPK)解析に使用した試験の一覧 13
表 2.7.2.2-1　AM-1977 経細胞輸送に対する各種阻害剤の影響 19
表 2.7.2.2-2　KRP-AM1977X(カプセル) 100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg 空腹時単回経口 投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 22
表 2.7.2.2-3　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 の 薬物動態パラメータ 24
表 2.7.2.2-4　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM2012-008 の 薬物動態パラメータ 25
表 2.7.2.2-5　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の尿糞中排泄 26
表 2.7.2.2-6　KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 27
表 2.7.2.2-7　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 29
表 2.7.2.2-8　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ 30
表 2.7.2.2-9　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の尿中排泄 30
表 2.7.2.2-10　血漿、肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中の AM-1977 濃度、並びに血漿中の AM-1977 濃度に対する肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中 AM-1977 濃度の比 31
表 2.7.2.2-11　AM-1977 の血漿中、肺胞上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中の薬物動態パラメータ 32
表 2.7.2.2-12　KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織及び血漿中濃度、 並びにその組織/血漿濃度比 32
表 2.7.2.2-13　健康高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 34
表 2.7.2.2-14　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の 薬物動態パラメータ 35
表 2.7.2.2-15　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ 36
表 2.7.2.2-16　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977、AM2012-008 及びその合計の累積尿中排泄率 37
表 2.7.2.2-17　肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM-1977 の 薬物動態パラメータ 38
表 2.7.2.2-18　肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM2012-008 の薬物動態パラメータ 39
表 2.7.2.2-19　KRP-AM1977X 75mg 単独投与時、並びに Al-Mg 制酸剤 2.4 g 又はファモチジン 20 mg 併用時の AM-1977 の薬物動態パラメータ 41
表 2.7.2.2-20　KRP-AM1977X 75 mg 単独投与時及びイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の薬物動態パラメータ 43

表 2.7.2.2-21　KRP-AM1977X 75 mg 単独投与に対するイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何平均比及び 90%信頼区間 43
表 2.7.2.2-22　フェロジピン 2.5 mg 経口投与後のフェロジピンの薬物動態パラメータ 44
表 2.7.2.2-23　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回反復投与時のテオフィリン薬物動態パラメータ ... 46
表 2.7.2.2-24　モンテルカスト 5 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時の モンテルカストの薬物動態パラメータ 47
表 2.7.2.2-25　モンテルカスト 5 mg 単独投与時に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時及び休薬後投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比及び 90%信頼区間 47
表 2.7.2.2-26　メトホルミン 250 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時の メトホルミンの薬物動態パラメータ 48
表 2.7.2.2-27　メトホルミン 250 mg 単独投与時に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比及び 90%信頼区間 49
表 2.7.2.2-28　PPK 解析データの人口統計学的背景 50
表 2.7.2.2-29　PPK 最終モデルのモデル式 51
表 2.7.2.2-30　PPK 最終モデルのパラメータ 51
表 2.7.2.2-31　PPK モデルから予測した 75mg 最終投与時の患者 PK パラメータ 52
表 2.7.2.3-1　健康成人に KRP-AM1977X を空腹時単回経口投与後の AM-1977 の 薬物動態パラメータ 54
表 2.7.2.3-2　健康成人に KRP-AM1977X を 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の 薬物動態パラメータ 55
表 2.7.2.3-3　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復投与したときの喀痰/血漿中 AM-1977 濃度. 56
表 2.7.2.3-4　高齢者及び非高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の 薬物動態パラメータ 58

図一覧

図 2.7.2.2-1　ヒト肝ミクロソームによる[^{14}C]AM-1977 から AM2012-008 生成への CYP 阻害剤の阻害効果 15
図 2.7.2.2-2　CYP 発現ミクロソームによる[^{14}C]AM-1977 から AM2012-008 の生成 15
図 2.7.2.2-3　AM-1977 の各種リン脂質との結合 20
図 2.7.2.2-4　各種キノロン薬と PhS 及びサーファクテンとの結合 21
図 2.7.2.2-5　KRP-AM1977X (カプセル) 100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg 空腹時単回 経口投与後における AM-1977 の血漿中濃度 22
図 2.7.2.2-6　KRP-AM1977X(カプセル)の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係 23
図 2.7.2.2-7　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 24
図 2.7.2.2-8　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM2012-008 の 血漿中濃度 25
図 2.7.2.2-9　KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 27
図 2.7.2.2-10　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 28
図 2.7.2.2-11　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度 29
図 2.7.2.2-12　KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織/血漿濃度比 33

図 2.7.2.2-13 健康高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 34
図 2.7.2.2-14 腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の 血漿中濃度 35
図 2.7.2.2-15 腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度 36
図 2.7.2.2-16 肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM-1977 の 血漿中濃度推移 37
図 2.7.2.2-17 肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM2012-008 の血漿中濃度推移 39
図 2.7.2.2-18 KRP-AM1977X 75 mg 単独及び Al-Mg 制酸剤 2.4 g 併用時の AM-1977 血漿中濃度 40
図 2.7.2.2-19 KRP-AM1977X 75 mg 単独及びファモチジン 20 mg 併用時の AM-1977 血漿中濃度 41
図 2.7.2.2-20 KRP-AM1977X 75 mg 単独投与時及びイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の血漿中濃度 42
図 2.7.2.2-21 フェロジピン 2.5 mg 経口投与後のフェロジピンの血漿中濃度 44
図 2.7.2.2-22 テオフィリン 200 mg 1 日 2 回反復投与時のテオフィリンの血漿中濃度 45
図 2.7.2.2-23 モンテルカスト 5 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時の モンテルカストの血漿中濃度 46
図 2.7.2.2-24 メトホルミン 250 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時の メトホルミンの血漿中濃度 48
図 2.7.2.2-25 血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響 53
図 2.7.2.3-1 KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 喀痰中 AM-1977 濃度の散布図 55

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AIC	Akaike's information criterion：赤池情報量基準
Al-Mg	Dried aluminum hydroxide gel- magnesium hydroxide：水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号
AM2012-008	ラスクフロキサシンの脱シクロプロピル代謝物のコード番号
AUC	Area-under-the-curve：曲線下面積
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity：時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC calculated to the last quantifiable concentration point：時間 0 から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	AUC calculated to the concentration following 24 hour point：時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}10}$	AUC calculated to the concentration following 10 hour point：時間 0 から投与後 10 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}96}$	AUC calculated to the concentration following 96 hour point：時間 0 から投与後 96 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳がん耐性タンパク質
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Total clearance：全身クリアランス
CLr	Renal clearance：腎クリアランス
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
EC_{50}	Half-maximal effective concentration：50%効果濃度
ELF	Epithelial lining fluid：肺胞上皮被覆液
E_{max}	Maximum value of fold induction：最大効果
Geo-mean	Geometric mean：幾何平均値
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half-maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
k_{el}、Kel	Elimination rate constant：消失速度定数
K_I	Concentration of test substance or positive control substance yielding k_{obs} at the 1/2 k_{inact}：阻害定数
k_{inact}	Maximum inactivation rate constant：最大酵素不活性化速度定数
k_{obs}	Apparent inactivation rate constant：酵素不活性化速度定数
LC-MS	Liquid chromatography with mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・質量分析法
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
MDR1、P-gp	Multiple drug resistance 1、P-glycoprotein：P 糖タンパク質
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーRNA

略語及び専門用語	用語の説明
MRP1	Multidrug resistance-associated protein 1：多剤耐性関連タンパク質 1
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2：多剤耐性関連タンパク質 2
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P_{app}	Apparent permeability：透過係数
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population pharamacokinetics：母集団薬物動態
R	Accumulation ratio：累積係数
Racc_AUC_t	Accumulation ratio calculated from AUC_t in Day 7 and that in Day 1：1 日目の AUC_t に対する 7 日目の AUC_t の累積係数
Racc_ C_{max}	Accumulation ratio calculated from C_{max} in Day 7 and that in Day 1 : 1 日目の C_{max} に対する 7 日目の C_{max} の累積係数
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
Vd/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積
% d.e.	Diastereomeric excess：ジアステレオマー過剰率
% e.e.	Enantiomeric excess：鏡像体過剰率
%FR	Cumulative fecal excretion rate：累積糞中排泄率
%UR	Cumulative urinary excretion rate：累積尿中排泄率

臨床試験一覧

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

*本文中は略した試験番号で記載。

2.7.2.1　背景及び概観

本項ではKRP-AM1977X の薬物動態(PK)及び薬力学(PD)の試験成績を述べる。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、血漿タンパク結合、血球移行、*in vitro* 代謝、光学変換、トランスポーター輸送及び肺移行性メカニズムを検討した(表 2.7.2.1-1)。

KRP-AM1977X の臨床薬理試験として、薬物動態試験、肺又は耳鼻咽喉科組織への移行性を検討する組織移行性試験、AM-1977 の薬物動態に対する内因性要因(年齢、腎機能低下、肝機能障害)の影響を検討する内因性薬物動態試験、薬物相互作用の可能性を検討する外因性薬物動態試験等、国内で15試験を実施した(表 2.7.2.1-2)。なお、QT/QTc 間隔へ及ぼす影響を検討した AMX-T111 試験(5.3.4.1-1)は、2.7.4 に安全性の結果と併せて記載した。また、申請製剤投与時の血漿中 AM-1977 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した AMX-T112 試験(5.3.1.1-1)は、2.7.1 に記載した。

KRP-AM1977X の母集団薬物動態解析は、KRP-AM1977X(経口剤)及び解析時までに終了している KRP-AM1977Y(注射剤)の同時解析とし、表 2.7.2.1-3 に示す試験結果を用いて実施した。母集団薬物動態解析の概要は 2.7.2.2.5 に記載した。

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

AM-1977 又は AM2012-008 のヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

試験分類	試験の目的	*in vitro* モデル	試験番号 CTD 番号
血漿タンパク結合	血漿タンパク結合率の測定	ヒト血漿	[redacted] 4.2.2.3-5
血球移行	血球移行率の測定	ヒト血液	KP02P[redacted]07 4.2.2.3-6
in vitro 代謝	*in vitro* における代謝、光学変換の検討	ヒト肝細胞	R02G[redacted]02 4.2.2.4-1
	CYP 分子種の同定	ヒト肝ミクロソーム、CYP 発現ミクロソーム	R02G[redacted]05 5.3.2.2-1
	CYP 阻害活性の検討	ヒト肝ミクロソーム	[redacted] 5.3.2.2-2
	CYP 誘導活性の検討	ヒト肝細胞	[redacted] 5.3.2.2-3
	CYP 誘導パラメータの算出	ヒト肝細胞	[redacted] 5.3.2.2-8
ex vivo 光学変換	ヒト血漿中における光学変換の検討	ヒト血漿	R02G[redacted]05 5.3.2.3-1
in vitro トランスポーター輸送	トランスポーター基質性の検討	トランスポーター発現細胞	[redacted] 5.3.2.2-4
	トランスポーター阻害活性の検討	トランスポーター発現細胞	[redacted] 5.3.2.2-7
	OCT2 阻害活性の検討	OCT2 発現細胞	[redacted] 5.3.2.2-5

試験分類	試験の目的	*in vitro* モデル	試験番号 CTD 番号
	MATE1 及び MATE2-K 阻害活性の検討	MATE1 及び MATE2-K 発現細胞	[redacted] 5.3.2.2-6
肺移行性メカニズム	経細胞輸送の検討	Calu-3 細胞	KP02P[redacted]14 5.3.2.3-3
	リン脂質結合性の検討	リン脂質	KP02P[redacted]03 5.3.2.3-4

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

KRP-AM1977X の臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　KRP-AM1977X の臨床薬理試験の一覧

試験番号 CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法用量、投与期間、 投与経路、治験薬製剤	対象
薬物動態試験				
AMX-C101 5.3.3.1-1	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X を単回及び反復経口投与した時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度を測定し薬物動態を検討する。あわせて、反復経口投与における腸内細菌叢に及ぼす影響を検討する。	ステップ 1 及び 2： 非盲検 非対照 ステップ 3～8： 無作為化 単盲検 プラセボ対照 群用量漸増	ステップ 1：KRP-AM1977X 20 mg ステップ 2：KRP-AM1977X 50 mg ステップ 3：KRP-AM1977X 100 mg 又はプラセボ ステップ 4：KRP-AM1977X 200 mg 又はプラセボ(第 I 期：空腹時、第 II 期：食後) ステップ 5：KRP-AM1977X 400 mg 又はプラセボ ステップ 6：KRP-AM1977X 800 mg 又はプラセボ ステップ 1～6 は、単回経口投与 ステップ 7：KRP-AM1977X 200 mg 又はプラセボ ステップ 8：KRP-AM1977X 400 mg 又はプラセボ ステップ 7～8 は、1 日 1 回 7 日間反復経口投与 いずれもカプセル剤を使用	日本人 健康成人 男性
AMX-T103 5.3.3.1-2	日本人健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X の単回及び反復経口投与時の血漿、尿中並びに単回経口投与時の糞便中の AM-1977 濃度及び AM-1977 代謝物を検討する。また、安全性を検討する。	非盲検 非対照	・KRP-AM1977X 75 mg ・KRP-AM1977X 150 mg 単回投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 いずれも KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	日本人 健康成人 男性
組織移行性試験				
AMX-T102 5.3.3.1-3	健康成人男性志願者を対象として、KRP-AM1977X 単回経口投与時の肺胞上皮被覆液、肺胞マクロファージ及び血漿中の薬物濃度から AM-1977 の肺内移行性を検討する。	非盲検 非対照	・KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	日本人 健康成人 男性
AMX-T107 5.3.3.2-1	耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行患者を対象として、	非盲検 非対照	・KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与	日本人 入院を伴

試験番号 CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法用量、投与期間、 投与経路、治験薬製剤	対象
	KRP-AM1977X 単回経口投与時の AM-1977 組織移行性を検討する。		KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	う手術により副鼻腔粘膜(上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜)、中耳粘膜又は口蓋扁桃組織の摘出が治療上必要な患者
内因性薬物動態試験				
AMX-C102 5.3.3.3-1	健康高齢男性志願者を対象として、KRP-AM1977X 単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	・KRP-AM1977X 200 mg 単回経口投与 KRP-AM1977X カプセル 100 mg を使用	日本人 健康高齢者男性
AMX-T105 5.3.3.3-2	軽度、中等度、重度の腎機能低下者及び腎機能正常者の日本人男女を対象として、KRP-AM1977X 単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	・KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	日本人 腎機能低下者及び腎機能正常者
AMX-T106 5.3.3.3-3	日本人肝機能障害患者において、KRP-AM1977X 単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	・KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	日本人 肝機能障害患者(軽度及び中等度)
外因性薬物動態試験				
AMX-T101 5.3.3.4-1	健康成人男性を対象として、制酸剤又は消化性潰瘍治療剤との併用による KRP-AM1977X 単回経口投与時の薬物動態への影響及び安全性を検討する。	無作為化 非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー	・KRP-AM1977X 75 mg ・KRP-AM1977X 75 mg + Al-Mg 制酸剤 2.4 g ・KRP-AM1977X 75 mg + ファモチジン 20 mg 各期にいずれかの薬剤を単回経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	日本人 健康成人男性
AMX-T108 5.3.3.4-2	日本人健康成人男性を対象として、CYP3A4 阻害薬(イトラコナゾール)併用による、AM-1977 の薬物動態への影響及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	1 日目： KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与 5 日目～11 日目： イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 12 日目： KRP-AM1977X 75 mg ＋ イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回経口投与 13 日目～15 日目： イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 3 日間反復経口投与 (食直後投与) いずれも KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	日本人 健康成人男性
AMX-C103 5.3.3.4-3	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 反復経口投与時に CYP3A4 基質であるフェロジピンの薬物動態及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	1 日目： フェロジピン 2.5 mg 1 日 1 回経口投与 2 日目～7 日目： KRP-AM1977X 200 mg	日本人 健康成人男性

試験番号 CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法用量、投与期間、 投与経路、治験薬製剤	対象
			1 日 1 回 6 日間反復経口投与 8 日目： KRP-AM1977X 200 mg ＋ フェロジピン 2.5 mg 1 日 1 回経口投与 15 日目： フェロジピン 2.5 mg 1 日 1 回経口投与 KRP-AM1977X カプセル 100 mg を使用	
AMX-T104 5.3.3.4-4	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 反復経口投与時におけるテオフィリンの薬物動態及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	1 日目～4 日目： テオフィリン 200 mg 1 日 2 回 4 日間反復経口投与 5 日目～11 日目： KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回 ＋ テオフィリン 200 mg1 日 2 回(11 日目は 1 日 1 回) 7 日間反復経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用	日本人 健康成人 男性
AMX-T109 5.3.3.4-5	日本人健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 反復経口投与時に CYP2C8 基質であるモンテルカストの薬物動態への影響及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	1 日目： モンテルカスト 5 mg 1 日 1 回経口投与 2 日目～7 日目： KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 8 日目： KRP-AM1977X 150 mg＋ モンテルカスト 5 mg 1 日 1 回経口投与 15 日目： モンテルカスト 5 mg 1 日 1 回経口投与 KRP-AM1977X 錠 75 mg を使用	日本人 健康成人 男性
AMX-T110 5.3.3.4-6	日本人健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 反復経口投与時に MATE 基質であるメトホルミンの薬物動態への影響及び安全性を検討する。	非盲検 非対照	1 日目： メトホルミン 250 mg 1 日 1 回経口投与 2 日目～7 日目： KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 8 日目： KRP-AM1977X 150 mg＋ メトホルミン 250 mg 1 日 1 回経口投与 KRP-AM1977X 錠 75 mg を使用	日本人 健康成人 男性
その他				
AMX-T111 5.3.4.1-1	日本人健康成人男性を対象として KRP-AM1977X 225 mg、450 mg、750 mg を単回経口投与した際の QT/QTc 間隔へ及ぼす影響をプラセボと比較して検討する。	二重盲検(陽性対照薬は非盲検下) 無作為化 プラセボ対照 陽性対照 5 群 5 期クロスオーバー	・AM-1977 225 mg ・AM-1977 450 mg ・AM-1977 750 mg ・プラセボ ・陽性対照薬(モキシフロキサシン錠 400 mg) KRP-AM1977X 錠 75 mg、KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボ及びモキシフロキサシン錠 400 mg を使用 各期にいずれかの薬剤を単回経口投与	日本人 健康成人 男性

試験番号 CTD 番号	試験の目的	試験デザイン	用法用量、投与期間、 投与経路、治験薬製剤	対象
AMX-T112 5.3.1.1-1	健康成人男性を対象とし、KRP-AM1977X 錠 75 mg(最終製剤)を空腹時及び食後に単回経口投与し、血漿中 AM-1977 の薬物動態及びそれに及ぼす食事の影響について検討する。	無作為化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー	KRP-AM1977X 錠 75 mg(最終製剤)を空腹時及び食後に単回経口投与	日本人 健康成人 男性

2.7.2.1.3　母集団薬物動態解析

KRP-AM1977X の母集団薬物動態(PPK)解析に使用した試験の一覧を表 2.7.2.1-3 に示す。

表 2.7.2.1-3　KRP-AM1977X の母集団薬物動態(PPK)解析に使用した試験の一覧

試験番号 CTD 番号	解析対象被験者(例数)	血漿中濃度数
AMX-T103 5.3.3.1-2	健康成人(15)	432
AMX-T105 5.3.3.3-2	腎機能正常者(6) 腎機能低下者：軽度(6)、中等度(4)、重度(6)	176
AMX-T106 5.3.3.3-3	肝機能障害患者：軽度(11)、中等度(2)	103
AMX-T112 5.3.1.1-1	健康成人(24)	288
AMX-T201 5.3.5.A.1-2	市中肺炎患者(128)	375
AMX-T301 5.3.5.A.1-1	市中肺炎患者(138)	408
AMX-T302 5.3.5.A.2-1	呼吸器感染症患者(53)	157
AMX-T303 5.3.5.B.1-1	副鼻腔炎患者(140)	279
AMX-T304 5.3.5.B.2-1	耳鼻咽喉科領域感染症患者(69)	136
AMY-I101 5.3.5.4-1	健康成人(33)	456
AMY-I102 5.3.5.4-2	健康成人(18)	394
AMY-I201 5.3.5.4-3	市中肺炎患者(81)	240

(5.3.3.5-2、表 1 を一部引用)

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

以下に、KRP-AM1977X のヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験について記載する。

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1　血漿タンパク結合 ([redacted]、4.2.2.3-5)

AM-1977 のヒト血漿タンパク結合率を、[^{14}C]AM-1977 塩酸塩を用いた限外ろ過法により算出した([redacted]、4.2.2.3-5)。

AM-1977 のタンパク結合率は 1.0 及び 10.0 μg/mL において、それぞれ 74.0%及び 71.2%であった。

2.7.2.2.1.2　血球移行 (KP02F[redacted]07、4.2.2.3-6)

AM-1977 のヒト血漿/血球分配比を[^{14}C]AM-1977 塩酸塩を用いて算出した(KP02F[redacted]07、4.2.2.3-6)。

AM-1977 の血漿/血球分配比は 0.1、1.0 及び 10.0 μg/mL において、それぞれ 54.0%、52.7%及び 53.0%であった。

2.7.2.2.1.3　*In vitro* 代謝

In vitro での代謝に関する試験は「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」に従い評価した。

2.7.2.2.1.3.1　ヒト肝細胞による代謝 (R02G[redacted]02、4.2.2.4-1)

ヒトでの AM-1977 の代謝プロファイルを評価するため、[^{14}C]AM-1977 塩酸塩又は AM-1977 塩酸塩をヒト肝細胞と共にインキュベートし、放射能検出器と接続した HPLC 又は LC-MS を用いて代謝物を測定した(R02G[redacted]02、4.2.2.4-1)。

AM-1977 をヒト肝細胞と 6 時間インキュベートすると、AM2012-008(脱シクロプロピル体)が代謝物として検出された。

以上の結果から、ヒト肝細胞における AM-1977 の主要代謝物は、AM2012-008 であることが示唆された。

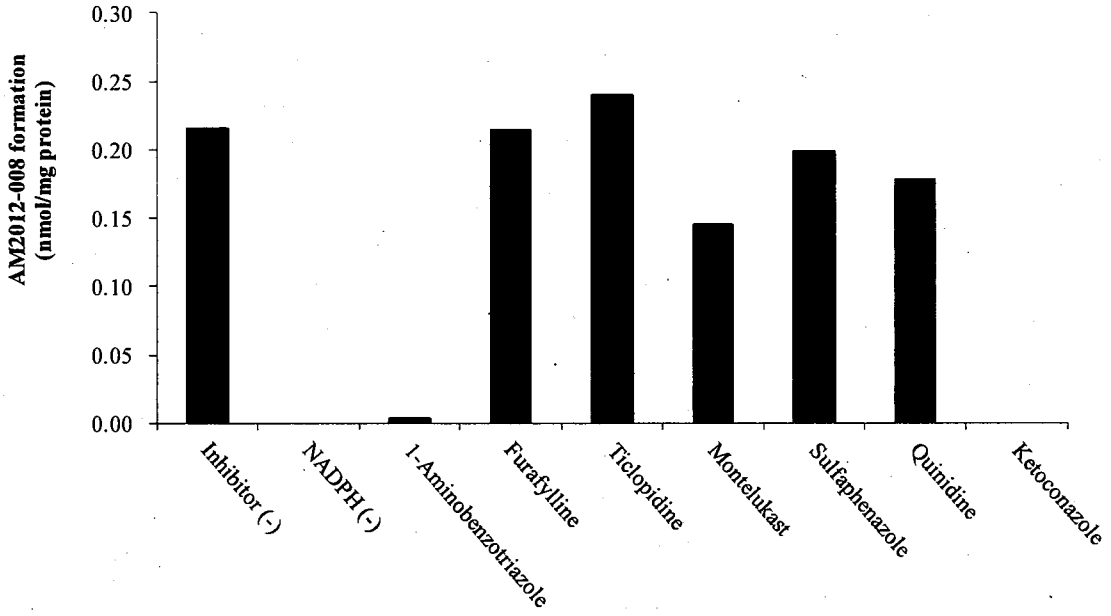
2.7.2.2.1.3.2　代謝酵素分子種の同定 (R02G[redacted]05、5.3.2.2-1)

AM-1977 はヒト肝細胞中で主に AM2012-008 へと代謝される。そこで、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4)発現ミクロソーム及び[^{14}C]AM-1977 塩酸塩を用いて、AM-1977 の代謝に関与する酵素を同定した。ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現ミクロソームによる AM-1977 の代謝に関与する分子種は、阻害剤添加時の AM2012-008 の生成量を測定することで評価した(R02G[redacted]5、5.3.2.2-1)。

阻害剤を用いたヒト肝ミクロソームでの試験では、AM2012-008 の生成は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールにより完全に阻害され、CYP2C8 阻害剤であるモンテルカスト及び CYP2D6 阻害剤であるキニジンによりわずかに阻害された(図 2.7.2.2-1)。また、CYP 発現ミクロソームを用いた試験では、AM2012-008 の生成は CYP3A4 発現ミクロソームで最大となり、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2D6 発現ミクロソームではわずかに生成した(図 2.7.2.2-2)。

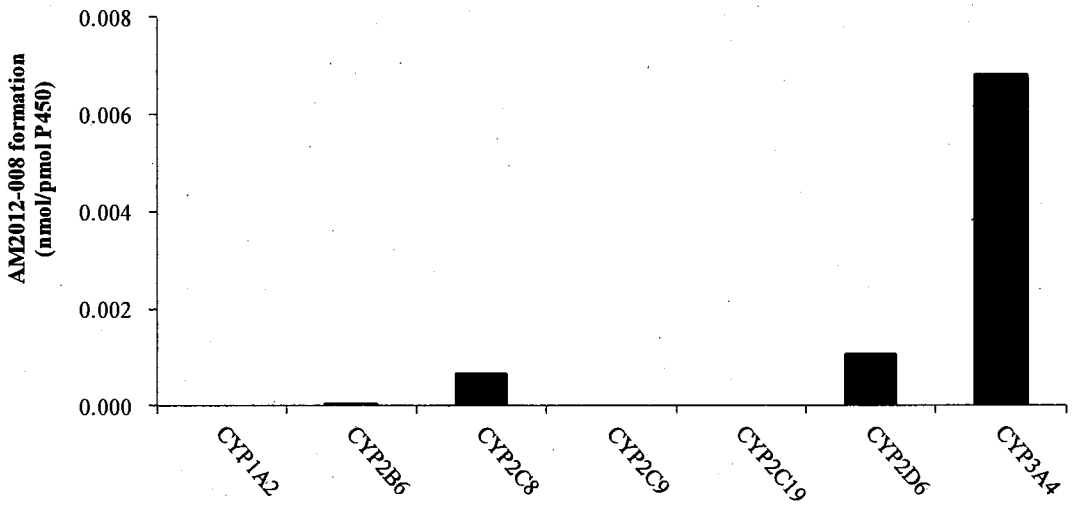
以上より、AM-1977 から AM2012-008 への代謝に関与する CYP は主に CYP3A4 であり、AM-1977 はわずかに CYP2C8 及び CYP2D6 でも代謝された。

図 2.7.2.2-1　ヒト肝ミクロソームによる[^{14}C]AM-1977 から AM2012-008 生成への CYP 阻害剤の阻害効果



(5.3.2.2-1、Figure 7 を引用)

図 2.7.2.2-2　CYP 発現ミクロソームによる[^{14}C]AM-1977 から AM2012-008 の生成



(5.3.2.2-1、Figure 8 を引用)

2.7.2.2.1.3.3　**代謝酵素阻害 ([redacted], 5.3.2.2-2)**

CYP分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4)の代謝活性に対するAM-1977の阻害効果(直接阻害及び時間依存的阻害)を、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。AM-1977の直接阻害は、AM-1977存在下及び非存在下で各CYP基質とヒト肝ミクロソームをインキュベートすることで評価した。AM-1977の時間依存的阻害は、

NADPH産生系存在下でAM-1977をプレインキュベートする、IC_{50}シフトアプローチにより評価した([redacted]、5.3.2.2-2)。

直接阻害の評価では、AM-1977のIC_{50}はすべてのCYP分子種で247 μmol/L以上であった。

時間依存的阻害を評価するため、ヒト肝ミクロソームにAM-1977を添加後30分間プレインキュベートすると、CYP2C8及びCYP3A4に対するAM-1977のIC_{50}は低値に変化した。このとき、CYP2C8及びCYP3A4へのAM-1977の阻害は不可逆的であった。CYP2C8に対するAM-1977のk_{inact}及びK_Iを算出すると、それぞれ0.161 min^{-1}及び455 μmol/Lとなった。CYP3A4に対するAM-1977のk_{inact} / K_Iは、0.000300 L/min/μmolとなった。CYP3A4については、300 μmol/LまでのAM-1977濃度範囲で、k_{obs}が飽和型の阻害を示さなかったため、CYP3A4に対するAM-1977の時間依存的阻害はk_{inact} / K_Iの直線式として評価した。その他のCYP分子種では、AM-1977による不活化は認められなかった。AM-1977はCYP2C8及びCYP3A4に対する時間依存的阻害が認められ、臨床においてもKRP-AM1977Xの反復投与によってCYP2C8及びCYP3A4による代謝クリアランスが低下する可能性が示唆されたことから、CYP2C8及びCYP3A4基質との相互作用試験(5.3.3.4-5及び5.3.3.4-3)を実施した。

2.7.2.2.1.3.4　代謝酵素誘導 ([redacted], 5.3.2.2-3 及び [redacted], 5.3.2.2-8)

3種のCYP分子種(CYP1A2、CYP2B6及びCYP3A4)に対するAM-1977のCYP誘導能を、ヒト凍結肝細胞にAM-1977(0.5、5及び50 μmol/L)を48時間曝露後mRNA発現レベルを測定することで評価した([redacted]、5.3.2.2-3)。

その結果、AM-1977はCYP1A2及びCYP3A4に対してわずかに誘導能を有していることが示唆された。このとき、AM-1977曝露後のCYP1A2のmRNA発現レベルは0.890～3.79倍となった。AM-1977曝露後のCYP3A4のmRNA発現レベルは0.958～5.01倍となった。そこで、CYP1A2及びCYP3A4のmRNA発現レベルに対するAM-1977の誘導パラメータ(EC_{50}及びE_{max})を算出した([redacted]、5.3.2.2-8)。

EC_{50}は、CYP1A2及びCYP3A4でそれぞれ48.4及び10.1 μmol/Lとなった。E_{max}は、CYP1A2及びCYP3A4でそれぞれ2.36及び2.11となった。

2.7.2.2.1.4　光学変換

2.7.2.2.1.4.1　ヒト肝細胞による光学変換の検討 (R02G[redacted]02, 4.2.2.4-1)

[^{14}C]AM-1977 塩酸塩をヒト肝細胞に添加し、6 時間インキュベートした後、キラル HPLC 分析により AM-1977 のエナンチオマーを検出した(R02G[redacted]02、4.2.2.4-1)。

その結果、変換率は 0.5%であり、生体内での変換は無視できる程度であった。

2.7.2.2.1.4.2　ヒト血漿中での光学変換の検討 (R02G[redacted]05, 5.3.2.3-1)

健康成人に KRP-AM1977Y 400 mg の 7 日間反復静脈内投与 1 時間後の血漿試料を用いて、AM-1977 のエナンチオマー及びジアステレオマーへの変換の有無を検討した(R02G[redacted]05、5.3.2.3-1)。

その結果、エナンチオマー及びジアステレオマー過剰率はそれぞれ 99% e.e.及び 99% d.e.以上であった。以上より、ヒトでの光学変換は無視できるものと考えられた。

2.7.2.2.1.5　*In vitro* トランスポーターによる輸送

In vitro でのトランスポーター輸送に関する試験は「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」に従い評価した。

2.7.2.2.1.5.1　**トランスポーターに対する基質性([redacted], 5.3.2.2-4)**

トランスポーターによるAM-1977の基質認識を、MDR1、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3発現細胞を用いて検討した([redacted]、5.3.2.2-4)。

MDR1発現細胞でのAM-1977の透過係数比は対照細胞と比較して高く、補正透過係数比は2以上となった。BCRP発現細胞におけるAM-1977の透過係数比は対照細胞と比較してわずかに高いが、補正透過係数比は2未満であった。

また、OATP1B1及びOATP1B3発現細胞の基質取り込みクリアランスは、対照細胞と比較して差はなかった。

以上より、AM-1977はMDR1の基質であり、BCRPの弱い基質である一方で、OATP1B1及びOATP1B3の基質とはならないことが示唆された。AM-1977はMDR1によって認識されるが、KRP-AM1977Xを経口投与時のAM-1977が消化管から完全に吸収されること(2.7.1.3)から、MDR1によるAM-1977の薬物動態への影響を考慮する必要はないと考えられた。また、BCRPによるAM-1977の輸送は弱く、OATP1B1及びOATP1B3によるAM-1977の輸送は認められなかったことから、これらのトランスポーターによるAM-1977の薬物動態への影響を考慮する必要はないと考えられた。

2.7.2.2.1.5.2　**トランスポーターに対する阻害([redacted], 5.3.2.2-7、[redacted], 5.3.2.2-5及び[redacted], 5.3.2.2-6)**

MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3を介した基質輸送に対するAM-1977の阻害効果を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した([redacted]、5.3.2.2-7)。

MDR1、BCRP、OAT1、OAT3発現細胞に対して、AM-1977はいずれも250 μmol/Lで弱い阻害を示し、このとき残存活性はそれぞれ64.3%、70.0%、52.9%及び60.4%、IC_{50}はすべて250 μmol/L以上であった。AM-1977はOATP1B1発現細胞に対して、250 μmol/Lで阻害を示し、残存活性は31.1%、IC_{50}は212 μmol/Lであった。AM-1977はOATP1B3発現細胞に対して阻害を示さなかった。

以上より、AM-1977は高濃度でOATP1B1への阻害作用、MDR1、BCRP、OAT1及びOAT3への弱い阻害作用を有したが、OATP1B3への阻害作用は250 μmol/Lでも示さなかった。これらのトランスポーター(MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1及びOATP1B3)に対するAM-1977のIC_{50}は最低でも212 μmol/Lと高値であったことから、臨床用量においてはこれらのトランスポーターに対するAM-1977の阻害作用を考慮する必要はないと考えられた。

OCT2を介した基質輸送へのAM-1977及びAM2012-008の阻害効果を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した([redacted]、5.3.2.2-5)。

AM-1977はOCT2発現細胞に対して、250 μmol/Lで阻害を示し、このとき残存活性は24.1%、IC_{50}は90.8 μmol/Lであった。また、AM2012-008はOCT2発現細胞に対して、10 μmol/Lで阻害を示さなかった。

以上より、AM-1977は高濃度でOCT2を介した基質輸送に対して阻害作用を示すが、AM2012-008は阻害作用を示さないことが示唆された。

MATE1及びMATE2-Kを介した基質輸送へのAM-1977及びAM2012-008の阻害効果を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した([redacted]、5.3.2.2-6)。

MATE1及びMATE2-K発現細胞に対して、AM-1977はいずれも100 μmol/Lで阻害を示し、このとき残存活性はそれぞれ3.6%及び4.7%、IC_{50}は1.34及び2.27 μmol/Lであった。また、AM2012-008はいずれも10 μmol/Lで阻害を示し、このとき残存活性は10.5%及び42.6%、IC_{50}は0.668及び

5.91 μmol/Lであった。

以上より、AM-1977及びAM2012-008はMATE1及びMATE2-Kを介した基質輸送に対して阻害作用を有していることが示唆された。

以上の結果を総括すると、消化管及び肝臓に発現するトランスポーター(MDR1、BCRP 及びOAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3)への AM-1977 の親和性は低いことから、これらのトランスポーターを介した AM-1977 による臨床における薬物相互作用の可能性は小さいと考えられた。一方、腎臓に発現するトランスポーター(OCT2、MATE1、MATE2-K)のうち MATE1 及び MATE2-K に対して AM-1977 及び AM2012-008 は阻害作用を示した。臨床においても KRP-AM1977X の投与によって MATE1 及び MATE2-K による基質輸送が低下する可能性が示唆されたことから、MATE1 及び MATE2-K 基質との相互作用試験(5.3.3.4-6)を実施した。

2.7.2.2.1.6　肺組織移行性のメカニズム検討試験

2.7.2.2.1.6.1　経細胞輸送 (KP02F[redacted]14, 5.3.2.3-3)

AM-1977 の肺移行に関与するトランスポーターを明らかにするため、Calu-3 細胞単層膜を介した AM-1977 経細胞輸送に対する各種阻害剤の影響を評価した。

AM-1977 の Calu-3 細胞における P_{app} は、Control 条件下において Apical (AP) to Basolateral (BL) 方向が $11.5 \times 10^{-6} \pm 1.14 \times 10^{-6}$ cm/sec (平均値 ± 標準偏差、n = 4、以下同様に示す)、BL to AP 方向が $18.5 \times 10^{-6} \pm 1.47 \times 10^{-6}$ cm/sec、Efflux ratio (ER)が 1.61 となり、Calu-3 細胞において AM-1977 は分泌方向へ方向性輸送を受けることが明らかになった(表 2.7.2.2-1)。

さらに、輸送に関与するトランスポーターの同定のために各種阻害剤の影響を評価した。P-gp 及び MRP2 阻害剤である Verapamil の添加により ER は 0.952 に、P-gp 阻害剤及び MRP1 の弱い阻害剤である PSC-833 の添加により ER は 1.06 になった。BCRP 阻害剤である Ko143 の添加により ER は 0.827 となった。また、P-gp と BCRP の両トランスポーターを阻害する Elacridar 添加により ER は 0.718 と最も小さくなった。一方、MRP2 阻害剤である Probenecid 添加により ER は 1.54 となり、Control と比較して大きな差はなかった(表 2.7.2.2-1)。

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

表 2.7.2.2-1　AM-1977 経細胞輸送に対する各種阻害剤の影響

A) Exp. 1

Inhibitor	Affected transporter	Direction	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Efflux ratio
Control (1%DMSO)	-	AP to BL	11.5 ± 1.14	1.61
		BL to AP	18.5 ± 1.47	
100 µmol/L Verapamil	P-gp, MRP2	AP to BL	18.7 ± 1.55**	0.952
		BL to AP	17.8 ± 1.40	
10 µmol/L PSC-833	P-gp, MRP1(weak)	AP to BL	23.6 ± 1.99**	1.06
		BL to AP	24.9 ± 2.00*	
10 µmol/L Elacridar	P-gp, BCRP(weak)	AP to BL	25.5 ± 1.40**	0.718
		BL to AP	18.3 ± 4.13	
1 µmol/L Ko143	BCRP	AP to BL	19.6 ± 0.591**	0.827
		BL to AP	16.2 ± 2.93	

B) Exp. 2

Inhibitor	Affected transporter	Direction	P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/sec)	Efflux ratio
Control (1%DMSO)	-	AP to BL	11.7 ± 0.690	1.61
		BL to AP	18.8 ± 1.35	
100 µmol/L Verapamil	P-gp, MRP2	AP to BL	19.1 ± 2.88**	0.953
		BL to AP	18.2 ± 1.86	
100 µmol/L Probenecid	MRP2	AP to BL	9.46 ± 0.871	1.54
		BL to AP	14.6 ± 2.06*	

Mean ± SD, n = 4; Dunnett's test 対照群：Control. *, P < 0.05; **, P < 0.001

(5.3.2.3-3、表 3 を引用)

2.7.2.2.1.6.2　リン脂質結合性 (KP02F[redacted]03, 5.3.2.3-4)

ELF はリン脂質を多く含み、他の組織と比較すると Phosphatidyl serine (PhS)の占める割合が高いことが知られている [1]。また、一部のキノロン系抗菌薬は PhS と強く結合する [2]。このことから、AM-1977 の ELF への分布に、PhS との結合が関与すると考え、AM-1977、LVFX、GRNX 及び GPFX のリン脂質との結合を検討した。

1. AM-1977 の各種リン脂質との結合

   AM-1977 と Phosphatidyl choline (PhC)、PhS、Phosphatidyl glycerol (PhG)、Phosphatidyl inositol (PhI)及び Phosphatidyl ethanolamine (PhE)との結合は、それぞれ 0.0825 ± 0.0828 (平均値 ± 標準偏差、n = 3、以下同様に示す)、15.2 ± 1.3、0.153 ± 0.036、0.345 ± 0.139 及び 0.733 ± 0.427 mL/mg lipids であり、AM-1977 と PhS の結合は他のリン脂質よりも有意に大きかった($p < 0.001$)(図 2.7.2.2-3)。

2. 各種キノロン薬と PhS との結合

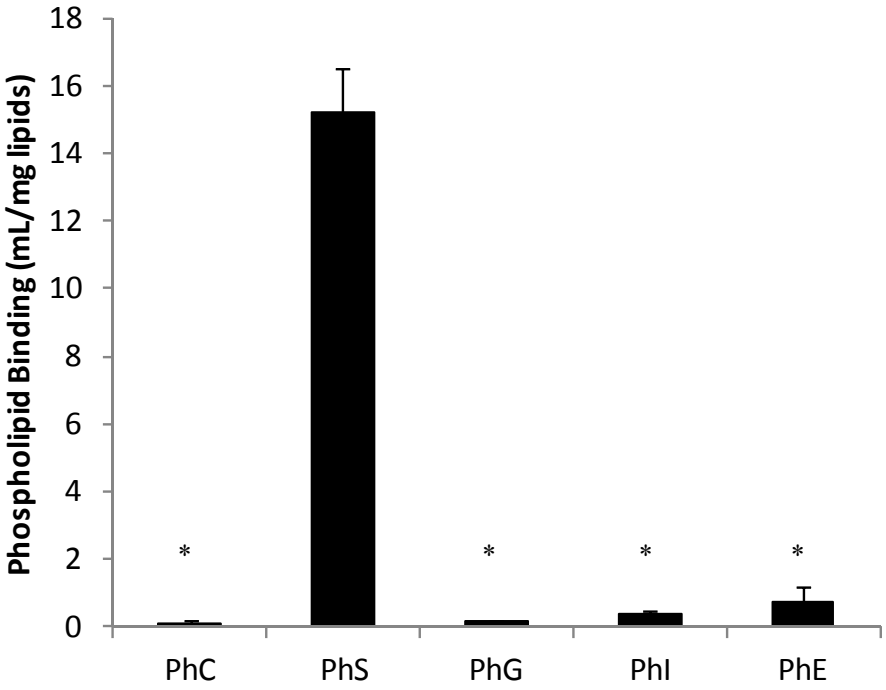
   AM-1977、並びに対照薬とした LVFX、GPFX 及び GRNX と PhS との結合は、それぞれ 10.6 ± 1.9 (平均値 ± 標準偏差、n = 3、以下同様に示す)、0.0925 ± 0.0069、1.63 ± 0.51 及び 1.21 ±

0.19 mL/mg lipids であり、AM-1977 と PhS の結合は、他のキノロン薬に比べ有意に大きかった($p < 0.001$)(図 2.7.2.2-4)。

3. 各種キノロン薬とサーファクテンとの結合
AM-1977、LVFX、GPFX 及び GRNX とサーファクテンとの結合は、それぞれ 0.0541 ± 0.0081 (平均値 ± 標準偏差、n = 3、以下同様に示す)、0.00181 ± 0.00009、0.00476 ± 0.00020 及び 0.00484 ± 0.00026 mL/mg surfactant であり、結合の程度は PhS との結合と同様の傾向であった(図 2.7.2.2-4)。

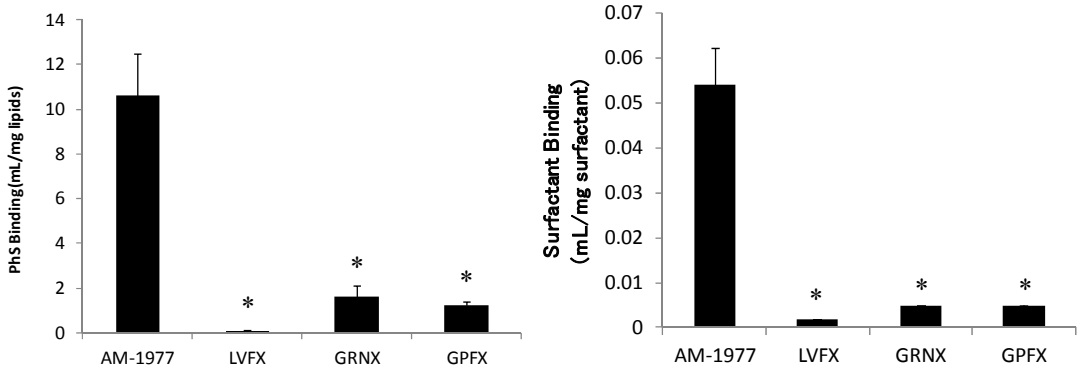
以上より、AM-1977 は PhS と結合し、各種キノロン薬のサーファクテンとの結合の程度は、PhS との結合と同様の傾向を示したことから、AM-1977 はサーファクテン中の PhS と結合するものと考えられた。

図 2.7.2.2-3　AM-1977 の各種リン脂質との結合



平均値 ± 標準偏差、n = 3
Dunnett's test　対照群：PhS.　*：P < 0.001
(5.3.2.3-4、図 3 を引用)

図 2.7.2.2-4　各種キノロン薬と PhS 及びサーファクテンとの結合



平均値 ± 標準偏差、n = 3

Dunnett's test　対照群：AM-1977.　*：P < 0.001

(5.3.2.3-4、図 4 及び図 5 を引用)

2.7.2.2.2　薬物動態試験

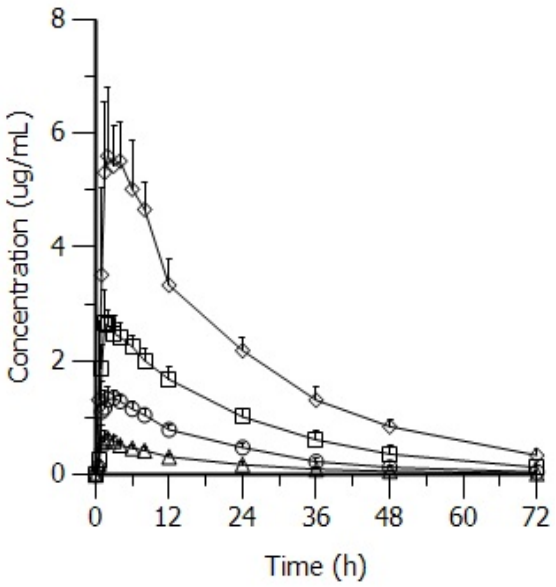
AM-1977 及び AM2012-008 の血漿及びその他生体試料中濃度測定に使用した分析法については 2.7.1.1.2 に示す。臨床薬理試験の安全性及び忍容性については 2.7.4 に示す。

2.7.2.2.2.1　単回投与試験

(1)　カプセル剤投与(AMX-C101、5.3.3.1-1)

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X (カプセル) 100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg の空腹時経口投与後、血漿中 AM-1977 は 1.50～2.58 時間で、それぞれ 0.732、1.50、2.88 及び 6.00 μg/mL の C_{max} に達し、その後 15.6～18.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。それぞれ AUC_{last} は 12.1、29.0、62.3 及び 135 μg·h/mL、AUC_{inf} は 12.7、30.2、65.5 及び 144 μg·h/mL であった。72 時間までの%UR は、11.7%～15.0%、CLr は 0.819～0.987 L/h の範囲にあった(図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-2)。

図 2.7.2.2-5　KRP-AM1977X (カプセル) 100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg 空腹時単回経口投与後における AM-1977 の血漿中濃度



△：100 mg (n = 6)、○：200 mg (n = 6)、□：400 mg (n = 6)、◇：800 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1、図 11.4.1-2 を引用)

表 2.7.2.2-2　KRP-AM1977X(カプセル) 100 mg、200 mg、400 mg 及び 800 mg 空腹時単回経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

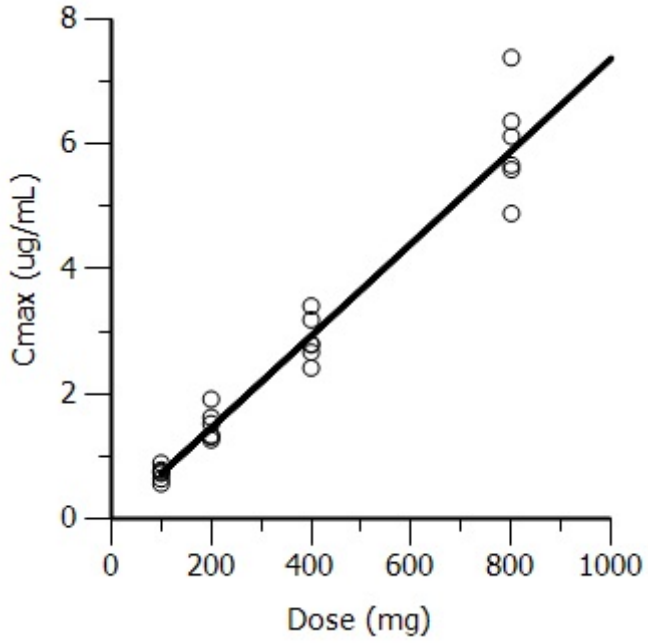
Pharmacokinetic parameters		100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	400 mg (n = 6)	800 mg (n = 6)
C_{max}	μg/mL	0.732 ± 0.114	1.50 ± 0.247	2.88 ± 0.360	6.00 ± 0.844
AUC_{last}	μg･h/mL	12.1 ± 2.12	29.0 ± 3.71	62.3 ± 9.86	135 ± 16.2
AUC_{inf}	μg･h/mL	12.7 ± 2.24	30.2 ± 4.23	65.5 ± 11.5	144 ± 18.2
t_{max}	h	1.50 ± 0.447	2.50 ± 1.05	1.76 ± 0.280	2.58 ± 1.11
$t_{1/2}$	h	16.1 ± 1.00	15.6 ± 2.39	15.8 ± 2.28	18.2 ± 2.10
Kel	1/h	0.0431 ± 0.00261	0.0451 ± 0.00659	0.0446 ± 0.00665	0.0384 ± 0.00401
Vd/F	L	188 ± 28.8	151 ± 22.1	140 ± 9.44	147 ± 17.9
CL/F	L/h	8.07 ± 1.22	6.73 ± 0.893	6.27 ± 1.11	5.62 ± 0.702
MRT	h	21.7 ± 2.25	21.3 ± 2.46	23.5 ± 3.41	25.6 ± 2.72
CLr	L/h	0.987 ± 0.200	0.819 ± 0.213	0.903 ± 0.125	0.899 ± 0.117
%UR(0-72)	%	11.8 ± 2.45	11.7 ± 2.75	13.8 ± 0.989	15.0 ± 0.419

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1、表 11.4.1-4 を引用)

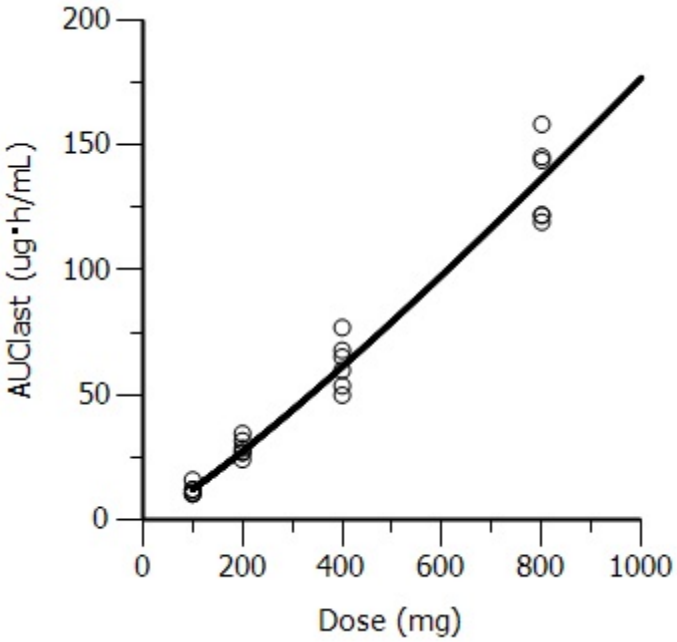
パワーモデルによる解析の結果、C_{max} ではパワーモデル式を対数変換した後の一次式の傾き β の 95%信頼区間は 0.907～1.10 であり、1 を含むことから、C_{max} に用量比例性が認められた。一方、同様に解析した AUC_{last} では、β の 95%信頼区間が 1.06～1.25 であり、用量比以上の AUC_{last} の増加がわずかに認められた。しかし、その点推定値は 1.16 であり、1 に近似していたことから、単回経口投与試験では、100～800 mg の用量範囲で、AM-1977 の血漿中濃度は用量にほぼ比例して上昇した(図 2.7.2.2-6)。

図 2.7.2.2-6　KRP-AM1977X(カプセル)の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係

(a)C_{max} (各用量で n = 6)



(b)AUC_{last} (各用量で n = 6)



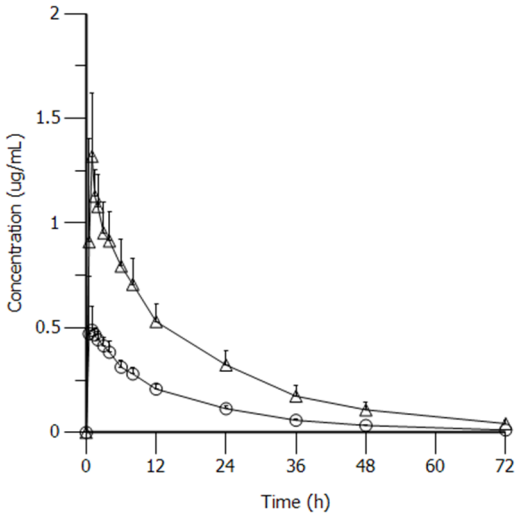
実線は、実測値(○)をパワーモデルに基づき解析して求めた近似曲線を示す。

(5.3.3.1-1、図 11.4.1-3 を引用)

(2)　錠剤投与(AMX-T103、5.3.3.1-2)

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X(錠) 75mg 及び 150mg を単回経口投与後、血漿中 AM-1977 は、投与後 0.833 及び 1.08 時間でそれぞれ 0.569 及び 1.36 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 7.96 及び 21.2 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 15.5 及び 17.0 時間であった(図 2.7.2.2-7、表 2.7.2.2-3)。また、血漿中 AM2012-008 は、投与後 1.17 及び 1.08 時間でそれぞれ 0.0878 及び 0.189 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 1.39 及び 3.16 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 15.5 及び 20.2 時間であった。代謝物である AM2012-008 の血漿中の存在割合は 17.6%及び 14.6%であった(図 2.7.2.2-8、表 2.7.2.2-4)。

図 2.7.2.2-7　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



○：75 mg (n =6)、△：150 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差

(5.3.3.1-2、図 11.4.1.1-1 を引用)

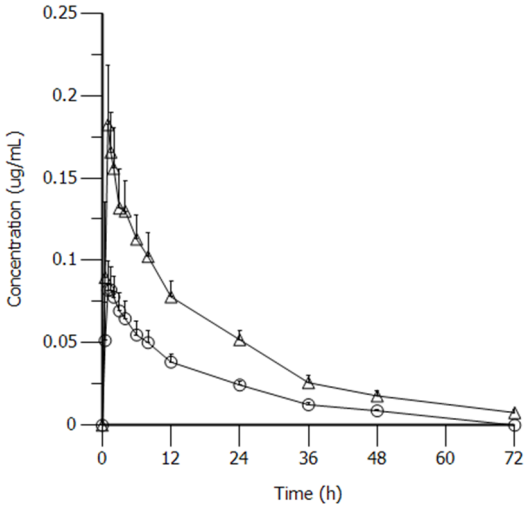
表 2.7.2.2-3　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters		75 mg (n = 6)			150 mg (n = 6)		
C_{max}	μg/mL	0.569	±	0.177	1.36	±	0.217
AUC_{last}	μg･h/mL	7.96	±	0.731	21.2	±	4.11
AUC_{inf}	μg･h/mL	8.24	±	0.828	22.3	±	4.65
t_{max}	h	0.833	±	0.408	1.08	±	0.204
$t_{1/2}$	h	15.5	±	1.83	17.0	±	2.18
K_{el}	1/h	0.0452	±	0.00504	0.0414	±	0.00538
Vd/F	L	204	±	9.76	168	±	19.4
CL/F	L/h	9.18	±	0.930	7.00	±	1.51
MRT	h	19.1	±	1.21	21.7	±	2.83
CLr	L/h	0.784	±	0.0808	0.842	±	0.0141
R	-	1.52	±	0.100	1.60	±	0.121

平均値 ± 標準偏差

(5.3.3.1-2、表 11.4.1.1-3 を引用)

図 2.7.2.2-8　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度



○：75 mg (n =6)、△：150 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、図 11.4.1.1-2 を引用)

表 2.7.2.2-4　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters		75 mg (n = 6)			150 mg (n = 6)		
C_{max}	μg/mL	0.0878	±	0.0168	0.189	±	0.0306
AUC_{last}	μg･h/mL	1.39	±	0.152	3.16	±	0.350
AUC_{inf}	μg･h/mL	1.59	±	0.159	3.39	±	0.371
t_{max}	h	1.17	±	0.258	1.08	±	0.204
$t_{1/2}$	h	15.5	±	1.68	20.2	±	2.54
K_{el}	1/h	0.0453	±	0.00473	0.0347	±	0.00437
CLr	L/h	15.2	±	3.33	13.9	±	1.85
AM2012-008 Ratio	%	17.6	±	1.62	14.6	±	2.36

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、表 11.4.1.1-4 を引用)

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の尿糞中排泄を表 2.7.2.2-5 に示す。

KRP-AM1977X(錠) 75 mg を単回経口投与後 144 時間までに、AM-1977 及び AM2012-008 が尿中に 8.38%及び 31.6%、糞中に 16.0%及び 8.89%、尿と糞の合計では 24.4%及び 40.5%が排泄され、AM-1977 と AM2012-008 を合わせた尿糞中排泄率は 64.8%であった。また、KRP-AM1977X(錠) 150 mg を単回経口投与後 144 時間までに、AM-1977 及び AM2012-008 が尿中に 11.8%及び 33.2%、糞中に 15.4%及び 8.07%、尿と糞の合計では 27.2%及び 41.2%が排泄され、AM-1977 と AM2012-008 を合わせた尿糞中排泄率は 68.4%であった(表 2.7.2.2-5)。

表 2.7.2.2-5　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の尿糞中排泄

Analyte	Pharmacokinetic parameters (% of total dose)	75 mg (n = 6)	150 mg (n = 6)
AM-1977	%UR	8.38 ± 1.50	11.8 ± 2.40
	%FR	16.0 ± 4.25	15.4 ± 2.11
	Sum of %UR and %FR	24.4 ± 3.63	27.2 ± 3.75
AM2012-008	%UR	31.6 ± 8.74	33.2 ± 1.48
	%FR	8.89 ± 1.05	8.07 ± 1.27
	Sum of %UR and %FR	40.5 ± 9.57	41.2 ± 1.44
Total of AM-1977 and AM2012-008	%UR(Total)	39.9 ± 9.50	44.9 ± 2.65
	%FR(Total)	24.9 ± 3.84	23.5 ± 2.34
	Sum of %UR(Total) and %FR(Total)	64.8 ± 8.59	68.4 ± 3.55

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、表 11.4.1.1-5 を引用)

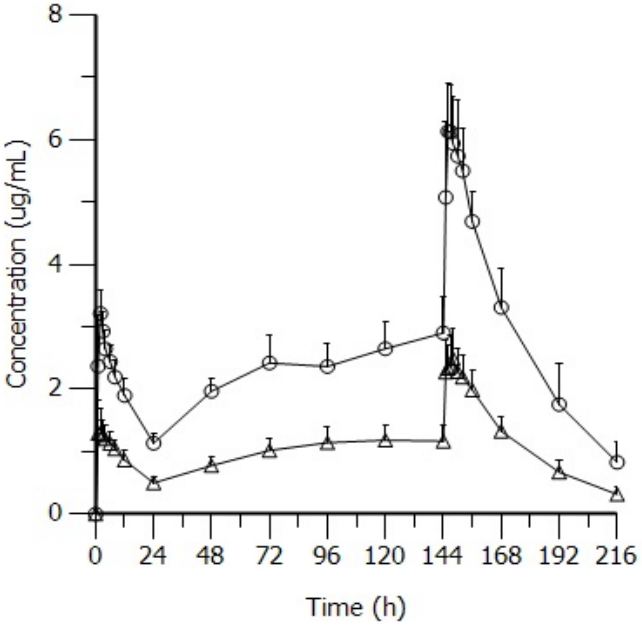
さらに、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の血漿、尿及び糞検体を用いて、代謝物を検索した。血漿中には主に AM-1977 が存在し、少量の AM2012-008 も検出された。その他の代謝物は検出されなかった。尿中では主に AM-1977 及び AM2012-008 が存在し、その他に数種の微量代謝物が検出された。糞中では、主に AM-1977 が存在し、その他に AM2012-008 が検出された。AM1977 は主に、尿中へ AM-1977 及び AM2012-008 として、糞中へ AM-1977 として排泄された。KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 及び AM2012-008 と代謝物検索により検出された微量代謝物を含む総排泄率は、尿中で 49.0%及び 53.5%、糞中で 27.2%及び 24.4%、尿と糞の合計で 76.2%及び 77.9%であった。

2.7.2.2.2.2　反復投与試験

(1)　カプセル剤投与(AMX-C101、5.3.3.1-1)

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X(カプセル)200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、7 日目までに一定となった(図 2.7.2.2-9)。KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg 及び 400 mg 反復投与 7 日目に、血漿中の AM-1977 は、2.50 時間でそれぞれ 2.61 及び 6.55 μg/mL の C_{max} に達した後、22.8 及び 24.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 46.3 及び 113 μg·h/mL であった。また、Racc_C_{max} は 1.73 及び 2.05、Racc_AUC_t は 2.23 及び 2.48 であり、累積係数は約 2 であった。反復投与終了後、投与期間を含む 9 日間の%UR は、それぞれ 17.4%及び 18.0%であった(表 2.7.2.2-6)。

図 2.7.2.2-9　KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



△：200 mg (n = 6)、○：400 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差

(5.3.3.1-1、図 11.4.2-1 を引用)

表 2.7.2.2-6　KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

DAY	Pharmacokinetic parameters		200 mg once daily (n = 6)	400 mg once daily (n = 6)
1	C_{max}	μg/mL	1.54 ± 0.359	3.22 ± 0.376
	t_{max}	h	2.50 ± 1.87	2.17 ± 0.408
	$t_{1/2}$	h	14.5 ± 1.88	16.4 ± 2.26
	Kel	1/h	0.0484 ± 0.00561	0.0429 ± 0.00592
	AUC_t	μg･h/mL	20.8 ± 3.12	45.6 ± 5.20
	CLr	L/h	0.778 ± 0.0955	0.789 ± 0.170
7	C_{max}	μg/mL	2.61 ± 0.427	6.55 ± 0.424
	t_{max}	h	2.50 ± 1.38	2.50 ± 1.05
	$t_{1/2}$	h	22.8 ± 3.51	24.2 ± 4.60
	Kel	1/h	0.0310 ± 0.00442	0.0294 ± 0.00477
	AUC_t	μg･h/mL	46.3 ± 7.08	113 ± 13.1
	AUC_{inf}	μg･h/mL	92.8 ± 20.5	235 ± 57.0
	CLr	L/h	0.720 ± 0.0561	0.646 ± 0.175
	%UR	%	17.4 ± 1.47	18.0 ± 3.64
	Racc_C_{max}		1.73 ± 0.191	2.05 ± 0.207
	Racc_AUC_t		2.23 ± 0.162	2.48 ± 0.152

平均値 ± 標準偏差

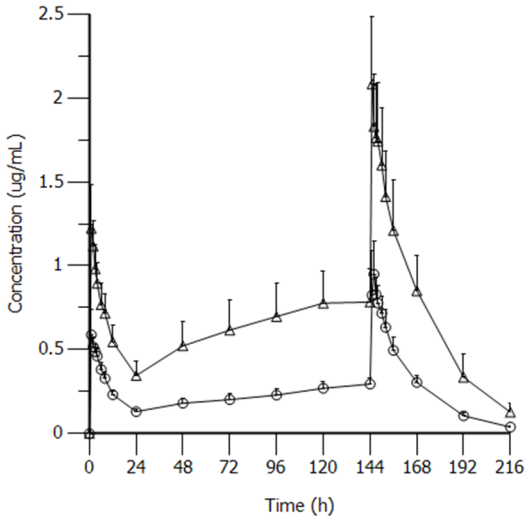
(5.3.3.1-1、表 11.4.2-3 を引用)

(2) 錠剤投与(AMX-T103、5.3.3.1-2)

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、7 日目までに一定となった。1 日目の 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群における AM-1977 の血漿中濃度は、投与後 1.67 及び 1.50 時間でそれぞれ 0.609 及び 1.28 μg/mL の C_{max} に達した。その後 11.3 及び 14.8 時間の $t_{1/2}$ で消失し、24 時間後ではそれぞれ 0.130 及び 0.346 μg/mL となった。AUC_t は 6.63 及び 14.7 μg·h/mL であった。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、いずれの投与群でも投与後 1.50 時間で、それぞれ 0.998 及び 2.15 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_t は 13.0 及び 30.9 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 16.2 及び 17.7 時間であった。1 日目に対する 7 日目の累積係数を示す $Racc_C_{max}$ は 1.65 及び 1.68、$Racc_AUC_t$ は 1.96 及び 2.09 であった(図 2.7.2.2-10、表 2.7.2.2-7)。KRP-AM1977X(錠)においても KRP-AM1977X(カプセル)と同様に累積係数は約 2 であった。

また、AM2012-008 の血漿中濃度のトラフ値も、7 日目までに一定となった。1 日目の 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群における AM2012-008 の血漿中濃度は、投与後 1.33 及び 1.50 時間でそれぞれ 0.0858 及び 0.176 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_t は 1.00 及び 2.03 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 14.6 及び 15.4 時間であった。7 日目の 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群における AM2012-008 の血漿中濃度は、投与後 1.67 及び 1.17 時間で、それぞれ 0.0820 及び 0.156 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_t は 1.22 及び 2.44 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 21.2 及び 26.6 時間であった。1 日目に対する 7 日目の累積係数を示す $Racc_C_{max}$ は 0.966 及び 0.907、$Racc_AUC_t$ はいずれも 1.22 であった。AM2012-008 の血漿中の存在割合は、1 日目で 14.3%及び 13.4%、7 日目では 9.43%及び 8.24%であった(図 2.7.2.2-11、表 2.7.2.2-8)。

図 2.7.2.2-10　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



○：75 mg (n =6)、△：150 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差

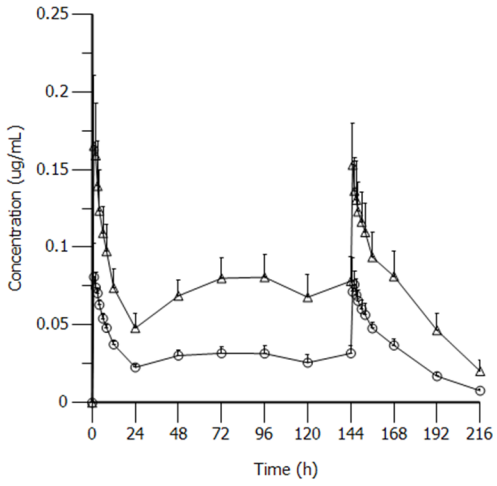
(5.3.3.1-2、図 11.4.1.2-1 を引用)

表 2.7.2.2-7　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

Day	Pharmacokinetic parameters		75 mg (n = 6)			150 mg (n = 6)		
1	C_{max}	µg/mL	0.609	±	0.125	1.28	±	0.189
	AUC_t	µg･h/mL	6.63	±	0.560	14.7	±	2.32
	t_{max}	h	1.67	±	1.21	1.50	±	0.548
	$t_{1/2}$	h	11.3	±	0.993	14.8	±	1.46
	K_{el}	1/h	0.0617	±	0.00520	0.0472	±	0.00492
	CLr	L/h	0.853	±	0.127	0.753	±	0.184
7	C_{max}	µg/mL	0.998	±	0.174	2.15	±	0.410
	AUC_t	µg･h/mL	13.0	±	1.73	30.9	±	6.54
	AUC_{inf}	µg･h/mL	20.6	±	2.76	54.1	±	14.4
	t_{max}	h	1.50	±	0.548	1.50	±	1.22
	$t_{1/2}$	h	16.2	±	1.02	17.7	±	2.34
	K_{el}	1/h	0.0430	±	0.00267	0.0397	±	0.00541
	CLr	L/h	0.758	±	0.0839	0.716	±	0.0636
	$Racc_C_{max}$	-	1.65	±	0.0629	1.68	±	0.0894
	$Racc_AUC_t$	-	1.96	±	0.115	2.09	±	0.177

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、表 11.4.1.2-3 を引用)

図 2.7.2.2-11　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度



○：75 mg (n =6)、△：150 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、図 11.4.1.2-2 を引用)

表 2.7.2.2-8　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Day	Pharmacokinetic parameters		75 mg (n = 6)		150 mg (n = 6)	
1	C_{max}	μg/mL	0.0858 ± 0.0101		0.176 ± 0.0396	
	AUC_t	μg･h/mL	1.00 ± 0.0458		2.03 ± 0.362	
	t_{max}	h	1.33 ± 0.816		1.50 ± 0.548	
	$t_{1/2}$	h	14.6 ± 0.844		15.4 ± 1.86	
	K_{el}	1/h	0.0477 ± 0.00275		0.0455 ± 0.00565	
	CLr	L/h	16.6 ± 2.08		12.5 ± 2.45	
	AM2012-008 Ratio	%	14.3 ± 0.941		13.4 ± 2.95	
7	C_{max}	μg/mL	0.0820 ± 0.00734		0.156 ± 0.0223	
	AUC_t	μg･h/mL	1.22 ± 0.116		2.44 ± 0.410	
	AUC_{inf}	μg･h/mL	2.40 ± 0.255		5.59 ± 1.15	
	t_{max}	h	1.67 ± 0.816		1.17 ± 0.408	
	$t_{1/2}$	h	21.2 ± 1.26		26.6 ± 4.01	
	K_{el}	1/h	0.0327 ± 0.00195		0.0265 ± 0.00385	
	CLr	L/h	14.7 ± 1.73		12.6 ± 1.04	
	AM2012-008 Ratio	%	9.43 ± 1.04		8.24 ± 2.09	
	$Racc_C_{max}$	-	0.966 ± 0.130		0.907 ± 0.149	
	$Racc_AUC_t$	-	1.22 ± 0.0722		1.22 ± 0.197	

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、表 11.4.1.2-4 を引用)

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の尿中排泄を表 2.7.2.2-9 に示す。

75 mg 投与群の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM-1977 が 12.3%、AM2012-008 が 29.1%、AM-1977 と AM2012-008 の合計が 41.5%であった。また、150 mg 投与群の投与期間を含む 9 日間の尿中排泄率は、AM-1977 が 14.4%、AM2012-008 が 24.2%、AM-1977 と AM2012-008 の合計が 38.6%であった。

表 2.7.2.2-9　KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 及び AM2012-008 の尿中排泄

Analyte	Urinary excretion rate (% of total dose)					
	75 mg (n = 6)			150 mg (n = 6)		
AM-1977	12.3	±	1.55	14.4	±	2.89
AM2012-008	29.1	±	3.65	24.2	±	2.42
Total of AM-1977 and AM2012-008	41.5	±	2.80	38.6	±	2.43

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、表 11.4.1.2-5 を引用)

2.7.2.2.2.3　組織移行性

2.7.2.2.2.3.1　肺組織(AMX-T102、5.3.3.1-3)

(1)　血漿中、肺胞上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中薬物濃度

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の肺胞上皮被覆液(ELF)、肺胞マクロファージ(AMs)及び血漿中の AM-1977 濃度から AM-1977 の肺組織移行性を検討した。

血漿、ELF 及び AMs 中の AM-1977 濃度、並びに血漿中の AM-1977 濃度に対する ELF 及び AMs

中 AM-1977 濃度の比を表 2.7.2.2-10 に示す。ELF 中薬物濃度の平均値はすべての採取時間で血漿中薬物濃度より高い値を示した。ELF 中薬物濃度と血漿中薬物濃度の平均値はともに最初の採取時間である治験薬投与 1 時間後に最も高い値を示し、その後治験薬投与 24 時間後まで徐々に減少した。また、血漿中薬物濃度に対する ELF 中薬物濃度の比(ELF/Plasma)の平均値は、15.0～22.4 の範囲であった。

AMs 中薬物濃度の平均値もすべての採取時間で血漿中薬物濃度より高い値を示した。AMs 中薬物濃度の平均値は、治験薬投与 1～6 時間まで 9.13～21.8 μg/mL を推移した後、24 時間後には 6.03 μg/mL に減少した。また、AMs 中薬物濃度は、血漿中及び ELF 中と比較して全体的に個体差が大きかった。血漿中薬物濃度に対する AMs 中薬物濃度の比(AMs/Plasma)の平均値は、18.5～56.4 の範囲であった。

表 2.7.2.2-10　血漿、肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中の AM-1977 濃度、並びに血漿中の AM-1977 濃度に対する肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中 AM-1977 濃度の比

Item	Statistics	Time (h)				
		1 (n=6)	2 (n=6)	4 (n=6)	6 (n=6)	24 (n=6)
Plasma concentration (μg/mL)	Mean	0.576	0.501	0.443	0.387	0.176
	SD	0.145	0.0876	0.0419	0.0119	0.0545
	Minimum	0.473	0.395	0.408	0.363	0.103
	Maximum	0.863	0.619	0.508	0.395	0.267
ELF concentration (μg/mL)	Mean	12.3	9.22	7.15	5.84	2.65
	SD	3.74	3.45	3.21	1.72	0.880
	Minimum	9.05	6.00	1.40	3.70	1.16
	Maximum	19.6	15.5	10.3	7.71	3.92
AMs concentration (μg/mL)	Mean	19.9	9.13	9.68	21.8	6.03
	SD	16.5	5.76	3.04	17.2	2.88
	Minimum	3.52	1.08	5.88	7.86	3.19
	Maximum	49.1	15.0	12.9	49.7	11.4
ELF/Plasma	Mean	22.4	18.4	16.5	15.2	15.0
	SD	9.05	5.68	7.56	4.74	2.38
	Minimum	12.3	11.7	2.76	9.51	11.3
	Maximum	39.1	27.2	25.2	21.2	17.8
AMs/Plasma	Mean	31.9	18.5	21.9	56.4	38.0
	SD	20.3	12.0	6.75	43.7	22.6
	Minimum	7.44	2.11	13.3	20.2	16.4
	Maximum	56.9	35.9	29.7	126	69.5

ELF : Epithelial lining fluid, AMs : Alveolar macrophages
(5.3.3.1-3、表 11.4.1-1 を引用)

(2)　薬物動態パラメータ

AM-1977 の血漿中、ELF 中及び AMs 中の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に示す。血漿中及び ELF 中薬物濃度はともに治験薬投与 1 時間後に、C_{max} 0.576 及び 12.3 μg/mL に達した。また、血漿中薬物濃度の C_{max} 及び AUC に対する ELF 中薬物濃度の C_{max} 及び AUC の比(C_{max} Ratio 及び AUC Ratio)はそれぞれ 21.4 及び 16.0 であり、血漿中と比較して ELF 中の薬物動態パラメータは高い値を示した。

AMs 中薬物濃度は治験薬投与 6 時間後に、C_{max} 21.8 μg/mL に達した。また、血漿中薬物濃度の C_{max} 及び AUC に対する AMs 中薬物濃度の C_{max} 及び AUC の比(C_{max} Ratio 及び AUC Ratio)はそれぞれ 37.8 及び 42.4 であり、血漿中と比較して AMs 中の薬物動態パラメータも高い値を示した。このことから、AM-1977 は ELF 及び AMs に良好に移行すると考えられた。

表 2.7.2.2-11　AM-1977 の血漿中、肺胞上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameter	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg･h/mL)	C_{max} Ratio	AUC Ratio
Plasma	1	0.576	7.67	-	-
ELF	1	12.3	123	21.4	16.0
AMs	6	21.8	325	37.8	42.4

(5.3.3.1-3、表 11.4.1-2 を引用)

2.7.2.2.2.3.2　耳鼻咽喉科組織(AMX-T107、5.3.3.2-1)

耳鼻咽喉科領域における組織摘出術施行患者を対象として、KRP-AM1977X 単回経口投与時の AM-1977 組織移行性を検討した。

KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織及び血漿中濃度、並びにその組織/血漿濃度比を表 2.7.2.2-12 に、組織ごとの組織/血漿濃度比を図 2.7.2.2-12 にそれぞれ示す。

KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与後、AM-1977 の副鼻腔粘膜中濃度は 1.08～1.73 時間で 265 ± 322 ng/g (2.33～804 ng/g)、その時の血漿中濃度は 98.6 ± 110 ng/mL であった。AM-1977 の中耳粘膜中濃度は 1.45～1.50 時間で 530 ± 392 ng/g (4.92～1110 ng/g)、その時の血漿中濃度は 343 ± 403 ng/mL であった。AM-1977 の口蓋扁桃組織中濃度は 1.00～1.47 時間で 609 ± 427 ng/g (54.9～1080 ng/g)、その時の血漿中濃度は 246 ± 174 ng/mL であった。

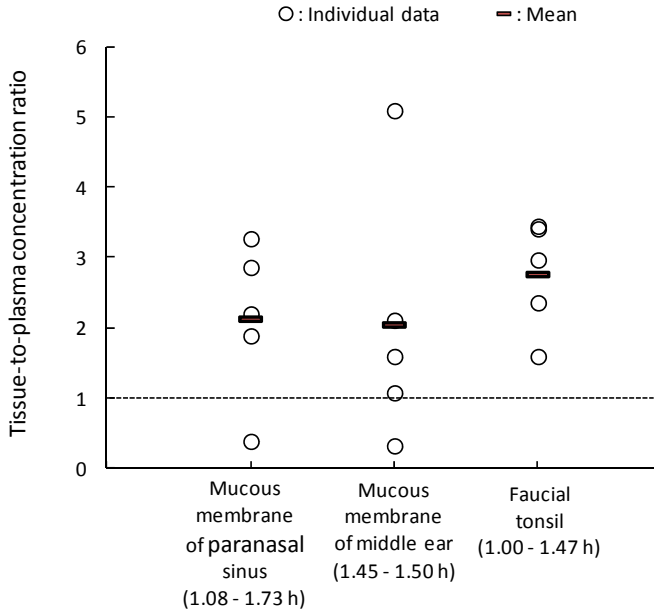
AM-1977 の組織/血漿濃度比は、副鼻腔粘膜で 2.12 ± 1.11、中耳粘膜で 2.04 ± 1.83、口蓋扁桃組織では 2.76 ± 0.784 であった。耳鼻咽喉科組織での AM-1977 濃度は血漿中より高く、これら組織への良好な移行性が示された。

表 2.7.2.2-12　KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織及び血漿中濃度、並びにその組織/血漿濃度比

Tissue	Tissue		Plasma		T/P[*3]
	Time[*1] (h)	Concentration[*2] (ng/g)	Time[*1] (h)	Concentration[*2] (ng/mL)	
Mucous membrane of paranasal sinus	1.08 - 1.73	265 ± 322	1.08 - 1.78	98.6 ± 110	2.12 ± 1.11
Mucous membrane of middle ear	1.45 - 1.50	530 ± 392	1.45 - 1.50	343 ± 403	2.04 ± 1.83
Faucial tonsil	1.00 - 1.47	609 ± 427	1.00 - 1.47	246 ± 174	2.76 ± 0.784

*1: Range (N = 5)
*2: Mean ± SD (N = 5)
*3: T/P = Concentration of AM-1977 in tissue / Concentration of AM-1977 in plasma
(5.3.3.2-1、表 11.4-1 を引用)

図 2.7.2.2-12　KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織/血漿濃度比



(5.3.3.2-1、表 11.4-1 を引用)

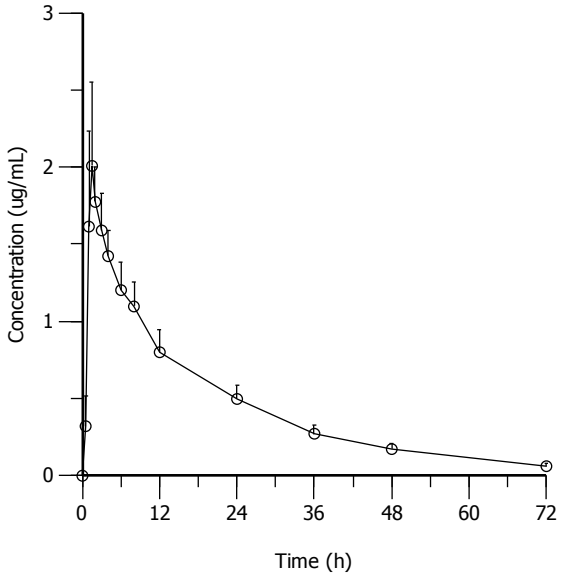
2.7.2.2.3　内因性要因が薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.2.3.1　加齢が薬物動態に及ぼす影響(AMX-C102、5.3.3.3-1)

健康高齢者(65 歳以上)に KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg を経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.2.2-13 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に示す。

AM-1977 の血漿中濃度は、1.75 時間で 2.16 μg/mL の C_{max} に達し、その後、16.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 32.2 μg･h/mL、AUC_{inf} は 33.8 μg･h/mL、CL/F は 6.06 L/h、Vd/F は 144 L、MRT は 22.0 時間であった。AM-1977、AM2012-008 及びこれらの合計の尿中排泄率は、0～24 時間でそれぞれ 6.96%、18.0%及び 25.0%であった(5.3.3.3-1、11.4.1.2)。これらの累積尿中排泄率は 24～48 時間、48～72 時間で漸増し、72 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 10.1%、30.1%及び 40.2%であった。AM-1977 の CLr は 0.632 L/h であった(図 2.7.2.2-13、表 2.7.2.2-13)。

図 2.7.2.2-13　健康高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



平均値 ± 標準偏差、n = 6
(5.3.3.3-1、図 11.4.1-1 を引用)

表 2.7.2.2-13　健康高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameter		200 mg (n = 6)
C_{max}	μg/mL	2.16 ± 0.438
AUC_{last}	μg･h/mL	32.2 ± 4.71
AUC_{inf}	μg･h/mL	33.8 ± 5.11
t_{max}	h	1.75 ± 0.758
$t_{1/2}$	h	16.6 ± 2.67
Kel	1/h	0.0426 ± 0.00633
Vd/F	L	144 ± 25.4
CL/F	L/h	6.06 ± 1.07
MRT	h	22.0 ± 2.39
CLr(AM-1977)	L/h	0.632 ± 0.0972
%UR(AM-1977)[*1]	%	10.1 ± 1.61
%UR(AM2012-008)[*1]	%	30.1 ± 2.48
%UR(Total)[*1]	%	40.2 ± 2.02

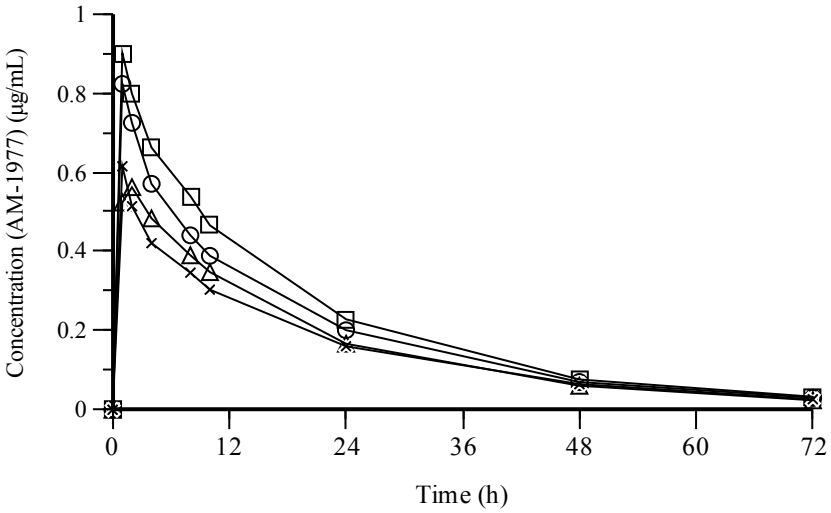
*1: Up to 72 hours after administration
平均値 ± 標準偏差、n = 6
(5.3.3.3-1、表 11.4.1-1 を引用)

2.7.2.2.3.2　腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響(AMX-T105、5.3.3.3-2)

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

及び 11.8 μg·h/mL、CLr は 0.581、0.412、0.229 及び 0.249 L/h であった(図 2.7.2.2-14 及び表 2.7.2.2-14)。

図 2.7.2.2-14　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



○：正常群(n = 6)、□：軽度群(n = 6)、△：中等度群(n = 4)、×：重度群(n = 6)、平均値
(5.3.3.3-2、図 11.4.1-1 を引用)

表 2.7.2.2-14　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

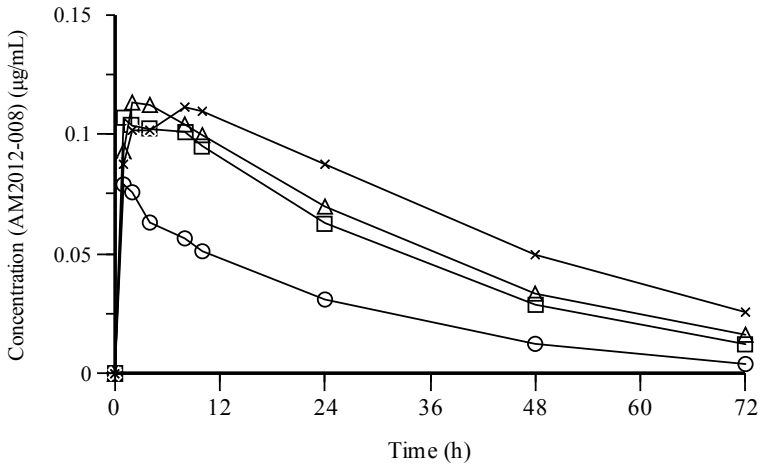
Pharmacokinetic parameters		Renal impairment											
		Normal (n = 6)			Mild (n = 6)			Moderate (n = 4)			Severe (n = 6)		
C_{max}	μg/mL	0.868	±	0.209	0.918	±	0.178	0.615	±	0.117	0.615	±	0.0681
AUC_{last}	μg・h/mL	13.9	±	2.51	16.0	±	2.07	11.7	±	1.85	11.0	±	1.38
AUC_{inf}	μg・h/mL	14.7	±	2.65	16.8	±	2.22	12.3	±	2.03	11.8	±	1.61
t_{max}	h	1.17	±	0.408	1.17	±	0.408	2.25	±	1.26	1.00	±	0
$t_{1/2}$	h	16.8	±	2.54	16.0	±	2.26	17.2	±	1.84	17.9	±	2.64
Kel	1/h	0.0420	±	0.00624	0.0442	±	0.00677	0.0407	±	0.00458	0.0396	±	0.00719
Vd/F	L	127	±	28.3	104	±	19.8	153	±	23.4	165	±	20.2
CL/F	L/h	5.23	±	0.875	4.54	±	0.635	6.22	±	0.964	6.48	±	0.946
MRT	h	22.1	±	3.65	21.2	±	2.94	21.9	±	2.13	23.7	±	3.67
CLr	L/h	0.581	±	0.161	0.412	±	0.0533	0.229	±	0.0376	0.249	±	0.100

CLr in subjects with moderate renal impairment : n = 3

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.3-2、表 11.4.1-1 を引用)

血漿中 AM2012-008 は 1.17、3.33、2.25 及び 7.20 時間で、0.0870、0.114、0.124 及び 0.113 μg/mL の C_{max} に達した。その後、それぞれ 19.1、20.5、22.7 及び 30.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} はそれぞれ 1.86、3.67、4.04 及び 4.95 μg·h/mL、AUC_{inf} はそれぞれ 2.06、4.04、4.61 及び 6.15 μg·h/mL、CLr はそれぞれ 10.7、5.36、3.62 及び 1.97 L/h であった(図 2.7.2.2-15 及び表 2.7.2.2-15)。

図 2.7.2.2-15　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度



○：正常群(n = 6)、□：軽度群(n = 6)、△：中等度群(n = 4)、×：重度群(n = 5)、平均値
(5.3.3.3-2、図 11.4.1-2 を引用)

表 2.7.2.2-15　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters		Renal impairment Normal (n = 6)			Mild (n = 6)			Moderate (n = 4)			Severe (n = 5)		
C_{max}	μg/mL	0.0870	±	0.0201	0.114	±	0.0220	0.124	±	0.0127	0.113	±	0.0293
AUC_{last}	μg・h/mL	1.86	±	0.263	3.67	±	0.738	4.04	±	1.11	4.95	±	1.21
AUC_{inf}	μg・h/mL	2.06	±	0.229	4.04	±	0.811	4.61	±	1.42	6.15	±	1.33
t_{max}	h	1.17	±	0.408	3.33	±	3.61	2.25	±	1.26	7.20	±	3.03
$t_{1/2}$	h	19.1	±	2.62	20.5	±	2.85	22.7	±	4.73	30.3	±	4.70
Kel	1/h	0.0368	±	0.00449	0.0345	±	0.00499	0.0313	±	0.00544	0.0233	±	0.00383
CLr	L/h	10.7	±	2.28	5.36	±	0.804	3.62	±	0.728	1.97	±	0.603
AM2012-008 Ratio		13.6	±	2.08	21.1	±	4.71	29.2	±	8.28	35.4	±	5.88

CLr in subjects with moderate renal impairment : n = 3

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.3-2、表 11.4.1-2 を引用)

腎機能正常者に対する腎機能低下者の C_{max} の幾何平均比の点推定値［90%信頼区間］は、軽度群、中等度群、重度群で、それぞれ 1.07［0.873–1.31］、0.717［0.572–0.898］及び 0.723［0.591–0.885］、AUC_{last} はそれぞれ 1.16［1.00–1.34］、0.844［0.716–0.995］及び 0.798［0.688–0.925］、CLr はそれぞれ 0.727［0.553–0.955］、0.402［0.288–0.561］及び 0.414［0.315–0.544］であった。

KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後 72 時間までの尿中排泄率は、正常群、軽度群、中等度群及び重度群で、AM-1977 はそれぞれ 10.5%、8.90%、3.63%及び 3.59%、AM2012-008 はそれぞれ 28.5%、28.2%、22.5%及び 13.5%、AM-1977 と AM2012-008 の合計はそれぞれ 38.9%、37.1%、26.1%及び 17.1%であった(表 2.7.2.2-16)。

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

表 2.7.2.2-16　腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977、AM2012-008 及びその合計の累積尿中排泄率

Cumulative urinary recovery for 72 hours (% of dose)	Renal impairment											
	Normal (n = 6)			Mild (n = 6)			Moderate (n = 3)			Severe (n = 6)		
AM-1977	10.5	±	2.01	8.90	±	2.19	3.63	±	0.423	3.59	±	1.28
AM2012-008	28.5	±	3.48	28.2	±	2.37	22.5	±	2.10	13.5	±	3.34
Total of AM-1977 and AM2012-008	38.9	±	5.26	37.1	±	2.61	26.1	±	2.47	17.1	±	4.18

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.3-2、表 11.4.1-4 を引用)

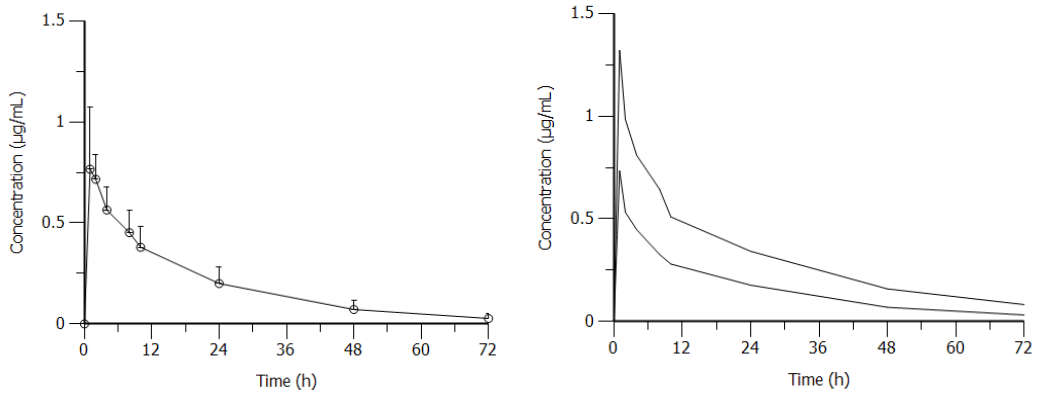
2.7.2.2.3.3　肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響(AMX-T106、5.3.3.3-3)

(1)　AM-1977 の薬物動態

Child-Pugh 分類による肝機能障害の重症度が軽度(grade A) 11 例及び中等度(grade B) 2 例の被験者を対象として、KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与後、軽度被験者の血漿中 AM-1977 は平均値±標準偏差が 1.31 ± 0.522 時間で 0.862 ± 0.190 μg/mL の C_{max} に達し、その後 15.5 ± 3.43 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{inf} は 14.4 ± 5.23 μg·h/mL であった。中等度被験者の血漿中 AM-1977 は平均値(個体別値)が 0.999(0.967、1.03)時間で 1.03(0.734、1.32) μg/mL の C_{max} に達した後、21.5(19.6、23.4) 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{inf} は 18.8(12.4、25.3) μg·h/mL であった。中等度 2 例の C_{max} 及び AUC_{inf} は軽度 11 例のパラメータのほぼ最小～最大の範囲にあった(図 2.7.2.2-16、表 2.7.2.2-17)。

図 2.7.2.2-16　肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM-1977 の血漿中濃度推移

(a) 軽度　　(b) 中等度



(a)：軽度、平均値 ± 標準偏差、n = 11、(b)：中等度、個別値、n = 2
(5.3.3.3-3、図 11.4.1.1-1 を引用)

表 2.7.2.2-17　肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM-1977 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameter		Severity of hepatic impairment				
		Mild [1] (n = 11)			Moderate [2] (n = 2)	
C_{max}	μg/mL	0.862	±	0.190	1.03	(0.734, 1.32)
t_{max}	h	1.31	±	0.522	0.999	(0.967, 1.03)
k_{el}	1/h	0.0466	±	0.0105	0.0325	(0.0297, 0.0354)
$t_{1/2}$	h	15.5	±	3.43	21.5	(19.6, 23.4)
AUC_{last}	μg･h/mL	13.7	±	4.57	17.0	(11.5, 22.5)
AUC_{0-24}	μg･h/mL	9.31	±	2.24	10.5	(7.31, 13.6)
AUC_{inf}	μg･h/mL	14.4	±	5.23	18.8	(12.4, 25.3)
MRT	h	20.4	±	4.97	28.1	(25.6, 30.6)
Vd/F	L	123	±	25.2	135	(99.9, 171)
CL/F	L/h	5.77	±	1.87	4.51	(2.96, 6.06)

1) Mean±SD
2) Mean(individual value)

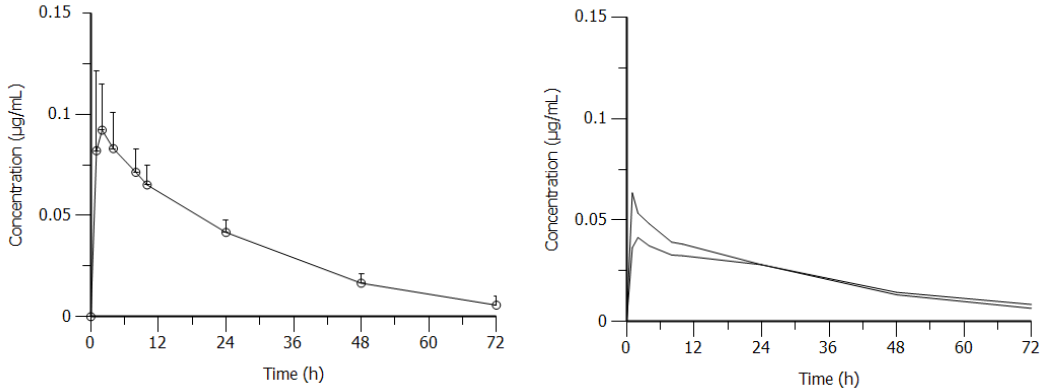
(5.3.3.3-3、表 11.4.1-1 を引用)

(2)　AM2012-008 の薬物動態

軽度被験者の血漿中 AM2012-008 は平均値 ± 標準偏差が 2.22 ± 2.11 時間で 0.0971 ± 0.0234 μg/mL の C_{max} に達した後、19.1 ± 3.35 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{inf} は 2.68 ± 0.343 μg·h/mL であった。中等度被験者の血漿中 AM2012-008 は平均値(個体別値)が 1.46(0.967、1.95)時間で 0.0524(0.0414、0.0634) μg/mL の C_{max} に達した後、25.6(22.8、28.3)時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{inf} は 1.87(1.71、2.03) μg·h/mL であった。中等度 2 例の血漿中濃度推移は、軽度 11 例中の最低濃度付近を示した。中等度 2 例の個体別の C_{max} 及び AUC_{inf} は軽度 11 例のパラメータの最小値付近であった(図 2.7.2.2-17、表 2.7.2.2-18)。

図 2.7.2.2-17　肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM2012-008 の血漿中濃度推移

(a) 軽度　　(b) 中等度



(a)：軽度、平均値 ± 標準偏差、n = 11、(b)：中等度、個別値、n = 2

(5.3.3.3-3、図 11.4.1.2-1 を引用)

表 2.7.2.2-18　肝機能障害者へ KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与したときの AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameter		Severity of hepatic impairment				
		Mild [1] (n = 11)			Moderate [2] (n = 2)	
C_{max}	μg/mL	0.0971	±	0.0234	0.0524	(0.0414, 0.0634)
t_{max}	h	2.22	±	2.11	1.46	(0.967, 1.95)
k_{el}	1/h	0.0373	±	0.00678	0.0274	(0.0245, 0.0304)
$t_{1/2}$	h	19.1	±	3.35	25.6	(22.8, 28.3)
AUC_{last}	μg･h/mL	2.41	±	0.359	1.59	(1.49, 1.69)
AUC_{0-24}	μg･h/mL	1.50	±	0.235	0.835	(0.763, 0.907)
AUC_{inf}	μg･h/mL	2.68	±	0.343	1.87	(1.71, 2.03)
AM2012-008 Ratio	%	18.1	±	5.19	10.6	(8.13, 13.2)

1) Mean±SD

2) Mean(individual value)

(5.3.3.3-3、表 11.4.1-2 を引用)

2.7.2.2.4　外因性要因が薬物動態に及ぼす影響

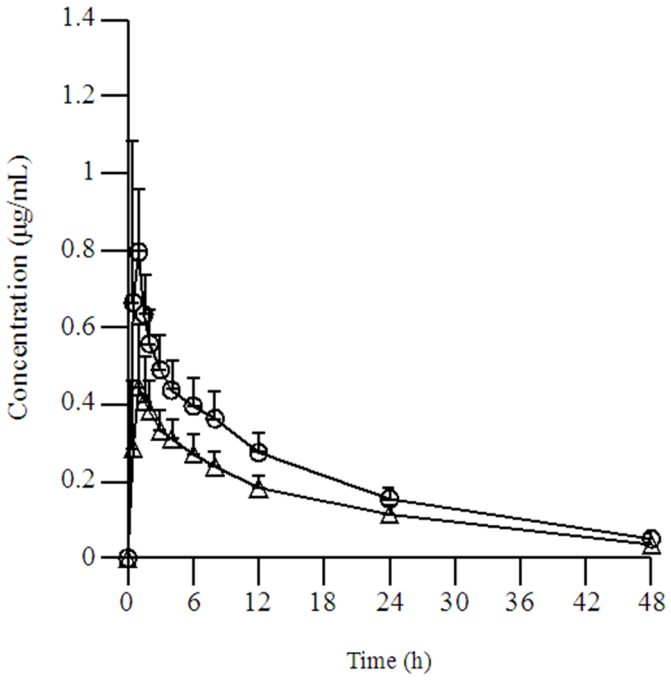
2.7.2.2.4.1　薬物間相互作用

2.7.2.2.4.1.1　制酸剤及び消化性潰瘍治療剤との併用試験(AMX-T101、5.3.3.4-1)

(1)　AM-1977 の薬物動態

KRP-AM1977X 単独及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤(Al-Mg 制酸剤)併用時の AM-1977 平均血漿中濃度を図 2.7.2.2-18、KRP-AM1977X 単独及びファモチジン併用時の AM-1977 平均血漿中濃度を図 2.7.2.2-19、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-19 に示す。健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 75 mg を単独で単回経口投与したとき、血漿中 AM-1977 は 0.889 時間で、0.915 μg/mL の C_{max} に達し、その後、14.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 10.0 μg·h/mL であった。KRP-AM1977X 75 mg と Al-Mg 制酸剤 2.4 g を同時に単回経口投与したとき、血漿中 AM-1977 は 1.44 時間で、0.472 μg/mL の C_{max} に達し、その後、15.0 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 6.82 μg·h/mL であった。Al-Mg 制酸剤併用投与時では、KRP-AM1977X の単独投与時に比べ、C_{max} 及び AUC_{last} は低下した。KRP-AM1977X 75 mg とファモチジン 20 mg を同時に単回経口投与したとき、血漿中 AM-1977 は 1.06 時間で、0.881 μg/mL の C_{max} に達し、その後、14.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 9.74 μg·h/mL であった。ファモチジンの併用投与時では、薬物動態パラメータは KRP-AM1977X の単独投与時と同様の値を示した。

図 2.7.2.2-18　KRP-AM1977X 75 mg 単独及び Al-Mg 制酸剤 2.4 g 併用時の AM-1977 血漿中濃度

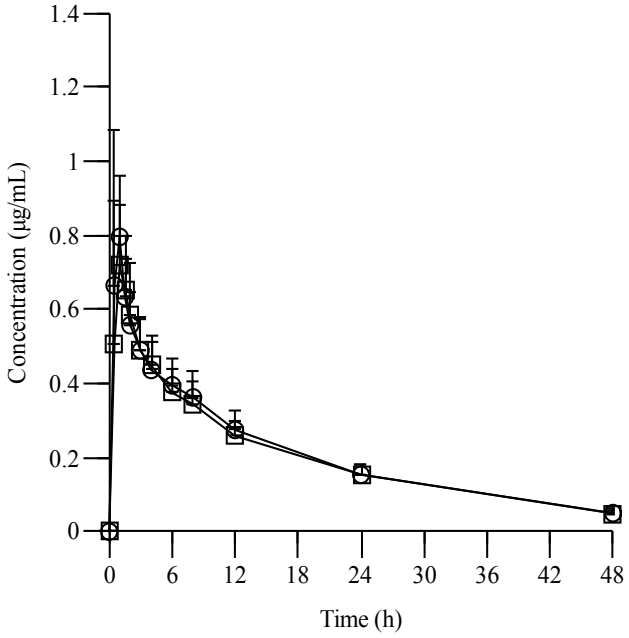


○：KRP-AM1977X 平均値 ± 標準偏差(n = 9)

△：KRP-AM1977X + Al-Mg antacid 平均値 ± 標準偏差(n = 9)

(5.3.3.4-1、図 11.4.1-1 を引用)

図 2.7.2.2-19　KRP-AM1977X 75 mg 単独及びファモチジン 20 mg 併用時の AM-1977 血漿中濃度



○：KRP-AM1977X 平均値 ± 標準偏差(n = 9)

□：KRP-AM1977X + famotidine 平均値 ± 標準偏差(n = 9)

(5.3.3.4-1、図 11.4.1-2 を引用)

表 2.7.2.2-19　KRP-AM1977X 75mg 単独投与時、並びに Al-Mg 制酸剤 2.4 g 又はファモチジン 20 mg 併用時の AM-1977 の薬物動態パラメータ

PK parameters		KRP-AM1977X (n = 9)			KRP-AM1977X + Al-Mg antacid (n = 9)			KRP-AM1977X + famotidine (n = 9)		
C_{max}	(μg/mL)	0.915	±	0.208	0.472	±	0.115	0.881	±	0.122
t_{max}	(h)	0.889	±	0.333	1.44	±	1.01	1.06	±	0.527
Kel	(1/h)	0.0478	±	0.00377	0.0468	±	0.00521	0.0472	±	0.00492
$t_{1/2}$	(h)	14.6	±	1.13	15.0	±	1.74	14.9	±	1.65
AUC_{last}	(μg・h/mL)	10.0	±	1.80	6.82	±	1.17	9.74	±	1.37
AUC_{inf}	(μg・h/mL)	11.1	±	2.02	7.59	±	1.28	10.8	±	1.59
MRT	(h)	19.2	±	1.56	20.2	±	2.09	19.6	±	1.77
Vd/F	(L)	146	±	27.5	219	±	40.5	151	±	24.5
CL/F	(L/h)	6.96	±	1.29	10.1	±	1.57	7.09	±	1.16

平均値 ± 標準偏差

(5.3.3.4-1、表 11.4.1-1 を引用)

(2)　薬物相互作用の検討

Al-Mg制酸剤又はファモチジンとの併用によるAM-1977の薬物動態への影響を90%信頼区間法により評価した。

Al-Mg 制酸剤併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の、KRP-AM1977X 単独投与時に対する幾何平均比の点推定値[90%信頼区間]は、それぞれ 0.513[0.446–0.591]及び 0.681[0.627–0.739]であった。C_{max} 及び AUC_{last} 共に、90%信頼区間は相互作用がないと判断する基準範囲[0.80–1.25]の下限値より低く、幾何平均比の点推定値は 1 より小さかった。

ファモチジン併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の、KRP-AM1977X 単独投与時に対す

る幾何平均比の点推定値［90%信頼区間］は、それぞれ 0.975［0.846–1.12］及び 0.976［0.899–1.06］であった。C_{max} 及び AUC_{last} 共に、90%信頼区間は相互作用がないと判断する基準範囲［0.80–1.25］に含まれ、幾何平均比の点推定値は 1 に近かった。

KRP-AM1977X 75 mg と Al-Mg 制酸剤 2.4 g を同時に単回経口投与したとき、KRP-AM1977X 75 mg を単独で単回経口投与したときに比べて、AM-1977 の血漿中濃度が C_{max} 及び AUC_{last} で 0.513 倍及び 0.681 倍に減少した。KRP-AM1977X 75 mg とファモチジン 20 mg を同時に単回経口投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度に影響はなかった。

2.7.2.2.4.1.2　イトラコナゾールとの併用試験(AMX-T108、5.3.3.4-2)

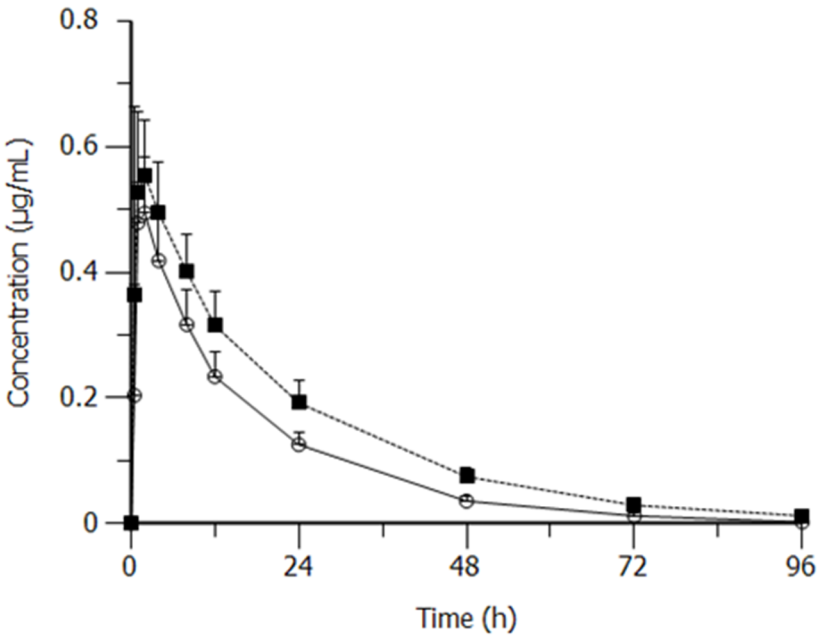
(1)　AM-1977 の薬物動態

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 単独経口投与時及びイトラコナゾール 200 mg 併用時の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.2.2-20 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示す。

1 日目に KRP-AM1977X 75 mg を単独投与後、血漿中 AM-1977 は 1.10 時間で C_{max} 0.530 μg/mL に達した。$AUC_{0\text{-}96}$ は 8.97 μg·h/mL であった。

5 日目～15 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与し、12 日目に KRP-AM1977X 75 mg を併用投与した時、血漿中 AM-1977 は 1.30 時間で C_{max} 0.616 μg/mL に達した。$AUC_{0\text{-}96}$ は 13.1 μg·h/mL であった(図 2.7.2.2-20 及び表 2.7.2.2-20)。

図 2.7.2.2-20　KRP-AM1977X 75 mg 単独投与時及びイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の血漿中濃度



○:Day 1　KRP-AM1977X 75 mg
■:Day 12 KRP-AM1977X 75 mg + Itraconazole 200 mg
平均値 ± 標準偏差、n = 5
(5.3.3.4-2、図 11.4.1-1 を引用)

表 2.7.2.2-20　KRP-AM1977X 75 mg 単独投与時及びイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の薬物動態パラメータ

PK parameters		Day 1	Day 12
C_{max}	μg/mL	0.530 ± 0.0626	0.616 ± 0.0725
t_{max}	h	1.10 ± 0.548	1.30 ± 0.671
$t_{1/2}$	h	15.0 ± 2.53	18.0 ± 1.52
Kel	1/h	0.0472 ± 0.00714	0.0388 ± 0.00323
AUC_{0-96}	μg･h/mL	8.97 ± 1.37	13.1 ± 1.96
AUC_{inf}	μg･h/mL	9.15 ± 1.39	13.4 ± 2.00
MRT	h	18.8 ± 1.73	24.1 ± 1.54
Vd/F	L	180 ± 32.9	148 ± 29.2
CL/F	L/h	8.35 ± 1.27	5.68 ± 0.845

平均値 ± 標準偏差、n = 5
(5.3.3.4-2、表 11.4.1-1 を引用)

(2)　薬物相互作用の検討

KRP-AM1977X 75 mg 単独投与時(Day1)に対するイトラコナゾール 200 mg 併用投与時(Day12)の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.16［0.71–1.64］及び 1.46［1.08–1.87］であった。イトラコナゾール 200 mg を併用投与することにより、C_{max} 及び AUC_{0-96} はそれぞれ 1.16 倍及び 1.46 倍に増加した(表 2.7.2.2-21)。

表 2.7.2.2-21　KRP-AM1977X 75 mg 単独投与に対するイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何平均比及び 90%信頼区間

Statistics	Day 12 / Day 1	
	C_{max}	AUC_{0-96}
Ratio of Geo-mean	1.16	1.46
90% CI Lower	0.71	1.08
90% CI Upper	1.64	1.87

Day 1：KRP-AM1977X 75 mg
Day 12：KRP-AM1977X 75 mg + Itraconazole 200 mg
(5.3.3.4-2、表 11.4.1-2 を引用)

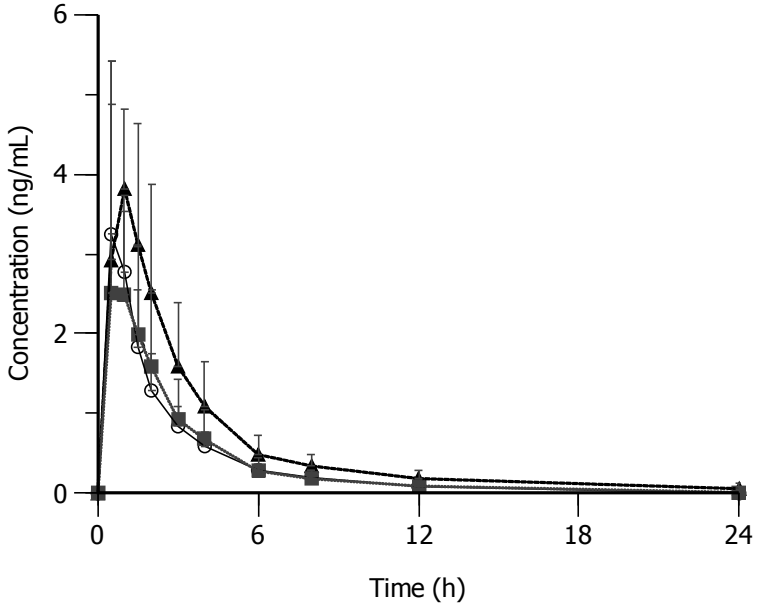
2.7.2.2.4.1.3　フェロジピンとの併用試験(AMX-C103、5.3.3.4-3)

(1)　フェロジピンの薬物動態

健康成人男性を対象として、フェロジピン 2.5 mg 経口投与後のフェロジピンの血漿中濃度を図 2.7.2.2-21 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22 に示す。

フェロジピン 2.5 mg を単独経口投与したとき、血漿中フェロジピンは、0.708 時間で 4.21 ng/mL の C_{max} に達し、その後、3.60 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 7.88 ng･h/mL であった。次に、KRP-AM1977X 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後にフェロジピン 2.5 mg を併用経口投与したとき、血漿中フェロジピンは、0.917 時間で 4.83 ng/mL の C_{max} に達し、その後、6.70 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 13.4 ng･h/mL であった。さらに、6 日間休薬した後にフェロジピン 2.5 mg を単独経口投与したとき、血漿中フェロジピンは、0.958 時間で 3.95 ng/mL の C_{max} に達し、その後、4.56 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 8.03 ng･h/mL であった。

図 2.7.2.2-21　フェロジピン 2.5 mg 経口投与後のフェロジピンの血漿中濃度



○：Day 1　▲：Day 8　■：Day 15

平均値 ± 標準偏差、n = 12
(5.3.3.4-3、図 11.4.1-1 を引用)

表 2.7.2.2-22　フェロジピン 2.5 mg 経口投与後のフェロジピンの薬物動態パラメータ

PK parameters		Day 1	Day 8	Day 15
		Felodipine alone	Felodipine administered simultaneously with KRP-AM1977X	Felodipine administered 7 days after last administration of KRP-AM1977X
C_{max}	ng/mL	4.21 ± 1.34	4.83 ± 1.49	3.95 ± 1.43
t_{max}	h	0.708 ± 0.257	0.917 ± 0.359	0.958 ± 0.498
$t_{1/2}$	h	3.60 ± 1.13	6.70 ± 2.94	4.56 ± 3.68
Kel	1/h	0.216 ± 0.0856	0.134 ± 0.0885	0.219 ± 0.111
AUC_{last}	ng･h/mL	7.88 ± 2.10	13.4 ± 5.59	8.03 ± 3.27
AUC_{inf}	ng･h/mL	8.57 ± 2.27	14.8 ± 6.16	8.91 ± 3.93
MRT	h	3.69 ± 0.894	5.93 ± 2.14	4.36 ± 2.69
Vd/F	L	1520 ± 299	1660 ± 539	1730 ± 595
CL/F	L/h	315 ± 102	200 ± 89.7	341 ± 172

平均値 ± 標準偏差、n = 12
(5.3.3.4-3、表 11.4.1-1 を引用)

(2)　薬物相互作用の検討

KRP-AM1977X 併用投与時のフェロジピンの C_{max} 及び AUC_{last} のフェロジピン単独投与時に対する幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.15［0.96-1.37］及び 1.62［1.35-1.96］であった。C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比の 90%信頼区間は、いずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲［0.80-1.25］内になかった。一方、休薬後投与時のフェロジピンの C_{max} 及び AUC_{last} のフェ

ロジピン単独投与時に対する幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 0.93［0.75-1.14］及び 0.97［0.80-1.18］であった。AUC_{last} の幾何平均比の 90%信頼区間は基準範囲［0.80-1.25］内にあった。しかし、C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は、下限値が基準範囲をわずかに下回っていた。

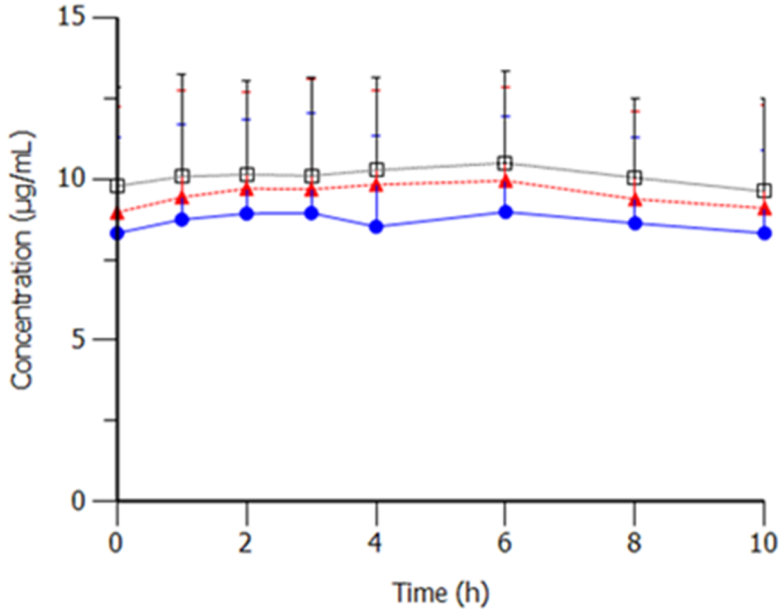
KRP-AM1977X 200 mg の反復投与により、併用投与したフェロジピンの血漿中濃度が、単独投与時に比べて C_{max} で 1.15 倍、AUC_{last} で 1.62 倍に上昇した。一方、休薬 6 日間後にフェロジピンを投与したとき、フェロジピンの血漿中濃度に明らかな影響はないものと考えられた。

2.7.2.2.4.1.4　テオフィリンとの併用試験(AMX-T104、5.3.3.4-4)

(1)　テオフィリンの薬物動態

健康成人男性を対象として、1 日目～11 日目まで、テオフィリン 200 mg を 1 日 2 回(11 日目は朝 1 回のみ)反復経口投与した。また、5 日目～11 日目まで、KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。テオフィリン 200 mg 経口投与後のテオフィリンの血漿中濃度を図 2.7.2.2-22 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に示す。テオフィリンの各薬物動態パラメータの平均値は 4 日目 C_{max} が 9.46 μg/mL、AUC_{0-10} が 87.1 μg·h/mL、8 日目 C_{max} が 10.3 μg/mL、AUC_{0-10} が 95.8 μg·h/mL、11 日目 C_{max} が 10.8 μg/mL、AUC_{0-10} が 101 μg·h/mL であった。

図 2.7.2.2-22　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回反復投与時のテオフィリンの血漿中濃度



4 日目(●): テオフィリン単独投与
8 日目(▲): テオフィリン+ KRP-AM1977X 4 日間併用投与
11 日目(□): テオフィリン+ KRP-AM1977X 7 日間併用投与
平均値 ± 標準偏差、n = 6：4、8 及び 11 日目各 10 時間まで
(5.3.3.4-4、図 11.4.1-1 を引用)

(2)　薬物相互作用の検討

テオフィリン単独投与時に対する KRP-AM1977X 併用投与時のテオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-10} の幾何平均比[90%信頼区間]は 8 日目で C_{max} が 1.09[0.94–1.28]、AUC_{0-10} が 1.10[0.95–1.28]、11 日目で C_{max} が 1.17［1.01–1.35］、AUC_{0-10} が 1.18［1.02–1.37］であった。90%信頼区間は、いずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲［0.80–1.25］内になかった。KRP-AM1977X 150 mg の反復併用投与により、11 日目のテオフィリンの血漿中濃度は、4 日目の単独投与時に比べて C_{max} 及び AUC_{0-10} はそれぞれ 1.17 倍及び 1.18 倍に上昇した。

表 2.7.2.2-23　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回反復投与時のテオフィリン薬物動態パラメータ

PK parameters		Day 4	Day 8	Day 11
		Theophylline alone	Theophylline administered simultaneously with KRP-AM1977X for four days	Theophylline administered simultaneously with KRP-AM1977X for seven days
C_{max}	μg/mL	9.46 ± 2.91	10.3 ± 3.11	10.8 ± 2.71
t_{max}	h	5.00 ± 2.45	4.17 ± 1.60	4.33 ± 2.73
$AUC_{0\text{-}10}$	μg·h/mL	87.1 ± 27.9	95.8 ± 29.8	101 ± 28.0

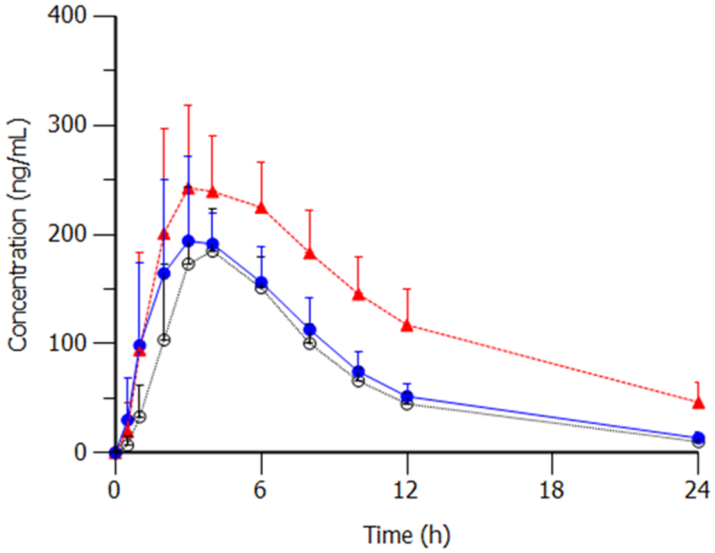
平均値 ± 標準偏差、n = 6：4、8 及び 11 日目
(5.3.3.4-4、表 11.4.1-1 を引用)

2.7.2.2.4.1.5　モンテルカストとの併用試験(AMX-T109、5.3.3.4-5)

(1)　モンテルカストの薬物動態

1 日目にモンテルカスト 5 mg を単独単回経口投与後のモンテルカストの薬物動態パラメータは、C_{max} 200 ng/mL、AUC_{last} は 1590 ng·h/mL であった。2 日目～7 日目に KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、8 日目に KRP-AM1977X 150 mg 及びモンテルカスト 5 mg を併用経口投与した時のモンテルカストの薬物動態パラメータは C_{max} 277 ng/mL、AUC_{last} は 3090 ng·h/mL であった。さらに、9 日目～14 日目に休薬した後、15 日目にモンテルカスト 5 mg を単独経口投与した時のモンテルカストの薬物動態パラメータは C_{max} 230 ng/mL、AUC_{last} は 1860 ng·h/mL であった(図 2.7.2.2-23 及び表 2.7.2.2-24)。

図 2.7.2.2-23　モンテルカスト 5 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のモンテルカストの血漿中濃度



Day 1(○): Montelukast administered alone
Day 8(▲): Montelukast administered simultaneously with KRP-AM1977X
Day 15(●): Montelukast administered 7 days after last administration of KRP-AM1977X

平均値 ± 標準偏差、n = 10
(5.3.3.4-5、図 11.4.1-1 を引用)

表 2.7.2.2-24　モンテルカスト 5 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のモンテルカストの薬物動態パラメータ

PK parameter		Day 1	Day 8	Day 15
		Montelukast administered alone	Montelukast administered simultaneously with KRP-AM1977X	Montelukast administered 7 days after the last administration of KRP-AM1977X
C_{max}	ng/mL	200 ± 48.0	277 ± 40.2	230 ± 36.8
t_{max}	h	3.90 ± 0.876	3.90 ± 1.52	3.40 ± 1.58
$t_{1/2}$	h	5.24 ± 0.723	8.51 ± 1.44	5.78 ± 0.765
k_{el}	1/h	0.135 ± 0.0184	0.0837 ± 0.0149	0.122 ± 0.0165
AUC_{last}	ng·h/mL	1590 ± 261	3090 ± 527	1860 ± 246
AUC_{inf}	ng·h/mL	1670 ± 284	3680 ± 775	1980 ± 293
MRT	h	8.58 ± 1.18	13.2 ± 2.71	8.72 ± 1.47
Vd/F	L	23.0 ± 3.48	17.0 ± 3.14	21.2 ± 2.29
CL/F	L/h	3.07 ± 0.522	1.41 ± 0.289	2.57 ± 0.319

平均値 ± 標準偏差、n = 10
(5.3.3.4-5、表 11.4.1-1 を引用)

(2)　薬物相互作用の検討

モンテルカスト単独投与時に対する KRP-AM1977X 併用投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.41［1.31–1.51］及び 1.94［1.83–2.05］であった。また、モンテルカスト単独投与時に対する休薬後モンテルカスト投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.16［1.03–1.31］及び 1.18［1.08–1.28］であった。90%信頼区間は、いずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲［0.80–1.25］内になかった(表 2.7.2.2-25)。KRP-AM1977X 150 mg の反復投与により、併用投与したモンテルカストの血漿中濃度が、単独投与時に比べて C_{max} で 1.41 倍、AUC_{last} で 1.94 倍に上昇した。

表 2.7.2.2-25　モンテルカスト 5 mg 単独投与時に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時及び休薬後投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比及び 90%信頼区間

Statistics	Day 8 / Day 1		Day 15 / Day 1	
	C_{max}	AUC_{last}	C_{max}	AUC_{last}
Ratio of Geo-mean	1.41	1.94	1.16	1.18
90% CI Lower	1.31	1.83	1.03	1.08
90% CI Upper	1.51	2.05	1.31	1.28

(5.3.3.4-5、表 11.4.1-2 を引用)

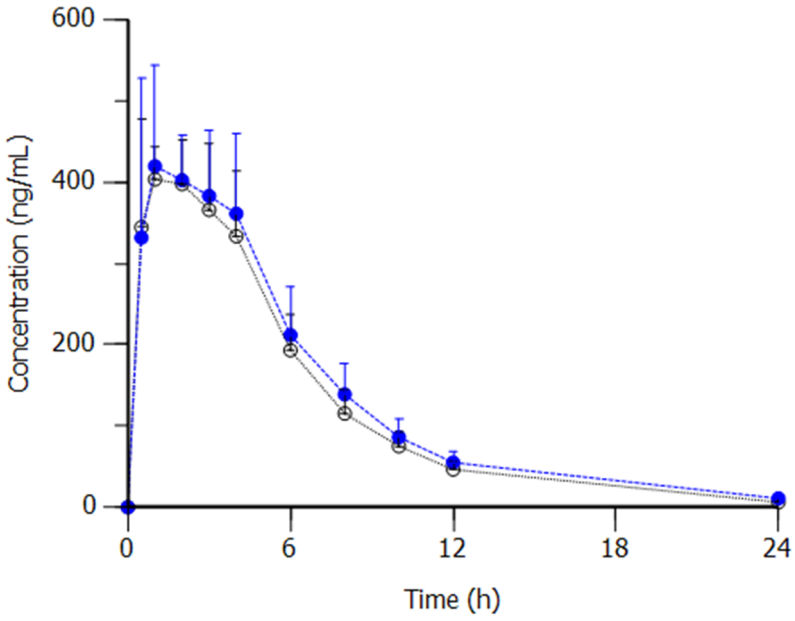
2.7.2.2.4.1.6　メトホルミンとの併用試験(AMX-T110、5.3.3.4-6)

(1)　メトホルミンの薬物動態

図 2.7.2.2-24 及び表 2.7.2.2-26 に示すように、1 日目にメトホルミン 250 mg を単独経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は 1.50 時間で 448 ng/mL の C_{max} に達し、その後、4.05 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 2760 ng·h/mL、AUC_{inf} は 2870 ng·h/mL であった。2 日目～7 日目に KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、8 日目に KRP-AM1977X 150 mg 及びメ

トホルミン 250 mg を併用経口投与したとき、血漿中メトホルミン濃度は 1.69 時間で 495 ng/mL の C_{max} に達し、その後、4.75 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_{last} は 3110 ng·h/mL、AUC_{inf} は 3200 ng·h/mL であった。

図 2.7.2.2-24　メトホルミン 250 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のメトホルミンの血漿中濃度



Day 1 (○): Metformin administered alone
Day 8 (●): Metformin administered simultaneously with KRP-AM1977X
平均値 ± 標準偏差、n = 8
(5.3.3.4-6、図 11.4.1-1 を引用)

表 2.7.2.2-26　メトホルミン 250 mg 単独投与時及び KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のメトホルミンの薬物動態パラメータ

PK parameter		Day 1	Day 8
		Metformin administered alone	Metformin administered simultaneously with KRP-AM1977X
C_{max}	ng/mL	448 ± 86.9	495 ± 67.7
t_{max}	h	1.50 ± 1.04	1.69 ± 1.41
$t_{1/2}$	h	4.05 ± 1.19	4.75 ± 1.07
k_{el}	1/h	0.185 ± 0.0554	0.155 ± 0.0457
AUC_{last}	ng･h/mL	2760 ± 417	3110 ± 564
AUC_{inf}	ng･h/mL	2870 ± 404	3200 ± 561
MRT	h	5.54 ± 0.703	6.04 ± 0.818
Vd/F	L	410 ± 162	420 ± 89.0
CL/F	L/h	69.0 ± 9.38	63.0 ± 14.1

平均値 ± 標準偏差、n = 8
(5.3.3.4-6、表 11.4.1-1 を引用)

(2)　薬物相互作用の検討

表 2.7.2.2-27 に示すように、メトホルミン 250 mg 単独投与時(1 日目)に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時(8 日目)のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.11［1.02–1.22］及び 1.12［1.03–1.21］であり、いずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲内［0.80–1.25］であった。KRP-AM1977X 150 mg の反復投与により、併用投与したメトホルミンの血漿中濃度は変化しなかった。

表 2.7.2.2-27　メトホルミン 250 mg 単独投与時に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比及び 90%信頼区間

Statistics	Day 8 / Day 1	
	C_{max}	AUC_{last}
Ratio of Geo-mean	1.11	1.12
90% CI Lower	1.02	1.03
90% CI Upper	1.22	1.21

Day 1: Metformin administered alone
Day 8: Metformin administered simultaneously with KRP-AM1977X

(5.3.3.4-6、表 11.4.1-2 を引用)

2.7.2.2.5　母集団薬物動態解析

(1)　PPK モデルの構築

PPK 解析対象集団での人口統計学的背景を表 2.7.2.2-28 に示す。PPK 解析は経口投与及び静脈内注入の同時解析とした。PPK 解析の基本モデルは、経口剤及び注射剤投与後の AM-1977 の血漿中濃度推移から 1-コンパートメントモデルを採用した。経口投与ではコンパートメントに対してバイオアベイラビリティ及び一次吸収を設定した。また AM-1977 は自身の薬物代謝酵素である CYP3A4 に対して時間依存的阻害を示す(2.7.2.2.1.3.3)。AMX-C101 試験での用量比例性の検討結果から経口投与での AM-1977 の血漿中濃度の非線形性はわずかであったが(2.7.2.2.2.1)、AMX-T201 終了時の PPK 解析(5.3.3.5-1)での検討で、時間依存的阻害モデルでの精度が線形モデルより高かったことから、本 PPK 解析でも同様に時間依存的阻害を反映したモデルを基本モデルとした。

PPK 解析で得た最終モデルのモデル式を表 2.7.2.2-29 に、最終モデルのパラメータを表 2.7.2.2-30 に示す。パラメータに影響を及ぼす共変量として全身クリアランスに対する体重、推定クレアニチンクリアランス(Ccr)及び肝機能障害の有無(AMX-T106 試験の対象被験者である Child-Pugh 分類が軽度及び中等度)が、分布容積に対する体重及び年齢がそれぞれ検出された。また、全身クリアランスと分布容積に共分散を設定することでモデルの AIC が大きく低下した。200 回のブートストラップ法によるモデル収束率は 100%を示し、各パラメータ推定値の平均は最終モデルの推定値に近似した(5.3.3.5-2)。

表 2.7.2.2-28　PPK 解析データの人口統計学的背景

試験番号	年齢(歳)	体重(kg)	性別 (例数)	Ccr(mL/min)
	平均 (SD) 範囲	平均 (SD) 範囲		平均 (SD) 範囲
AMX-T103	32.3 (4.0) 26-38	64.12 (5.86) 57.1-74.5	M:15	116.567 (11.116) 98.03-130.00
AMX-T105	63.3 (8.6) 45-75	59.35 (6.36) 49.3-73.6	M:16 F6	50.059 (26.726) 18.46-105.87
AMX-T106	67.5 (7.6) 55-78	66.52 (6.76) 56.5-78.4	M:7 F:6	85.089 (18.780) 53.40-130.00
AMX-T112	28.9 (5.3) 20-37	63.07 (5.64) 53.3-75.5	M:24	110.535 (14.196) 88.12-130.00
AMX-T201	54.7 (14.5) 20-74	58.13 (14.35) 29.5-149.8	M:70 F:58	93.002 (26.061) 33.67-130.00
AMX-T301	53.9 (15.9) 16-78	59.07 (12.18) 39.0-98.0	M:73 F:65	92.158 (23.318) 43.44-130.00
AMX-T302	68.8 (15.4) 22-88	56.73 (11.67) 31.5-89.8	M:36 F:17	70.115 (27.000) 17.29-130.00
AMX-T303	38.2 (14.0) 16-77	60.80 (12.47) 38.3-98.0	M:56 F:84	109.541 (21.900) 47.03-130.00
AMX-T304	40.8 (16.0) 17-71	58.95 (11.75) 36.8-89.7	M:30 F:39	101.643 (22.560) 49.73-130.00
AMY-I101	30.4 (5.1) 20-40	63.78 (7.08) 52.7-79.0	M:33	108.199 (15.138) 82.25-130.00
AMY-I102	31.0 (6.2) 21-40	63.52 (7.21) 52.1-77.2	M:18	111.678 (13.699) 88.39-130.00
AMY-I201	64.4 (13.2) 26-79	56.93 (13.84) 37.0-118.0	M:50 F:31	75.993 (26.405) 36.21-130.00
合計	49.7 (18.3) 16-88	59.52 (12.17) 29.5-149.8	M:428 F:306	94.052 (27.557) 17.29-130.00

F : 女性、M : 男性、Ccr : Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスの予測値(130 以上は 130 mL/min とした)

(5.3.3.5-2、表 1 より改変)

表 2.7.2.2-29　PPK 最終モデルのモデル式

$CL\ (L/hr) = F_p \times \theta_{CLint} \times (E_{ratio} \times \theta_{MR} + (1-\theta_{MR})) \times (WGT/59.0)^{\theta WGT1} \times (CCR/95.950)^{\theta CCR} \times \exp(\theta_{LD_1} \times LD_1)$

$E_{ratio} = E_{act} / E_0$

$d\ E_{act} / dt = -(k_{inact}/K_i \times F_p \times C_p \times E_{act}) + k_{deg} \times (E_0 - E_{act})$

$V\ (L) = \theta_V \times (WGT/59.0)^{\theta WGT2} \times (AGE/49.0)^{\theta AGE}$

$k_a = \theta_{ka}$

$F = \theta_F$

AGE：年齢(歳)、CCR：クレアチニンクリアランス(mL/min)、CL：全身クリアランス
CL_{int}：固有クリアランス、C_p：血漿中 AM-1977 濃度(ng/mL)、E_0：薬物非投与時の代謝酵素量
E_{act}：薬物投与後の活性型代謝酵素量、E_{ratio}：活性型の代謝酵素の割合
F：バイオアベイラビリティ、F_p：血漿中非結合型分率、k_a：吸収速度定数
k_{deg}：代謝酵素(CYP3A4)のターンオーバー速度定数、k_{inact}/K_i：不活性化ポテンシャル
LD_1：肝機能障害(該当せず=0、該当=1)、MR：MBI を受ける代謝経路の比率
V：中心コンパートメントの分布容積、WGT：体重(kg)

(5.3.3.5-2、表 7 を引用)

表 2.7.2.2-30　PPK 最終モデルのパラメータ

パラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間
V (θ_V) (L)	87.4	1.83	83.8～91.0
CL_{int} (θ_{CLint}) (L/h)	21.1	0.506	20.1～22.1
F (θ_F)	0.828	0.0194	0.790～0.866
MR (θ_{MR})	0.430	0.0266	0.378～0.482
E_0	5.00 (固定)	-	-
F_p	0.26 (固定)	-	-
k_{deg} (1/hr)	0.0077 (固定)	-	-
k_{inact}/K_i (L/hr/μg)	0.000041 (固定)	-	-
k_a (θ_{ka}) (1/hr)	2.83	0.563	1.72～3.93
固定効果	推定値	標準誤差	95%信頼区間
CLに対するWGT (θ_{WGT})	0.651	0.0455	0.562～0.740
CLに対するCCR (θ_{CCR})	0.232	0.0232	0.187～0.278
CLに対するLD_1(θ_{LD_1})	-0.255	0.0573	-0.368～-0.143
Vに対するWGT (θ_{WGT})	0.926	0.0714	0.786～1.07
Vに対するAGE(θ_{AGE})	-0.321	0.0285	-0.377～-0.265
個体間変動	推定値(CV%)	標準誤差	-
ω_{CL}^2	0.0523 (22.9%)	0.00420	0.0441～0.0605
ω_V^2	0.0702 (26.5%)	0.00897	0.0526～0.0878
$\omega_{CL,V}$	0.0436	0.00493	0.0339～0.0532
個体内変動	推定値(CV%)	標準誤差	-
σ	0.232 (23.2%)	0.00794	0.216～0.247

(5.3.3.5-2、表 8 を引用)

(2)　呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症患者での PK パラメータの予測値

PPK モデルからベイズ推定で予測した、75 mg 反復投与での呼吸器感染症患者(AMX-T201、T301 及び T302)、並びに耳鼻咽喉科領域感染症患者(AMX-T303 及び T304)の、各患者最終投与時の C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{0-24} を表 2.7.2.2-31 に示す。C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は耳鼻咽喉科領域感染症患者と比較し呼吸器感染症患者でやや高かった(5.3.5.3-3)。

表 2.7.2.2-31　PPK モデルから予測した 75mg 最終投与時の患者 PK パラメータ

疾患名	C_{trough}(μg/mL)	C_{max}(μg/mL)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)
呼吸器感染症	0.303±0.113(0.272)	1.056±0.303(0.992)	15.12±4.58(14.16)
耳鼻咽喉科領域感染症	0.295±0.108(0.274)	0.859±0.239(0.831)	13.11±3.87(12.50)

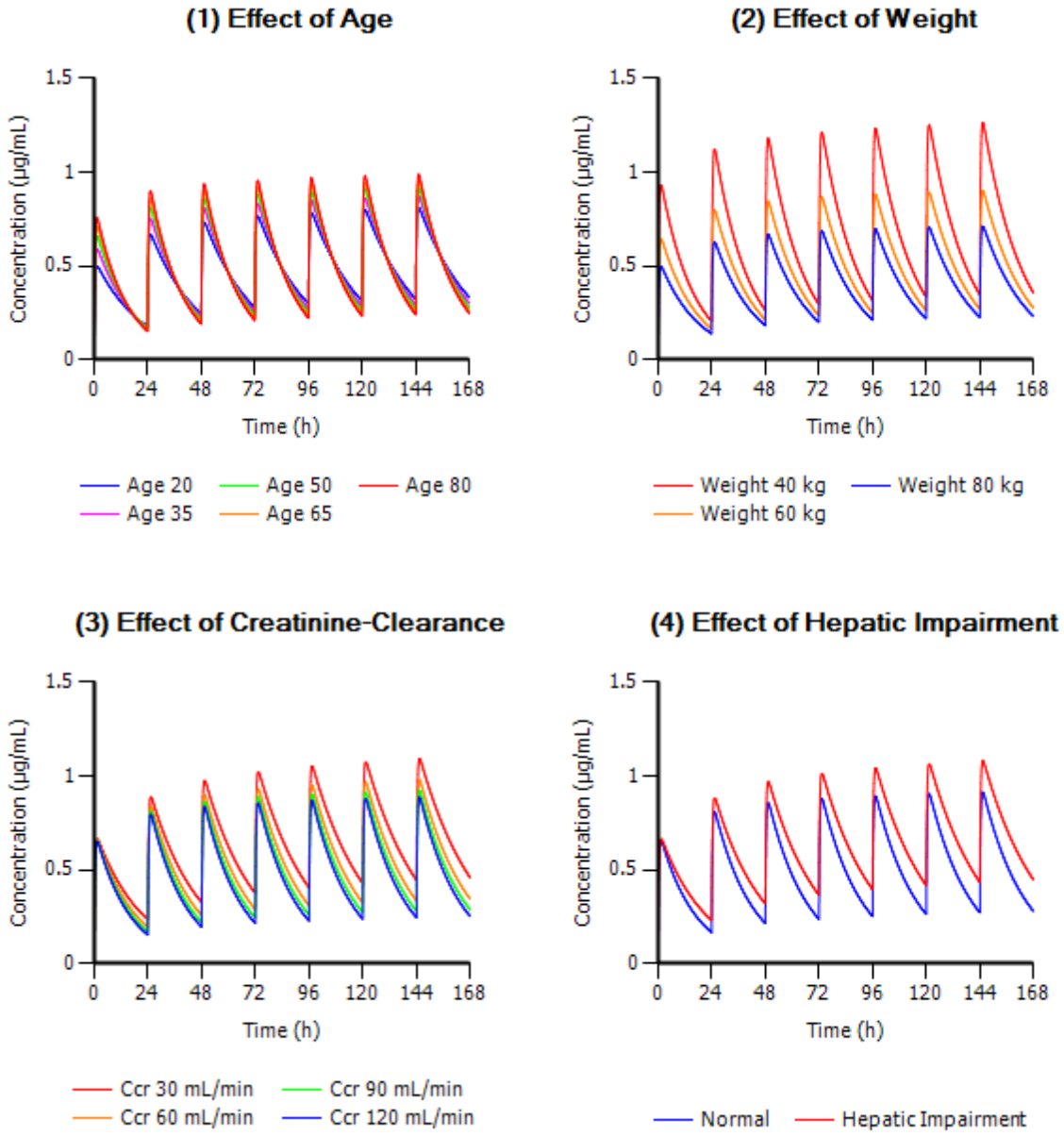
平均値 ± 標準偏差(中央値)

(5.3.5.3、表 1.1 から改変)

(3)　血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響

PPK モデルを用い、75 mg 1 日 1 回 7 日間投与での AM-1977 の平均血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響の予測を図 2.7.2.2-25 に示す。体重の減少に伴い血漿中濃度は上昇した。年齢、Ccr、肝障害(Child-Pugh 分類の軽度及び中等度)有りの血漿中濃度の変化に及ぼす影響は小さかった。

図 2.7.2.2-25 血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響



影響を検討する共変量以外の共変量は PPK 解析の中央値を使用した
(5.3.5.3-3、図 5.2 を引用)

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項に記載された試験は「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」に従い評価した。

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　吸収

健康成人に臨床用量である KRP-AM1977X (錠) 75 mg を空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータを比較した(表 2.7.2.3-1)。AM-1977 は投与後速やかに吸収され、0.8～2.5 時間で 0.530～0.915 μg/mL の C_{max} を示したのち、14～17 時間の $t_{1/2}$ で消失した(AMX-T101、5.3.3.4-1、AMX-T103、5.3.3.1-2、AMX-T105、5.3.3.3-2、AMX-T108、5.3.3.4-2 及び AMX-T112、5.3.1.1-1)。

表 2.7.2.3-1　健康成人に KRP-AM1977X を空腹時単回経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

試験名 (投与条件)	投与製剤、 例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (μg･h/mL)
AMX-T101 (単独投与時)	25 mg 錠、 n = 9	0.915 ± 0.208	0.889 ± 0.333	14.6 ± 1.13	10.0 ± 1.80
AMX-T103	25 mg 錠、 n = 6	0.569 ± 0.177	0.833 ± 0.408	15.5 ± 1.83	7.96 ± 0.731
AMX-T105 (腎機能正常者)	25 mg 錠、 n = 6	0.868 ± 0.209	1.17 ± 0.408	16.8 ± 2.54	13.9 ± 2.51
AMX-T108 (単独投与時)	25 mg 錠、 n = 5	0.530 ± 0.0626	1.10 ± 0.548	15.0 ± 2.53	8.97 ± 1.37*
AMX-T112	申請製剤、 n = 24	0.592 ± 0.162	2.48 ± 1.09	13.9 ± 1.35	9.19 ± 1.69

平均値 ± 標準偏差

*: $AUC_{0\text{-}96}$

(5.3.3.4-1 表 11.4.1-1、5.3.3.1-2 表 11.4.1.1-3、5.3.3.3-2 表 11.4.1-1、5.3.3.4-2 表 11.4.1-1 及び 5.3.1.1-1 表 11.4.1-1 より改変)

KRP-AM1977X (カプセル及び錠)を 7 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータを比較した(表 2.7.2.3-2)。KRP-AM1977X (カプセル及び錠)を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、7 日目までに一定となった(図 2.7.2.2-9 及び図 2.7.2.2-10)。また、1 日目に対する 7 日目の累積係数はいずれの用量においても約 2 であり、KRP-AM1977X (錠) 75 mg 及び 150 mg 投与群の単回投与時の消失半減期から算出した累積係数の理論値(1.52 及び 1.60)に近似していた(表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7)。以上より、75 mg 及び 150 mg の反復投与において、投与量に応じた AM-1977 血中濃度の増加を示し、AM-1977 の蓄積性は認められなかった。また、AM2012-008 の血漿中濃度のトラフ値は、7 日目までに一定となった。7 日間の反復投与で累積は認められなかった(KRPAM1977X-C101、5.3.3.1-1 及び KRPAM1977X-T103、5.3.3.1-2)。

表 2.7.2.3-2　健康成人に KRP-AM1977X を 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与製剤、例数	投与日	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (μg·h/mL)
75	25 mg 錠、n = 6	1	0.609 ± 0.125	1.67 ± 1.21	11.3 ± 0.993	6.63 ± 0.560
		7	0.998 ±0.174	1.50 ± 0.548	16.2 ± 1.02	13.0 ± 1.73
150	25 mg 錠、n = 6	1	1.28 ± 0.189	1.50 ± 0.548	14.8 ± 1.46	14.7 ± 2.32
		7	2.15 ± 0.410	1.50 ± 1.22	17.7 ± 2.34	30.9 ± 6.54
200	カプセル、n = 6	1	1.54 ± 0.359	2.50 ± 1.87	14.5 ± 1.88	20.8 ± 3.12
		7	2.61 ±0.427	2.50 ± 1.38	22.8 ± 3.51	46.3 ± 7.08
400	カプセル、n = 6	1	3.22 ± 0.376	2.17 ± 0.408	16.4 ± 2.26	45.6 ± 5.20
		7	6.55 ± 0.424	2.50 ± 1.05	24.2 ± 4.60	113 ± 13.1

平均値 ± 標準偏差

(5.3.3.1-1 表 11.4.2-3 及び 5.3.3.1-2 表 11.4.1.2-3 より改変)

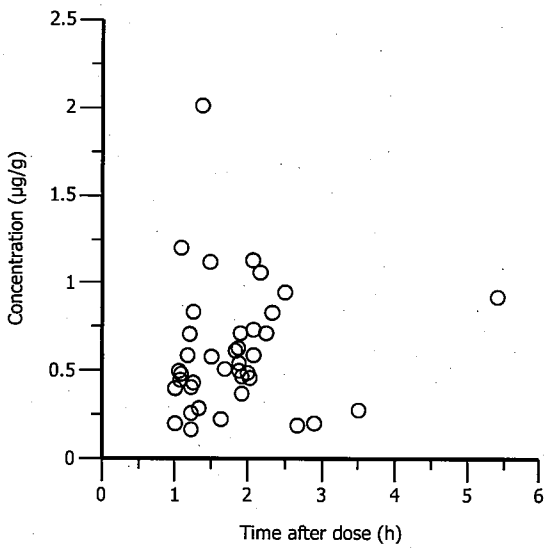
2.7.2.3.1.2　分布

AM-1977 のヒト血漿タンパク結合率は、1.0 及び 10.0 μg/mL で、それぞれ 74.0%及び 71.2%であり、濃度によって変化がなかった([redacted]、4.2.2.3-5)。また、AM-1977 の血漿/血球分配比は 0.1、1.0 及び 10.0 μg/mL で、それぞれ 54.0%、52.7%及び 53.0%であり、濃度によって変化がなかった(KP02F[redacted]07、4.2.2.3-6)。

KRP-AM1977X 75 mg を経口投与後、AM-1977 の喀痰中濃度を測定した(AMX-T302、5.3.5.A.2-1)。

KRP-AM1977X 75 mg を経口投与後のピーク(治験薬投与後 1～3 時間)における喀痰中 AM-1977 濃度は、0.167～2.01 μg/g (最小値～最大値の範囲)であった(図 2.7.2.3-1、表 2.7.2.3-3)。喀痰/血漿中 AM-1977 濃度比は 0.613 ± 0.289 (平均値 ± 標準偏差)であった(表 2.7.2.3-3)。

図 2.7.2.3-1　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの喀痰中 AM-1977 濃度の散布図



(5.3.5.A.2-1、図 11.4-2 を引用)

表 2.7.2.3-3　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復投与したときの喀痰/血漿中 AM-1977 濃度

Collection period	N	Sputum		Plasma		S/P*2
		Time*1 (h)	Concentration*1 (μg /g)	Time*1 (h)	Concentration*1 (μg/mL)	
Peak	36	1.00 - 2.67	0.167 - 2.01	1.00 - 2.75	0.439 - 1.69	0.613 ± 0.289
Elimination phase	3	2.90 - 5.42	0.203 - 0.922	3.07 - 5.42	0.375 - 2.01	0.434 ± 0.259

*1: Range: Min - Max
*2: Mean ± SD
S/P = AM-1977 concentration in sputum / AM-1977 concentration in plasma
(5.3.5.A.2-1、表 11.4-13 を引用)

肺炎起因菌の感染部位への AM-1977 の移行性を確認するため、血漿中、肺胞上皮被覆液(ELF)中及び肺胞マクロファージ(AMs)中薬物濃度の測定を実施したところ、治験薬投与 24 時間後まで、ELF 中の AM-1977 濃度は血漿中の AM-1977 濃度より 15.0～22.4 倍と高く、ELF 中の薬物動態パラメータは血漿中と比較して C_{max} で 21.4 倍、AUC で 16.0 倍高かった。また、AMs 中の AM-1977 濃度も血漿中の AM-1977 濃度より 18.5～56.4 倍と高く、AMs 中の薬物動態パラメータは血漿中と比較して C_{max} で 37.8 倍、AUC で 42.4 倍高かった。このことから、AM-1977 は ELF 及び AMs に良好に移行すると考えられた(AMX-T102、5.3.3.1-3)。

KRP-AM1977X 75 mg を経口投与後、AM-1977 の副鼻腔粘膜中濃度は 1.08～1.73 時間で 265 ± 322 ng/g、中耳粘膜中濃度は 1.45～1.50 時間で 530 ± 392 ng/g、口蓋扁桃組織中濃度は 1.00～1.47 時間で 609 ± 427 ng/g であった。また、AM-1977 の組織/血漿濃度比は、副鼻腔粘膜で 2.12 ± 1.11、中耳粘膜で 2.04 ± 1.83、口蓋扁桃組織では 2.76 ± 0.784 であった。AM-1977 は耳鼻咽喉科組織において血漿中濃度以上の濃度を示し、良好な移行性が認められた(AMX-T107、5.3.3.2-1)。

2.7.2.3.1.3　代謝

ヒト肝細胞における AM-1977 の主要代謝物は、AM2012-008 であることが示唆された(R02G[redacted]02、4.2.2.4-1)。AM-1977 から AM2012-008 への代謝に関与する CYP は主に CYP3A4 であった(R02G[redacted]05、5.3.2.2-1)。

CYP 分子種の代謝活性に対する AM-1977 の阻害効果を検討したところ、直接阻害の評価では、AM-1977 の IC_{50} はすべての CYP 分子種で 247 μmol/L 以上であった。第 I 相反復経口投与試験(AMX-T103、5.3.3.1-2)において臨床用量である 75 mg を 7 日間投与した 7 日目の AM-1977 の C_{max} が 2.27 μmol/L であることから、すべての CYP 分子種に対する AM-1977 の IC_{50} は臨床用量での血中濃度と比較して著しく高値であった。時間依存的阻害の評価では、CYP2C8 及び CYP3A4 に対する AM-1977 の時間依存的阻害が認められた。その他の CYP 分子種では、AM-1977 による不活化は認められなかった([redacted]、5.3.2.2-2)。

3 種の CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4)に対する AM-1977 の CYP 誘導能を薬物相互作用ガイドライン案に従い評価したところ、AM-1977 は CYP3A4 に対してわずかに誘導能を有していることが示唆された([redacted]、5.3.2.2-3 及び[redacted]、5.3.2.2-8)。

健康成人に AM-1977 400 mg を 7 日間反復静脈内投与から 1 時間後の血漿試料中に、AM-1977 のエナンチオマー及びジアステレオマーが存在するかを検討した。その結果、エナンチオマー及

びジアステレオマーへの変換はなく、生体内での光学変換代謝は起こらなかった(R02G[redacted]05、5.3.2.3-1)。

KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の血漿、尿及び糞を用いて代謝物を検索すると、血漿中では AM-1977 が主で、その他に AM2012-008 が検出された。尿中では AM-1977 及び AM2012-008 が主で、その他に数種の微量代謝物が検出された。糞中では、AM-1977 が主で、その他に AM2012-008 が検出された(AMX-T103、5.3.3.1-2)。

7 日間の反復投与により、血中の AM-1977 は定常状態に達し、AM-1977 の曝露は単回投与と比較して約 2 倍に上昇した。一方、代謝物である AM2012-008 の曝露は AM-1977 ほどの曝露量増加が認められず、血漿中の AM2012-008 の存在割合(75 mg 投与 1 日目で 14.3%、7 日目で 9.43%)は低下した。AM2012-008 の 1 日目に対する 7 日目の累積係数は C_{max} で 0.966、AUC_t で 1.22 であった。これらは AM-1977 による CYP3A4 の時間依存的阻害により、AM2012-008 への代謝が低下したことによると考えられた(AMX-T103、5.3.3.1-2 及び[redacted]、5.3.2.2-2)。

2.7.2.3.1.4　排泄

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後 144 時間までに、AM-1977、AM2012-008 及びその他数種の微量代謝物を合わせた尿糞中総排泄率は 76.2%及び 77.9%であった。

KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM-1977 が 12.3%、AM2012-008 が 29.1%、AM-1977 と AM2012-008 の合計が 41.5%であった。また、KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の投与期間を含む 9 日間の尿中排泄率は、AM-1977 が 14.4%、AM2012-008 が 24.2%、AM-1977 と AM2012-008 の合計が 38.6%であった(AMX-T103、5.3.3.1-2 及び R02G[redacted]02、5.3.2.3-2)。

2.7.2.3.1.5　トランスポーター

AM-1977 の尿中排泄率が 10%程度と、総クリアランスに占める AM-1977 の腎クリアランスの割合が 25%を下回ることから、トランスポーターによる AM-1977 の基質認識を、腎臓に発現するトランスポーターを除く MDR1、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いて検討した。その結果、AM-1977 は MDR1 の基質であり、BCRP の弱い基質である一方で、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質とはならないことが示唆された([redacted]、5.3.2.2-4)。

MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した基質輸送に対する AM-1977 の阻害効果を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した。その結果、AM-1977 は OATP1B1 への阻害作用、MDR1、BCRP、OAT1 及び OAT3 への弱い阻害作用を有し、OATP1B3 への阻害作用は 250 μmol/L でも示さなかった。これらのトランスポーター(MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3)に対する AM-1977 の IC_{50} は最も低いものでも 212 μmol/L と高い値であったことから、臨床用量の AM-1977 においてはこれらのトランスポーターに対する AM-1977 の阻害作用を考慮する必要はないと考えられた([redacted]、5.3.2.2-7)。

クレアチニンの尿細管分泌に対する阻害の可能性を検討するため、クレアチニンの尿細管分泌に関与する OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送への AM-1977 及び AM2012-008 の阻害効果を、トランスポーター発現細胞を用いて検討した。その結果、AM-1977 は OCT2 を介した基質輸送に対して阻害作用(IC_{50}: 90.8 μmol/L)を示すが、AM2012-008 は阻害作用を示さないことが示唆された。また、AM-1977 及び AM2012-008 は MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送に対して阻害作用(AM-1977 の IC_{50}: 1.34 (MATE1)及び 2.27 μmol/L (MATE2-K)、AM2012-008 の IC_{50}: 0.668 (MATE1)及び 5.91 μmol/L (MATE2-K))を有していることが示唆された。第 I 相反復静脈

内投与試験(AMY-I102、5.3.5.4-6)の最大投与量である400 mgを7日間投与した7日目のAM-1977及びAM2012-008のC_{max}が5.20及び0.145 μmol/L (血漿中タンパク結合率を71.2%としてフリー体に換算)であることから、AM-1977 投与時にみられる血清クレアチニンの上昇は、主としてAM-1977 の MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用が原因と考えられた([redacted]、5.3.2.2-5及び[redacted]、5.3.2.2-6)。

2.7.2.3.2　内因性要因

健康高齢者に KRP-AM1977X 200 mg を経口投与後の薬物動態パラメータは健康成人男性と比較してC_{max}がやや高い値を示したが、その他のパラメータは同程度であり、加齢による AM-1977の薬物動態の変化は小さいと考えられた(表 2.7.2.3-4、AMX-C102、5.3.3.3-1)。

表 2.7.2.3-4　高齢者及び非高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	高齢者(n = 6) AMX-C102、5.3.3.3-1	非高齢者 (n = 6) AMX-C101、5.3.3.1-1
t_{max} (h)	1.75 ± 0.758	2.50 ± 1.05
C_{max} (μg/mL)	2.16 ± 0.438	1.50 ± 0.247
$t_{1/2}$ (h)	16.6 ± 2.67	15.6 ± 2.39
AUC_{last} (μg·h/mL)	32.2 ± 4.71	29.0 ± 3.71
AUC_{inf} (μg·h/mL)	33.8 ± 5.11	30.2 ± 4.23
%UR (0-72h, %)	10.1 ± 1.61	11.7 ± 2.75
CL_r (L/h)	0.632 ± 0.0972	0.819 ± 0.213

平均値 ± 標準偏差

(5.3.3.3-1 表 11.4.1-1 及び 5.3.3.1-1 表 11.4.1-4 より改変)

軽度、中等度及び重度の腎機能低下者において、KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与時のAM-1977 の血中動態に腎機能低下の影響は少なく、腎機能低下者でも腎機能正常者とほぼ同様の体内動態を示した(AMX-T105、5.3.3.3-2)。

Child-Pugh 分類による肝機能障害の重症度が軽度(grade A) 11 例及び中等度(grade B) 2 例の被験者に KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与後の薬物動態パラメータと、健康成人(肝機能正常者)を対象として、KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与した試験(AMX-T112、5.3.1.1-1)における薬物動態パラメータとを比較した。肝機能正常者(AMX-T112 試験、空腹時投与群)、軽度被験者及び中等度被験者での平均血漿中 AM-1977 濃度はC_{max}では 0.592、0.862 及び 1.03 μg/mL、AUC_{last}では 9.19、13.7 及び 17.0 μg·h/mL であり、健康成人と比較し、軽度及び中等度肝機能障害患者のC_{max}及び AUC はやや増加した(AMX-T106、5.3.3.3-3 及び AMX-T112、5.3.1.1-1)。

2.7.2.3.3　外因性要因

in vitro での代謝及びトランスポーターに関する試験及び臨床薬物相互作用試験は「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)」に従い評価した。

(1) *in vitro* 試験

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果、AM-1977 は CYP3A4 を介して AM2012-008 へと代謝され、CYP 発現ミクロソームを用いた阻害試験では、AM-1977 は CYP2C8

及び CYP3A4 への時間依存的阻害作用を有することが明らかとなった。また、トランスポーター阻害試験では、AM-1977 は MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送に対して阻害作用を有することが明らかとなった。さらに、キノロン系抗菌薬の中には、制酸剤等の金属含有製剤との併用により経口吸収性が低下する事例や、テオフィリンとの併用により血中濃度が上昇する事例が知られている。以上のことから、以下に示す臨床薬物相互作用試験を実施した。

(2) 薬物相互作用試験

キノロン系抗菌薬の中には、制酸剤等の金属含有製剤との併用により経口吸収性が低下する事例があることから、Al-Mg 制酸剤との相互作用を検討した。

Al-Mg 制酸剤併用投与時では、KRP-AM1977X の単独投与時に比べ、C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ 0.513 倍及び 0.681 倍に低下した。Al-Mg 制酸剤併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の、KRP-AM1977X 単独投与時に対する幾何平均比の 90%信頼区間は C_{max} 及び AUC_{last} 共に、相互作用がないと判断する基準範囲の下限値より低かった。以上より、KRP-AM1977X は Al-Mg 制酸剤との相互作用の影響を受けることが示唆された(AMX-T101、5.3.3.4-1)。

AM-1977 の溶解性には pH 依存性が認められ、胃内 pH を変化させる薬物との併用による影響を評価するため、ファモチジンとの相互作用を検討した。

ファモチジンの併用投与時では、薬物動態パラメータは KRP-AM1977X の単独投与時と同様の値を示した。ファモチジン併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の、KRP-AM1977X 単独投与時に対する幾何平均比の 90%信頼区間は C_{max} 及び AUC_{last} 共に、相互作用がないと判断する基準範囲に含まれ、幾何平均比の点推定値は 1 に近く、AM-1977 薬物動態へのファモチジン併用の影響は小さいと判断した。(AMX-T101、5.3.3.4-1)。

in vitro 試験の結果より、AM-1977 は CYP3A4 による代謝を受けることが示唆されたため、CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの相互作用試験を実施した。

KRP-AM1977X 75 mg 単独投与時に対するイトラコナゾール 200 mg 併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{0-96} の幾何平均比［90%信頼区間］は、それぞれ 1.16［0.71–1.64］及び 1.46［1.08–1.87］であった。90%信頼区間は薬物相互作用がないと判断する基準範囲内になかったものの、イトラコナゾール併用による C_{max} 及び AUC_{0-96} の上昇は 1.16 倍及び 1.46 倍と 2 倍未満であり、AM-1977 は CYP3A4 を介した薬物動態学的相互作用を受けにくい基質薬であると判断した(AMX-T108、5.3.3.4-2)。

in vitro 試験の結果より、AM-1977 の CYP3A4 に対する時間依存的阻害が認められたため、CYP3A4 基質であるフェロジピンとの相互作用試験を実施した。

KRP-AM1977X 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後にフェロジピン 2.5 mg を併用経口投与したとき、フェロジピン 2.5 mg を単独経口投与したときに比べ、C_{max} 及び AUC_{last} は 1.15 倍及び 1.62 倍に上昇した。KRP-AM1977X 併用投与時のフェロジピンの C_{max} 及び AUC_{last} のフェロジピン単独投与時に対する幾何平均比の 90%信頼区間(［0.96–1.37］及び［1.35–1.96］)は、いずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲内になかった。以上より、KRP-AM1977X はフェロジピンの薬物動態への相互作用を示すことが示唆された。一方、休薬後投与時のフェロジピンの AUC_{last} のフェロジピン単独投与時に対する幾何平均比の 90%信頼区間(［0.80–1.18］)は基準範囲内にあったが、C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間は、下限値［0.75］が基準範囲をわずかに下回っていた。以上より、両剤併用時に見られたフェロジピンの血漿中濃度の上昇は、6 日間の休薬

後までに単独投与時のレベル近くまで低下し、AM-1977 の CYP3A4 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた。AM-1977 はフェロジピンの薬物動態に相互作用を示し、AM-1977 は CYP3A4 の弱い阻害薬であると判断した(AMX-C103、5.3.3.4-3)。

テオフィリンとの相互作用試験を実施した。テオフィリン 200 mg 1 日 2 回及び KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回を反復経口投与したとき、テオフィリン単独投与時に対する 7 日間 KRP-AM1977X 併用時のテオフィリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$ は、4 日間併用で 1.09 倍及び 1.10 倍、7 日間併用で 1.17 倍及び 1.18 倍に上昇した。そのときの幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲内になかった。以上より、AM-1977 はテオフィリンの薬物動態を変動させる相互作用薬であると判断した(AMX-T104、5.3.3.4-4)。

in vitro 試験の結果より、AM-1977 の CYP2C8 に対する時間依存的阻害が認められたため、CYP2C8 基質であるモンテルカストとの相互作用試験を実施した。

モンテルカスト 5 mg 単独投与時に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.41 倍［1.31–1.51］及び 1.94 倍［1.83–2.05］に上昇した。また、モンテルカスト 5 mg 単独投与時に対する休薬後モンテルカスト投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.16 倍及び 1.18 倍であった。以上より、AM-1977 は CYP2C8 の弱い阻害薬であると判断した。両剤併用時に見られたモンテルカストの血漿中濃度の上昇は、6 日間の休薬後までに単独投与時のレベル近くまで低下し、AM-1977 の CYP2C8 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた(AMX-T109、5.3.3.4-5)。

in vitro トランスポーター阻害試験結果より、AM-1977 は MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送に対して阻害作用を有することが明らかとなったため、MATE1 及び MATE2-K 基質であるメトホルミンとの相互作用試験を実施した。

メトホルミン 250 mg 単独投与時に対する KRP-AM1977X 150 mg 併用投与時のメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.11 倍［1.02–1.22］及び 1.12 倍［1.03–1.21］であり、その幾何平均比はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲内であり、相互作用は認められなかった(AMX-T110、5.3.3.4-6)。

2.7.2.4 薬力学的検討

2.7.2.4.1 腸内細菌叢に対する影響(AMX-C101、5.3.3.1-1)

KRP-AM1977X 400mg の 1 日 1 回 7 日間反復経口投与前後(AMX-C101 ステップ 8)で、腸内細菌叢に対する影響を検討した。

被験者 6 例中 2 例の糞便検体において、総菌数が 1/10 以下に低下した。これらの被験者では、嫌気性菌の *Bacteroides*、*Bifidobacterium* 及び *Peptostreptococcus* の減少が認められたものの、投与終了後 3 週間までに、いずれの菌種でも投与前の菌数にほぼ回復した。その他の被験者では、反復投与期間中及び反復投与期間後に総菌数の大きな変動は認められなかった。

一方、6 例中 4 例以上の被験者において、好気性菌の *Enterobacteriaceae*、*Streptococcus*、*Enterococcus*、嫌気性菌の *Fusobacterium*、*Clostridium*、*Bifidobacterium*、*Peptostreptcoccus* の菌数が、投与前に比べ 1/1000 以下となるなど、検査対象とした多くの菌種で菌数の減少が認められた。また、被験者 1 例において、投与終了後 3 週間に *C. difficile* が検出され、*C. difficile* Toxin は陽性であった。ただし、本被験者を含めて、下痢等の消化器症状の報告はなかった。

以上の結果から、KRP-AM1977X 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与の腸内細菌叢に及ぼす影響は、臨床的に特に問題のない程度であると考えられた。

2.7.2.5 微生物学的試験

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

2.7.2.6 付録

該当なし。

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)

2.7.3　臨床的有効性

A. 呼吸器感染症

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4
2.7.3A.1　背景及び概観 8
2.7.3A.1.1　評価対象とした試験の一覧 8
2.7.3A.1.2　評価対象とした試験の概略 8
2.7.3A.1.2.1　試験デザイン 8
2.7.3A.1.2.2　有効性評価項目 9
2.7.3A.1.2.3　統計解析 9
2.7.3A.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.3A.2.1　第 II 相臨床試験(AMX-T201 試験：市中肺炎)　ステップ A 10
2.7.3A.2.1.1　臨床効果 10
2.7.3A.2.1.2　微生物学的効果 10
2.7.3A.2.2　第 II 相臨床試験(AMX-T201 試験：市中肺炎)　ステップ B 10
2.7.3A.2.2.1　臨床効果 10
2.7.3A.2.2.2　微生物学的効果 10
2.7.3A.2.3　第 III 相臨床試験(AMX-T301 試験：市中肺炎) 10
2.7.3A.2.3.1　臨床効果 11
2.7.3A.2.3.2　微生物学的効果 11
2.7.3A.2.4　第 III 相臨床試験(AMX-T302 試験：慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎) 11
2.7.3A.2.4.1　臨床効果 11
2.7.3A.2.4.2　微生物学的効果 11
2.7.3A.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3A.3.1　試験対象集団 12
2.7.3A.3.1.1　試験対象集団の内訳 12
2.7.3A.3.1.2　被験者背景 14
2.7.3A.3.1.3　原因菌の構成 16
2.7.3A.3.2　全有効性試験の結果の比較 21
2.7.3A.3.2.1　臨床効果 21
2.7.3A.3.2.2　微生物学的効果 24
2.7.3A.3.3　部分集団における結果の比較 27
2.7.3A.3.3.1　被験者背景別臨床効果 27
2.7.3A.3.3.2　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果 28
2.7.3A.3.3.3　耐性菌別消失率 28
2.7.3A.3.3.4　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率 29
2.7.3A.3.3.5　治癒判定時無効被験者 31
2.7.3A.3.3.6　存続菌 35
2.7.3A.3.3.7　PK/PD パラメータ解析 35
2.7.3A.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 42
2.7.3A.5　効果の持続、耐薬性 43
2.7.3A.6　付録 44

表一覧

表 2.7.3A.1-1　有効性評価の対象とした臨床試験の一覧 8

表 2.7.3A.3-1　被験者の内訳(呼吸器感染症) 12
表 2.7.3A.3-2　FAS 及び PPS 不採用理由(呼吸器感染症) 14
表 2.7.3A.3-3　被験者背景(呼吸器感染症)(PPS)　(1/2) 14
表 2.7.3A.3-4　背景因子の定義 16
表 2.7.3A.3-5　原因菌の構成(微生物学的検査)(呼吸器感染症)(BPPS) 17
表 2.7.3A.3-6　原因菌の構成(微生物学的検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び 免疫血清学検査)(呼吸器感染症)(BPPS) 18
表 2.7.3A.3-7　全原因菌及び主要原因菌に対する各抗菌薬の MIC(呼吸器感染症)(BPPS) 20
表 2.7.3A.3-8　疾患別治癒率(呼吸器感染症)(PPS) 22
表 2.7.3A.3-9　疾患別有効率(呼吸器感染症)(PPS) 22
表 2.7.3A.3-10　原因菌別の治癒率(呼吸器感染症)(BPPS) 23
表 2.7.3A.3-11　被験者別の微生物学的効果(呼吸器感染症)(BPPS) 24
表 2.7.3A.3-12　原因菌別・MIC 別の消失率(呼吸器感染症)(BPPS)　(1/2) 25
表 2.7.3A.3-13　背景因子別の治癒率(呼吸器感染症)(PPS) 27
表 2.7.3A.3-14　治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者の治癒率 (呼吸器感染症)(PPS) 28
表 2.7.3A.3-15　耐性菌別・MIC 別の消失率(呼吸器感染症)(BPPS) 29
表 2.7.3A.3-16　対照薬の感受性ブレイクポイント 29
表 2.7.3A.3-17　CAM で高い MIC を示した原因菌の消失率(呼吸器感染症)(BPPS) 30
表 2.7.3A.3-18　CFPN で高い MIC を示した原因菌の消失率(呼吸器感染症)(BPPS) 31
表 2.7.3A.3-19　背景因子別の治癒判定時無効率(呼吸器感染症)(PPS) 32
表 2.7.3A.3-20　治癒判定時無効被験者における原因菌の構成(微生物学的検査、遺伝子学的検査、 感染症迅速検査及び免疫血清学検査)(BPPS) 34
表 2.7.3A.3-21　治癒判定時無効被験者における原因菌別の微生物学的効果(呼吸器感染症)(BPPS) 34
表 2.7.3A.3-22　存続菌に対する AM-1977 の MIC (呼吸器感染症)(BPPS) 35
表 2.7.3A.3-23　PPK モデルに基づき推定した $AUC_{0\text{-}24}$/MIC の分布(呼吸器感染症)(BPPS) 36
表 2.7.3A.3-24　全原因菌の MIC 別の菌消失率(呼吸器感染症)(BPPS) 36
表 2.7.3A.3-25　$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別菌消失率(呼吸器感染症)(BPPS) 37
表 2.7.3A.3-26　AM-1977 の血漿中、肺胞上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中の 薬物動態パラメータ 38
表 2.7.3A.3-27　*S. pneumoniae* 検出例における C_{max}/MIC の分布(呼吸器感染症)(BPPS) 40
表 2.7.3A.3-28　*S. pneumoniae* 検出例における C_{trough} の分布(呼吸器感染症)(BPPS) 40
表 2.7.3A.6-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(呼吸器感染症)(BPPS)　(1/2) 44

図一覧

図 2.7.3A.3-1　有効性解析対象集団の構成(呼吸器感染症) 13
図 2.7.3A.3-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(呼吸器感染症)(BPPS) 19
図 2.7.3A.3-3　$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別菌消失率(呼吸器感染症)(BPPS) 38
図 2.7.3A.3-4　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 41

略語及び専門用語一覧表

抗菌薬

略語及び専門用語	用語の説明
AZM	Azithromycin：アジスロマイシン
CAM	Clarithromycin：クラリスロマイシン
CFPN	Cefcapene：セフカペン
GRNX	Garenoxacin：ガレノキサシン
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
STFX	Sitafloxacin：シタフロキサシン
TFLX	Tosufloxacin：トスフロキサシン

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLNAS	β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
C. koseri	*Citrobacter koseri*
C. pneumoniae	*Chlamydophila pneumoniae*
Corynebacterium sp.	*Corynebacterium* species
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. coli	*Escherichia coli*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
H. parahaemolyticus	*Haemophilus parahaemolyticus*
H. parainfluenzae	*Haemophilus parainfluenzae*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *ozaenae*
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
Pseudomonas sp.	*Pseudomonas* species
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*

略語及び専門用語	用語の説明
S. liquefaciens	*Serratia liquefaciens*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMs	Alveolar macrophages：肺胞マクロファージ
AST	Aspartate aminotransferase:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the concentration-time curve from time zero to t hours after administration：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$/MIC	$AUC_{0\text{-}24}$ の MIC に対する比
BMI	Body mass index：体格指数
BPPS	Bacteriological per protocol set：微生物学的 PPS 解析対象集団
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CI	Confidence interval：信頼区間
CLSI	The Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{max} /MIC	C_{max} の MIC に対する比
C_{max} /MIC_{90}	C_{max} の MIC_{90} に対する比
C_{trough}	Through plasma concentration：トラフ濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
ELF	Epithelial lining fluid：肺胞上皮被覆液
EOT	End of treatment：投与終了時
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase：ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MFAS	Modified full analysis set：微生物学的 FAS 解析対象集団
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration：50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration：90%最小発育阻止濃度
MPC	Mutant prevention concentration：耐性変異株抑制濃度
MSW	Mutant selection window：耐性変異株選択濃度域
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態

略語及び専門用語	用語の説明
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TOC	Test of cure：治癒判定時

臨床試験一覧

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
KRPAM1977X-T201	AMX-T201	KRP-AM1977X 第 II 相臨床試験 －市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性、安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T301	AMX-T301	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T302	AMX-T302	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験－

*本文中は略した試験番号で記載。

2.7.3A.1　背景及び概観

本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌及び非定型病原体に対する強力な抗菌力を有しており、非臨床試験において *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*S. aureus* 及び *M. pneumoniae* といった市中呼吸器感染症の主要原因微生物に対し優れた抗菌活性が示されている。また、ラットにおいて優れた肺移行性も確認されていることから、臨床での有効性が期待できる疾患領域として市中呼吸器感染症を選択し、代表的な疾患として市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎を対象とした臨床試験を実施した。

本章では、有効性の評価対象とした呼吸器感染症における臨床試験の概要を示す。各臨床試験の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各臨床試験の総括報告書に示した。

2.7.3A.1.1　評価対象とした試験の一覧

有効性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.3A.1-1 に示す。

表 2.7.3A.1-1　有効性評価の対象とした臨床試験の一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験デザイン	用法・用量(1 回投与量) 投与期間	対象 割付被験者数
第 II 相試験			
AMX-T201 5.3.5.A.1-2 評価	ステップ A： 非盲検 非対照 ステップ B： 二重盲検 無作為化 並行群間	ステップ A： KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間 ステップ B： KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 市中肺炎患者 ステップ A： 20 例 ステップ B： 109 例
第 III 相試験			
AMX-T301 5.3.5.A.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-AM1977X 75 mg LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 市中肺炎患者 277 例
AMX-T302 5.3.5.A.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 慢性呼吸器病変の二次感染患者 40 例、急性気管支炎患者 13 例、計 53 例

2.7.3A.1.2　評価対象とした試験の概略

有効性の評価対象とした試験の概略を以下に示す。なお、試験のデザイン、基準、評価及び統計解析は、「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)[1)]」を参考に設定した。

2.7.3A.1.2.1　試験デザイン

2.7.3A.1.2.1.1　第 II 相臨床試験(AMX-T201 試験：市中肺炎)

市中肺炎(非定型肺炎も含む)に対する本剤の有効性及び安全性の検討にあたり、本剤が初めて患者に投与されることを考慮して、まず非盲検非対照試験(ステップ A)にて本剤 75 mg の安全性及び有効性を確認することとし、ステップ移行に問題がないと判断された後、二重盲検比較試験(ステップ B)にて 75 mg 及び 150 mg の有効性及び安全性を探索的に検討した。用法は 1 日 1 回、投与期間は市中肺炎の有効性が期待できる 7 日間とした。治癒判定を行うために後観察期間を 7 日間に設定し、試験期間は投与期間と後観察期間の計 14 日間とした。ステップ B では、年齢及び肺炎の重症度を調整因子として動的割付を実施した。

2.7.3A.1.2.1.2　第 III 相臨床試験(AMX-T301 試験：市中肺炎)

市中肺炎患者を対象に、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証するための二重盲検比較試験とし、両投与群の割付比は 1 : 1 に設定した。治験薬の投与期間を 7 日間、後観察を含めた試験期間を 14 日間とした。また、本試験では、年齢及び体重を調整因子として動的割付を実施した。

2.7.3A.1.2.1.3　第 III 相臨床試験(AMX-T302 試験：慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎)

市中肺炎以外の呼吸器感染症に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験とした。対象疾患は、経口抗菌薬の適応となる呼吸器感染症として、慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎を選択した。市中肺炎を対象疾患とした AMX-T301 試験と同様に、用法・用量は 1 日 1 回 75 mg の 7 日間投与、試験期間は後観察を含め 14 日間とした。

2.7.3A.1.2.2　有効性評価項目

すべての試験において、有効性評価項目に投与 3 日後の早期有効率、投与終了時の有効率、治癒判定時の治癒率、微生物学的効果及び症状・検査値の推移を設定した。そのうち、主要評価項目は、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染では治癒判定時の治癒率、急性気管支炎では投与終了時の有効率とした。ただし、AMX-T201 試験のステップ A は、試験の目的から安全性評価を主要評価項目として設定した。

2.7.3A.1.2.3　統計解析

解析対象は、治験実施計画書に適合した対象集団である PPS、最大の解析対象集団である FAS とした。また、PPS 及び FAS のうち、微生物学的検査、感染症迅速検査、遺伝子学的検査及び免疫血清学検査等の結果から、原因菌が特定された被験者集団を BPPS 及び MFAS と定義した。有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。

PPS 及び BPPS における有効性評価項目の算出方法は、以下のとおり定義した。

- 治癒判定時の治癒率：治癒判定時に「治癒」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判断された被験者は分母に含めないこととした。
- 投与終了時の有効率：投与終了時に「有効」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判断された被験者は分母に含めないこととした。
- 投与 3 日後の早期有効率：投与 3 日後に「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判断された被験者は分母に含めないこととした。
- 被験者別の陰性化率：治癒判定時に「消失」又は「推定消失」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判定された被験者は分母に含めないこととした。
- 原因菌別の消失率：微生物学的検査で検出された原因菌のうち、治癒判定時に「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合とした。ただし、「判定不能」と判定された菌は分母に含めないこととした。

各試験における特記事項は以下のとおりである。

- AMX-T201 試験における被験者別の微生物学的効果には、「菌交代症」も設定した。したがって、当該試験での被験者別の陰性化率は、治癒判定時に「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者の割合とした。
- AMX-T301 試験では、動的割付の調整因子によって調整した投与群間の治癒率の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。治癒率の差の信頼区間の下限が−10%を下回らないことが示された場合に、レボフロキサシン 500 mg に対する本剤 75 mg の非劣性が検証さ

れたと判断した。

2.7.3A.2　個々の試験結果の要約

2.7.3A.2.1　第 II 相臨床試験(AMX-T201 試験：市中肺炎)　ステップ A

被験者 20 例に本剤 75 mg が投与され、PPS 採用被験者は 17 例、BPPS 採用被験者は 11 例であった。

2.7.3A.2.1.1　臨床効果

治癒判定時の治癒率は 92.9%(13/14 例、95%CI：66.1%～99.8%)であった。投与終了時の有効率は 100.0%(17/17 例、95%CI：80.5%～100.0%)、投与 3 日後の早期有効率は 82.4%(14/17 例、95%CI：56.6%～96.2%)であった。

2.7.3A.2.1.2　微生物学的効果

被験者別の陰性化率は 100.0%(6/6 例)であった。

原因菌別の消失率は、グラム陽性菌で 100.0%(3/3 株)、グラム陰性菌も 100.0%(4/4 株)であった。

2.7.3A.2.2　第 II 相臨床試験(AMX-T201 試験：市中肺炎)　ステップ B

被験者 109 例に治験薬が投与された。PPS 採用被験者は、本剤 75 mg 投与群で 51 例、150 mg 投与群で 47 例であった。また、BPPS 採用被験者は、75 mg 投与群で 30 例、150 mg 投与群で 24 例であった。

2.7.3A.2.2.1　臨床効果

主要評価項目である治癒判定時の治癒率は、75 mg 投与群で 90.0%(45/50 例、95%CI：78.2%～96.7%)、150 mg 投与群で 97.8%(44/45 例、95%CI：88.2%～99.9%)であった。

副次評価項目では、投与終了時の有効率は 75 mg 投与群で 96.1%(49/51 例、95%CI=86.5%～99.5%)、150 mg 投与群で 97.9%(46/47 例、95%CI：88.7%～99.9%)であった。また、投与 3 日後の早期有効率は、75 mg 投与群で 78.4%(40/51 例、95%CI：64.7%～88.7%)、150 mg 投与群で 87.2%(41/47 例、95%CI：74.3%～95.2%)であった。

2.7.3A.2.2.2　微生物学的効果

被験者別の陰性化率は、75 mg 投与群で 96.0%(24/25 例)、150 mg 投与群で 100.0%(16/16 例)であった。

原因菌別の消失率は、75 mg 投与群では、グラム陽性菌で 90.9%(10/11 株)、グラム陰性菌は 100.0%(17/17 株)であった。一方、150 mg 投与群では、グラム陽性菌で 100.0%(6/6 株)、グラム陰性菌でも 100.0%(10/10 株)であった。

75 mg 投与群における主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* が 100.0%(10/10 株)、*H. influenzae* が 100.0%(14/14 株)であった。存続となった原因菌は、*S. pyogenes* 1 株のみであった。

2.7.3A.2.3　第 III 相臨床試験(AMX-T301 試験：市中肺炎)

被験者 277 例に治験薬が投与された。PPS 採用被験者は、KRP-AM1977X 投与群で 128 例、レボフロキサシン投与群で 120 例であった。また、BPPS 採用被験者は、KRP-AM1977X 投与群で 67 例、レボフロキサシン投与群で 65 例であった。

2.7.3A.2.3.1 臨床効果

主要評価項目である治癒判定時の治癒率は、KRP-AM1977X 投与群で 92.8%(116/125 例、95%CI：86.9%～96.2%)、レボフロキサシン投与群で 92.3%(108/117 例、95%CI：86.0%～95.9%)であり、治癒率の群間差(KRP-AM1977X 投与群−レボフロキサシン投与群)は 0.3%(95%CI：−6.7%～7.4%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性が検証された。

副次評価項目では、投与終了時の有効率は KRP-AM1977X 投与群で 96.0%(121/126 例、95%CI：91.0%～98.3%)、レボフロキサシン投与群で 95.8%(115/120 例、95%CI：90.6%～98.2%)であった。また、投与 3 日後の早期有効率は、KRP-AM1977X 投与群で 85.6%(107/125 例、95%CI：78.4%～90.7%)、レボフロキサシン投与群で 89.2%(107/120 例、95%CI：82.3%～93.6%)であった。

2.7.3A.2.3.2 微生物学的効果

被験者別の陰性化率は、KRP-AM1977X 投与群で 96.3%(26/27 例)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(33/33 例)であった。

原因菌別の消失率は、KRP-AM1977X 投与群では、グラム陽性菌で 100.0%(10/10 株)、グラム陰性菌で 94.1%(16/17 株)、非定型菌で 100.0%(2/2 株)であり、嫌気性菌は検出されなかった。一方、レボフロキサシン投与群では、グラム陽性菌で 100.0%(12/12 株)、グラム陰性菌で 100.0%(20/20 株)、嫌気性菌で 100.0%(1/1 株)、非定型菌でも 100.0%(4/4 株)であった。

主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* が KRP-AM1977X 投与群で 100.0%(9/9 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(12/12 株)、*H. influenzae* が KRP-AM1977X 投与群で 90.0%(9/10 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(12/12 株)、*M. catarrhalis* が KRP-AM1977X 投与群で 100.0%(4/4 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(4/4 株)であった。存続となった原因菌は、KRP-AM1977X 投与群における *H. influenzae* 1 株のみであった。

2.7.3A.2.4 第 III 相臨床試験(AMX-T302 試験：慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎)

被験者 53 例に本剤 75 mg が投与された。PPS 採用被験者は、慢性呼吸器病変の二次感染が 38 例、急性気管支炎が 13 例であった。また、BPPS 採用被験者は、慢性呼吸器病変の二次感染が 30 例、急性気管支炎が 10 例であった。

2.7.3A.2.4.1 臨床効果

慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目である治癒判定時の治癒率が 86.8%(33/38 例、95%CI：72.7%～94.2%)、副次評価項目である投与終了時の有効率が 92.1%(35/38 例、95%CI：79.2%～97.3%)、投与 3 日後の早期有効率が 86.8%(33/38 例、95%CI：72.7%～94.2%)であった。

急性気管支炎では、主要評価項目である投与終了時の有効率が 92.3%(12/13 例、95%CI：66.7%～98.6%)、副次評価項目である治癒判定時の治癒率が 92.3%(12/13 例、95%CI：66.7%～98.6%)、投与 3 日後の早期有効率が 69.2%(9/13 例、95%CI：42.4%～87.3%)であった。

2.7.3A.2.4.2 微生物学的効果

被験者別の陰性化率は、慢性呼吸器病変の二次感染が 84.0%(21/25 例)、急性気管支炎が 75.0%(6/8 例)であった。

原因菌別の消失率は、慢性呼吸器病変の二次感染では、グラム陽性菌で 100.0%(7/7 株)、グラム陰性菌で 85.7%(18/21 株)、嫌気性菌で 0.0%(0/1 株)であり、急性気管支炎では、グラム陰性菌で 80.0%(8/10 株)、グラム陽性菌及び嫌気性菌は検出されなかった。

主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* が 100.0%(4/4 株)、*H. influenzae* が 90.9%(10/11 株)、*M. catarrhalis* が 83.3%(10/12 株)であった。存続となった原因菌は、*H. influenzae* 1 株、*M. catarrhalis* 2 株、*Pseudomonas* sp. 1 株、*P. melaninogenica* 1 株、*H. parahaemolyticus* 1 株であった。

2.7.3A.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3A.3.1　試験対象集団

2.7.3A.3.1.1　試験対象集団の内訳

呼吸器感染症を対象疾患とした全試験における被験者の内訳を表 2.7.3A.3-1 に示す。本剤 75 mg 投与群に割り当てられた被験者 267 例のうち 243 例が治験薬の投与を完了し、中止に至った被験者は 24 例であった。

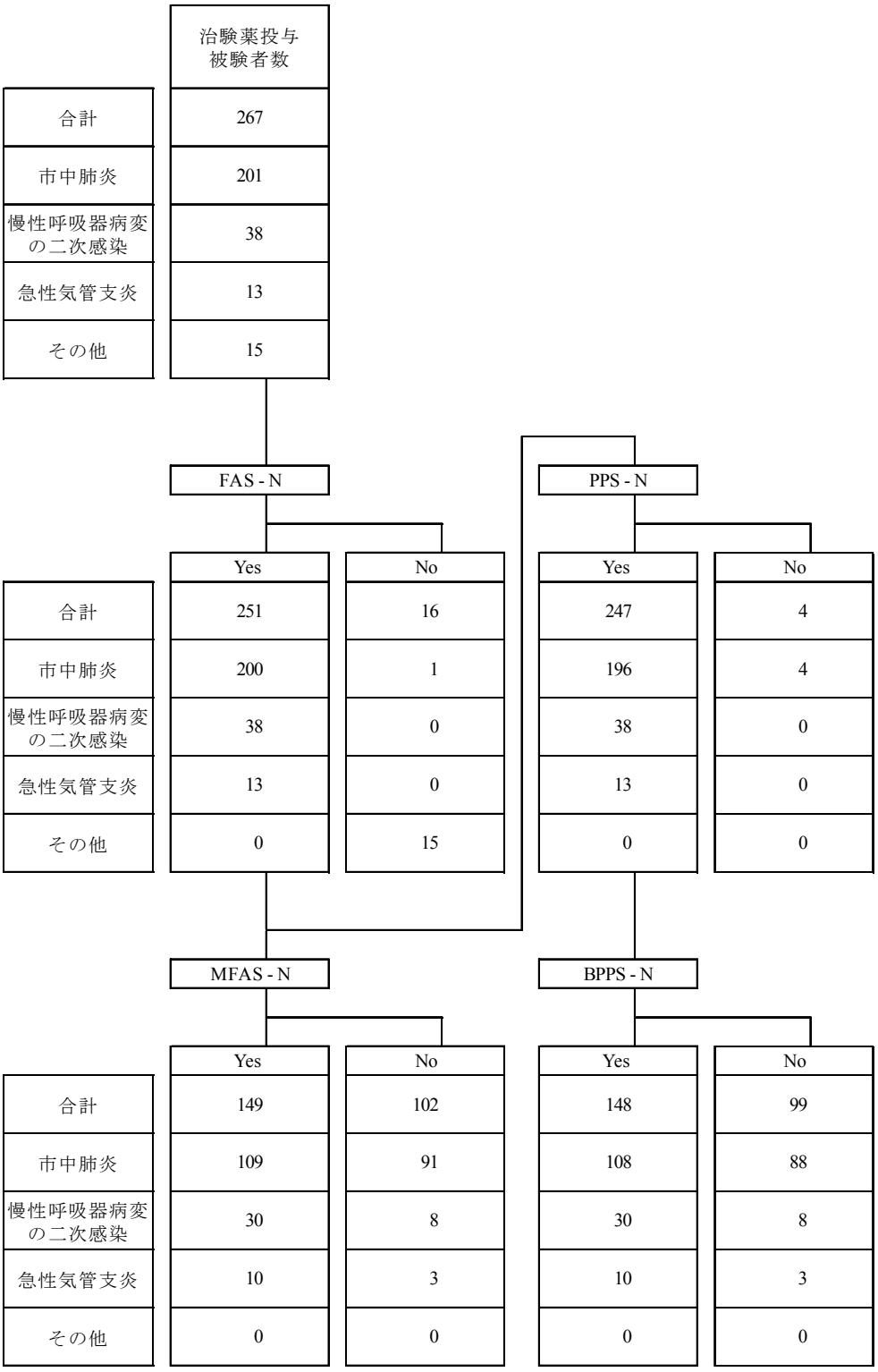
表 2.7.3A.3-1　被験者の内訳(呼吸器感染症)

呼吸器感染症	
登録被験者数	267 ---
治験薬投与被験者数	267 ---
完了被験者数	243 (91.0)
中止被験者数	24 (9.0)
有害事象の発現	1 ---
治癒又は症状の改善	1 ---
症状の悪化又は不変	9 ---
治験対象として不適	10 ---
被験者の来院なし	0 ---
被験者(又は代諾者)の申し出	1 ---
被験者の妊娠	0 ---
その他	2 ---

(5.3.5.3-2 表 3.1-1 を引用)

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.3A.3-1 に示す。登録被験者 267 例のうち、16 例を除いた 251 例が FAS に採用され、FAS 採用被験者から 4 例を除いた 247 例を PPS 採用被験者とした。また、PPS 採用被験者のうち、微生物学的検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査から原因菌が特定された 148 例を BPPS 採用被験者とした。なお、FAS 及び PPS から除外された被験者については、不採用理由を表 2.7.3A.3-2 に示した。

図 2.7.3A.3-1　有効性解析対象集団の構成(呼吸器感染症)



(5.3.5.3-2 図 3.2.1-1 を引用)

表 2.7.3A.3-2　FAS 及び PPS 不採用理由(呼吸器感染症)

FAS不採用被験者数	16
対象外疾患	13
除外基準違反	3
PPS不採用被験者数	4
除外基準違反	2
服薬違反	2

(5.3.5.A.1-1 付録 16.2.3-2、5.3.5.A.1-2 付録 17.2.3-2、付録 17.2.3-3、5.3.5.A.2-1 付録 16.2.3-2 より作成)

2.7.3A.3.1.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.3A.3-3 に示す。背景因子は表 2.7.3A.3-4 のとおり定義した。

PPS 採用被験者 247 例のうち、市中肺炎は 196 例、慢性呼吸器病変の二次感染は 38 例、急性気管支炎は 13 例であった。

市中肺炎と急性気管支炎では男女比がほぼ 1：1 の割合となっており、年齢は 65 歳以上が 4 割以下、治験薬投与直前 7 日間以内の抗菌薬治療や合併症の有無等、いずれも同様の傾向が認められた。一方で、慢性呼吸器病変の二次感染は男性が 78.9%(30/38 例)と多く、年齢は 65 歳以上の高齢者が 86.8%(33/38 例)と多かった。当該疾患では COPD や気管支拡張症といった慢性呼吸器病変を基礎疾患として有する被験者を対象としており、市中肺炎や急性気管支炎とは被験者背景がやや異なる傾向が認められた。

市中肺炎の PORT スコア [2)]は、1 が 31.6%(62/196 例)、2 が 55.6%(109/196 例)、3 が 11.7%(23/196 例)、4 が 1.0%(2/196 例)と、1 及び 2 で全体の約 9 割を占めた。重症度は、PORT スコアの 1 から 3 が軽度、4 が中等度、5 が重症に該当することから、対象被験者のうち軽度の被験者が大半を占めていた。なお、慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎は、重症度分類を設定しなかった。

表 2.7.3A.3-3　被験者背景(呼吸器感染症)(PPS)　(1/2)

疾患群		PPS			
		市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	合計
		(N= 196)	(N= 38)	(N= 13)	(N= 247)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
性別	男	109 (55.6)	30 (78.9)	6 (46.2)	145 (58.7)
	女	87 (44.4)	8 (21.1)	7 (53.8)	102 (41.3)
年齢(歳)[*1]	< 65	128 (65.3)	5 (13.2)	8 (61.5)	141 (57.1)
	65 <=	68 (34.7)	33 (86.8)	5 (38.5)	106 (42.9)
	平均値	54.5	74.2	52.5	57.4
	標準偏差	14.9	8.2	20.6	16.1
	最小値	16	53	22	16
	中央値	59.5	75.0	47.0	62.0
	最大値	76	88	78	88

*1：同意取得時

表 2.7.3A.3-3　被験者背景(呼吸器感染症)(PPS)　(2/2)

疾患群		PPS			
		市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	合計
		(N= 196)	(N= 38)	(N= 13)	(N= 247)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
体重 (kg)[*2]	< 40	4 (2.0)	3 (7.9)	0 (0.0)	7 (2.8)
	40 <=, < 60	107 (54.6)	20 (52.6)	6 (46.2)	133 (53.8)
	60 <=, < 80	75 (38.3)	15 (39.5)	6 (46.2)	96 (38.9)
	80 <=	10 (5.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	11 (4.5)
	平均値	59.39	54.80	63.62	58.91
	標準偏差	13.26	10.52	13.24	12.98
	最小値	29.5	31.5	43.0	29.5
	中央値	58.40	55.45	60.20	58.20
	最大値	149.8	71.7	89.8	149.8
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	158 (80.6)	35 (92.1)	8 (61.5)	201 (81.4)
	25.0 <=	38 (19.4)	3 (7.9)	5 (38.5)	46 (18.6)
	平均値	22.23	21.14	24.00	22.15
	標準偏差	4.25	3.26	3.10	4.09
	最小値	14.1	13.7	19.4	13.7
	中央値	21.59	21.38	24.27	21.71
	最大値	54.3	29.3	29.0	54.3
重症度	軽度	194 (99.0)	---	---	194 (99.0)
	中等度	2 (1.0)	---	---	2 (1.0)
	重症	0 (0.0)	---	---	0 (0.0)
PORT スコア	1	62 (31.6)	---	---	62 (31.6)
	2	109 (55.6)	---	---	109 (55.6)
	3	23 (11.7)	---	---	23 (11.7)
	4	2 (1.0)	---	---	2 (1.0)
	5	0 (0.0)	---	---	0 (0.0)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	154 (78.6)	38 (100.0)	9 (69.2)	201 (81.4)
	あり	42 (21.4)	0 (0.0)	4 (30.8)	46 (18.6)
合併症	なし	65 (33.2)	3 (7.9)	5 (38.5)	73 (29.6)
	あり	131 (66.8)	35 (92.1)	8 (61.5)	174 (70.4)
肝機能低下	なし	140 (71.4)	34 (89.5)	10 (76.9)	184 (74.5)
	軽度	48 (24.5)	3 (7.9)	3 (23.1)	54 (21.9)
	中等度	8 (4.1)	1 (2.6)	0 (0.0)	9 (3.6)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能低下	なし	163 (83.2)	21 (55.3)	10 (76.9)	194 (78.5)
	軽度	31 (15.8)	13 (34.2)	3 (23.1)	47 (19.0)
	中等度	2 (1.0)	4 (10.5)	0 (0.0)	6 (2.4)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	156 (79.6)	0 (0.0)	10 (76.9)	166 (67.2)
	あり	40 (20.4)	38 (100.0)	3 (23.1)	81 (32.8)
合併症・糖尿病	なし	182 (92.9)	37 (97.4)	11 (84.6)	230 (93.1)
	あり	14 (7.1)	1 (2.6)	2 (15.4)	17 (6.9)
合併症・心疾患	なし	183 (93.4)	35 (92.1)	13 (100.0)	231 (93.5)
	あり	13 (6.6)	3 (7.9)	0 (0.0)	16 (6.5)

*2：投与開始時

*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-1 を引用)

表 2.7.3A.3-4　背景因子の定義

<table>
<tr><th>背景因子</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>肝機能低下</td><td>「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、肝機能に関連する臨床検査項目(総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP 及び LDH)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の肝機能低下の程度と定義した。
<table>
<tr><th></th><th>軽度</th><th>中等度</th><th>高度</th></tr>
<tr><td>総ビリルビン(mg/dL)</td><td>1.6 以上～3.0 未満</td><td>3.0 以上～10 未満</td><td>10 以上</td></tr>
<tr><td>AST、ALT (U/L)</td><td>1.25×N 以上～2.5×N 未満
50 以上～100 未満</td><td>2.5×N 以上～12×N 未満
100 以上～500 未満</td><td>12×N 以上
500 以上</td></tr>
<tr><td>ALP</td><td>1.25×N 以上～2.5×N 未満</td><td>2.5×N 以上～5×N 未満</td><td>5×N 以上</td></tr>
<tr><td>γ-GTP</td><td>1.5×N 以上</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>LDH</td><td>1.5×N 以上</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
N：正常値上限値</td></tr>
<tr><td>腎機能低下</td><td>「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、クレアチニン及びシスタチン C)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の腎機能低下の程度と定義した。
<table>
<tr><th></th><th>軽度</th><th>中等度</th><th>高度</th></tr>
<tr><td>BUN (mg/dL)</td><td>1×N を超え 25 未満</td><td>25 以上～40 未満</td><td>40 以上</td></tr>
<tr><td>クレアチニン(mg/dL)</td><td>1×N を超え 2 未満</td><td>2 以上～4 未満</td><td>4 以上</td></tr>
<tr><td>シスタチン C (mg/L)</td><td>1×N を超える</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
N：正常値上限値</td></tr>
<tr><td>合併症・
慢性呼吸器疾患</td><td>MedDRA 基本語「慢性閉塞性肺疾患」、「慢性気管支炎」、「肺気腫」、「気管支拡張症」、「陳旧性肺結核」、「肺線維症」、「びまん性汎細気管支炎」又は「気管支喘息」の少なくとも 1 つに該当する合併症を有する被験者又は感染症診断名が「慢性呼吸器病変の二次感染」である被験者と定義した。</td></tr>
<tr><td>合併症・
糖尿病</td><td>MedDRA 基本語「糖尿病」、「2 型糖尿病」、「耐糖能障害」又は「高血糖」の少なくとも 1 つに該当する合併症を有する被験者と定義した。</td></tr>
<tr><td>合併症・
心疾患</td><td>MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に該当する合併症を有する被験者と定義した。</td></tr>
</table>

2.7.3A.3.1.3　原因菌の構成

微生物学的検査によって原因菌が分離された被験者について、原因菌の構成を表 2.7.3A.3-5、その詳細を付録表 2.7.3A.6-1 に示す。原因菌は、単独菌感染被験者では分離菌種毎に 1 例、2 種類以上の菌種が重複感染していた被験者については、複数菌感染の組み合わせ毎に 1 例としてそれぞれ集計した。

単独菌感染被験者で分離された主な原因菌は、呼吸器感染症全体では *S. pneumoniae* が

22.7%(22/97 例)、*H. influenzae* が 29.9%(29/97 例)、*M. catarrhalis* が 17.5%(17/97 例)であった。

なお、*S. pneumoniae* や非定型病原体である *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* 及び *L. pneumophila* については、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査も用いて原因菌の探索を実施した。これら微生物学的検査以外の検査結果を踏まえた原因菌の構成を表 2.7.3A.3-6 に示す。単独菌感染の主な原因菌として、*S. pneumoniae* 20.3%(30/148 例)、*H. influenzae* 19.6%(29/148 例)、*M. catarrhalis* 11.5%(17/148 例)に加え、*M. pneumoniae* が 29.1%(43/148 例)検出された。*M. pneumoniae* は一般細菌と異なり、培養方法が特殊かつ長時間を有することから培養を行っていない治験実施医療機関は多いものの、上記結果より市中呼吸器感染症の主要原因菌として大きな割合を占めていると考えられた。

表 2.7.3A.3-5　原因菌の構成(微生物学的検査)(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	BPPS							
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		合計	
	(N= 60)		(N= 29)		(N= 8)		(N= 97)	
Monomicrobial infection	55	(91.7)	24	(82.8)	6	(75.0)	85	(87.6)
Gram-positive Bacteria	22	(36.7)	4	(13.8)	0	(0.0)	26	(26.8)
S. aureus	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(2.1)
MRSA	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
MSSA	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
Alpha-*Streptococcus*	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. pneumoniae	20	(33.3)	2	(6.9)	0	(0.0)	22	(22.7)
PSSP	14	(23.3)	2	(6.9)	0	(0.0)	16	(16.5)
PISP	4	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.1)
PRSP	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
S. pyogenes	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gram-negative Bacteria	31	(51.7)	19	(65.5)	6	(75.0)	56	(57.7)
A. baumannii	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
E. aerogenes	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
E. cloacae	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
H. influenzae	22	(36.7)	6	(20.7)	1	(12.5)	29	(29.9)
BLNAS	6	(10.0)	1	(3.4)	1	(12.5)	8	(8.2)
BLNAR	12	(20.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	14	(14.4)
BLPAR	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
H. parahaemolyticus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.0)
H. parainfluenzae	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(12.5)	2	(2.1)
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
M. catarrhalis	7	(11.7)	7	(24.1)	3	(37.5)	17	(17.5)
Pseudomonas sp.	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. liquefaciens	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
Anaerobic Bacteria	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
P. melaninogenica	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
Atypical Bacteria	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
M. pneumoniae	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
Polymicrobial infection (2 species)	5	(8.3)	5	(17.2)	2	(25.0)	12	(12.4)

N:原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-5 を一部改変)

表 2.7.3A.3-6　原因菌の構成(微生物学的検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査)(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	BPPS							
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		合計	
	(N= 108)		(N= 30)		(N= 10)		(N= 148)	
Monomicrobial infection	103	(95.4)	24	(80.0)	8	(80.0)	135	(91.2)
Gram-positive Bacteria	30	(27.8)	3	(10.0)	0	(0.0)	33	(22.3)
S. aureus	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
MSSA	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
Alpha-*Streptococcus*	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
S. pneumoniae	28	(25.9)	2	(6.7)	0	(0.0)	30	(20.3)
PSSP	14	(13.0)	2	(6.7)	0	(0.0)	16	(10.8)
PISP	4	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)
PRSP	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
S. pyogenes	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
Gram-negative Bacteria	31	(28.7)	19	(63.3)	6	(60.0)	56	(37.8)
A. baumannii	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
E. aerogenes	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
E. cloacae	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
H. influenzae	22	(20.4)	6	(20.0)	1	(10.0)	29	(19.6)
BLNAS	6	(5.6)	1	(3.3)	1	(10.0)	8	(5.4)
BLNAR	12	(11.1)	2	(6.7)	0	(0.0)	14	(9.5)
BLPAR	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
H. parahaemolyticus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(0.7)
H. parainfluenzae	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(10.0)	2	(1.4)
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
M. catarrhalis	7	(6.5)	7	(23.3)	3	(30.0)	17	(11.5)
Pseudomonas sp.	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
S. liquefaciens	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
Anaerobic Bacteria	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
P. melaninogenica	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
Atypical Bacteria	42	(38.9)	1	(3.3)	2	(20.0)	45	(30.4)
L. pneumophila	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
M. pneumoniae	40	(37.0)	1	(3.3)	2	(20.0)	43	(29.1)
Polymicrobial infection (2 species)	4	(3.7)	6	(20.0)	2	(20.0)	12	(8.1)
Polymicrobial infection (3 species)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

N: 原因菌が特定された被験者数

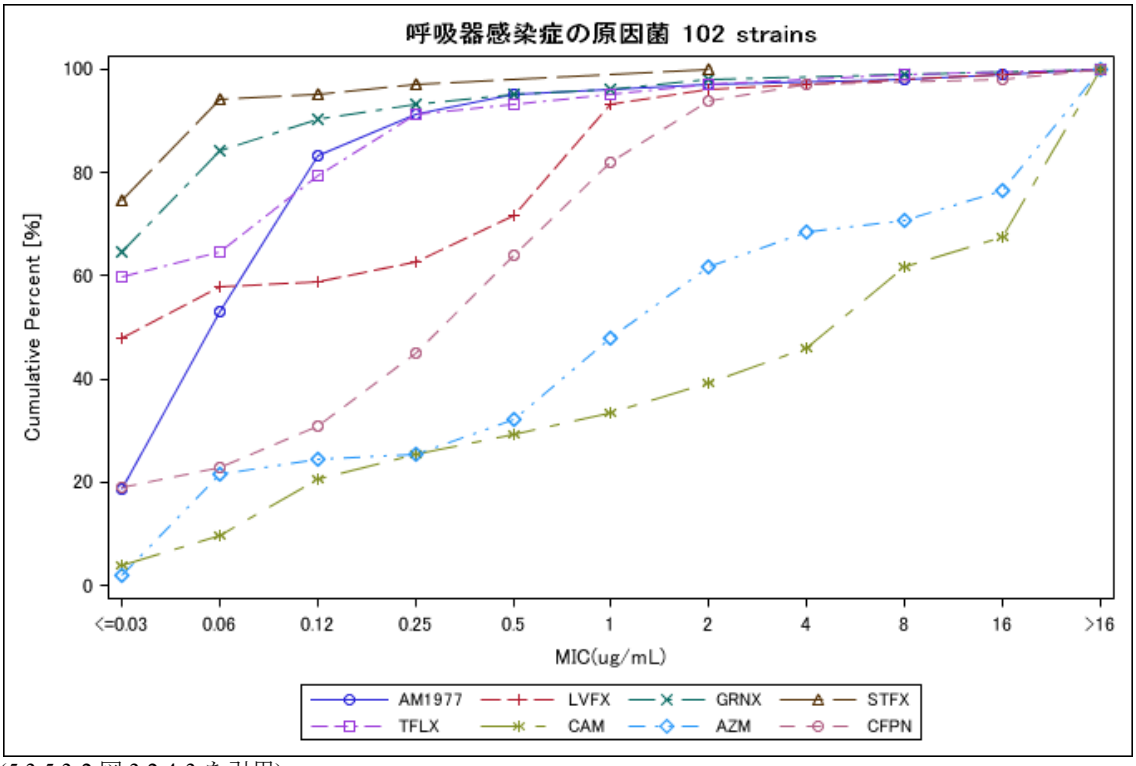
(5.3.5.3-2 表 3.2.2-8 を一部改変)

薬剤感受性が確認された 102 株の全原因菌に対する各種抗菌薬の MIC の累積分布を図 2.7.3A.3-2、全原因菌並びに主要原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対する各種抗菌薬の MIC を表 2.7.3A.3-7 に示す。

呼吸器感染症の全原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.25 μg/mL であり、レボフロキサシンを除く他のキノロン系抗菌薬と同様、良好な抗菌力が確認された。レボフロキサシンについても、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* でブレイクポイントを上回る MIC を示す菌種は検出されなかったが、*S. pneumoniae* ではレボフロキサシンに対する感受性の低下が認められ、薬剤感受性が確認された菌株のうち 77.8%(21/27 株)においてレボフロキサシンの MIC は 1 μg/mL 以上であった。

他系統薬剤との比較では、AM-1977 の MIC_{90} はセフカペンの 8 倍、クラリスロマイシンの 256 倍低い値であった。また、主要原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対していずれも 0.12 μg/mL であった。

図 2.7.3A.3-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(呼吸器感染症)(BPPS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-3 を引用)

表 2.7.3A.3-7　全原因菌及び主要原因菌に対する各抗菌薬の MIC(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
全原因菌	102	AM-1977	19	35	31	8	4		2		1	1	1	<=0.004 - >16	0.06	0.25
		LVFX	49	10	1	4	9	22	3	1		2	1	0.015 - >16	0.06	1
		GRNX	66	20	6	3	2	1	2		1		1	<=0.004 - >16	0.03	0.12
		STFX	76	20	1	2			3					<=0.004 - 2	0.015	0.06
		TFLX	61	5	15	12	2	2	2		2		1	<=0.004 - >16	0.015	0.25
		CAM	4	6	11	5	4	4	6	7	16	6	33	0.001 - >64	8	64
		AZM	2	20	3	1	7	16	14	7	2	6	24	<=0.00012 - >64	2	>16
		CFPN	19	4	8	14	19	18	12	3		1	2	<=0.008 - 32	0.5	2
S. pneumoniae	27	AM-1977	4	18	5									0.03 - 0.12	0.06	0.12
		LVFX					6	19	2					0.5 - 2	1	1
		GRNX	10	16	1									0.03 - 0.12	0.06	0.06
		STFX	10	17										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		TFLX		2	15	10								0.06 - 0.25	0.12	0.25
		CAM	2				1	3	2		1		18	0.03 - >16	>16	>16
		AZM		1	1			1	3	1	1		19	0.06 - >16	>16	>16
		CFPN	5		4	8	7	2		1				<=0.008 - 4	0.25	1
H. influenzae	30	AM-1977	12	14	2	1			1					<=0.004 - 2	0.06	0.12
		LVFX	29					1						0.015 - 1	0.03	0.03
		GRNX	28	1					1					<=0.004 - 2	0.008	0.03
		STFX	29	1										<=0.004 - 0.06	<=0.004	<=0.004
		TFLX	29						1					<=0.004 - 2	0.008	0.015
		CAM				1	1		2	6	14	5	1	0.25 - 32	8	16
		AZM				1	4	12	10	3				0.25 - 4	1	2
		CFPN	8	1	2	2		7	9	1				<=0.008 - 4	1	2
M. catarrhalis	20	AM-1977	1	2	16	1								0.03 - 0.25	0.12	0.12
		LVFX	13	6				1						0.015 - 1	0.03	0.06
		GRNX	19	1										<=0.008 - 0.06	0.015	0.015
		STFX	20											<=0.008 - 0.03	<=0.008	0.015
		TFLX	20											<=0.008 - 0.03	0.015	0.015
		CAM		5	11	3	1							<=0.06 - 0.5	0.12	0.25
		AZM		19	1									<=0.06 - 0.12	<=0.06	<=0.06
		CFPN		1	1	3	9	6						<=0.06 - 1	0.5	1

(5.3.5.3-2 表 3.2.4-1 を一部引用)

2.7.3A.3.2 全有効性試験の結果の比較

2.7.3A.3.2.1 臨床効果

主要評価項目として、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染は治癒判定時の治癒率を、急性気管支炎は投与終了時の有効率を設定している。すべての対象疾患について、治癒率を表 2.7.3A.3-8 に、有効率を表 2.7.3A.3-9 にそれぞれ示す。

治癒率は、市中肺炎で 92.1%(174/189 例、95%CI：87.3%～95.1%)、慢性呼吸器病変の二次感染で 86.8%(33/38 例、95%CI：72.7%～94.2%)、急性気管支炎で 92.3%(12/13 例、95%CI：66.7%～98.6%)、呼吸器感染症全体では 91.3%(219/240 例、95%CI：87.0%～94.2%)であった。

市中肺炎では、細菌性肺炎で 91.4%(127/139 例)、非定型肺炎で 94.0%(47/50 例)といずれも 90%以上の治癒率が確認された。非定型病原体が特定された肺炎のうち、マイコプラズマ肺炎の治癒率は 92.1%(35/38 例)であり、レジオネラ肺炎の 2 例、細菌とマイコプラズマの重複感染による肺炎 1 例はいずれも治癒と判定された。非定型病原体が特定されなかったその他の非定型肺炎の治癒率は、100.0%(9/9 例)であった。

慢性呼吸器病変の二次感染のうち、主な基礎疾患である COPD を有する被験者の治癒率は 83.3%(20/24 例)であった。その他の基礎疾患を有する被験者では、COPD・びまん性汎細気管支炎・気管支拡張症を合併した 1 例を除き、すべて治癒と判定された。

また、有効率は、市中肺炎で 96.4%(187/194 例、95%CI：92.7%～98.2%)、慢性呼吸器病変の二次感染で 92.1%(35/38 例、95%CI：79.2%～97.3%)、急性気管支炎で 92.3%(12/13 例、95%CI：66.7%～98.6%)、呼吸器感染症全体では 95.5%(234/245 例、95%CI：92.1%～97.5%)であった。

なお急性気管支炎では、投与終了時の有効率が治癒判定時の治癒率と同じ値であったこと、「無効」及び「治癒せず」と判定された被験者が同一の 1 例のみであったことから、以降の有効性評価の図表は主要評価項目の有効率ではなく副次評価項目の治癒率のみを表記することとした。

表 2.7.3A.3-8　疾患別治癒率(呼吸器感染症)(PPS)

疾患名	治癒率 (TOC)		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper
呼吸器感染症	219/240	91.3	87.0	94.2
市中肺炎	174/189	92.1	87.3	95.1
細菌性肺炎	127/139	91.4	85.5	95.0
非定型肺炎	47/50	94.0	83.8	97.9
マイコプラズマ肺炎	35/38	92.1	79.2	97.3
レジオネラ肺炎	2/2	---	---	---
非定型肺炎*	9/9	100.0	70.1	100.0
細菌＋マイコプラズマ肺炎	1/1	---	---	---
慢性呼吸器病変の二次感染	33/38	86.8	72.7	94.2
COPD（慢性気管支炎・肺気腫）	20/24	83.3	64.1	93.3
気管支拡張症	6/6	100.0	61.0	100.0
陳旧性肺結核	3/3	---	---	---
COPD＋気管支拡張症	1/1	---	---	---
COPD＋ 陳旧性肺結核	1/1	---	---	---
気管支拡張症＋肺線維症	1/1	---	---	---
COPD＋びまん性汎細気管支炎＋気管支拡張症	0/1	---	---	---
COPD＋気管支拡張症＋陳旧性肺結核	1/1	---	---	---
急性気管支炎	12/13	92.3	66.7	98.6

*:原因微生物を特定できなかったもの

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-5a を引用)

表 2.7.3A.3-9　疾患別有効率(呼吸器感染症)(PPS)

疾患名	有効率 (EOT)		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper
呼吸器感染症	234/245	95.5	92.1	97.5
市中肺炎	187/194	96.4	92.7	98.2
細菌性肺炎	137/142	96.5	92.0	98.5
非定型肺炎	50/52	96.2	87.0	98.9
マイコプラズマ肺炎	37/39	94.9	83.1	98.6
レジオネラ肺炎	2/2	---	---	---
非定型肺炎*	9/9	100.0	70.1	100.0
細菌＋マイコプラズマ肺炎	2/2	---	---	---
慢性呼吸器病変の二次感染	35/38	92.1	79.2	97.3
COPD（慢性気管支炎・肺気腫）	22/24	91.7	74.2	97.7
気管支拡張症	6/6	100.0	61.0	100.0
陳旧性肺結核	3/3	---	---	---
COPD＋気管支拡張症	1/1	---	---	---
COPD＋ 陳旧性肺結核	1/1	---	---	---
気管支拡張症＋肺線維症	1/1	---	---	---
COPD＋びまん性汎細気管支炎＋気管支拡張症	0/1	---	---	---
COPD＋気管支拡張症＋陳旧性肺結核	1/1	---	---	---
急性気管支炎	12/13	92.3	66.7	98.6

*:原因微生物を特定できなかったもの

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-5c を引用)

原因菌別の治癒率を表 2.7.3A.3-10 に示す。

単独菌感染時の治癒率は 92.4%(121/131 例)であり、グラム陽性菌検出例で 90.6%(29/32 例)、グラム陰性菌検出例で 94.5%(52/55 例)、非定型病原体検出例で 90.7%(39/43 例)であり、嫌気性菌検出例は *P. melaninogenica* が検出された 1 例で治癒と判定された。また、複数菌感染時の治癒率は、2 菌種検出例で 83.3%(10/12 例)、3 菌種検出例は 1 例中 1 例で「治癒」とされており、単独菌感染時と大きく乖離しなかった。

主要菌種別の治癒率は、*S. pneumoniae* 96.6%(28/29 例)、*H. influenzae* 96.6%(28/29 例)、*M. catarrhalis* 93.8%(15/16 例)及び *M. pneumoniae* 90.2%(37/41 例)を示し、すべての菌種で 90%以上の高い効果が確認された。

表 2.7.3A.3-10　原因菌別の治癒率(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	治癒率(TOC)							
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		合計	
Monomicrobial infection	93/99	(93.9)	21/24	(87.5)	7/8	(87.5)	121/131	(92.4)
Gram-positive Bacteria	27/29	(93.1)	2/3	(---)	0/0	(---)	29/32	(90.6)
S. aureus	0/0	(---)	0/1	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)
MSSA	0/0	(---)	0/1	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)
Alpha-*Streptococcus*	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. pneumoniae	26/27	(96.3)	2/2	(---)	0/0	(---)	28/29	(96.6)
PSSP	12/13	(92.3)	2/2	(---)	0/0	(---)	14/15	(93.3)
PISP	4/4	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	4/4	(---)
PRSP	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
S. pyogenes	0/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)
Gram-negative Bacteria	29/30	(96.7)	17/19	(89.5)	6/6	(100.0)	52/55	(94.5)
A. baumannii	0/0	(---)	0/1	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)
E. aerogenes	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
E. cloacae	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
H. influenzae	21/22	(95.5)	6/6	(100.0)	1/1	(---)	28/29	(96.6)
BLNAS	6/6	(100.0)	1/1	(---)	1/1	(---)	8/8	(100.0)
BLNAR	11/12	(91.7)	2/2	(---)	0/0	(---)	13/14	(92.9)
BLPAR	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
H. parahaemolyticus	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
H. parainfluenzae	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
M. catarrhalis	6/6	(100.0)	6/7	(85.7)	3/3	(---)	15/16	(93.8)
Pseudomonas sp.	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. liquefaciens	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Anaerobic Bacteria	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
P. melaninogenica	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Atypical Bacteria	37/40	(92.5)	1/1	(---)	1/2	(---)	39/43	(90.7)
L. pneumophila	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
M. pneumoniae	35/38	(92.1)	1/1	(---)	1/2	(---)	37/41	(90.2)
Polymicrobial infection (2 species)	4/4	(---)	4/6	(66.7)	2/2	(---)	10/12	(83.3)
Polymicrobial infection (3 species)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-9a を一部改変)

2.7.3A.3.2.2　微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.3A.3-11 に示す。

各疾患の陰性化率は、市中肺炎で 96.6%(56/58 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 84.0%(21/25 例)、急性気管支炎で 75.0%(6/8 例)を示し、呼吸器感染症全体では 91.2%(83/91 例)であった。

市中肺炎では、細菌性肺炎で 96.4%(53/55 例)、非定型肺炎では 3 例すべて消失又は推定消失と判定された。

慢性呼吸器病変の二次感染のうち、主な基礎疾患である COPD を有する被験者の陰性化率は 92.9%(13/14 例)、その他の基礎疾患を有する被験者では、気管支拡張症の 2 例、COPD・陳旧性肺結核合併の 1 例を除いて消失又は推定消失と判定された。

表 2.7.3A.3-11　被験者別の微生物学的効果(呼吸器感染症)(BPPS)

疾患名	陰性化率		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper
呼吸器感染症	83/91	91.2	83.6	95.5
市中肺炎	56/58	96.6	88.3	99.0
細菌性肺炎	53/55	96.4	87.7	99.0
非定型肺炎	3/3	---	---	---
マイコプラズマ肺炎	2/2	---	---	---
細菌＋マイコプラズマ肺炎	1/1	---	---	---
慢性呼吸器病変の二次感染	21/25	84.0	65.3	93.6
COPD（慢性気管支炎・肺気腫）	13/14	92.9	68.5	98.7
気管支拡張症	4/6	66.7	30.0	90.3
陳旧性肺結核	2/2	---	---	---
COPD＋ 陳旧性肺結核	0/1	---	---	---
気管支拡張症＋肺線維症	1/1	---	---	---
COPD＋気管支拡張症＋陳旧性肺結核	1/1	---	---	---
急性気管支炎	6/8	75.0	40.9	92.9

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-13 を引用)

原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.3A.3-12 に示す。

消失率は、グラム陽性菌で 96.8%(30/31 株)、グラム陰性菌で 91.3%(63/69 株)であった。嫌気性菌は 1 株が存続と判定され、非定型病原体では *M. pneumoniae* 2 株が推定消失と判定された。主な菌種の消失率は、*S. pneumoniae* 100.0%(26/26 株)、*H. influenzae* 94.4%(34/36 株)、*M. catarrhalis* 89.5%(17/19 株)であった。これら菌種に次いで多く分離されたのは *K. pneumoniae* の 4 株であり、微生物学的効果はすべての株で消失又は推定消失であった。*M. pneumoniae* については、微生物学的検査で分離できた 2 株の微生物学的効果は推定消失であった。

表 2.7.3A.3-12　原因菌別・MIC 別の消失率(呼吸器感染症)(BPPS)　(1/2)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)												合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16	missing		
Gram-positive Bacteria	5/5	17/17	6/7	1/1	1/1								30/31	96.8
Corynebacterium sp.				1/1									1/1	---
S. aureus	1/1				1/1								2/2	---
MRSA					1/1								1/1	---
MSSA	1/1												1/1	---
Alpha-*Streptococcus*			1/1										1/1	---
S. pneumoniae	4/4	17/17	5/5										26/26	100.0
PSSP	2/2	11/11	5/5										18/18	100.0
PISP	2/2	3/3											5/5	100.0
PRSP		3/3											3/3	---
S. pyogenes			0/1										0/1	---
Gram-negative Bacteria	13/13	15/16	21/22	5/5	3/3		1/2		0/1		1/1	4/6	63/69	91.3
C. koseri				1/1									1/1	---
E. aerogenes					1/1								1/1	---
E. cloacae			1/1		1/1								2/2	---
E. coli			1/1										1/1	---
H. influenzae	12/12	14/14	2/2	1/1			1/1					4/6	34/36	94.4
BLNAS	6/6	6/6											12/12	100.0
BLNAR	6/6	6/6	2/2	1/1			1/1						16/16	100.0
BLPAR		2/2										1/1	3/3	---
H. parahaemolyticus									0/1				0/1	---
H. parainfluenzae			2/2										2/2	---
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*											1/1		1/1	---
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*				2/2	1/1								3/3	---
M. catarrhalis	1/1	1/2	15/16										17/19	89.5
Pseudomonas sp.							0/1						0/1	---
S. liquefaciens				1/1									1/1	---

表 2.7.3A.3-12　原因菌別・MIC 別の消失率(呼吸器感染症)(BPPS)　(2/2)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)												合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16	missing		
Anaerobic Bacteria												0/1	0/1	---
P. melaninogenica												0/1	0/1	---
Atypical Bacteria			1/1	1/1									2/2	---
M. pneumoniae			1/1	1/1									2/2	---
Total	18/18	32/33	28/30	7/7	4/4		1/2		0/1		1/1	4/7	95/103	92.2
(%)	100.0	97.0	93.3	100.0	---		---		---		---	57.1	92.2	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-15 を一部改変)

2.7.3A.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3A.3.3.1　被験者背景別臨床効果

被験者の背景因子別の治癒率を表 2.7.3A.3-13 に示す。

性別や年齢、PORT スコア等背景因子により、治癒率に大きな差は認められなかった。また、肝機能や腎機能の低下、慢性呼吸器疾患、糖尿病又は心疾患の合併も、治癒率に大きな影響は与えなかった。

表 2.7.3A.3-13　背景因子別の治癒率(呼吸器感染症)(PPS)

疾患群		治癒率(TOC)			
		市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	合計
項目		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
性別	男	95/104 (91.3)	26/30 (86.7)	6/6 (100.0)	127/140 (90.7)
	女	79/85 (92.9)	7/8 (87.5)	6/7 (85.7)	92/100 (92.0)
年齢(歳)[*1]	< 65	115/124 (92.7)	5/5 (100.0)	7/8 (87.5)	127/137 (92.7)
	65 <=	59/65 (90.8)	28/33 (84.8)	5/5 (100.0)	92/103 (89.3)
体重(kg)[*2]	< 40	2/4 (---)	3/3 (---)	0/0 (---)	5/7 (71.4)
	40 <=, < 60	98/104 (94.2)	17/20 (85.0)	5/6 (83.3)	120/130 (92.3)
	60 <=, < 80	65/71 (91.5)	13/15 (86.7)	6/6 (100.0)	84/92 (91.3)
	80 <=	9/10 (90.0)	0/0 (---)	1/1 (---)	10/11 (90.9)
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	141/154 (91.6)	30/35 (85.7)	7/8 (87.5)	178/197 (90.4)
	25.0 <=	33/35 (94.3)	3/3 (---)	5/5 (100.0)	41/43 (95.3)
重症度	軽度	174/188 (92.6)	---	---	174/188 (92.6)
	中等度	0/1 (---)	---	---	0/1 (---)
	重症	0/0 (---)	---	---	0/0 (---)
PORT スコア	1	59/61 (96.7)	---	---	59/61 (96.7)
	2	94/104 (90.4)	---	---	94/104 (90.4)
	3	21/23 (91.3)	---	---	21/23 (91.3)
	4	0/1 (---)	---	---	0/1 (---)
	5	0/0 (---)	---	---	0/0 (---)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	136/149 (91.3)	33/38 (86.8)	9/9 (100.0)	178/196 (90.8)
	あり	38/40 (95.0)	0/0 (---)	3/4 (---)	41/44 (93.2)
合併症	なし	59/63 (93.7)	3/3 (---)	5/5 (100.0)	67/71 (94.4)
	あり	115/126 (91.3)	30/35 (85.7)	7/8 (87.5)	152/169 (89.9)
肝機能低下	なし	125/134 (93.3)	29/34 (85.3)	9/10 (90.0)	163/178 (91.6)
	軽度	42/48 (87.5)	3/3 (---)	3/3 (---)	48/54 (88.9)
	中等度	7/7 (100.0)	1/1 (---)	0/0 (---)	8/8 (100.0)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
腎機能低下	なし	147/158 (93.0)	20/21 (95.2)	10/10 (100.0)	177/189 (93.7)
	軽度	26/29 (89.7)	10/13 (76.9)	2/3 (---)	38/45 (84.4)
	中等度	1/2 (---)	3/4 (---)	0/0 (---)	4/6 (66.7)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	139/149 (93.3)	0/0 (---)	10/10 (100.0)	149/159 (93.7)
	あり	35/40 (87.5)	33/38 (86.8)	2/3 (---)	70/81 (86.4)
合併症・糖尿病	なし	161/176 (91.5)	32/37 (86.5)	10/11 (90.9)	203/224 (90.6)
	あり	13/13 (100.0)	1/1 (---)	2/2 (---)	16/16 (100.0)
合併症・心疾患	なし	163/176 (92.6)	30/35 (85.7)	12/13 (92.3)	205/224 (91.5)
	あり	11/13 (84.6)	3/3 (---)	0/0 (---)	14/16 (87.5)

*1：同意取得時　*2：投与開始時　*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-1 を引用)

2.7.3A.3.3.2　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果

治験薬投与直前 7 日以内に他の抗菌薬が無効と判定された被験者における本剤の治癒率を表 2.7.3A.3-14 に示す。該当被験者は 44 例であり、治癒率は 93.2%(41/44 例)であった。

治験薬投与直前に投与されていた抗菌薬としてはセフェム系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬が多数を占めており、2 剤以上投与されていた 7 例の中でも両系統投与例が 4 例と多く認められた。無効抗菌薬の系統別の治癒率は、経口セフェム系抗菌薬 100.0%(12/12 例)、経口マクロライド系抗菌薬 91.7%(22/24 例)であった。単剤では注射剤無効例はいなかったものの、2 剤以上抗菌薬が投与されていた被験者では、7 例中 4 例に注射用セフェム系抗菌薬が投与されており、そのいずれも本剤の投与により治癒と判定された。

治癒判定時の臨床効果が治癒と判定された 41 例のうち、微生物学的検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により原因菌が特定された被験者は 23 例であった。主な内訳として、経口セフェム系抗菌薬が投与されていた被験者では、5 例に *M. pneumoniae*、3 例に *H. influenzae*(BLNAR 2 例、BLNAS 1 例)、経口マクロライド系抗菌薬が投与されていた被験者では、5 例に *S. pneumoniae* (PSSP 3 例、耐性区分不明 2 例)、4 例に *M. pneumoniae*、2 例に *H. influenzae*(BLNAR 1 例、BLNAS 1 例)、1 例に *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 及び *C. koseri* がそれぞれ検出された。これらの被験者では、微生物学的検査により分離同定された原因菌に対する本剤の原因菌別微生物学的効果はいずれも消失又は推定消失と判定された。一方、治癒判定時の臨床効果が治癒せずと判定された 3 例はいずれも微生物学的検査によって原因菌は特定されなかった。このうち、経口マクロライド系抗菌薬を投与されていた 1 例は感染症迅速検査により、経口セフェム系抗菌薬と経口マクロライド系抗菌薬の 2 剤を投与されていた 1 例は遺伝子学的検査及び免疫血清学検査により、原因菌がいずれも *M. pneumoniae* であることが確認された。

表 2.7.3A.3-14　治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者の治癒率(呼吸器感染症)(PPS)

感染症診断名		治癒率(TOC)							
		市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		合計	
抗菌薬の分類		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
セフェム系	経口	11/11	(100.0)	0/0	(---)	1/1	(---)	12/12	(100.0)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
マクロライド系	経口	20/21	(95.2)	0/0	(---)	2/3	(---)	22/24	(91.7)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
テトラサイクリン系	経口	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
2剤以上		6/7	(85.7)	0/0	(---)	0/0	(---)	6/7	(85.7)
合計		38/40	(95.0)	0/0	(---)	3/4	(---)	41/44	(93.2)

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-3 を一部改変)

2.7.3A.3.3.3　耐性菌別消失率

BPPS 採用被験者から微生物学的検査によって分離同定された *S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* について、CLSI 標準法 [3] 及び山口らの報告 [4] に従い、微生物学的検査機関で耐性区分の判定を行った。これらの菌種の耐性菌別・MIC 別の消失率を表 2.7.3A.3-15 に示す。

S. aureus は 2 株が同定され、いずれも推定消失が確認された。そのうち 1 株は MRSA であり、当該菌株に対する AM-1977 の MIC は 0.5 μg/mL であった。

S. pneumoniae は、同定された 26 株のうち 5 株が PISP、3 株が PRSP と判定され、PSSP を含むすべての菌株で消失又は推定消失が確認された。当該菌株に対する AM-1977 の MIC は、PISP 及び PRSP の 8 株すべて 0.06 μg/mL 以下であった。

H. influenzae は、同定された 36 株のうち 16 株が BLNAR、3 株が BLPAR と判定された。消失率は、耐性区分不明の株も含めた *H. influenzae* 全体で 94.4%(34/36 株)であり、BLNAR 及び BLPAR と判定された 19 株はすべて消失又は推定消失が確認された。BLNAR の MIC は 1 株が 2 μg/mL、1 株が 0.25 μg/mL、その他 14 株は 0.12 μg/mL 以下を示した。BLPAR の MIC は、1 株は薬剤感受性が確認できず、2 株で 0.06 μg/mL を示した。

表 2.7.3A.3-15　耐性菌別・MIC 別の消失率(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)									合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	>2	missing		
S. aureus	1/1				1/1					2/2	---
MRSA					1/1					1/1	---
MSSA	1/1									1/1	---
S. pneumoniae	4/4	17/17	5/5							26/26	100.0
PSSP	2/2	11/11	5/5							18/18	100.0
PISP	2/2	3/3								5/5	100.0
PRSP		3/3								3/3	---
H. influenzae	12/12	14/14	2/2	1/1			1/1		4/6	34/36	94.4
BLNAS	6/6	6/6								12/12	100.0
BLNAR	6/6	6/6	2/2	1/1			1/1			16/16	100.0
BLPAR		2/2							1/1	3/3	---

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-15 を一部改変)

2.7.3A.3.3.4　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率

微生物学的検査によって分離同定された主要原因菌(*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis*)のうち、対照薬の感受性ブレイクポイントを超える高い MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を解析した。表 2.7.3A.3-16 に示すとおり、レボフロキサシンとクラリスロマイシンのブレイクポイントは CLSI から引用したが、セフカペンは CLSI にブレイクポイントが定義されていないことから、日本化学療法学会の肺炎における臨床的ブレイクポイントを用いて検討した。

表 2.7.3A.3-16　対照薬の感受性ブレイクポイント

対照薬	感受性ブレイクポイント(μg/mL)				基準
	S. aureus	*S. pneumoniae*	*H. influenzae*	*M. catarrhalis*	
LVFX	1	2	2	-	CLSI 基準 [3)]
CAM	2	0.25	8	-	CLSI 基準 [3)]
CFPN	0.5	0.5	0.5	0.5	日本化学療法学会基準 [5)]

2.7.3A.3.3.4.1　レボフロキサシン

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

2.7.3A.3.3.4.2　クラリスロマイシン

クラリスロマイシンの感受性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3A.3-17 に示す。

該当する菌株は、*S. aureus* 1 株、*S. pneumoniae* 24 株及び *H. influenzae* 6 株であった。特に *S. pneumoniae* に対しては、検出された菌株全体の 92.3%(24/26 株)で高い MIC を示しており、そのうち 18 株で MIC が 16 μg/mL 以上であったことから、クラリスロマイシン高度耐性株の拡散状況が確認された。これらの菌株の、本剤投与後の消失率は、クラリスロマイシンに対する感受性にかかわらず 100.0%(31/31 株)であった。

表 2.7.3A.3-17　CAM で高い MIC を示した原因菌の消失率(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	CAM MIC (μg/mL)							合計	消失率 (%)
	0.5	1	2	4	8	16	> 16		
S. aureus							1/1	1/1	---
MSSA							1/1	1/1	---
S. pneumoniae		3/3	2/2		1/1		18/18	24/24	100.0
PSSP		1/1	1/1				14/14	16/16	100.0
PISP		2/2					3/3	5/5	100.0
PRSP			1/1		1/1		1/1	3/3	---
H. influenzae						5/5	1/1	6/6	100.0
BLNAS						1/1	1/1	2/2	---
BLNAR						3/3		3/3	---
BLPAR						1/1		1/1	---
Total		3/3	2/2		1/1	5/5	20/20	31/31	100.0
(%)		---	---		---	100.0	100.0	100.0	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-17b を一部改変)

2.7.3A.3.3.4.3　セフカペン

セフカペンの感受性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3A.3-18 に示す。

該当する菌株は、*S. aureus* 2 株、*S. pneumoniae* 3 株、*H. influenzae* 17 株及び *M. catarrhalis* 5 株であった。特に *H. influenzae* は呼吸器感染症で分離された本菌種全体 36 株のほぼ半数が該当しており、BLNAR では 16 株中 14 株がセフカペンのブレイクポイントを上回る MIC 1 μg/mL 以上を示した。これら菌株の、本剤投与後の消失率は、 *S. aureus* 100.0%(2/2 株)、*S. pneumoniae* 100.0%(3/3 株)、*H. influenzae* 100.0%(17/17 株)、*M. catarrhalis* 80.0%(4/5 株)であった。

表 2.7.3A.3-18　CFPN で高い MIC を示した原因菌の消失率(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	CFPN MIC (μg/mL)						合計	消失率 (%)
	1	2	4	8	16	> 16		
S. aureus		1/1	1/1				2/2	---
MRSA			1/1				1/1	---
MSSA		1/1					1/1	---
S. pneumoniae	2/2		1/1				3/3	---
PISP	1/1						1/1	---
PRSP	1/1		1/1				2/2	---
H. influenzae	7/7	9/9	1/1				17/17	100.0
BLNAS	1/1	1/1					2/2	---
BLNAR	5/5	8/8	1/1				14/14	100.0
BLPAR	1/1						1/1	---
M. catarrhalis	4/5						4/5	80.0
Total	13/14	10/10	3/3				26/27	96.3
(%)	92.9	100.0	---				96.3	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-17c を一部改変)

2.7.3A.3.3.5　治癒判定時無効被験者

2.7.3A.3.3.5.1　背景因子の比較

背景因子別に、治癒判定時の臨床効果が治癒せずと判定された被験者(以下、治癒判定時無効被験者)の数と割合(以下、治癒判定時無効率)を表 2.7.3A.3-19 に示す。

治癒判定時の臨床効果が判定された呼吸器感染症の PPS 採用被験者 のうち、治癒判定時無効被験者は 21 例であり、市中肺炎で 15 例、慢性呼吸器病変の二次感染で 5 例、急性気管支炎では 1 例であった。背景因子で治癒判定時無効率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.3A.3-19　背景因子別の治癒判定時無効率(呼吸器感染症)(PPS)

疾患群		市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	合計
項目		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
性別	男	9/104 (8.7)	4/30 (13.3)	0/6 (0.0)	13/140 (9.3)
	女	6/85 (7.1)	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)	8/100 (8.0)
年齢(歳)[*1]	< 65	9/124 (7.3)	0/5 (0.0)	1/8 (12.5)	10/137 (7.3)
	65 <=	6/65 (9.2)	5/33 (15.2)	0/5 (0.0)	11/103 (10.7)
体重(kg)[*2]	< 40	2/4 (---)	0/3 (---)	0/0 (---)	2/7 (28.6)
	40 <=, < 60	6/104 (5.8)	3/20 (15.0)	1/6 (16.7)	10/130 (7.7)
	60 <=, < 80	6/71 (8.5)	2/15 (13.3)	0/6 (0.0)	8/92 (8.7)
	80 <=	1/10 (10.0)	0/0 (---)	0/1 (---)	1/11 (9.1)
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	13/154 (8.4)	5/35 (14.3)	1/8 (12.5)	19/197 (9.6)
	25.0 <=	2/35 (5.7)	0/3 (---)	0/5 (0.0)	2/43 (4.7)
重症度	軽度	14/188 (7.4)	---	---	14/188 (7.4)
	中等度	1/1 (---)	---	---	1/1 (---)
	重症	0/0 (---)	---	---	0/0 (---)
PORT スコア	1	2/61 (3.3)	---	---	2/61 (3.3)
	2	10/104 (9.6)	---	---	10/104 (9.6)
	3	2/23 (8.7)	---	---	2/23 (8.7)
	4	1/1 (---)	---	---	1/1 (---)
	5	0/0 (---)	---	---	0/0 (---)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	13/149 (8.7)	5/38 (13.2)	0/9 (0.0)	18/196 (9.2)
	あり	2/40 (5.0)	0/0 (---)	1/4 (---)	3/44 (6.8)
合併症	なし	4/63 (6.3)	0/3 (---)	0/5 (0.0)	4/71 (5.6)
	あり	11/126 (8.7)	5/35 (14.3)	1/8 (12.5)	17/169 (10.1)
肝機能低下	なし	9/134 (6.7)	5/34 (14.7)	1/10 (10.0)	15/178 (8.4)
	軽度	6/48 (12.5)	0/3 (---)	0/3 (---)	6/54 (11.1)
	中等度	0/7 (0.0)	0/1 (---)	0/0 (---)	0/8 (0.0)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
腎機能低下	なし	11/158 (7.0)	1/21 (4.8)	0/10 (0.0)	12/189 (6.3)
	軽度	3/29 (10.3)	3/13 (23.1)	1/3 (---)	7/45 (15.6)
	中等度	1/2 (---)	1/4 (---)	0/0 (---)	2/6 (33.3)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	10/149 (6.7)	0/0 (---)	0/10 (0.0)	10/159 (6.3)
	あり	5/40 (12.5)	5/38 (13.2)	1/3 (---)	11/81 (13.6)
合併症・糖尿病	なし	15/176 (8.5)	5/37 (13.5)	1/11 (9.1)	21/224 (9.4)
	あり	0/13 (0.0)	0/1 (---)	0/2 (---)	0/16 (0.0)
合併症・心疾患	なし	13/176 (7.4)	5/35 (14.3)	1/13 (7.7)	19/224 (8.5)
	あり	2/13 (15.4)	0/3 (---)	0/0 (---)	2/16 (12.5)

*1：同意取得時　*2：投与開始時　*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-5 を引用)

2.7.3A.3.3.5.2　原因菌の構成

治癒判定時無効被験者において、微生物学的検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫

血清学検査によって判明した原因菌の構成を表 2.7.3A.3-20 に示す。

治癒判定時無効被験者の原因菌で多かったのは *M. pneumoniae* の 33.3%(4/12 例)であったが、これは呼吸器感染症全体で *M. pneumoniae* 感染症とされた被験者が 41 例と多かったことに起因しており、治癒率は 90.2%(37/41 例)と高値であったことから、*M. pneumoniae* 感染症に対する本剤の臨床効果は十分であると考えられる。また、*M. pneumoniae* 以外で無効被験者 2 例以上から分離された菌種はなかったことから、本剤で特定の菌種に対して臨床効果が弱い傾向はないものと考えられた。

表 2.7.3A.3-20　治癒判定時無効被験者における原因菌の構成(微生物学的検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査)(BPPS)

原因菌	BPPS							
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		合計	
	(N= 6)		(N= 5)		(N= 1)		(N= 12)	
Monomicrobial infection	6	(100.0)	3	(60.0)	1	(---)	10	(83.3)
Gram-positive Bacteria	2	(33.3)	1	(20.0)	0	(---)	3	(25.0)
S. aureus	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(---)	1	(8.3)
MSSA	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(---)	1	(8.3)
S. pneumoniae	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(---)	1	(8.3)
PSSP	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(---)	1	(8.3)
S. pyogenes	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(---)	1	(8.3)
Gram-negative Bacteria	1	(16.7)	2	(40.0)	0	(---)	3	(25.0)
A. baumannii	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(---)	1	(8.3)
H. influenzae	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(---)	1	(8.3)
BLNAR	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(---)	1	(8.3)
M. catarrhalis	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(---)	1	(8.3)
Atypical Bacteria	3	(50.0)	0	(0.0)	1	(---)	4	(33.3)
M. pneumoniae	3	(50.0)	0	(0.0)	1	(---)	4	(33.3)
Polymicrobial infection (2 species)	0	(0.0)	2	(40.0)	0	(---)	2	(16.7)

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-9 を一部改変)

2.7.3A.3.3.5.3　微生物学的効果

治癒判定時無効被験者における原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.3A.3-21 に示す。

該当被験者 4 例から微生物学的検査によって分離同定された 5 株の原因菌のうち、存続と判定されたのは *S. pyogenes* 1 株のみであり、その他の 4 株はすべて消失又は推定消失と判定された。

表 2.7.3A.3-21　治癒判定時無効被験者における原因菌別の微生物学的効果(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	微生物学効果(存続)	
	n/N	(%)
Gram-positive Bacteria	1/3	(---)
S. pneumoniae	0/2	(---)
PSSP	0/2	(---)
S. pyogenes	1/1	(---)
Gram-negative Bacteria	0/2	(---)
H. influenzae	0/2	(---)
BLNAR	0/1	(---)
BLPAR	0/1	(---)

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-7 を引用)

2.7.3A.3.3.5.4　後抗菌薬の要否

治癒判定時無効被験者 21 例のうち、治験薬投与後に原疾患に対する後抗菌薬が投与された被験者は 17 例であり、その他の 4 例については臨床検査値や胸部画像の推移から判定基準上治癒せずと判定されたものの、抗菌薬治療は不要と判断された。また、後抗菌薬投与被験者 17 例のうち 7

例は、治験薬と同じ経口剤での管理ではなく注射剤の適応となった。経口剤管理となった 10 例のうち 2 例は、免疫力向上及び再発・再燃予防を目的とした投与であり、治癒判定時の被験者の状態では抗菌薬は不要と判断されていた。したがって、症状の悪化により他の経口抗菌薬で加療された被験者は、21 例中 8 例のみであり、呼吸器感染症全体の 3.3%(8/240 例)であった。

2.7.3A.3.3.6　存続菌

治癒判定時に存続と判定された菌株(以下、存続菌)を表 2.7.3A.3-22 に示す。

存続菌は 103 株中 8 株(7.8%)で、内訳は *H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* が各 2 株、*S. pyogenes*、*H. parahaemolyticus*、*Pseudomonas* sp.及び *P. melaninogenica* が各 1 株であった。投与開始時及び治癒判定時共に薬剤感受性が確認された 4 株では、本剤の投与前後で明らかな MIC の上昇は確認されず、本剤に対する感受性変化は惹起されていないものと考えられた。

表 2.7.3A.3-22　存続菌に対する AM-1977 の MIC (呼吸器感染症)(BPPS)

疾患名	原因菌	MIC (μg/mL)	存続菌	MIC (μg/mL)	臨床効果	
					TOC	EOT
市中肺炎	*S. pyogenes*	0.12	*S. pyogenes*	未測定	治癒せず	有効
市中肺炎	*H. influenzae*	未測定	*H. influenzae*	未測定	治癒	有効
慢性呼吸器病変の二次感染	*H. influenzae*	未測定	*H. influenzae*	未測定	治癒	有効
慢性呼吸器病変の二次感染	*M. catarrhalis*	0.12	*M. catarrhalis*	0.25	治癒	有効
慢性呼吸器病変の二次感染	*Pseudomonas* sp.	2	*Pseudomonas* sp.	4	治癒	有効
慢性呼吸器病変の二次感染	*P. melaninogenica*	未測定	*P. melaninogenica*	未測定	治癒	有効
急性気管支炎	*H. parahaemolyticus*	8	*H. parahaemolyticus*	8	治癒	有効
急性気管支炎	*M. catarrhalis*	0.06	*M. catarrhalis*	0.06	治癒	有効

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-11 を引用)

2.7.3A.3.3.7　PK/PD パラメータ解析

2.7.3A.3.3.7.1　PK/PD ターゲット値の推定による有効性の評価

本剤の有効性及び臨床用法・用量の妥当性を評価するため、類剤では呼吸器感染症において PK/PD 解析が実施されている。本剤でも、呼吸器感染症を対象疾患とした臨床試験(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験及び AMX-T302 試験)における個々の被験者の薬物動態、原因菌の MIC 及び微生物学的効果を用いて、PK/PD 解析を実施した。

本解析の対象は、本剤 75 mg が投与され、原因菌の薬剤感受性が測定された呼吸器感染症被験者 102 例とした。キノロン系抗菌薬は、有効性と最も良く相関する PK/PD パラメータとして $AUC_{0\text{-}24}$/MIC が知られており [6]、本剤でも非臨床試験において有効性と AUC/MIC の高い相関性が示されていることから(2.6.2.2.12.3)、PPK モデル(2.7.2.2.5)に基づき推定した血漿中薬物濃度と原因菌に対する本剤の MIC を用いて、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC を算出した(表 2.7.3A.3-23)。

表 2.7.3A.3-23　PPK モデルに基づき推定した $AUC_{0\text{-}24}$/MIC の分布(呼吸器感染症)(BPPS)

項目	分類及び要約統計量	呼吸器感染症
投与群		75mg
被験者数[*1]		102
$AUC_{0\text{-}24}$/MIC[*2]	平均値	250.00
	標準偏差	315.68
	最小値	1.1
	5%点	21.10
	10%点	43.30
	25%点	100.90
	中央値	182.35
	75%点	320.50
	最大値	2867.5

*1：複数菌感染の症例は、菌別に算出し、重複集計とした。
*2：AUCは最終投与日における投与後0～24hの濃度推移から算出した。
(5.3.5.3-3 表 2.1 を引用)

2.7.3A.3.3.7.1.1　MIC 別菌消失率を用いた検討

PK/PD の観点から有効性のターゲット値を推定するにあたり、本剤 75 mg が投与され、薬剤感受性が測定された原因菌 96 株の微生物学的効果を用いて検討を行った。

表 2.7.3A.3-24 に示したとおり、本剤の MIC が 0.25 μg/mL 以下の菌株では 90%以上の消失率が確認されており、0.5 μg/mL でも 4 株中 4 株が消失していた。また、MIC 1 μg/mL の菌株は検出されておらず、MIC 2 μg/mL 以上では菌株数が少ないものの、存続菌の割合が増加する傾向にあった。以上を踏まえ、微生物学的効果が十分期待できる本剤の原因菌に対する MIC の上限は、0.5～2 μg/mL であることが推察された。PPK モデルに基づき算出された本剤 75 mg 投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は 15.12±4.58 μg·h/mL(平均値±標準偏差)(2.7.2.2.5)であったことから、本剤の PK/PD ターゲット値となる $AUC_{0\text{-}24}$/MIC はおよそ 7.6～30 であると考えられた。

抗菌薬の PK/PD 解析では、タンパク結合率を考慮した非結合型薬物濃度を用いた PK/PD パラメータ(*f*AUC/MIC 等)を算出して検討することも重要であるといわれている[7)]。本剤のタンパク結合率は 74.0%であることから(2.7.2.3.1.2)、上記で示唆された本剤の PK/PD ターゲット値は *f*$AUC_{0\text{-}24}$/MIC では 2.0～7.8 であると考えられた。

表 2.7.3A.3-24　全原因菌の MIC 別の菌消失率(呼吸器感染症)(BPPS)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)											合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16		
全原因菌	18/18	32/33	28/30	7/7	4/4		1/2		0/1		1/1	91/96	94.8
(%)	100.0	97.0	93.3	100.0	---		---		---		---	94.8	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-15 を一部改変)

2.7.3A.3.3.7.1.2　$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別菌消失率を用いた検討

「抗菌薬の PK/PD ガイドライン[7)]」を参考に、Range 毎に分類した $AUC_{0\text{-}24}$/MIC と菌消失率を用いて本剤の PK/PD ターゲット値の検討を行った。本検討の対象は、本剤 75 mg 又は 150 mg が投与された呼吸器感染症被験者から検出され、薬剤感受性が測定された原因菌 112 株とした。キノロン系抗菌薬では、十分な有効性が期待できる $AUC_{0\text{-}24}$/MIC のターゲット値としてグラム陽性

菌で 30、グラム陰性菌で 100 が知られていることから [6]、表 2.7.3A.3-25 及び図 2.7.3A.3-3 にこれらを目安として実施した解析結果を示す。全原因菌を対象としたところ、AUC_{0-24}/MIC 100 を上回る菌株で 97.8%(87/89 株)、AUC_{0-24}/MIC 30～100 でも 93.3%(14/15 株)とどちらも 90%以上の菌消失率が確認された。

また、前項の MIC 別菌消失率の検討により、本剤の PK/PD ターゲット値は従来のキノロン系抗菌薬よりも低い可能性が考えられたため、AUC_{0-24}/MIC 30 未満でさらに詳細な検討を行った。その結果、AUC_{0-24}/MIC が 15 を上回る分類ではすべて菌消失率が 90%以上であるのに対し 15 以下では 50%(2/4 株)であったこと、AUC_{0-24}/MIC 15 を上回る菌株全体での菌消失率は 97.2%(105/108 株)であったことから、少なくとも AUC_{0-24}/MIC 15 を上回れば十分な微生物学的効果が得られると考えられた。なお、AUC_{0-24}/MIC 15 を上回る分類の治癒判定時の治癒率は 91.9% (102/111 例)であった。

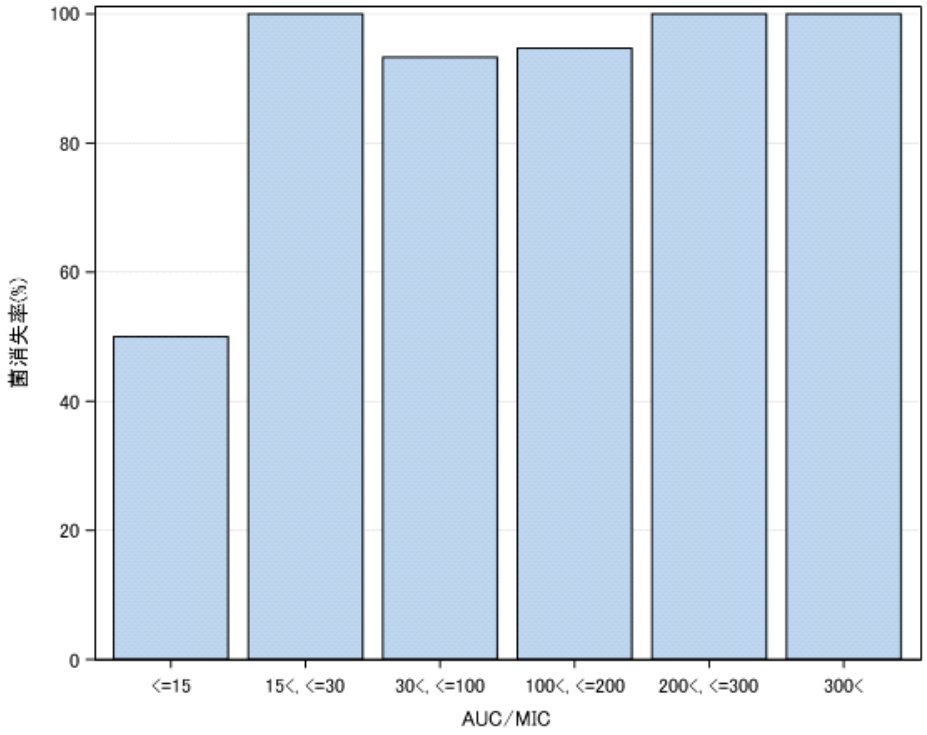
表 2.7.3A.3-25　AUC_{0-24}/MIC 別菌消失率(呼吸器感染症)(BPPS)

AUC_{0-24}/MIC[*1]	菌消失率	
	n/N	%
<=15	2/4	50.0
15<, <=30	4/4	100.0
30<, <=100	14/15	93.3
100<, <=200	36/38	94.7
200<, <=300	13/13	100.0
300<	38/38	100.0

*1：AUCは最終投与日における投与後0～24hの濃度推定値から算出した。
また、複数菌感染の症例は、菌別に算出し、重複集計とした。

(5.3.5.3-3 表 3.2 を一部引用)

図 2.7.3A.3-3　$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別菌消失率(呼吸器感染症)(BPPS)



AUCは最終投与日における投与後0～24hの濃度推定値から算出した。
また、複数菌感染の症例は、菌別に算出し、重複集計とした。

(5.3.5.3-3 図 3.3 を引用)

以上より、本剤の PK/PD ターゲット値は $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 (*f* $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 3.9)と推察された。この値は、表 2.7.3A.3-26 の結果から、本剤 75 mg を 1 日 1 回投与した被験者の 95%以上で上回ることが確認された。また、本剤 75 mg 1 日 1 回投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ 15.12±4.58 μg·h/mL(平均値±標準偏差)を踏まえると、MIC がおよそ 1 μg/mL の菌株までであれば、90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が期待できると考えられた。

本剤は、強力な抗菌活性に加え、表 2.7.3A.3-26 に示すとおり優れた組織移行性を有していることから、血漿中と比較し特に肺組織において高い薬物濃度が確保できていると推測される(2.7.2.2.2.3)。本剤の PK/PD ターゲット値が類剤より低く設定できるのは、これらの特性が大きく寄与しているものと考えられた。

表 2.7.3A.3-26　AM-1977 の血漿中、肺胞上皮被覆液中及び肺胞マクロファージ中の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameter	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg･h/mL)	C_{max} Ratio	AUC Ratio
Plasma	1	0.576	7.67	-	-
ELF	1	12.3	123	21.4	16.0
AMs	6	21.8	325	37.8	42.4

(表 2.7.2.2-11 を引用)

2.7.3A.3.3.7.1.3 モンテカルロシミュレーションを用いた検討

前項までの PK/PD 解析の結果に基づき、より一般的な患者集団での臨床効果を予測し、用法・用量の妥当性を評価するため、モンテカルロシミュレーションを用いた検討を実施した。PPK モデルを用いて、呼吸器感染症患者 10,000 例を発生させたモンテカルロシミュレーションにより本剤 75 mg 7 日間反復投与時の血漿中濃度推移を算出した。PPK モデルの共変量データは、呼吸器感染症(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験及び AMX-T302 試験)の被験者データと同様の分布となるように作成した。モンテカルロシミュレーションにより算出した呼吸器感染症患者における投与後 7 日目の C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、0.304 μg/mL、1.02 μg/mL 及び 14.6 μg·h/mL であった。また、PPK パラメータの推定値と本剤の臨床試験で得られた臨床分離株の MIC 分布を用いて被験者 10,000 例分の AUC_{0-24}/MIC 仮想データを作成し、本剤 75 mg 投与時の PK/PD ターゲット値達成確率を推定した。その結果、AUC_{0-24}/MIC 15 を達成する確率は、投与初日 91.3%、投与後 7 日目 92.3%と、投与初日から高値を示した。

2.7.3A.3.3.7.2 耐性化リスクの評価

現状、市中呼吸器感染症の主要原因菌では、キノロン系抗菌薬に対する耐性化率は低水準で推移しており、大きな問題には発展していない。しかし、最も重要な菌種と考えられている *S. pneumoniae* では、レボフロキサシン感性領域内での MIC 上昇傾向が確認されており [8)-11)]、将来的にレボフロキサシン耐性株の増加が懸念されている。そこで、特に *S. pneumoniae* の本剤に対する耐性化リスクを十分検討し、軽減することが重要と考え、臨床試験及び非臨床試験データを用いて評価を行った。

2.7.3A.3.3.7.2.1 *S. pneumoniae* の耐性化リスク

2.7.3A.3.3.7.2.1.1 C_{max}/MIC

キノロン系抗菌薬では、耐性化リスクの指標として C_{max}/MIC が知られており、*S. pneumoniae* に対しては C_{max}/MIC が 5 を上回れば耐性菌発現を抑制できるとの報告があることから [12)]、同パラメータを用いて本剤に対する耐性化リスクを評価した。*S. pneumoniae* が検出された症例における C_{max}/MIC を PPK モデルで算出した結果を表 2.7.3A.3-27 に示す。27 例すべてで C_{max}/MIC 5 を上回っていたことから、本剤に対する *S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いことが示唆された。

表 2.7.3A.3-27　*S. pneumoniae* 検出例における C_{max}/MIC の分布(呼吸器感染症)(BPPS)

項目	分類及び要約統計量	原因菌 *S. pneumoniae*
投与群		75 mg
被験者数[*1]		27
C_{max}/MIC[*2]	平均値	16.80
	標準偏差	8.81
	最小値	5.0
	5%点	6.40
	10%点	7.00
	25%点	10.70
	中央値	13.40
	75%点	23.60
	最大値	43.0

*1：複数菌感染の症例は、菌別に算出し、重複集計とした。
*2：C_{max}は最終投与日における投与後0～24hの濃度推定値から算出した。

(5.3.5.3-3 表 2.2 を一部引用)

2.7.3A.3.3.7.2.1.2　MSW

一般に、MPC−MIC 間の濃度で抗菌薬を曝露すると耐性菌が選択増殖されると考えられており、血中濃度がこの耐性菌選択域(MSW)にかからないよう投与設計することも、抗菌薬に対する耐性菌の発生を抑制する上で重要と考えられている[6]。そこで、本剤投与時の C_{trough} が *S. pneumoniae* の MPC を上回る患者の割合を評価した。PPK モデルから算出した *S. pneumoniae* 検出症例における C_{trough} は、平均値 0.282 μg/mL、最小値 0.13 μg/mL であり(表 2.7.3A.3-28)、非臨床試験で確認した *S. pneumoniae* に対する本剤の MPC は 0.12 μg/mL であった(2.6.2.2.8.1.2)。対象被験者 27 例すべてで C_{trough} が 0.12 μg/mL を上回ることが確認されたことから、本検討からも本剤の投与により *S. pneumoniae* の耐性株を選択する可能性は低いことが示唆された。

表 2.7.3A.3-28　*S. pneumoniae* 検出例における C_{trough} の分布(呼吸器感染症)(BPPS)

項目	分類及び要約統計量	原因菌 *S. pneumoniae*
投与群		75 mg
被験者数		27
C_{trough}[*1]	平均値	0.282
	標準偏差	0.115
	最小値	0.13
	5%点	0.140
	10%点	0.148
	25%点	0.213
	中央値	0.253
	75%点	0.339
	最大値	0.58

*1：最終投与日の投与直前の濃度推定値から算出した。

(5.3.5.3-3 表 2.3 を一部引用)

2.7.3A.3.3.7.2.1.3　モンテカルロシミュレーションを用いた検討

前項までの PK/PD 解析の一般化可能性を評価するため、モンテカルロシミュレーションを用いた検討を実施した。血漿中濃度推移は、2.7.3A3.3.7.4 と同一の条件を用いて算出し、PPK パラメータの推定値と本剤の臨床試験で得られた *S. pneumoniae* 臨床分離株の MIC 分布を用いて被験者 10,000 例分の C_{max}/MIC 仮想データを作成した。

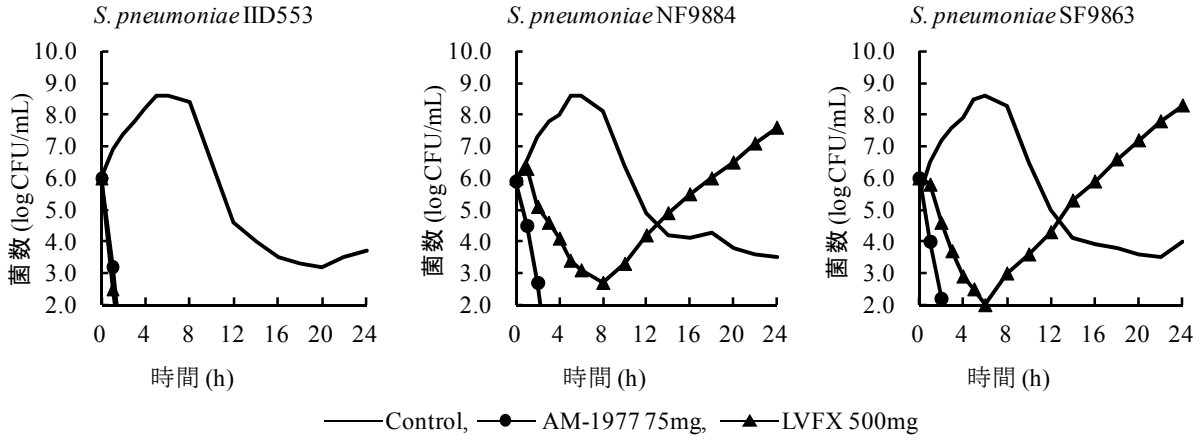
本剤 75 mg 投与時に C_{max}/MIC が 5 を上回る確率は、投与初日から 95.4%と高値を示した。また、C_{trough} が *S. pneumoniae* の MPC である 0.12 μg/mL を上回る確率は、投与初日は 85.9%、投与後 7 日目には 98.6%に達することが示された。

したがって、モンテカルロシミュレーションを用いた検討からも、本剤 75 mg 1 日 1 回投与による *S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いと考えられた。

2.7.3A.3.3.7.2.1.4　*in vitro* シミュレーションモデルを用いた検討

非臨床試験でも、*S. pneumoniae* の耐性化リスクの評価を行った。野生株及びキノロン耐性変異株[NF9884 (*parC* 変異株)及び SF9863 (*gyrA* 変異株)]に対する本剤 75 mg 及びレボフロキサシン 500 mg それぞれの単回投与時の殺菌効果を、*in vitro* シミュレーションモデルで評価した(2.6.2.2.11)。その結果、本剤は野生株及び *parC* 又は *gyrA* 1 箇所に変異を有するキノロン耐性株において、レボフロキサシンより耐性菌を選択しにくい性質を有することが示唆された(図 2.7.3A.3-4)。

図 2.7.3A.3-4　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			
AM-1977	0.06 μg/mL	0.125 μg/mL	0.06 μg/mL
LVFX	1 μg/mL	2 μg/mL	2 μg/mL

(表 2.6.2.2-3 を引用)

これらの結果を総合し、本剤 75 mg 1 日 1 回投与による *S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いと考えられた。

2.7.3A.3.3.7.2.2　その他の菌種の耐性化リスク

グラム陰性菌を含めたその他の細菌については種々の報告があり、耐性菌発現抑制の目安として C_{max}/MIC 8～10 が報告されている[13), 14)]。呼吸器感染症の主要原因菌のうち、本剤の臨床試験で最も分離頻度が高かった *H. influenzae* が検出された症例についても、PPK モデルを用いて C_{max}/MIC を算出した。C_{max}/MIC の平均値は 30.90 であり、90%以上の被験者で C_{max}/MIC が 8 を上回っていたことから、本剤 75 mg 1 日 1 回投与は、*S. pneumoniae* のみではなく *H. influenzae* の

耐性化リスクも低いことが示唆された。

2.7.3A.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の臨床試験では、75 mg 1 日 1 回投与の有効性を以下のとおり評価した。

- 有効性の用量反応性：
  市中肺炎を対象疾患とした AMX-T201 試験のステップ B(二重盲検比較試験)において本剤 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回投与の用量反応性を検討した。75 mg 投与群及び 150 mg 投与群の治癒率は、それぞれ 90.0%(45/50 例)及び 97.8%(44/45 例)と、両投与群共に 90%以上を示した。被験者別の微生物学的効果である陰性化率も、75 mg 投与群で 96.0%(24/25 例)、150 mg 投与群で 100.0%(16/16 例)とほぼ同様の結果を示した。
- レボフロキサシンに対する非劣性：
  市中肺炎を対象疾患とした AMX-T301 試験において、本剤 75 mg 1 日 1 回投与の治癒率は 92.8%(116/125 例、95%CI：86.9%～96.2%)であり、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与の治癒率 92.3%(108/117 例、95%CI：86.0%～95.9%)に対する非劣性が検証された。また、陰性化率は KRP-AM1977X 投与群 96.3%(26/27 例)、レボフロキサシン投与群 100.0%(33/33 例)であり、両群ともほぼ同様の高い有効性を示した。
- 市中肺炎以外の呼吸器感染症での有効性：
  AMX-T302 試験における臨床効果は、慢性呼吸器病変の二次感染では治癒率 86.8%(33/38 例)、急性気管支炎では有効率 92.3%(12/13 例)と、それぞれ 90%前後の高い有効性が示された。陰性化率は慢性呼吸器病変の二次感染 84.0%(21/25 例)、急性気管支炎 75.0%(6/8 例)であった。
- PK/PD 解析：
  AMX-T201 試験、AMX-T301 試験及び AMX-T302 試験で実施した PK/PD 解析の結果から、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15($fAUC_{0\text{-}24}$/MIC 3.9)以上を満たせば 90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が得られることが示された。本剤 75 mg を 1 日 1 回投与した際に $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 以上を満たす被験者は、臨床試験結果及びモンテカルロシミュレーション共に 90%以上と高い割合を示した。
- 主要原因菌の耐性化リスク：
  本剤 75 mg 1 日 1 回投与では、*S. pneumoniae* が検出された 27 例すべてにおいて C_{max}/MIC は 5 を上回り、C_{trough} も MPC を上回ったことから、*S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いと考えられ、モンテカルロシミュレーションでもこの見解を支持する結果が得られた。また、*in vitro* シミュレーションモデルを用いた検討では、本剤 75 mg 1 日 1 回投与はレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与と比較し、*S. pneumoniae* の耐性菌を選択しにくいことが示唆された。他の主要原因菌については、*H. influenzae* 検出症例の 90%以上で C_{max}/MIC が 8 を上回ったことから、*H. influenzae* の耐性化リスクも本剤は低いことが示唆された。
- 用法：
  キノロン系抗菌薬は、濃度依存的に殺菌作用を示すため、1 日用量が同じであれば投与回数を減らし、1 回投与量を増量することが治療効果及び耐性化の抑制に有効であるとされている。したがって、本剤の臨床試験ではすべて 1 日 1 回投与で実施し、上記のとおり優れた有効性が確認されたことから、臨床効果と患者の服薬コンプライアンスの両面を考慮して 1 日 1 回投与が適切と判断した。

以上より、臨床効果及び微生物学的効果が十分期待でき、PK/PD 解析からもこれらを支持する結果が得られたことに加え、*S. pneumoniae* をはじめとした主要原因菌の耐性化リスクも低いと考

えられたことから、本剤の臨床推奨用法・用量は 75 mg 1 日 1 回投与が適切であると判断した。

2.7.3A.5 効果の持続、耐薬性

本剤は急性の感染症に対する薬剤であることから、長期投与試験は実施していない。

2.7.3A.6　付録

表 2.7.3A.6-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(呼吸器感染症)(BPPS)　(1/2)

原因菌	BPPS							
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		合計	
	(N= 60)		(N= 29)		(N= 8)		(N= 97)	
Monomicrobial infection	55	(91.7)	24	(82.8)	6	(75.0)	85	(87.6)
Gram-positive Bacteria	22	(36.7)	4	(13.8)	0	(0.0)	26	(26.8)
S. aureus	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(2.1)
MRSA	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
MSSA	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
Alpha-*Streptococcus*	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. pneumoniae	20	(33.3)	2	(6.9)	0	(0.0)	22	(22.7)
PSSP	14	(23.3)	2	(6.9)	0	(0.0)	16	(16.5)
PISP	4	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.1)
PRSP	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
S. pyogenes	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
Gram-negative Bacteria	31	(51.7)	19	(65.5)	6	(75.0)	56	(57.7)
A. baumannii	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
E. aerogenes	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
E. cloacae	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
H. influenzae	22	(36.7)	6	(20.7)	1	(12.5)	29	(29.9)
BLNAS	6	(10.0)	1	(3.4)	1	(12.5)	8	(8.2)
BLNAR	12	(20.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	14	(14.4)
BLPAR	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
H. parahaemolyticus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.0)
H. parainfluenzae	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(12.5)	2	(2.1)
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
M. catarrhalis	7	(11.7)	7	(24.1)	3	(37.5)	17	(17.5)
Pseudomonas sp.	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. liquefaciens	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
Anaerobic Bacteria	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
P. melaninogenica	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
Atypical Bacteria	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
M. pneumoniae	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)

N:原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3A.6-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(呼吸器感染症)(BPPS)　(2/2)

原因菌	BPPS							
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		急性気管支炎		合計	
	(N= 60)		(N= 29)		(N= 8)		(N= 97)	
Polymicrobial infection (2 species)	5	(8.3)	5	(17.2)	2	(25.0)	12	(12.4)
Corynebacterium sp. + *S. aureus* (MSSA)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
E. coli + *H. influenzae* (BLNAS)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.0)
H. influenzae (BLNAR) + *M. catarrhalis*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(1.0)
H. influenzae (BLNAS) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
H. parainfluenzae + *P. aeruginosa*	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
K. pneumoniae + *C. koseri*	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. pneumoniae (PISP) + *E. cloacae*	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAR)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLPAR)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)
S. pneumoniae (PSSP) + *M. catarrhalis*	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.0)

N:原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-5 を引用)

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)

2.7.3　臨床的有効性

B. 耳鼻咽喉科領域感染症

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4
2.7.3B.1　背景及び概観 7
2.7.3B.1.1　評価対象とした試験の一覧 7
2.7.3B.1.2　評価対象とした試験の概略 7
2.7.3B.1.2.1　試験デザイン 7
2.7.3B.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.3B.2.1　第 III 相試験(AMX-T303 試験：副鼻腔炎) 9
2.7.3B.2.1.1　臨床効果 9
2.7.3B.2.1.2　微生物学的効果 9
2.7.3B.2.2　第 III 相試験(AMX-T304 試験：中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎) 9
2.7.3B.2.2.1　臨床効果 9
2.7.3B.2.2.2　微生物学的効果 10
2.7.3B.3　全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3B.3.1　試験対象集団 10
2.7.3B.3.1.1　試験対象集団の内訳 10
2.7.3B.3.1.2　被験者背景 12
2.7.3B.3.1.3　原因菌の構成 14
2.7.3B.3.2　全有効性試験の結果の比較 19
2.7.3B.3.2.1　臨床効果 19
2.7.3B.3.2.2　微生物学的効果 20
2.7.3B.3.3　部分集団における結果の比較 24
2.7.3B.3.3.1　被験者背景別臨床効果 24
2.7.3B.3.3.2　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果 24
2.7.3B.3.3.3　耐性菌別消失率 25
2.7.3B.3.3.4　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率 26
2.7.3B.3.3.5　投与終了時無効被験者 28
2.7.3B.3.3.6　存続菌 30
2.7.3B.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 31
2.7.3B.5　効果の持続、耐薬性 31
2.7.3B.6　付録 32

表一覧

表 2.7.3B.1-1　有効性評価の対象とした臨床試験の一覧 7
表 2.7.3B.1-2　耳鼻咽喉科領域感染症における有効性評価項目 8
表 2.7.3B.3-1　被験者の内訳(耳鼻咽喉科領域感染症) 10
表 2.7.3B.3-2　PPS 不採用理由(耳鼻咽喉科領域感染症) 12
表 2.7.3B.3-3　被験者背景(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS)　(1/2) 12
表 2.7.3B.3-4　背景因子の定義 13
表 2.7.3B.3-5　原因菌の構成(微生物学的検査)(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 15
表 2.7.3B.3-6　原因菌の構成(微生物学的検査及び感染症迅速検査) (耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 16
表 2.7.3B.3-7　全原因菌及び主要原因菌に対する各抗菌薬の MIC(耳鼻咽喉科領域感染

症)(BPPS) 18
表 2.7.3B.3-8 疾患別の有効率(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS) 19
表 2.7.3B.3-9 原因菌別の有効率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 20
表 2.7.3B.3-10 被験者別の微生物学的効果(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 21
表 2.7.3B.3-11 原因菌別・MIC 別の菌消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) (1/2) 22
表 2.7.3B.3-12 背景因子別の有効率(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS) 24
表 2.7.3B.3-13 治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者の有効率 (耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS) 25
表 2.7.3B.3-14 耐性菌別・MIC 別の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 25
表 2.7.3B.3-15 対照薬の感受性ブレイクポイント 26
表 2.7.3B.3-16 LVFX で高い MIC を示した原因菌の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 26
表 2.7.3B.3-17 CAM で高い MIC を示した原因菌の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 27
表 2.7.3B.3-18 CFPN で高い MIC を示した原因菌の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 27
表 2.7.3B.3-19 背景因子別の投与終了時無効率 (耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS) 28
表 2.7.3B.3-20 投与終了時無効被験者における原因菌の構成(微生物学的検査及び 感染症迅速検査)(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 29
表 2.7.3B.3-21 投与終了時無効被験者における原因菌別の微生物学的効果 (耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 30
表 2.7.3B.3-22 存続菌に対する AM-1977 の MIC(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 31
表 2.7.3B.6-1 原因菌の構成(微生物学的検査)(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) (1/3) 32

図一覧

図 2.7.3B.3-1 有効性解析対象集団の構成(耳鼻咽喉科領域感染症) 11
図 2.7.3B.3-2 原因菌に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS) 17

略語及び専門用語一覧表

抗菌薬

略語及び専門用語	用語の説明
AZM	Azithromycin：アジスロマイシン
CAM	Clarithromycin：クラリスロマイシン
CFPN	Cefcapene：セフカペン
GRNX	Garenoxacin：ガレノキサシン
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
STFX	Sitafloxacin：シタフロキサシン
TFLX	Tosufloxacin：トスフロキサシン

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLNAS	β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
C. koseri	*Citrobacter koseri*
Corynebacterium sp.	*Corynebacterium* species
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. coli	*Escherichia coli*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
E. lenta (*E. lentum*)	*Eggerthella lenta* (旧名：*Eubacterium lentum*)
GNR-anaerobes	Gram Negative Rod-anaerobes
H. haemolyticus	*Haemophilus haemolyticus*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
P. buccae	*Prevotella buccae*
P. endodontalis	*Porphyromonas endodontali*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*
P. magnus	*Peptostreptococcus magnus*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
P. micros	*Peptostreptococcus micros*
Prevotella sp.	*Prevotella* species
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*

略語及び専門用語	用語の説明
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. lentus	*Staphylococcus lentus*
S. lugdunensis	*Staphylococcus lugdunensis*
S. maltophilia	*Stenotrophomonas maltophilia*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*
Veillonella sp.	*Veillonella* species

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index：体格指数
BPPS	Bacteriological per protocol set：微生物学的 PPS 解析対象集団
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CI	Confidence interval：信頼区間
CLSI	The Clinical and Laboratory Standards Institute
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
EOT	End of treatment：投与終了時
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase： ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MFAS	Modified full analysis set：微生物学的 FAS 解析対象集団
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration：50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration：90%最小発育阻止濃度
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団

臨床試験一覧

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
KRPAM1977X-T303	AMX-T303	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T304	AMX-T304	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験－

*本文中は略した試験番号で記載。

2.7.3B.1　背景及び概観

耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis* 及び *S. aureus* といった市中呼吸器感染症と共通した菌種であることに加え、嫌気性菌の関与も報告されている[1)]。非臨床試験の結果から、本剤はこれらの菌種に対し良好な抗菌活性を示すだけでなく、ラットにおいては顎下腺への優れた移行性も認められ、耳鼻咽喉科領域感染症の感染部位への良好な組織移行性を示すことが示唆されている。これらの結果より、本剤は呼吸器感染症と同様に耳鼻咽喉科領域においても臨床での有効性が期待されることから、耳鼻咽喉科領域感染症の代表的な疾患として副鼻腔炎、中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎を対象とした臨床試験を実施した。

本章では、有効性の評価対象とした耳鼻咽喉科領域感染症における臨床試験の概要を示す。各臨床試験の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各臨床試験の総括報告書に示した。

2.7.3B.1.1　評価対象とした試験の一覧

有効性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.3B.1-1 に示す。

表 2.7.3B.1-1　有効性評価の対象とした臨床試験の一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験デザイン	用法・用量(1 回投与量) 投与期間	対象 割付被験者数
第 III 相試験			
AMX-T303 5.3.5.B.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-AM1977X 75 mg LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 副鼻腔炎患者 279 例
AMX-T304 5.3.5.B.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 中耳炎患者 16 例、扁桃炎患者 28 例、咽頭・喉頭炎患者 26 例、計 70 例

2.7.3B.1.2　評価対象とした試験の概略

有効性の評価対象とした試験の概略を以下に示す。なお、試験のデザイン、基準、評価及び統計解析は、「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン[2)]」、「臨床薬物治療学大系[3)]」、「急性咽頭・扁桃炎診療ガイドライン(案)[4)]」及び「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)[5)]」等を参考に設定した。

2.7.3B.1.2.1　試験デザイン

2.7.3B.1.2.1.1　第 III 相試験(AMX- T303 試験：副鼻腔炎)

副鼻腔炎患者(急性又は慢性の急性増悪)を対象に、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証するための二重盲検比較試験とし、両投与群の割付比は 1：1 に設定した。治験薬の投与期間は 7 日間、後観察を含めた試験期間は 14 日間とした。また、本試験では、自覚症状・他覚所見スコア及び体重を調整因子として動的割付を実施した。

2.7.3B.1.2.1.2　第 III 相試験(AMX-T304 試験：中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎)

副鼻腔炎以外の耳鼻咽喉科領域感染症に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験とした。対象疾患は、経口抗菌薬の適応となる耳鼻咽喉科領域感染症として、中耳炎(急性又は慢性の急性増悪)、扁桃炎(扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む)及び咽頭・喉頭炎を選択した。副鼻腔炎を対象疾患とした AMX-T303 試験と同様に、用法用量は 1 日 1 回 75 mg とし、

投与期間については 7 日間としたが、本試験の目的及び主要評価項目を勘案し、最長 14 日間までの投与期間の延長を可とした。試験期間は、7 日から 14 日間の投薬期間に後観察を含め、14 日間から最長 21 日間とした。

2.7.3B.1.2.1.3　有効性評価項目

有効性評価項目は、試験毎に表 2.7.3B.1-2 のとおり設定した。

表 2.7.3B.1-2　耳鼻咽喉科領域感染症における有効性評価項目

	AMX-T303 試験	AMX-T304 試験
主要評価項目	・投与終了時の有効率	・投与終了時の有効率
副次評価項目	・投与 3 日後の早期有効率 ・投与終了 7 日後の再燃率 ・微生物学的効果 ・症状・検査値の推移	・投与 3 日後の改善率 ・投与終了 7 日後の有効率 ・微生物学的効果 ・症状・検査値の推移

2.7.3B.1.2.1.4　統計解析

解析対象は、治験実施計画書に適合した対象集団である PPS、最大の解析対象集団である FAS とした。また、PPS 及び FAS のうち、微生物学的検査及び感染症迅速検査の結果から、原因菌が特定された被験者集団を BPPS 及び MFAS と定義した。有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。

PPS 及び BPPS における有効性評価項目の算出方法は、以下のとおり定義した。

- 有効率：投与終了時に「著効」及び「有効」と判定された被験者の割合とした。
- 投与 3 日後の早期有効率：投与 3 日後に「著効」及び「有効」と判定された被験者の割合とした。
- 投与終了 7 日後の再燃率：投与終了時の臨床効果が「著効」又は「有効」と判定された被験者において、投与終了 7 日後に「やや有効」及び「無効」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判定された被験者は分母に含めないこととした。
- 投与 3 日後の改善率：投与 3 日後に「著明改善」及び「改善」と判定された被験者の割合とした。
- 投与終了 7 日後の有効率：投与終了 7 日後に「著効」及び「有効」と判定された被験者の割合とした。
- 被験者別の陰性化率：投与終了時に「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判定された被験者は分母に含めないこととした。
- 原因菌別の消失率：微生物学的検査で検出された原因菌のうち、投与終了時に「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合とした。ただし、「判定不能」と判定された菌は分母に含めないこととした。

各試験における特記事項は以下のとおりである。

- AMX-T303 試験では、動的割付の調整因子によって調整した投与群間の有効率の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。有効率の差の信頼区間の下限が−10%を下回らないことが示された場合に、レボフロキサシン 500 mg に対する本剤 75 mg の非劣性が検証されたと判断した。

2.7.3B.2 個々の試験結果の要約

2.7.3B.2.1 第 III 相試験(AMX-T303 試験：副鼻腔炎)

被験者 279 例に治験薬が投与された。PPS 採用被験者は、KRP-AM1977X 投与群で 138 例、レボフロキサシン投与群で 130 例であった。また、BPPS 採用被験者は、KRP-AM1977X 投与群で 68 例、レボフロキサシン投与群で 70 例であった。

2.7.3B.2.1.1 臨床効果

主要評価項目である投与終了時の有効率は、KRP-AM1977X 投与群で 84.8%(117/138 例、95%CI：77.9%～89.8%)、レボフロキサシン投与群で 84.6%(110/130 例、95%CI：77.4%～89.8%)であり、有効率の群間差(KRP-AM1977X 投与群−レボフロキサシン投与群)は−0.1%(95%CI：−8.8%～8.6%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性が検証された。

副次評価項目では、投与 3 日後の早期有効率は KRP-AM1977X 投与群で 41.3%(57/138 例、95%CI：33.4%～49.6%)、レボフロキサシン投与群で 56.6%(73/129 例、95%CI：48.0%～64.8%)であった。また、投与終了 7 日後の再燃率は、KRP-AM1977X 投与群で 4.5%(5/112 例、95%CI：1.9%～10.0%)、レボフロキサシン投与群で 5.6%(6/107 例、95%CI：2.6%～11.7%)であった。

病態別の有効率を比較すると、急性副鼻腔炎は KRP-AM1977X 投与群 85.4%(105/123 例)及びレボフロキサシン投与群 86.0%(98/114 例)、慢性副鼻腔炎の急性増悪は KRP-AM1977X 投与群 80.0%(12/15 例)及びレボフロキサシン投与群 75.0%(12/16 例)であった。

2.7.3B.2.1.2 微生物学的効果

被験者別の陰性化率は、KRP-AM1977X 投与群で 92.3%(60/65 例)、レボフロキサシン投与群で 95.5%(64/67 例)であった。

原因菌別の消失率は、KRP-AM1977X 投与群では、グラム陽性菌で 100.0%(37/37 株)、グラム陰性菌で 91.4%(32/35 株)、嫌気性菌では 83.3%(15/18 株)であった。レボフロキサシン投与群では、グラム陽性菌で 97.2%(35/36 株)、グラム陰性菌で 93.8%(30/32 株)、嫌気性菌では 100.0%(21/21 株)であった。

主な原因菌の消失率は、*S. aureus* が KRP-AM1977X 投与群で 100.0%(15/15 株)、レボフロキサシン投与群で 93.8%(15/16 株)、*S. pneumoniae* が KRP-AM1977X 投与群で 100.0%(14/14 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(12/12 株)、*H. influenzae* が KRP-AM1977X 投与群で 100.0%(12/12 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(19/19 株)、*M. catarrhalis* が KRP-AM1977X 投与群で 100.0%(10/10 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(5/5 株)であった。存続となった原因菌は、KRP-AM1977X 投与群では *B. cepacia* 2 株、*S. marcescens* 1 株、*P. micros* 2 株及び *P. intermedia* 1 株、レボフロキサシン投与群では MSSA 1 株及び *B. cepacia* 2 株であった。

2.7.3B.2.2 第 III 相試験(AMX-T304 試験：中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎)

被験者 70 例に本剤 75 mg が投与された。PPS 採用被験者は 66 例で、そのうち中耳炎 14 例、扁桃炎 28 例(扁桃周囲炎 1 例及び扁桃周囲膿瘍 1 例を含む)及び咽頭・喉頭炎 24 例であった。また、BPPS 採用被験者は 56 例で、そのうち中耳炎 8 例、扁桃炎 26 例(扁桃周囲炎 1 例及び扁桃周囲膿瘍 1 例を含む)及び咽頭・喉頭炎 22 例であった。

2.7.3B.2.2.1 臨床効果

主要評価項目である投与終了時の有効率は、中耳炎で 92.9%(13/14 例、95%CI：68.5%～98.7%)、

扁桃炎で 89.3%(25/28 例、95%CI : 72.8%～96.3%)、咽頭・喉頭炎で 91.7%(22/24 例、95%CI : 74.2%～97.7%)であった。扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍の投与終了時の臨床効果は、それぞれ有効及び著効であった。

副次評価項目では、投与 3 日後の改善率は中耳炎で 14.3%(2/14 例、95%CI：4.0%～39.9%)、扁桃炎で 25.0%(7/28 例、95%CI：12.7%～43.4%)、咽頭・喉頭炎で 20.8%(5/24 例、95%CI：9.2%～40.5%)であった。また、投与終了 7 日後の有効率は、中耳炎で 100.0%(13/13 例、95%CI：77.2%～100.0%)、扁桃炎で 84.6%(22/26 例、95%CI：66.5%～93.8%)、咽頭・喉頭炎で 95.5%(21/22 例、95%CI：78.2%～99.2%)であった。

中耳炎の病態別の投与終了時有効率は、急性中耳炎で 91.7%(11/12 例)、慢性中耳炎の急性増悪では 100.0%(2/2 例)であった。

2.7.3B.2.2.2　微生物学的効果

被験者別の陰性化率は、中耳炎で 100.0%(7/7 例)、扁桃炎で 96.2%(25/26 例)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(21/21 例)であった。

原因菌別の消失率は、中耳炎ではグラム陽性菌で 100.0%(5/5 株)、グラム陰性菌で 100.0%(3/3 株)、嫌気性菌でも 100.0%(1/1 株)であった。扁桃炎では、グラム陽性菌で 100.0%(24/24 株)、グラム陰性菌で 100.0%(11/11 株)、嫌気性菌では 96.0%(24/25 株)であった。また、咽頭・喉頭炎では、グラム陽性菌で 100.0%(13/13 株)、グラム陰性菌で 100.0%(11/11 株)、嫌気性菌でも 100.0%(9/9 株)であった。

主な原因菌の消失率は、*S. aureus* が 100.0%(25/25 株)、*H. influenzae* が 100.0%(17/17 株)、*P. intermedia* が 100.0%(10/10 株)であった。存続となった原因菌は、扁桃炎で分離同定された *P. micros* 1 株のみであった。

2.7.3B.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3B.3.1　試験対象集団

2.7.3B.3.1.1　試験対象集団の内訳

耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした全試験における被験者の内訳を表 2.7.3B.3-1 に示す。本剤 75 mg 投与群に割り当てられた被験者 210 例のうち、195 例が治験薬の投与を完了し、中止に至った被験者は 15 例であった。

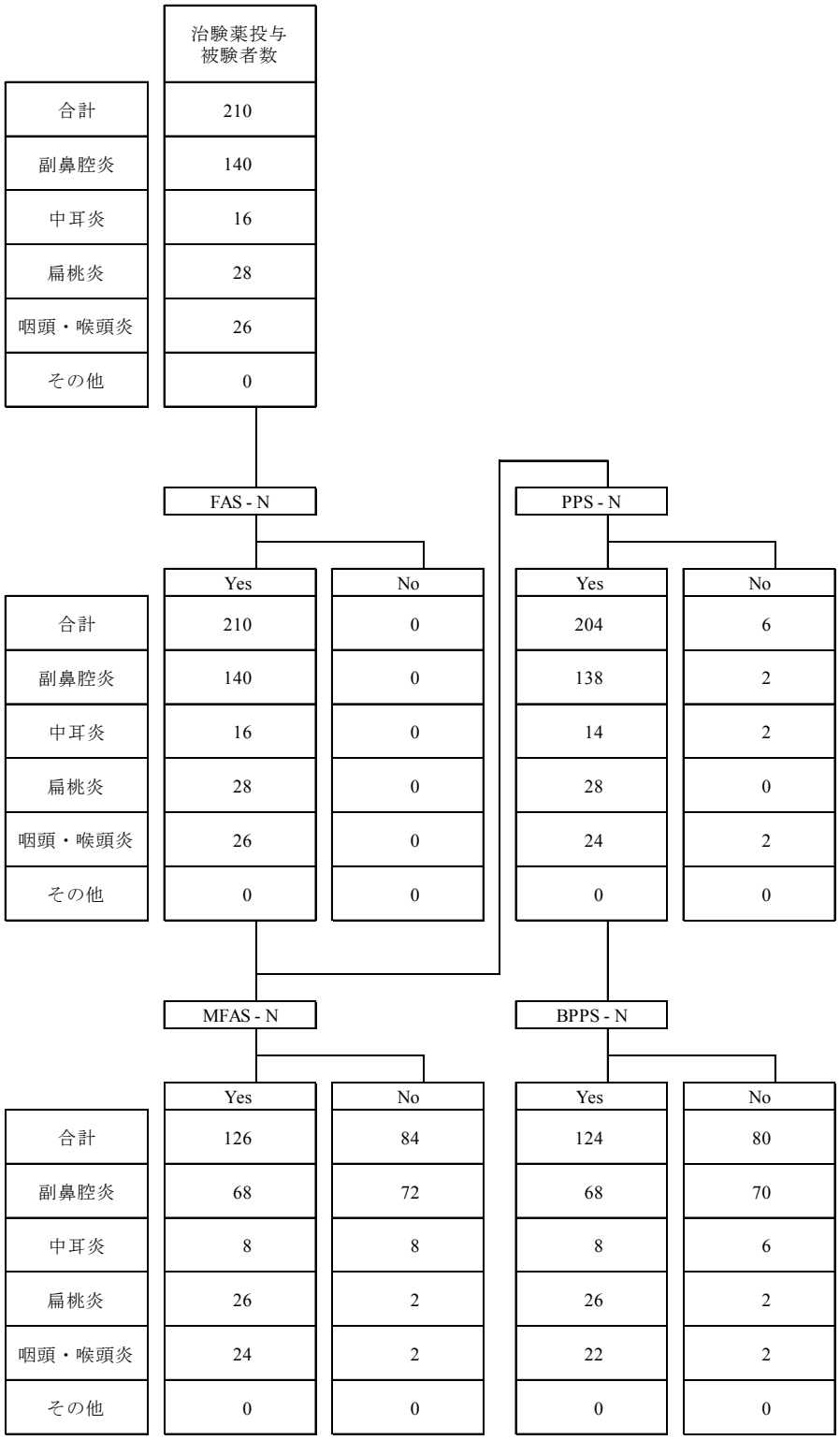
表 2.7.3B.3-1　被験者の内訳(耳鼻咽喉科領域感染症)

耳鼻咽喉科領域感染症	
登録被験者数	210 ---
治験薬投与被験者数	210 ---
完了被験者数	195 (92.9)
中止被験者数	15 (7.1)
有害事象の発現	7 ---
治癒又は症状の改善	0 ---
症状の悪化又は不変	3 ---
治験対象として不適	0 ---
被験者の来院なし	0 ---
被験者(又は代諾者)の申し出	4 ---
被験者の妊娠	0 ---
その他	1 ---

(5.3.5.3-2 表 3.1-2 を引用)

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.3B.3-1 に示す。登録被験者 210 例の全例が FAS に採用され、FAS 採用被験者から 6 例を除いた 204 例を PPS 採用被験者とした。また、PPS 採用被験者のうち、微生物学的検査及び感染症迅速検査から原因菌が特定された 124 例を BPPS 採用被験者とした。なお、PPS から除外された被験者については、不採用理由を表 2.7.3B.3-2 に示した。

図 2.7.3B.3-1　有効性解析対象集団の構成(耳鼻咽喉科領域感染症)



(5.3.5.3-2 図 3.2.1-2 を引用)

表 2.7.3B.3-2　PPS 不採用理由(耳鼻咽喉科領域感染症)

PPS不採用被験者数	6
除外基準違反	1
服薬違反	2
併用禁止薬使用	3

(5.3.5.B.1-1 付録 16.2.3-2、5.3.5.B.2-1 付録 16.2.3-2 より作成)

2.7.3B.3.1.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.3B.3-3 に示す。背景因子は表 2.7.3B.3-4 のとおり定義した。

PPS 採用被験者 204 例のうち、副鼻腔炎は 138 例、中耳炎は 14 例、扁桃炎は 28 例(扁桃周囲炎 1 例及び扁桃周囲膿瘍 1 例を含む)、咽頭・喉頭炎は 24 例であった。

男女比、年齢、体重、BMI、治験薬投与直前 7 日間以内の抗菌薬治療及び合併症の有無に関しては、各疾患ともほぼ同様の傾向が認められた。重症度については、ウイルス感染ではなくより細菌感染が疑われる患者を選別するために、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験ではいずれの疾患も中等症以上を対象とした。副鼻腔炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎では中等度の割合が高いのに対し、中耳炎では重症の割合がやや高い傾向が認められた。

表 2.7.3B.3-3　被験者背景(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS)　(1/2)

疾患群		PPS				
		副鼻腔炎	中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	合計
		(N= 138)	(N= 14)	(N= 28)	(N= 24)	(N= 204)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
性別	男	55 (39.9)	6 (42.9)	14 (50.0)	8 (33.3)	83 (40.7)
	女	83 (60.1)	8 (57.1)	14 (50.0)	16 (66.7)	121 (59.3)
年齢(歳)*1	< 65	129 (93.5)	10 (71.4)	28 (100.0)	20 (83.3)	187 (91.7)
	65 <=	9 (6.5)	4 (28.6)	0 (0.0)	4 (16.7)	17 (8.3)
	平均値	38.3	42.4	35.0	45.4	39.0
	標準偏差	14.0	22.8	10.9	15.6	14.7
	最小値	16	17	20	21	16
	中央値	36.0	37.0	34.0	42.5	37.0
	最大値	77	71	63	69	77
体重(kg)*2	< 40	1 (0.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
	40 <=, < 60	70 (50.7)	6 (42.9)	15 (53.6)	14 (58.3)	105 (51.5)
	60 <=, < 80	54 (39.1)	6 (42.9)	10 (35.7)	9 (37.5)	79 (38.7)
	80 <=	13 (9.4)	1 (7.1)	3 (10.7)	1 (4.2)	18 (8.8)
	平均値	60.82	58.69	60.25	57.63	60.22
	標準偏差	12.55	12.45	12.22	11.48	12.34
	最小値	38.3	36.8	40.9	43.1	36.8
	中央値	59.15	59.00	57.60	56.00	58.45
	最大値	98.0	89.7	85.0	86.8	98.0
BMI (kg/m^2)*3	< 25.0	103 (74.6)	11 (78.6)	23 (82.1)	20 (83.3)	157 (77.0)
	25.0 <=	35 (25.4)	3 (21.4)	5 (17.9)	4 (16.7)	47 (23.0)
	平均値	22.69	22.24	22.24	21.95	22.51
	標準偏差	3.52	3.30	3.79	3.10	3.48
	最小値	16.0	15.7	17.4	16.8	15.7
	中央値	22.14	21.66	21.68	21.43	21.90
	最大値	32.4	28.8	34.4	28.3	34.4

*1：同意取得時　　*2：投与開始時　　*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

表 2.7.3B.3-3　被験者背景(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS)　(2/2)

疾患群		PPS				
		副鼻腔炎	中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	合計
		(N= 138)	(N= 14)	(N= 28)	(N= 24)	(N= 204)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
重症度	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度	83 (60.1)	6 (42.9)	23 (82.1)	24 (100.0)	136 (66.7)
	重症	55 (39.9)	8 (57.1)	5 (17.9)	0 (0.0)	68 (33.3)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	136 (98.6)	13 (92.9)	23 (82.1)	23 (95.8)	195 (95.6)
	あり	2 (1.4)	1 (7.1)	5 (17.9)	1 (4.2)	9 (4.4)
合併症	なし	59 (42.8)	4 (28.6)	8 (28.6)	5 (20.8)	76 (37.3)
	あり	79 (57.2)	10 (71.4)	20 (71.4)	19 (79.2)	128 (62.7)
肝機能低下	なし	120 (87.0)	13 (92.9)	24 (85.7)	20 (83.3)	177 (86.8)
	軽度	18 (13.0)	1 (7.1)	4 (14.3)	3 (12.5)	26 (12.7)
	中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (0.5)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能低下	なし	128 (92.8)	12 (85.7)	26 (92.9)	21 (87.5)	187 (91.7)
	軽度	9 (6.5)	2 (14.3)	2 (7.1)	3 (12.5)	16 (7.8)
	中等度	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	136 (98.6)	13 (92.9)	28 (100.0)	24 (100.0)	201 (98.5)
	あり	2 (1.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
合併症・糖尿病	なし	137 (99.3)	13 (92.9)	28 (100.0)	24 (100.0)	202 (99.0)
	あり	1 (0.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
合併症・心疾患	なし	137 (99.3)	14 (100.0)	28 (100.0)	24 (100.0)	203 (99.5)
	あり	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-2 を引用)

表 2.7.3B.3-4　背景因子の定義

<table>
<tr><th>背景因子</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>肝機能低下</td><td>「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、肝機能に関連する臨床検査項目(総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP 及び LDH)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の肝機能低下の程度と定義した。
<table>
<tr><th></th><th>軽度</th><th>中等度</th><th>高度</th></tr>
<tr><td>総ビリルビン(mg/dL)</td><td>1.6 以上～3.0 未満</td><td>3.0 以上～10 未満</td><td>10 以上</td></tr>
<tr><td>AST、ALT (U/L)</td><td>1.25×N 以上～2.5×N 未満
50 以上～100 未満</td><td>2.5×N 以上～12×N 未満
100 以上～500 未満</td><td>12×N 以上
500 以上</td></tr>
<tr><td>ALP</td><td>1.25×N 以上～2.5×N 未満</td><td>2.5×N 以上～5×N 未満</td><td>5×N 以上</td></tr>
<tr><td>γ-GTP</td><td>1.5×N 以上</td><td>－</td><td>－</td></tr>
<tr><td>LDH</td><td>1.5×N 以上</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
N：正常値上限値</td></tr>
<tr><td>腎機能低下</td><td>「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、クレアチニン及びシスタチ</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>ン C)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の腎機能低下の程度と定義した。
<table>
<tr><th></th><th>軽度</th><th>中等度</th><th>高度</th></tr>
<tr><td>BUN (mg/dL)</td><td>1×N を超え 25 未満</td><td>25 以上～40 未満</td><td>40 以上</td></tr>
<tr><td>クレアチニン(mg/dL)</td><td>1×N を超え 2 未満</td><td>2 以上～4 未満</td><td>4 以上</td></tr>
<tr><td>シスタチン C (mg/L)</td><td>1×N を超える</td><td>－</td><td>－</td></tr>
</table>
N：正常値上限値</td></tr>
<tr><td>合併症・
慢性呼吸器疾患</td><td>MedDRA 基本語「慢性閉塞性肺疾患」、「慢性気管支炎」、「肺気腫」、「気管支拡張症」、「陳旧性肺結核」、「肺線維症」、「びまん性汎細気管支炎」又は「気管支喘息」の少なくとも 1 つに該当する合併症を有する被験者と定義した。</td></tr>
<tr><td>合併症・
糖尿病</td><td>MedDRA 基本語「糖尿病」、「2 型糖尿病」、「耐糖能障害」又は「高血糖」の少なくとも 1 つに該当する合併症を有する被験者と定義した。</td></tr>
<tr><td>合併症・
心疾患</td><td>MedDRA 器官別大分類「心臓障害」に該当する合併症を有する被験者と定義した。</td></tr>
</table>

2.7.3B.3.1.3　原因菌の構成

微生物学的検査によって原因菌が分離された被験者について、原因菌の構成を表 2.7.3B.3-5、その詳細を付録表 2.7.3B.6-1 に示す。原因菌は、単独菌感染被験者では分離菌種毎に 1 例、2 種類以上の菌種が重複感染していた被験者については、複数菌感染の組み合わせ毎に 1 例としてそれぞれ集計した。

単独菌感染被験者で分離された主な原因菌は、耳鼻咽喉科領域感染症全体では *S. aureus* が 14.3%(17/119 例)、*H. influenzae* が 15.1%(18/119 例)であり、副鼻腔炎ではこれらに加えて *S. pneumoniae*(15.4%(10/65 例))や *M. catarrhalis*(10.8%(7/65 例))も多く分離された。扁桃炎以外の疾患では肺炎球菌抗原検査による原因菌の探索も実施しており、肺炎球菌抗原検査の結果を踏まえた原因菌の構成を表 2.7.3B.3-6 に示す。微生物学的検査で *S. pneumoniae* 陰性であった被験者のうち、副鼻腔炎で 3 例、中耳炎で 1 例、咽頭・喉頭炎で 1 例が肺炎球菌抗原検査で陽性を示したことから、中耳炎及び咽頭・喉頭炎でも *S. pneumoniae* の関与が示唆された。

耳鼻咽喉科領域感染症では、全疾患において 2 菌種以上の複数菌感染が多く認められており、特に扁桃炎では全体の 8 割以上に相当する 21 例が複数菌感染であり、その傾向が顕著であった。複数菌感染被験者 49 例のうち、22 例に *S. aureus*、11 例に *H. influenzae*、5 例に *S. pneumoniae*、4 例に *M. catarrhalis* がそれぞれ検出され、単独菌感染と同様に上記 4 菌種が主要原因菌であることが確認された。また、嫌気性菌は単独菌感染よりも複数菌感染に多い傾向にあり、複数菌感染被験者 49 例のうち 30 例から検出された。主な原因菌として、12 例に *P. intermedia*、10 例に *P. micros*、8 例に *P. melaninogenica* が複数菌感染被験者において認められた。

表 2.7.3B.3-5　原因菌の構成(微生物学的検査)(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	BPPS									
	副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
	(N= 65)		(N= 7)		(N= 26)		(N= 21)		(N= 119)	
Monomicrobial infection	47	(72.3)	5	(71.4)	5	(19.2)	13	(61.9)	70	(58.8)
Gram-positive Bacteria	21	(32.3)	2	(28.6)	3	(11.5)	6	(28.6)	32	(26.9)
Corynebacterium sp.	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus	8	(12.3)	2	(28.6)	1	(3.8)	6	(28.6)	17	(14.3)
MRSA	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
MSSA	7	(10.8)	2	(28.6)	1	(3.8)	6	(28.6)	16	(13.4)
S. lentus	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. lugdunensis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae	10	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(8.4)
PSSP	7	(10.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(5.9)
PISP	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
PRSP	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. agalactiae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pyogenes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gram-negative Bacteria	25	(38.5)	2	(28.6)	0	(0.0)	7	(33.3)	34	(28.6)
B. cepacia	3	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
E. aerogenes	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
H. influenzae	10	(15.4)	2	(28.6)	0	(0.0)	6	(28.6)	18	(15.1)
BLNAS	6	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	8	(6.7)
BLNAR	3	(4.6)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	5	(4.2)
BLPAR	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	3	(2.5)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
M. catarrhalis	7	(10.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	8	(6.7)
P. aeruginosa	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. marcescens	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Anaerobic Bacteria	1	(1.5)	1	(14.3)	2	(7.7)	0	(0.0)	4	(3.4)
P. micros	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
P. intermedia	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(2.5)
Polymicrobial infection (2 species)	12	(18.5)	2	(28.6)	15	(57.7)	5	(23.8)	34	(28.6)
Polymicrobial infection (3 species)	5	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(9.5)	8	(6.7)
Polymicrobial infection (4 species)	1	(1.5)	0	(0.0)	3	(11.5)	1	(4.8)	5	(4.2)
Polymicrobial infection (5 species)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(1.7)

N: 原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-6 を一部改変)

表 2.7.3B.3-6　原因菌の構成(微生物学的検査及び感染症迅速検査)
(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	BPPS									
	副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
	(N= 68)		(N= 8)		(N= 26)		(N= 22)		(N= 124)	
Monomicrobial infection	50	(73.5)	6	(75.0)	5	(19.2)	14	(63.6)	75	(60.5)
Gram-positive Bacteria	24	(35.3)	3	(37.5)	3	(11.5)	7	(31.8)	37	(29.8)
Corynebacterium sp.	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus	8	(11.8)	2	(25.0)	1	(3.8)	6	(27.3)	17	(13.7)
MRSA	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
MSSA	7	(10.3)	2	(25.0)	1	(3.8)	6	(27.3)	16	(12.9)
S. lentus	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. lugdunensis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae	13	(19.1)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(4.5)	15	(12.1)
PSSP	7	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(5.6)
PISP	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
PRSP	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. agalactiae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pyogenes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gram-negative Bacteria	25	(36.8)	2	(25.0)	0	(0.0)	7	(31.8)	34	(27.4)
B. cepacia	3	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.4)
E. aerogenes	2	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.6)
H. influenzae	10	(14.7)	2	(25.0)	0	(0.0)	6	(27.3)	18	(14.5)
BLNAS	6	(8.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.1)	8	(6.5)
BLNAR	3	(4.4)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(4.5)	5	(4.0)
BLPAR	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.1)	3	(2.4)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
M. catarrhalis	7	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.5)	8	(6.5)
P. aeruginosa	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. marcescens	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Anaerobic Bacteria	1	(1.5)	1	(12.5)	2	(7.7)	0	(0.0)	4	(3.2)
P. micros	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
P. intermedia	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(2.4)
Polymicrobial infection (2 species)	12	(17.6)	2	(25.0)	15	(57.7)	5	(22.7)	34	(27.4)
Polymicrobial infection (3 species)	5	(7.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(9.1)	8	(6.5)
Polymicrobial infection (4 species)	1	(1.5)	0	(0.0)	3	(11.5)	1	(4.5)	5	(4.0)
Polymicrobial infection (5 species)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(1.6)

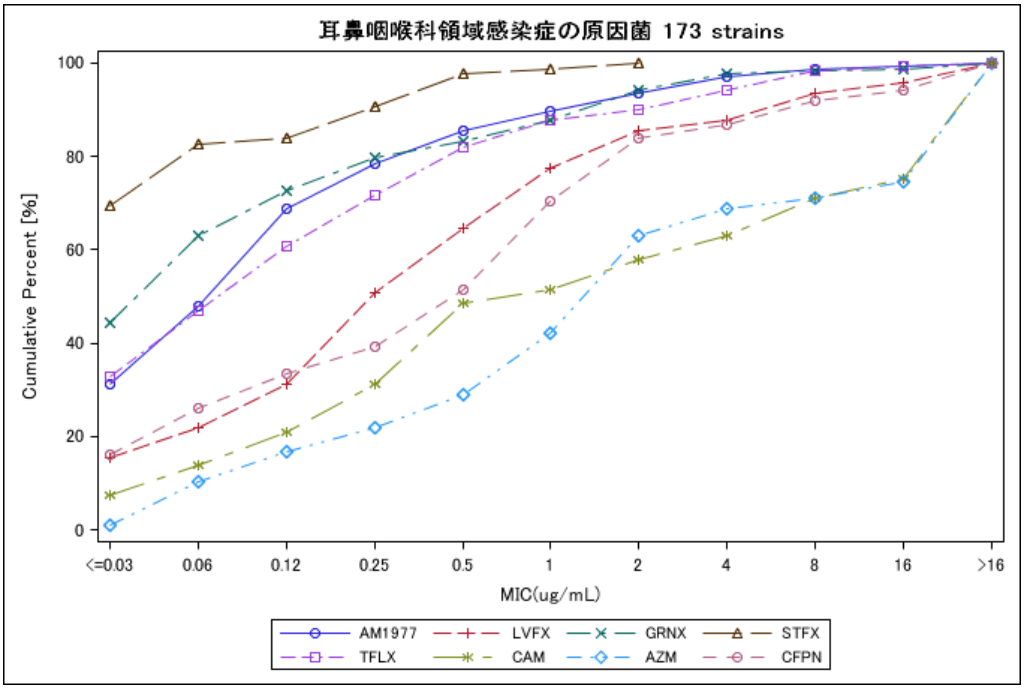
N: 原因菌が特定された被験者数
(5.3.5.3-2 表 3.2.2-9 を一部改変)

薬剤感受性が確認された 173 株の全原因菌に対する各種抗菌薬の MIC の累積分布を図 2.7.3B.3-2、全原因菌並びに主要原因菌である *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対する各種抗菌薬の MIC を表 2.7.3B.3-7 に示す。

耳鼻咽喉科領域感染症の全原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 2 μg/mL であり、ガレノキサシン、トスフロキサシンと同様であった。呼吸器感染症と同様、*S. pneumoniae* ではレボフロキサシンに対する感受性低下が見られており、薬剤感受性が確認された 15 株すべてにおいてレボフロキサシンの MIC は 1 μg/mL 以上であった。

他系統薬剤との比較では、AM-1977 の MIC_{90} はセフカペンの 4 倍、クラリスロマイシンの 32 倍以上低い値であった。また、主要原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} はいずれも良好であり、*S. pneumoniae* で 0.06 μg/mL、*S. aureus*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* ではいずれも 0.12 μg/mL であった。

図 2.7.3B.3-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-4 を引用)

表 2.7.3B.3-7　全原因菌及び主要原因菌に対する各抗菌薬の MIC(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
全原因菌	173	AM-1977	54	29	36	17	12	7	7	6	3	1	1	<=0.008 - >16	0.12	2
		LVFX	27	11	16	34	24	22	14	4	10	4	7	0.008 - >32	0.25	8
		GRNX	77	32	17	12	6	8	11	6	1	1	2	<=0.004 - >32	0.06	2
		STFX	120	23	2	12	12	2	2					<=0.004 - 2	0.03	0.25
		TFLX	57	24	24	19	18	10	4	7	7	2	1	<=0.004 - >16	0.12	2
		CAM	13	11	12	18	30	5	11	9	14	7	43	<=0.015 - >64	1	>64
		AZM	2	16	11	9	12	23	36	10	4	6	44	0.03 - >64	2	64
		CFPN	28	17	13	10	21	33	23	5	9	4	10	<=0.008 - >128	0.5	8
S. aureus	40	AM-1977	31	1	4	2	2							<=0.008 - 0.5	0.03	0.12
		LVFX			12	19	1			2	4	1	1	0.12 - >16	0.25	8
		GRNX	31	1				1	5	2				0.015 - 4	0.03	2
		STFX	29	3		1	6	1						0.015 - 1	0.03	0.5
		TFLX	14	17	1					5	2		1	0.015 - >16	0.06	4
		CAM				10	16				1		13	0.25 - >64	0.5	>64
		AZM						4	22				14	1 - >64	2	>64
		CFPN					2	21	13	1	2	1		0.5 - 16	1	2
S. pneumoniae	15	AM-1977	1	13			1							0.03 - 0.5	0.06	0.06
		LVFX						14				1		1 - 16	1	1
		GRNX	2	12				1						0.03 - 1	0.06	0.06
		STFX	8	6			1							0.03 - 0.5	0.03	0.06
		TFLX			10	4						1		0.12 - 16	0.12	0.25
		CAM	2					1	3				9	0.03 - >16	>16	>16
		AZM		1	1					4			9	0.06 - >16	>16	>16
		CFPN	3		1	3	5	2		1				0.015 - 4	0.5	1
H. influenzae	22	AM-1977	13	5	3		1							0.015 - 0.5	0.03	0.12
		LVFX	21				1							0.008 - 0.5	0.015	0.03
		GRNX	21					1						<=0.004 - 1	0.008	0.03
		STFX	22											<=0.004 - 0.015	<=0.004	<=0.004
		TFLX	21					1						<=0.004 - 1	0.008	0.015
		CAM						1	2	7	8	4		1 - 16	8	16
		AZM				2	6	6	6	2				0.25 - 4	1	2
		CFPN	6	2	2	1	2	1	6	2				<=0.008 - 4	0.25	2
M. catarrhalis	13	AM-1977		1	12									0.06 - 0.12	0.12	0.12
		LVFX	4	9										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		GRNX	13											<=0.008 - 0.015	0.015	0.015
		STFX	13											<=0.008 - 0.015	<=0.008	0.015
		TFLX	13											<=0.008 - 0.03	0.015	0.015
		CAM		1	10		2							<=0.06 - 0.5	0.12	0.5
		AZM		10	2	1								<=0.06 - 0.25	<=0.06	0.12
		CFPN		1	1	1	6	4						<=0.06 - 1	0.5	1

(5.3.5.3-2 表 3.2.4-2 を一部引用)

2.7.3B.3.2　全有効性試験の結果の比較

2.7.3B.3.2.1　臨床効果

全疾患の主要評価項目である投与終了時(EOT)の有効率を表 2.7.3B.3-8 に示す。

有効率は、副鼻腔炎で 84.8%(117/138 例、95% CI：77.9%～89.8%)、中耳炎で 92.9%(13/14 例、95% CI：68.5%～98.7%)、扁桃炎で 89.3%(25/28 例、95% CI：72.8%～96.3%)、咽頭・喉頭炎で 91.7%(22/24 例､95% CI:74.2%～97.7%)であり､耳鼻咽喉科領域感染症全体としては 86.8%(177/204 例、95% CI：81.4%～90.7%)の臨床効果が得られた。副鼻腔炎と中耳炎については急性及び慢性の急性増悪を対象とした。副鼻腔炎では、有効率は急性で 85.4%(105/123 例)、慢性の急性増悪で 80.0%(12/15 例)であり、両者の有効率に大きな差は認められなかった。中耳炎では、急性で 91.7%(11/12 例)、慢性の急性増悪では 2 例(2/2 例)で有効性が認められた。

表 2.7.3B.3-8　疾患別の有効率(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS)

疾患名	有効率 (EOT)		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper
耳鼻咽喉科領域感染症	177/204	86.8	81.4	90.7
副鼻腔炎	117/138	84.8	77.9	89.8
急性	105/123	85.4	78.1	90.5
慢性の急性増悪	12/15	80.0	54.8	93.0
中耳炎	13/14	92.9	68.5	98.7
急性	11/12	91.7	64.6	98.5
慢性の急性増悪	2/2	---	---	---
扁桃炎	25/28	89.3	72.8	96.3
咽頭・喉頭炎	22/24	91.7	74.2	97.7

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-6a を引用)

原因菌別の有効率を表 2.7.3B.3-9 に示す。

単独菌感染時の有効率は 89.3%(67/75 例)であり、グラム陽性菌検出例で 89.2%(33/37 例)、グラム陰性菌検出例で 91.2%(31/34 例)であり、嫌気性菌検出例では 4 例中 3 例で著効、他の 1 例はやや有効と判定された。また、複数菌感染時の有効率は、2 菌種検出例で 91.2%(31/34 例)、3 菌種以上の複数菌検出例を合わせても 87.8%(43/49 例)であり､単独菌感染時と大きく乖離しなかった。

主要菌種別の有効率は、*S. aureus* 88.2%(15/17 例)、*S. pneumoniae* 93.3%(14/15 例)、*H. influenzae* 100%(18/18 例)及び *M. catarrhalis* 75.0%(6/8 例)であった。

表 2.7.3B.3-9　原因菌別の有効率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	有効率(EOT)									
	副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
Monomicrobial infection	44/50	(88.0)	6/6	(100.0)	4/5	(80.0)	13/14	(92.9)	67/75	(89.3)
Gram-positive Bacteria	21/24	(87.5)	3/3	(---)	3/3	(---)	6/7	(85.7)	33/37	(89.2)
Corynebacterium sp.	0/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)
S. aureus	7/8	(87.5)	2/2	(---)	1/1	(---)	5/6	(83.3)	15/17	(88.2)
MRSA	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
MSSA	6/7	(85.7)	2/2	(---)	1/1	(---)	5/6	(83.3)	14/16	(87.5)
S. lentus	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. lugdunensis	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. pneumoniae	12/13	(92.3)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	14/15	(93.3)
PSSP	6/7	(85.7)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	6/7	(85.7)
PISP	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
PRSP	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. agalactiae	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. pyogenes	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Gram-negative Bacteria	22/25	(88.0)	2/2	(---)	0/0	(---)	7/7	(100.0)	31/34	(91.2)
B. cepacia	2/3	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/3	(---)
E. aerogenes	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
H. influenzae	10/10	(100.0)	2/2	(---)	0/0	(---)	6/6	(100.0)	18/18	(100.0)
BLNAS	6/6	(100.0)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	8/8	(100.0)
BLNAR	3/3	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	5/5	(100.0)
BLPAR	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	3/3	(---)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
M. catarrhalis	5/7	(71.4)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	6/8	(75.0)
P. aeruginosa	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. marcescens	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Anaerobic Bacteria	1/1	(---)	1/1	(---)	1/2	(---)	0/0	(---)	3/4	(---)
P. micros	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
P. intermedia	1/1	(---)	0/0	(---)	1/2	(---)	0/0	(---)	2/3	(---)
Polymicrobial infection (2 species)	11/12	(91.7)	1/2	(---)	14/15	(93.3)	5/5	(100.0)	31/34	(91.2)
Polymicrobial infection (3 species)	4/5	(80.0)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/2	(---)	6/8	(75.0)
Polymicrobial infection (4 species)	1/1	(---)	0/0	(---)	2/3	(---)	1/1	(---)	4/5	(80.0)
Polymicrobial infection (5 species)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-10a を一部改変)

2.7.3B.3.2.2　微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.3B.3-10 に示す。

各疾患の陰性化率は、副鼻腔炎で 92.3%(60/65 例)、中耳炎で 100.0%(7/7 例)、扁桃炎で 96.2%(25/26 例)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(21/21 例)を示し、耳鼻咽喉科領域感染症全体では 95.0%(113/119 例)であった。

表 2.7.3B.3-10　被験者別の微生物学的効果(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

疾患名	陰性化率		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper
耳鼻咽喉科領域感染症	113/119	95.0	89.4	97.7
副鼻腔炎	60/65	92.3	83.2	96.7
急性	55/59	93.2	83.8	97.3
慢性の急性増悪	5/6	83.3	43.6	97.0
中耳炎	7/7	100.0	64.6	100.0
急性	6/6	100.0	61.0	100.0
慢性の急性増悪	1/1	---	---	---
扁桃炎	25/26	96.2	81.1	99.3
咽頭・喉頭炎	21/21	100.0	84.5	100.0

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-14 を引用)

原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.3B.3-11 に示す。

消失率は、グラム陽性菌で 100.0%(79/79 株)、グラム陰性菌で 95.0%(57/60 株)、嫌気性菌で 92.5%(49/53 株)であった。主な菌種では、*S. aureus* 100.0%(40/40 株)、*S. pneumoniae* 100.0%(15/15 株)、*H. influenzae* 100.0%(29/29 株)、*M. catarrhalis* 100.0%(13/13 株)、*P. intermedia* 93.3%(14/15 株)であった。またこれらに加え、扁桃炎等一部の耳鼻咽喉科領域感染症では検出率が高く、主要原因菌の一つとして知られる *S. pyogenes* の消失率も 100.0%(6/6 株)であった。

表 2.7.3B.3-11　原因菌別・MIC 別の菌消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)　(1/2)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)												合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16	missing		
Gram-positive Bacteria	41/41	22/22	8/8	3/3	5/5								79/79	100.0
Corynebacterium sp.		1/1		1/1	1/1								3/3	---
E. faecalis			2/2										2/2	---
S. aureus	31/31	1/1	4/4	2/2	2/2								40/40	100.0
MRSA	2/2				1/1								3/3	---
MSSA	29/29	1/1	4/4	2/2	1/1								37/37	100.0
S. lentus	1/1												1/1	---
S. lugdunensis	1/1												1/1	---
Beta-*Streptococcus*	3/3	1/1											4/4	---
Group G *Streptococcus*	4/4	1/1											5/5	100.0
S. pneumoniae	1/1	13/13			1/1								15/15	100.0
PSSP		10/10											10/10	100.0
PISP		2/2			1/1								3/3	---
PRSP	1/1	1/1											2/2	---
S. agalactiae		1/1			1/1								2/2	---
S. pyogenes		4/4	2/2										6/6	100.0
Gram-negative Bacteria	13/13	6/6	17/17	2/2	2/2	1/2	3/3	2/2	0/2	1/1	1/1	9/9	57/60	95.0
B. cepacia						1/1	1/1		0/2	1/1	1/1		4/6	66.7
C. koseri			1/1										1/1	---
E. aerogenes				1/1	1/1								2/2	---
E. coli			1/1										1/1	---
H. influenzae	13/13	5/5	3/3		1/1							7/7	29/29	100.0
BLNAS	8/8	2/2	1/1		1/1								12/12	100.0
BLNAR	3/3	2/2	1/1										6/6	100.0
BLPAR	2/2	1/1	1/1										4/4	---
H. haemolyticus												2/2	2/2	---
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*				1/1									1/1	---
M. catarrhalis		1/1	12/12										13/13	100.0
P. aeruginosa							1/1	2/2					3/3	---
S. marcescens						0/1							0/1	---
S. maltophilia							1/1						1/1	---

表 2.7.3B.3-11　原因菌別・MIC 別の菌消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)　(2/2)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)												合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16	missing		
Anaerobic Bacteria		1/1	11/11	12/12	5/5	3/5	3/4	3/4	1/1			10/10	49/53	92.5
E. lenta (*E. lentum*)			1/1										1/1	---
P. magnus									1/1				1/1	---
P. micros				4/4		0/1	1/2	1/2				2/2	8/11	72.7
P. endodontalis		1/1										3/3	4/4	---
Prevotella sp.			1/1		1/1	1/1							3/3	---
P. buccae					1/1								1/1	---
P. intermedia			8/8	1/1		1/2	1/1					3/3	14/15	93.3
P. melaninogenica				3/3	3/3							2/2	8/8	100.0
Veillonella sp.				1/1		1/1	1/1	1/1					4/4	---
GNR-anaerobes			1/1	3/3				1/1					5/5	100.0
Total	54/54	29/29	36/36	17/17	12/12	4/7	6/7	5/6	1/3	1/1	1/1	19/19	185/192	96.4
(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	57.1	85.7	83.3	---	---	---	100.0	96.4	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-16 を一部改変)

2.7.3B.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3B.3.3.1　被験者背景別臨床効果

被験者の背景因子別の有効率を表 2.7.3B.3-12 に示す。

背景因子により、有効率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.3B.3-12　背景因子別の有効率(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS)

疾患群		有効率(EOT)				
		副鼻腔炎	中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	合計
項目		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
性別	男	45/55 (81.8)	5/6 (83.3)	13/14 (92.9)	7/8 (87.5)	70/83 (84.3)
	女	72/83 (86.7)	8/8 (100.0)	12/14 (85.7)	15/16 (93.8)	107/121 (88.4)
年齢(歳)[*1]	< 65	110/129 (85.3)	9/10 (90.0)	25/28 (89.3)	19/20 (95.0)	163/187 (87.2)
	65 <=	7/9 (77.8)	4/4 (---)	0/0 (---)	3/4 (---)	14/17 (82.4)
体重(kg)[*2]	< 40	0/1 (---)	1/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/2 (---)
	40 <=, < 60	63/70 (90.0)	6/6 (100.0)	14/15 (93.3)	13/14 (92.9)	96/105 (91.4)
	60 <=, < 80	43/54 (79.6)	6/6 (100.0)	9/10 (90.0)	8/9 (88.9)	66/79 (83.5)
	80 <=	11/13 (84.6)	0/1 (---)	2/3 (---)	1/1 (---)	14/18 (77.8)
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	91/103 (88.3)	11/11 (100.0)	22/23 (95.7)	18/20 (90.0)	142/157 (90.4)
	25.0 <=	26/35 (74.3)	2/3 (---)	3/5 (60.0)	4/4 (---)	35/47 (74.5)
重症度	軽度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
	中等度	67/83 (80.7)	6/6 (100.0)	20/23 (87.0)	22/24 (91.7)	115/136 (84.6)
	重症	50/55 (90.9)	7/8 (87.5)	5/5 (100.0)	0/0 (---)	62/68 (91.2)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	116/136 (85.3)	12/13 (92.3)	21/23 (91.3)	21/23 (91.3)	170/195 (87.2)
	あり	1/2 (---)	1/1 (---)	4/5 (80.0)	1/1 (---)	7/9 (77.8)
合併症	なし	51/59 (86.4)	4/4 (---)	7/8 (87.5)	4/5 (80.0)	66/76 (86.8)
	あり	66/79 (83.5)	9/10 (90.0)	18/20 (90.0)	18/19 (94.7)	111/128 (86.7)
肝機能低下	なし	100/120 (83.3)	12/13 (92.3)	22/24 (91.7)	18/20 (90.0)	152/177 (85.9)
	軽度	17/18 (94.4)	1/1 (---)	3/4 (---)	3/3 (---)	24/26 (92.3)
	中等度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/1 (---)	1/1 (---)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
腎機能低下	なし	111/128 (86.7)	11/12 (91.7)	23/26 (88.5)	19/21 (90.5)	164/187 (87.7)
	軽度	6/9 (66.7)	2/2 (---)	2/2 (---)	3/3 (---)	13/16 (81.3)
	中等度	0/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/1 (---)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	116/136 (85.3)	12/13 (92.3)	25/28 (89.3)	22/24 (91.7)	175/201 (87.1)
	あり	1/2 (---)	1/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	2/3 (---)
合併症・糖尿病	なし	116/137 (84.7)	12/13 (92.3)	25/28 (89.3)	22/24 (91.7)	175/202 (86.6)
	あり	1/1 (---)	1/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	2/2 (---)
合併症・心疾患	なし	116/137 (84.7)	13/14 (92.9)	25/28 (89.3)	22/24 (91.7)	176/203 (86.7)
	あり	1/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/1 (---)

*1：同意取得時　*2：投与開始時　*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-2 を引用)

2.7.3B.3.3.2　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果

治験薬投与直前 7 日間以内に他の抗菌薬が無効と判定された被験者における本剤の有効率を表 2.7.3B.3-13 に示す。該当被験者は 9 例であり、有効率は 77.8%(7/9 例)であった。

投与終了時の臨床効果が著効又は有効と判定された 7 例のうち、微生物学的検査により原因菌が特定された被験者は 5 例であった。経口ペニシリン系抗菌薬が投与されていた被験者では、1 例に *H. influenzae*(BLPAR)、1 例に *H. influenzae*(BLPAR)及び *E. lenta*、経口セフェム系抗菌薬が投

与されていた被験者では、1 例に *S. aureus*(MSSA)及び *H. influenzae*、1 例に *S. pyogenes* 及び *Prevotella* sp.、経口マクロライド系抗菌薬が投与されていた被験者では、1 例に *S. aureus*(MSSA)及び *P. intermedia* がそれぞれ検出され、本剤の微生物学的効果はいずれも推定消失と判定された。一方、投与終了時の臨床効果がやや有効と判定され無効例となった 2 例について、経口セフェム系抗菌薬を投与されていた 1 例からは *P. intermedia* が検出され、本剤の微生物学的効果は推定消失と判定された。経口マクロライド系抗菌薬を投与されていた 1 例は、微生物学検査により *P. micros*、*P. intermedia* 及びグラム陰性桿菌の複数菌感染であることが判明し、本剤の微生物学的効果は、*P. micros* 及び *P. intermedia* が存続、グラム陰性桿菌が消失とそれぞれ判定された。

表 2.7.3B.3-13　治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者の有効率(耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS)

感染症診断名		有効率(EOT)									
		副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
抗菌薬の分類		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
ペニシリン系	経口	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
セフェム系	経口	0/0	(---)	1/1	(---)	2/3	(---)	0/0	(---)	3/4	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
マクロライド系	経口	1/2	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	2/3	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
合計		1/2	(---)	1/1	(---)	4/5	(80.0)	1/1	(---)	7/9	(77.8)

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-4 を一部改変)

2.7.3B.3.3.3　耐性菌別消失率

BPPS 採用被験者から微生物学的検査によって分離同定された *S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* について、CLSI 標準法 [6]及び山口らの報告 [7]に従い、微生物学的検査機関で耐性区分の判定を行った。これらの菌種の耐性菌別・MIC 別の消失率を表 2.7.3B.3-14 に示す。

S. aureus 40 株のうち 3 株が MRSA、*S. pneumoniae* 15 株のうち 3 株が PISP、2 株が PRSP、*H. influenzae* に 29 株のうち 6 株が BLNAR、4 株が BLPAR と判定されたが、いずれの菌株も耐性区分に関わらず消失又は推定消失と判定された。当該菌種に対する AM-1977 の MIC は、薬剤感受性が確認できなかった 7 株を除き、いずれも 0.5 μg/mL 以下を示した。

表 2.7.3B.3-14　耐性菌別・MIC 別の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)									合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	>2	missing		
S. aureus	31/31	1/1	4/4	2/2	2/2					40/40	100.0
MRSA	2/2				1/1					3/3	---
MSSA	29/29	1/1	4/4	2/2	1/1					37/37	100.0
S. pneumoniae	1/1	13/13			1/1					15/15	100.0
PSSP		10/10								10/10	100.0
PISP		2/2			1/1					3/3	---
PRSP	1/1	1/1								2/2	---
H. influenzae	13/13	5/5	3/3		1/1				7/7	29/29	100.0
BLNAS	8/8	2/2	1/1		1/1					12/12	100.0
BLNAR	3/3	2/2	1/1							6/6	100.0
BLPAR	2/2	1/1	1/1							4/4	---

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-16 を一部改変)

2.7.3B.3.3.4　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率

微生物学的検査によって分離同定された主要原因菌(*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis*)のうち、対照薬の感受性ブレイクポイントを超える高い MIC を示した菌株に対する本剤投与後の消失率を解析した。表 2.7.3B.3-15 に示すとおり、レボフロキサシンとクラリスロマイシンのブレイクポイントは CLSI から引用したが、セフカペンは CLSI にブレイクポイントが定義されていないことから、疾患は異なるが、日本化学療法学会の肺炎における臨床的ブレイクポイントを用いて検討した。

表 2.7.3B.3-15　対照薬の感受性ブレイクポイント

対照薬	感受性ブレイクポイント(μg/mL)				基準
	S. aureus	*S. pneumoniae*	*H. influenzae*	*M. catarrhalis*	
LVFX	1	2	2	-	CLSI 基準 [6]
CAM	2	0.25	8	-	CLSI 基準 [6]
CFPN	0.5	0.5	0.5	0.5	日本化学療法学会基準 [8]

2.7.3B.3.3.4.1　レボフロキサシン

レボフロキサシンの感受性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3B.3-16 示す。

該当する菌株は、*S. aureus* 8 株及び *S. pneumoniae* 1 株であった。これら菌株に対する AM-1977 の MIC は全て 0.5 μg/mL 以下であり、本剤投与後の消失率は 100.0%(9/9 株)であった。

表 2.7.3B.3-16　LVFX で高い MIC を示した原因菌の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	LVFX MIC (μg/mL)					合計	消失率 (%)
	2	4	8	16	> 16		
S. aureus		2/2	4/4	1/1	1/1	8/8	100.0
MRSA				1/1		1/1	---
MSSA		2/2	4/4		1/1	7/7	100.0
S. pneumoniae				1/1		1/1	---
PISP				1/1		1/1	---
Total		2/2	4/4	2/2	1/1	9/9	100.0
(%)		---	---	---	---	100.0	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-18a を一部改変)

2.7.3B.3.3.4.2　クラリスロマイシン

クラリスロマイシンの感受性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3B.3-17 に示す。

該当する菌株は、*S. aureus* 14 株、*S. pneumoniae* 13 株及び *H. influenzae* 4 株であった。*S. aureus* は検出された菌株全体の 35.0%(14/40 株)を占め、*S. pneumoniae* は 86.6%(13/15 株)を占めていた。これら菌株では、クラリスロマイシンに対する感受性が低かったにもかかわらず、本剤投与後の消失率は 100.0%(31/31 株)であった。

表 2.7.3B.3-17　CAM で高い MIC を示した原因菌の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	CAM MIC (μg/mL)							合計	消失率 (%)
	0.5	1	2	4	8	16	> 16		
S. aureus					1/1		13/13	14/14	100.0
MRSA							3/3	3/3	---
MSSA					1/1		10/10	11/11	100.0
S. pneumoniae		1/1	3/3				9/9	13/13	100.0
PSSP		1/1	1/1				6/6	8/8	100.0
PISP			1/1				2/2	3/3	---
PRSP			1/1				1/1	2/2	---
H. influenzae						4/4		4/4	---
BLNAS						1/1		1/1	---
BLNAR						2/2		2/2	---
BLPAR						1/1		1/1	---
Total		1/1	3/3		1/1	4/4	22/22	31/31	100.0
(%)		---	---		---	---	100.0	100.0	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-18b を一部改変)

2.7.3B.3.3.4.3　セフカペン

セフカペンの感受性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3B.3-18 に示す。

該当する菌株は、*S. aureus* 38 株、*S. pneumoniae* 3 株、*H. influenzae* 9 株及び *M. catarrhalis* 4 株であった。これら菌株では、セフカペンに対する感受性が低かったにもかかわらず、本剤投与後の消失率は 100.0%(54/54 株)であった。

表 2.7.3B.3-18　CFPN で高い MIC を示した原因菌の消失率(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	CFPN MIC (μg/mL)						合計	消失率 (%)
	1	2	4	8	16	> 16		
S. aureus	21/21	13/13	1/1	2/2	1/1		38/38	100.0
MRSA				2/2	1/1		3/3	---
MSSA	21/21	13/13	1/1				35/35	100.0
S. pneumoniae	2/2		1/1				3/3	---
PISP	1/1						1/1	---
PRSP	1/1		1/1				2/2	---
H. influenzae	1/1	6/6	2/2				9/9	100.0
BLNAS		2/2					2/2	---
BLNAR		4/4	1/1				5/5	100.0
BLPAR	1/1		1/1				2/2	---
M. catarrhalis	4/4						4/4	---
Total	28/28	19/19	4/4	2/2	1/1		54/54	100.0
(%)	100.0	100.0	---	---	---		100.0	

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-18c を一部改変)

2.7.3B.3.3.5　投与終了時無効被験者

2.7.3B.3.3.5.1　背景因子の比較

背景因子別に、投与終了時の臨床効果が無効又はやや有効と判定された被験者(以下、投与終了時無効被験者）の数と割合(以下、投与終了時無効率)を表 2.7.3B.3-19 に示す。

耳鼻咽喉科領域感染症の PPS 採用被験者のうち、投与終了時無効被験者は 27 例であり、副鼻腔炎で 21 例、中耳炎で 1 例、扁桃炎で 3 例、咽頭・喉頭炎では 2 例であった。臨床効果の内訳は、やや有効が 23 例、無効は副鼻腔炎 3 例と扁桃炎 1 例の計 4 例であった。背景因子で投与終了時無効率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.3B.3-19　背景因子別の投与終了時無効率 (耳鼻咽喉科領域感染症)(PPS)

疾患群		副鼻腔炎	中耳炎	扁桃炎	咽頭・喉頭炎	合計
項目		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
性別	男	10/55 (18.2)	1/6 (16.7)	1/14 (7.1)	1/8 (12.5)	13/83 (15.7)
	女	11/83 (13.3)	0/8 (0.0)	2/14 (14.3)	1/16 (6.3)	14/121 (11.6)
年齢 (歳)[*1]	< 65	19/129 (14.7)	1/10 (10.0)	3/28 (10.7)	1/20 (5.0)	24/187 (12.8)
	65 <=	2/9 (22.2)	0/4 (---)	0/0 (---)	1/4 (---)	3/17 (17.6)
体重 (kg)[*2]	< 40	1/1 (---)	0/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/2 (---)
	40 <=, < 60	7/70 (10.0)	0/6 (0.0)	1/15 (6.7)	1/14 (7.1)	9/105 (8.6)
	60 <=, < 80	11/54 (20.4)	0/6 (0.0)	1/10 (10.0)	1/9 (11.1)	13/79 (16.5)
	80 <=	2/13 (15.4)	1/1 (---)	1/3 (---)	0/1 (---)	4/18 (22.2)
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	12/103 (11.7)	0/11 (0.0)	1/23 (4.3)	2/20 (10.0)	15/157 (9.6)
	25.0 <=	9/35 (25.7)	1/3 (---)	2/5 (40.0)	0/4 (---)	12/47 (25.5)
重症度	軽度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
	中等度	16/83 (19.3)	0/6 (0.0)	3/23 (13.0)	2/24 (8.3)	21/136 (15.4)
	重症	5/55 (9.1)	1/8 (12.5)	0/5 (0.0)	0/0 (---)	6/68 (8.8)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	20/136 (14.7)	1/13 (7.7)	2/23 (8.7)	2/23 (8.7)	25/195 (12.8)
	あり	1/2 (---)	0/1 (---)	1/5 (20.0)	0/1 (---)	2/9 (22.2)
合併症	なし	8/59 (13.6)	0/4 (---)	1/8 (12.5)	1/5 (20.0)	10/76 (13.2)
	あり	13/79 (16.5)	1/10 (10.0)	2/20 (10.0)	1/19 (5.3)	17/128 (13.3)
肝機能低下	なし	20/120 (16.7)	1/13 (7.7)	2/24 (8.3)	2/20 (10.0)	25/177 (14.1)
	軽度	1/18 (5.6)	0/1 (---)	1/4 (---)	0/3 (---)	2/26 (7.7)
	中等度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/1 (---)	0/1 (---)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
腎機能低下	なし	17/128 (13.3)	1/12 (8.3)	3/26 (11.5)	2/21 (9.5)	23/187 (12.3)
	軽度	3/9 (33.3)	0/2 (---)	0/2 (---)	0/3 (---)	3/16 (18.8)
	中等度	1/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/1 (---)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	20/136 (14.7)	1/13 (7.7)	3/28 (10.7)	2/24 (8.3)	26/201 (12.9)
	あり	1/2 (---)	0/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/3 (---)
合併症・糖尿病	なし	21/137 (15.3)	1/13 (7.7)	3/28 (10.7)	2/24 (8.3)	27/202 (13.4)
	あり	0/1 (---)	0/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/2 (---)
合併症・心疾患	なし	21/137 (15.3)	1/14 (7.1)	3/28 (10.7)	2/24 (8.3)	27/203 (13.3)
	あり	0/1 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/1 (---)

*1：同意取得時　*2：投与開始時　*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-6 を引用)

2.7.3B.3.3.5.2　原因菌の構成

投与終了時無効被験者において、微生物学的検査及び感染症迅速検査によって判明した原因菌

の構成を表 2.7.3B.3-20 に示す。

単独菌感染例は 8 例、複数菌感染例は 6 例であり、無効被験者 3 例以上から分離された同一の菌種はなかった。

表 2.7.3B.3-20　投与終了時無効被験者における原因菌の構成(微生物学的検査及び感染症迅速検査)(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	BPPS									
	副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
	(N= 8)		(N= 1)		(N= 3)		(N= 2)		(N= 14)	
Monomicrobial infection	6	(75.0)	0	(---)	1	(---)	1	(---)	8	(57.1)
Gram-positive Bacteria	3	(37.5)	0	(---)	0	(---)	1	(---)	4	(28.6)
Corynebacterium sp.	1	(12.5)	0	(---)	0	(---)	0	(---)	1	(7.1)
S. aureus	1	(12.5)	0	(---)	0	(---)	1	(---)	2	(14.3)
MSSA	1	(12.5)	0	(---)	0	(---)	1	(---)	2	(14.3)
S. pneumoniae	1	(12.5)	0	(---)	0	(---)	0	(---)	1	(7.1)
PSSP	1	(12.5)	0	(---)	0	(---)	0	(---)	1	(7.1)
Gram-negative Bacteria	3	(37.5)	0	(---)	0	(---)	0	(---)	3	(21.4)
B. cepacia	1	(12.5)	0	(---)	0	(---)	0	(---)	1	(7.1)
M. catarrhalis	2	(25.0)	0	(---)	0	(---)	0	(---)	2	(14.3)
Anaerobic Bacteria	0	(0.0)	0	(---)	1	(---)	0	(---)	1	(7.1)
P. intermedia	0	(0.0)	0	(---)	1	(---)	0	(---)	1	(7.1)
Polymicrobial infection (2 species)	1	(12.5)	1	(---)	1	(---)	0	(---)	3	(21.4)
Polymicrobial infection (3 species)	1	(12.5)	0	(---)	0	(---)	1	(---)	2	(14.3)
Polymicrobial infection (4 species)	0	(0.0)	0	(---)	1	(---)	0	(---)	1	(7.1)

N:原因菌が特定された無効被験者数

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-10 を一部改変)

2.7.3B.3.3.5.3　微生物学的効果

投与終了時無効被験者における原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.3B.3-21 に示す。

該当被験者 14 例から微生物学的検査によって分離同定された 24 株の原因菌のうち、存続と判定されたのは *B. cepacia* 1 株(MIC 8 µg/mL)、*P. micros* 2 株(MIC 1 及び 2 µg/mL)、*P. intermedia* 1 株(MIC 1 µg/mL)であり、その他の 20 株は消失又は推定消失と判定された。

表 2.7.3B.3-21　投与終了時無効被験者における原因菌別の微生物学的効果(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

原因菌	微生物学効果(存続)	
	n/N	(%)
Gram-positive Bacteria	0/8	(0.0)
Corynebacterium sp.	0/1	(---)
E. faecalis	0/1	(---)
S. aureus	0/3	(---)
MSSA	0/3	(---)
Beta-*Streptococcus*	0/1	(---)
S. pneumoniae	0/2	(---)
PSSP	0/1	(---)
PISP	0/1	(---)
Gram-negative Bacteria	1/7	(14.3)
B. cepacia	1/1	(---)
E. coli	0/1	(---)
H. influenzae	0/2	(---)
BLNAR	0/1	(---)
M. catarrhalis	0/3	(---)
Anaerobic Bacteria	3/9	(33.3)
P. micros	2/2	(---)
P. intermedia	1/3	(---)
P. melaninogenica	0/1	(---)
Veillonella sp.	0/2	(---)
GNR-anaerobes	0/1	(---)

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-8 を引用)

2.7.3B.3.3.5.4　後抗菌薬の要否

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

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

2.7.3B.3.3.6　存続菌

投与終了時に存続と判定された菌株(以下、存続菌)を表 2.7.3B.3-22 に示す。

存続菌は 192 株中 7 株(3.6%)で、*B. cepacia* 2 株、*S. marcescens* 1 株、*P. micros* 3 株及び *P. intermedia* 1 株であった。これらの 7 株に対し、本剤の投与前後で明らかな MIC の上昇は確認されず、本剤に対する感受性変化は惹起されていないものと考えられた。なお、いずれも本剤投与前の MIC が 1 μg/mL 以上の株であり、MIC 0.5 μg/mL 以下の菌株はすべて消失又は推定消失と判断された。

表 2.7.3B.3-22　存続菌に対する AM-1977 の MIC(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)

疾患名	原因菌	MIC (μg/mL)	存続菌	MIC (μg/mL)	臨床効果 EOT
副鼻腔炎	*P. micros*	1	*P. micros*	2	やや有効
副鼻腔炎	*P. micros*	4	*P. micros*	4	有効
副鼻腔炎	*B. cepacia*	8	*B. cepacia*	8	有効
副鼻腔炎	*B. cepacia*	8	*B. cepacia*	8	やや有効
副鼻腔炎	*S. marcescens*	1	*S. marcescens*	1	有効
副鼻腔炎	*P. intermedia*	1	*P. intermedia*	1	やや有効
扁桃炎	*P. micros*	2	*P. micros*	2	無効

(5.3.5.3-2 表 3.2.5-12 を引用)

2.7.3B.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の臨床試験では、75 mg 1 日 1 回投与の有効性を以下のとおり評価した。

- レボフロキサシンに対する非劣性：
  副鼻腔炎を対象疾患とした AMX-T303 試験において、本剤 75 mg 1 日 1 回投与の有効率は 84.8%(117/138 例、95%CI : 77.9%～89.8%)であり、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与の有効率 84.6%(110/130 例、95%CI : 77.4%～89.8%)に対する非劣性が検証された。また、陰性化率は KRP-AM1977X 投与群 92.3%(60/65 例)、レボフロキサシン投与群 95.5%(64/67 例)であり、両群ともほぼ同様の高い有効性を示した。
- 副鼻腔炎以外の耳鼻咽喉科領域感染症での有効性：
  AMX-T304 試験における有効率は、中耳炎 92.9% (13/14 例)、扁桃炎 89.3%(25/28 例)、咽頭・喉頭炎 91.7%(22/24 例)と、それぞれ 90%前後の高い有効性が示された。陰性化率は中耳炎で 100.0%(7/7 例)、扁桃炎で 96.2%(25/26 例)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(21/21 例)であった。
- 用法：
  呼吸器感染症と同様、有効性、耐性化リスク及び患者の服薬コンプライアンスを考慮し、1 日 1 回投与が適切と判断した。

以上より、呼吸器感染症と同様、耳鼻咽喉科領域感染症においても、臨床効果及び微生物学的効果が十分期待できることから、本剤の臨床推奨用法・用量は 75 mg 1 日 1 回投与が適切であると判断した。

2.7.3B.5　効果の持続、耐薬性

本剤は急性の感染症に対する薬剤であることから、長期投与試験は実施していない。

2.7.3B.6　付録

表 2.7.3B.6-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)　(1/3)

原因菌	BPPS									
	副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
	(N= 65)		(N= 7)		(N= 26)		(N= 21)		(N= 119)	
Monomicrobial infection	47	(72.3)	5	(71.4)	5	(19.2)	13	(61.9)	70	(58.8)
Gram-positive Bacteria	21	(32.3)	2	(28.6)	3	(11.5)	6	(28.6)	32	(26.9)
Corynebacterium sp.	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus	8	(12.3)	2	(28.6)	1	(3.8)	6	(28.6)	17	(14.3)
MRSA	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
MSSA	7	(10.8)	2	(28.6)	1	(3.8)	6	(28.6)	16	(13.4)
S. lentus	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. lugdunensis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae	10	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(8.4)
PSSP	7	(10.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(5.9)
PISP	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
PRSP	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. agalactiae	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pyogenes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
Gram-negative Bacteria	25	(38.5)	2	(28.6)	0	(0.0)	7	(33.3)	34	(28.6)
B. cepacia	3	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.5)
E. aerogenes	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
H. influenzae	10	(15.4)	2	(28.6)	0	(0.0)	6	(28.6)	18	(15.1)
BLNAS	6	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	8	(6.7)
BLNAR	3	(4.6)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	5	(4.2)
BLPAR	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	3	(2.5)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
M. catarrhalis	7	(10.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	8	(6.7)
P. aeruginosa	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. marcescens	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Anaerobic Bacteria	1	(1.5)	1	(14.3)	2	(7.7)	0	(0.0)	4	(3.4)
P. micros	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
P. intermedia	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(2.5)

N:原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3B.6-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(耳鼻咽喉科領域感染症) (BPPS)　(2/3)

原因菌	BPPS									
	副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
	(N= 65)		(N= 7)		(N= 26)		(N= 21)		(N= 119)	
Polymicrobial infection (2 species)	12	(18.5)	2	(28.6)	15	(57.7)	5	(23.8)	34	(28.6)
Beta-*Streptococcus* + *P. micros*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Corynebacterium sp. + *C. koseri*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
E. faecalis + *E. coli*	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
E. faecalis + *S. aureus* (MSSA)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
E. lenta (E. lentum) + *H. influenzae* (BLPAR)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
Group G *Streptococcus* + *H. influenzae* (BLNAS)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
H. influenzae (BLNAS) + GNR-anaerobes	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
H. influenzae (BLNAS) + *P. intermedia*	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
H. influenzae + GNR-anaerobes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
P. intermedia + *Veillonella sp.*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
P. micros + *P. endodontalis*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. agalactiae + *H. haemolyticus*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MRSA) + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MRSA) + *P. micros*	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *B. cepacia*	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)
S. aureus (MSSA) + Beta-*Streptococcus*	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + GNR-anaerobes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + Group G *Streptococcus*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAR)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *P. intermedia*	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(1.7)
S. aureus (MSSA) + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(4.8)	2	(1.7)
S. aureus (MSSA) + *Prevotella sp.*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *S. aureus* (MSSA)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae (PISP) + *H. influenzae*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae (PRSP) + *P. aeruginosa*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae (PSSP) + *M. catarrhalis*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae (PSSP) + *P. magnus*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pyogenes + *H. influenzae*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pyogenes + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pyogenes + *Prevotella sp.*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)

N: 原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3B.6-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(耳鼻咽喉科領域感染症)(BPPS)　(3/3)

原因菌	BPPS									
	副鼻腔炎		中耳炎		扁桃炎		咽頭・喉頭炎		合計	
	(N= 65)		(N= 7)		(N= 26)		(N= 21)		(N= 119)	
Polymicrobial infection (3 species)	5	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(9.5)	8	(6.7)
Corynebacterium sp. + *S. aureus* (MSSA) + *M. catarrhalis*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Group G *Streptococcus* + *H. haemolyticus* + *P. intermedia*	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
Group G *Streptococcus* + *H. influenzae* + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
M. catarrhalis + *P. melaninogenica* + *Veillonella sp.*	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
P. micros + *P. endodontalis* + *P. buccae*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
P. micros + *P. intermedia* + GNR-anaerobes	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *P. micros* + *P. intermedia*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. pneumoniae (PSSP) + *B. cepacia* + *M. catarrhalis*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Polymicrobial infection (4 species)	1	(1.5)	0	(0.0)	3	(11.5)	1	(4.8)	5	(4.2)
Beta-*Streptococcus* + *P. micros* + *P. endodontalis* + *P. intermedia*	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)
Beta-*Streptococcus* + *P. micros* + *P. intermedia* + *Veillonella sp.*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
Group G *Streptococcus* + *S. pyogenes* + *S. maltophilia* + *P. intermedia*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *P. endodontalis* + *Veillonella sp.* + GNR-anaerobes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *P. micros* + *P. intermedia* + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
Polymicrobial infection (5 species)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(1.7)
S. aureus (MSSA) + *P. micros* + *Prevotella sp.* + *P. intermedia* + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
S. aureus (MSSA) + *S. pyogenes* + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis* + *P. aeruginosa*	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.8)

N:原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-6 を引用)

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)

2.7.3　臨床的有効性

C. 全疾患

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.7.3C.1　評価対象とした試験の一覧 6
2.7.3C.2　試験対象集団 6
2.7.3C.2.1　試験対象集団の内訳 6
2.7.3C.2.2　原因菌の構成 7
2.7.3C.3　MIC 分布 9
2.7.3C.3.1.1　全原因菌 9
2.7.3C.3.1.2　*S. aureus* 11
2.7.3C.3.1.3　*S. penumoniae* 13
2.7.3C.3.1.4　*H. influenzae* 15
2.7.3C.3.1.5　*M. catarrhalis* 17
2.7.3C.3.1.6　申請適応菌種 19
2.7.3C.4　付録 22

表一覧

表 2.7.3C.1-1　有効性評価の対象とした全臨床試験の一覧 6
表 2.7.3C.2-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS) 8
表 2.7.3C.3-1　全原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS) 10
表 2.7.3C.3-2　*S. aureus* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS) 12
表 2.7.3C.3-3　*S. pneumoniae* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS) 14
表 2.7.3C.3-4　*H. influenzae* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS) 16
表 2.7.3C.3-5　*M. catarrhalis* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS) 18
表 2.7.3C.3-6　全適応菌種に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS) 20
表 2.7.3C.3-7　全原因菌及び全適応菌種に対する AM-1977 の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 21
表 2.7.3C.4-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)　(1/6) 22
表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(1/13) 28

図一覧

図 2.7.3C.2-1　有効性解析対象集団の構成(全疾患)(全投与群) 7
図 2.7.3C.3-1　全原因菌に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 9
図 2.7.3C.3-2　*S. aureus* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 11
図 2.7.3C.3-3　*S. pneumoniae* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 13
図 2.7.3C.3-4　*H.influenzae* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 15
図 2.7.3C.3-5　*M. catarrhalis* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 17
図 2.7.3C.3-6　全適応菌種に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 19
図 2.7.3C.3-7　全原因菌及び全適応菌種に対する AM-1977 の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS) 21

略語及び専門用語一覧表

抗菌薬

略語及び専門用語	用語の説明
AZM	Azithromycin：アジスロマイシン
CAM	Clarithromycin：クラリスロマイシン
CFPN	Cefcapene：セフカペン
GRNX	Garenoxacin：ガレノキサシン
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
STFX	Sitafloxacin：シタフロキサシン
TFLX	Tosufloxacin：トスフロキサシン

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLNAS	β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
C. koseri	*Citrobacter koseri*
Corynebacterium sp.	*Corynebacterium* species
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. coli	*Escherichia coli*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
E. lenta (*E. lentum*)	*Eggerthella lenta* (旧名：*Eubacterium lentum*)
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
GNR-anaerobes	Gram Negative Rod-anaerobes
H. haemolyticus	*Haemophilus haemolyticus*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
H. parahaemolyticus	*Haemophilus parahaemolyticus*
H. parainfluenzae	*Haemophilus parainfluenzae*
K. oxytoca	*Klebsiella oxytoca*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *ozaenae*
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
P. buccae	*Prevotella buccae*

略語及び専門用語	用語の説明
P. endodontalis	*Porphyromonas endodontali*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*
P. magnus	*Peptostreptococcus magnus*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
P. micros	*Peptostreptococcus micros*
P. mirabilis	*Proteus mirabilis*
Prevotella sp.	*Prevotella* species
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
Pseudomonas sp.	*Pseudomonas* species
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. lentus	*Staphylococcus lentus*
S. liquefaciens	*Serratia liquefaciens*
S. lugdunensis	*Staphylococcus lugdunensis*
S. maltophilia	*Stenotrophomonas maltophilia*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*
Veillonella sp.	*Veillonella* species

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
MFAS	Modified full analysis set：微生物学的 FAS 解析対象集団
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration：50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration：90%最小発育阻止濃度

臨床試験一覧

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
KRPAM1977X-T201	AMX-T201	KRP-AM1977X 第 II 相臨床試験 －市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性、安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T301	AMX-T301	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T302	AMX-T302	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験－
KRPAM1977X-T303	AMX-T303	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T304	AMX-T304	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験－

*本文中は略した試験番号で記載。

2.7.3C.1　評価対象とした試験の一覧

本章では、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症を対象疾患とした全臨床試験において、有効性解析対象集団で分離された原因菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性を解析する。

本剤の有効性評価の対象とした全臨床試験の一覧を表 2.7.3C.1-1 に示す。

表 2.7.3C.1-1　有効性評価の対象とした全臨床試験の一覧

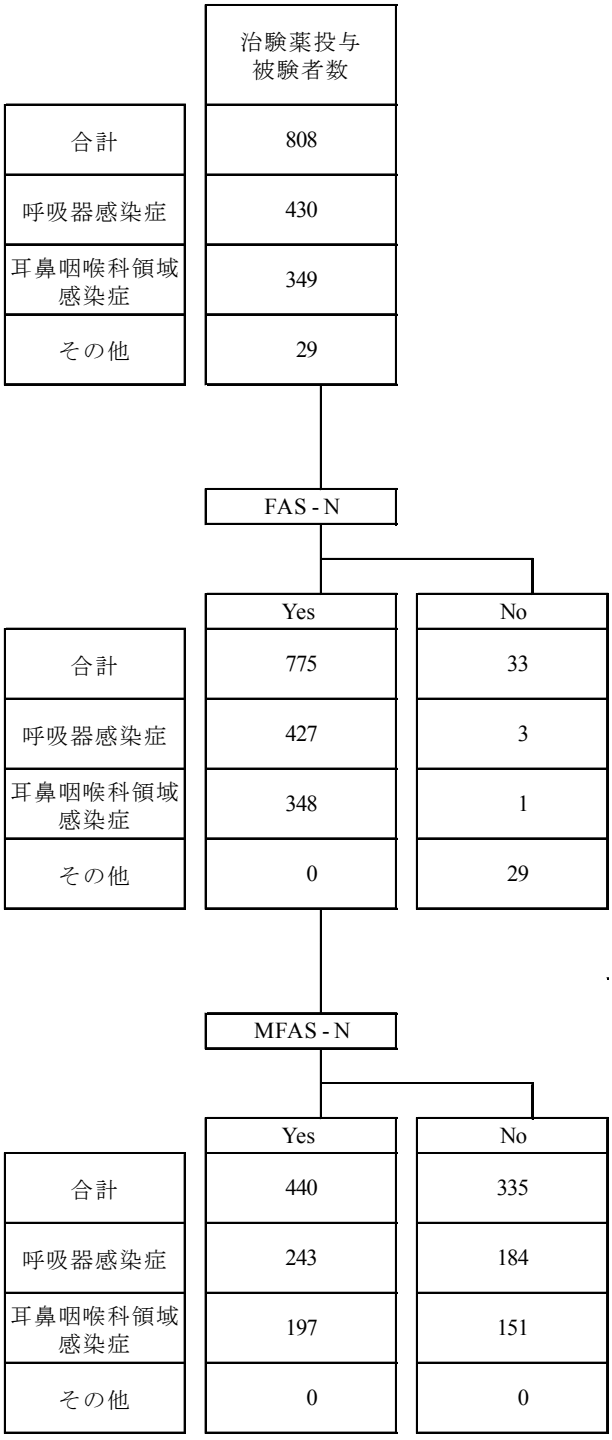
試験番号 CTD 番号 資料区分	試験デザイン	用法・用量(1 回投与量) 投与期間	対象 割付被験者数
第 II 相試験			
AMX-T201 5.3.5.A.1-2 評価	ステップ A： 非盲検 非対照 ステップ B： 二重盲検 無作為化 並行群間	ステップ A： KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間 ステップ B： KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 市中肺炎患者 ステップ A： 20 例 ステップ B： 109 例
第 III 相試験			
AMX-T301 5.3.5.A.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-AM1977X 75 mg LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 市中肺炎患者 277 例
AMX-T302 5.3.5.A.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 慢性呼吸器病変の二次感染患者 40 例、急性気管支炎患者 13 例、計 53 例
AMX-T303 5.3.5.B.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間	KRP-AM1977X 75 mg LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 副鼻腔炎患者 279 例
AMX-T304 5.3.5.B.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 中耳炎患者 16 例、扁桃炎患者 28 例、咽頭・喉頭炎患者 26 例、計 70 例

2.7.3C.2　試験対象集団

2.7.3C.2.1　試験対象集団の内訳

KRP-AM1977X 75 mg 投与群に加え、150 mg 投与群及びレボフロキサシン 500 mg 投与群も含む全投与群における有効性解析対象集団の構成を図 2.7.3C.2-1 に示す。登録被験者 808 例のうち、33 例を除いた 775 例を FAS 採用被験者とした。また、FAS 採用被験者のうち、微生物学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査から原因菌が特定された 440 例を MFAS 採用被験者とした。

図 2.7.3C.2-1　有効性解析対象集団の構成(全疾患)(全投与群)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-8 を引用)

2.7.3C.2.2　原因菌の構成

微生物学的検査によって原因菌が分離された被験者について、原因菌の構成を表 2.7.3C.2-1、その詳細を付録表 2.7.3C.4-1 に示す。原因菌は、単独菌感染被験者では分離菌種毎に 1 例ずつ、2 種類以上の菌種が重複感染していた被験者については、複数菌感染 1 例としてそれぞれ集計した。単独菌感染の主な原因菌は、*S. aureus* 8.5%(29/342 例)、*S. pneumoniae* 16.7%(57/342 例)、*H. influenzae* 22.2%(76/342 例)、*M. catarrhalis* 9.9%(34/342 例)であった。

表 2.7.3C.2-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)

原因菌	MFAS					
	呼吸器感染症		耳鼻咽喉科領域感染症		合計	
	(N= 153)		(N= 189)		(N= 342)	
Monomicrobial infection	136	(88.9)	119	(63.0)	255	(74.6)
Gram-positive Bacteria	44	(28.8)	54	(28.6)	98	(28.7)
Corynebacterium sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus	2	(1.3)	27	(14.3)	29	(8.5)
MRSA	1	(0.7)	2	(1.1)	3	(0.9)
MSSA	1	(0.7)	25	(13.2)	26	(7.6)
S. lentus	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
S. lugdunensis	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
Alpha-*Streptococcus*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Beta-*Streptococcus*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae	40	(26.1)	17	(9.0)	57	(16.7)
PSSP	31	(20.3)	11	(5.8)	42	(12.3)
PISP	6	(3.9)	3	(1.6)	9	(2.6)
PRSP	3	(2.0)	3	(1.6)	6	(1.8)
S. agalactiae	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pyogenes	1	(0.7)	3	(1.6)	4	(1.2)
Gram-negative Bacteria	84	(54.9)	52	(27.5)	136	(39.8)
A. baumannii	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
B. cepacia	0	(0.0)	4	(2.1)	4	(1.2)
E. aerogenes	1	(0.7)	3	(1.6)	4	(1.2)
E. cloacae	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
H. influenzae	47	(30.7)	29	(15.3)	76	(22.2)
BLNAS	14	(9.2)	15	(7.9)	29	(8.5)
BLNAR	18	(11.8)	5	(2.6)	23	(6.7)
BLPAR	9	(5.9)	6	(3.2)	15	(4.4)
H. parahaemolyticus	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
H. parainfluenzae	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
M. catarrhalis	23	(15.0)	11	(5.8)	34	(9.9)
P. mirabilis	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Pseudomonas sp.	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
P. aeruginosa	1	(0.7)	2	(1.1)	3	(0.9)
S. liquefaciens	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
S. marcescens	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Anaerobic Bacteria	1	(0.7)	13	(6.9)	14	(4.1)
P. micros	0	(0.0)	4	(2.1)	4	(1.2)
F. nucleatum	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. endodontalis	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
Prevotella sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. intermedia	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.9)
P. melaninogenica	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Atypical Bacteria	7	(4.6)	0	(0.0)	7	(2.0)
M. pneumoniae	7	(4.6)	0	(0.0)	7	(2.0)
Polymicrobial infection (2 species)	17	(11.1)	53	(28.0)	70	(20.5)
Polymicrobial infection (3 species)	0	(0.0)	10	(5.3)	10	(2.9)
Polymicrobial infection (4 species)	0	(0.0)	5	(2.6)	5	(1.5)
Polymicrobial infection (5 species)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)

N:原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-7 を一部改変)

2.7.3C.3　MIC 分布

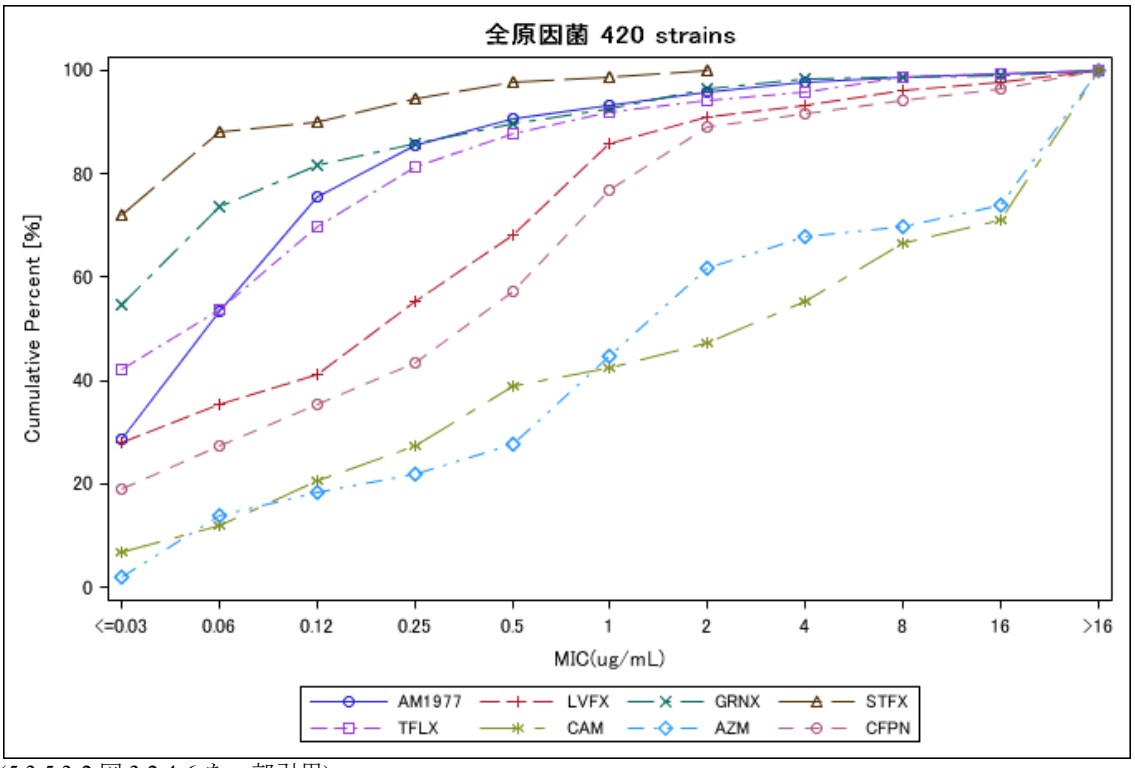
本剤の臨床試験で得られた全原因菌、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌並びに申請適応菌種について、MIC が測定された菌株に対する各種抗菌薬の MIC 分布を示す。

2.7.3C.3.1.1　全原因菌

薬剤感受性が測定された全ての原因菌に対する各種抗菌薬の MIC 分布を図 2.7.3C.3-1 及び表 2.7.3C.3-1 に示し、付録表 2.7.3C.4-2 には、原因菌に対する各抗菌薬の MIC を菌種別に示した。

AM-1977 の MIC_{90} は 0.5 μg/mL であり、キノロン系抗菌薬の中でも優れた抗菌力が確認された。他系統薬剤との比較では、AM-1977 の MIC_{90} はセフカペンの 8 倍、クラリスロマイシンの 128 倍以上低い値であった。

図 2.7.3C.3-1　全原因菌に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-6 を一部引用)

表 2.7.3C.3-1　全原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
全原因菌	420	AM-1977	120	104	93	42	22	11	10	8	5	2	3	<=0.004 - >16	0.06	0.5
		LVFX	118	31	24	60	54	73	22	9	13	7	9	0.008 - >32	0.25	2
		GRNX	230	79	34	18	16	12	16	8	2	1	4	<=0.004 - >32	0.03	1
		STFX	302	68	8	19	14	3	6					<=0.004 - 2	0.03	0.25
		TFLX	177	48	68	49	26	18	9	8	12	2	3	<=0.004 - >16	0.06	1
		CAM	29	21	36	29	48	16	20	33	48	19	121	0.001 - >64	4	>64
		AZM	8	50	19	15	24	72	72	25	8	17	110	<=0.00012 - >64	2	32
		CFPN	78	35	33	33	57	81	51	11	10	9	15	<=0.008 - >128	0.5	4

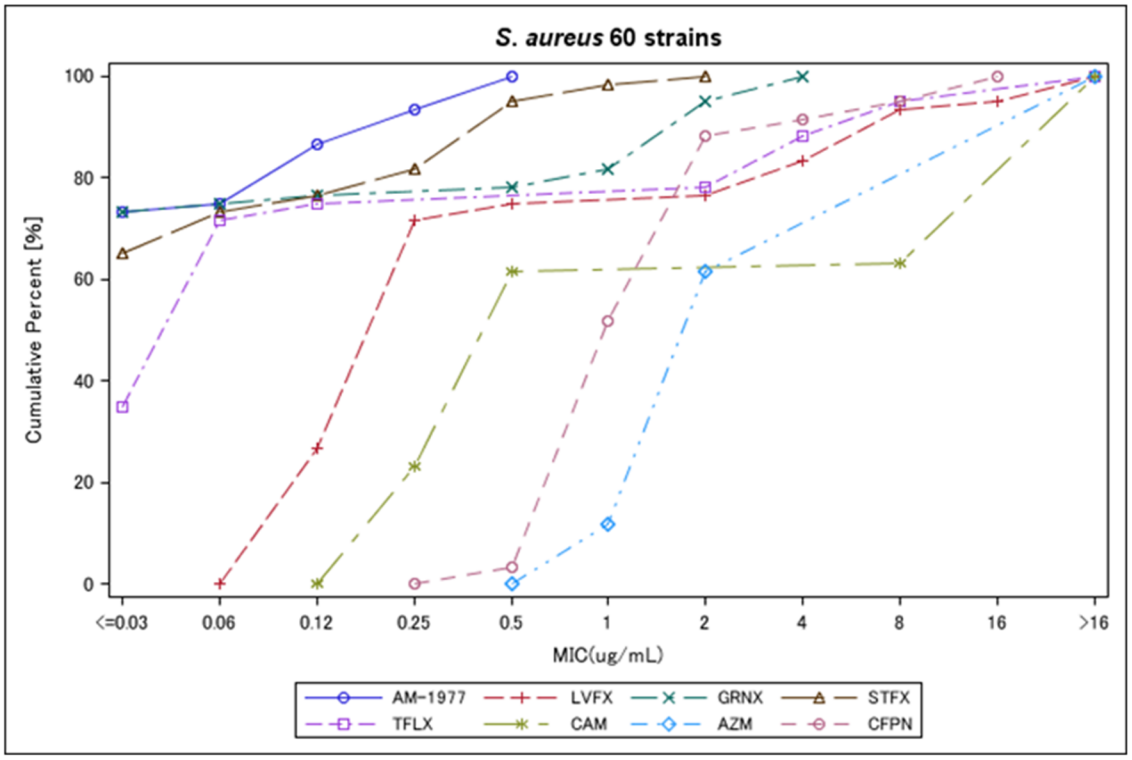
(5.3.5.3-3 表 3.2.4-5 を一部引用)

2.7.3C.3.1.2　*S. aureus*

S. aureus に対する各種抗菌薬の MIC 分布を図 2.7.3C.3-2 及び表 2.7.3C.3-2 に示す。

他のキノロン系抗菌薬を含めた対照薬全体に対して低感受性の株が認められる中、AM-1977 は測定した抗菌薬の中で最も強力な抗菌活性を示し、*S. aureus* に対する MIC_{90} は 0.25 µg/mL、MSSA に対する MIC_{90} は 0.12 µg/mL であった。レボフロキサシンに対しては、MIC 4 µg/mL 以上の耐性株が *S. aureus* 全体の 2 割に相当する 14 株であり、マクロライド系抗菌薬に対しては、クラリスロマイシン及びアジスロマイシンともに MIC 8 µg/mL 以上の耐性株が全体のおよそ 4 割を占めていた。セフカペンは、*S. aureus* 60 株中 58 株とほぼすべての菌株に対し、MIC は感受性ブレイクポイントを超える 1 µg/mL 以上であった。

図 2.7.3C.3-2　*S. aureus* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-6 を一部引用)

表 2.7.3C.3-2　*S. aureus* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. aureus	60	AM-1977	44	1	7	4	4							<=0.008 - 0.5	0.03	0.25
		LVFX			16	27	2		1	4	6	1	3	0.12 - >16	0.25	8
		GRNX	44	1	1		1	2	8	3				<=0.008 - 4	0.03	2
		STFX	39	5	2	3	8	2	1					0.015 - 2	0.03	0.5
		TFLX	21	22	2				2	6	4		3	0.015 - >16	0.06	8
		CAM				14	23				1		22	0.25 - >64	0.5	>64
		AZM						7	30				23	1 - >64	2	>64
		CFPN					2	29	22	2	2	3		0.5 - 16	1	4
S. aureus (MSSA)	54	AM-1977	42	1	7	3	1							<=0.008 - 0.5	0.03	0.12
		LVFX			15	26	2		1	4	5		1	0.12 - >16	0.25	8
		GRNX	42	1	1		1	2	6	1				<=0.008 - 4	0.03	2
		STFX	37	5	2	3	6	1						0.015 - 1	0.03	0.5
		TFLX	20	21	2				2	6	3			0.015 - 8	0.06	4
		CAM				13	23				1		17	0.25 - >64	0.5	>64
		AZM						6	30				18	1 - >64	2	>64
		CFPN					2	29	22	1				0.5 - 4	1	2
S. aureus (MRSA)	6	AM-1977	2			1	3							0.015 - 0.5	---	---
		LVFX			1	1					1	1	2	0.12 - >16	---	---
		GRNX	2						2	2				0.015 - 4	---	---
		STFX	2				2	1	1					0.015 - 2	---	---
		TFLX	1	1							1		3	0.03 - >16	---	---
		CAM				1							5	0.25 - >64	---	---
		AZM						1					5	1 - >64	---	---
		CFPN								1	2	3		4 - 16	---	---

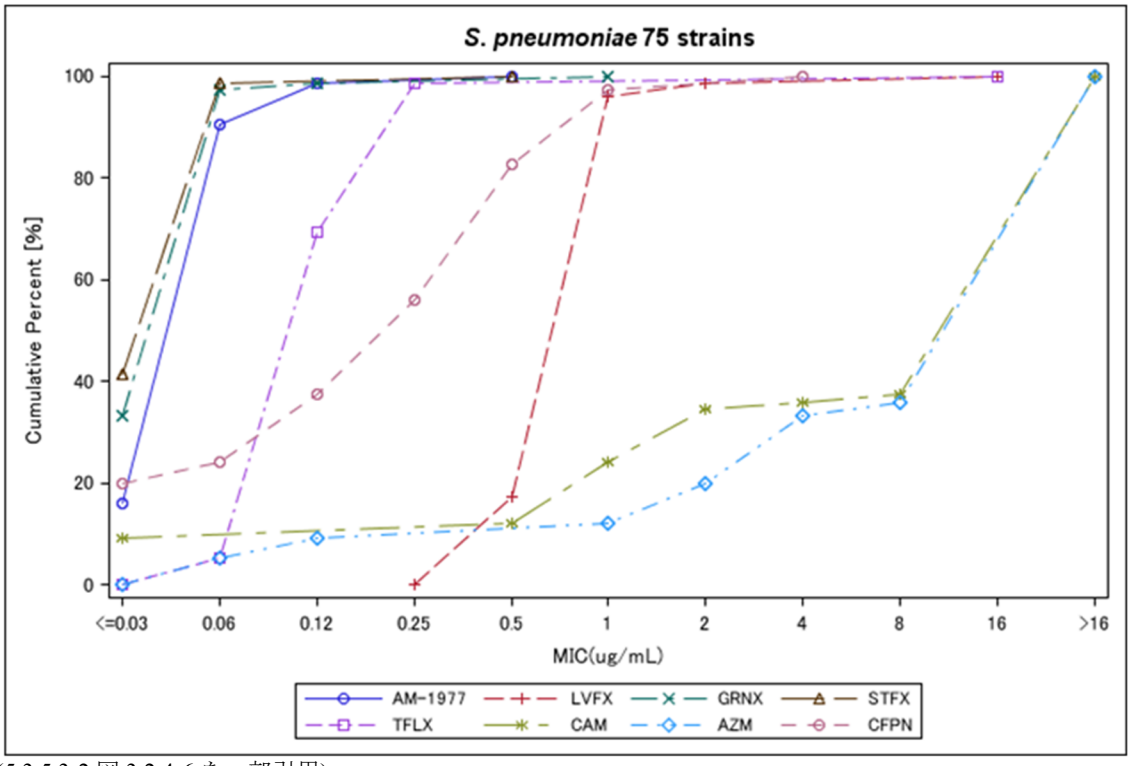
(5.3.5.3-2 表 3.2.4-5 を一部引用)

2.7.3C.3.1.3　*S. penumoniae*

S. pneumoniae に対する各種抗菌薬の MIC 分布を図 2.7.3C.3-3 及び表 2.7.3C.3-3 に示す。

AM-1977 の MIC_{50} 及び MIC_{90} はいずれも 0.06 μg/mL で、ガレノキサシンやシタフロキサシンと同様の強力な抗菌活性を示した。レボフロキサシンでは、16 μg/mL を示した 1 株以外の菌株はすべて感性領域内ではあったものの、感受性ブレイクポイント付近の MIC 1 μg/mL の菌株は全体の 78.7%(59/75 株)と大半を占めていた。これは、本邦における感受性動向調査 [1)-4)] と同様の結果であり、*S. pneumoniae* に対するレボフロキサシンの感受性低下が進んでいるものと考えられた。クラリスロマイシン及びアジスロマイシンでは、MIC_{50} 及び MIC_{90} が>16 μg/mL を示しており、半数以上が耐性株であった。*S. pneumoniae* 75 株のうち、PSSP、PISP 及び PRSP は、それぞれ 51 株、14 株及び 10 株であったが、AM-1977 に対する感受性は耐性区分にかかわらず同様であった。

図 2.7.3C.3-3　*S. pneumoniae* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-6 を一部引用)

表 2.7.3C.3-3　*S. pneumoniae* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. pneumoniae	75	AM-1977	12	56	6		1							0.015 - 0.5	0.06	0.06
		LVFX					13	59	2			1		0.5 - 16	1	1
		GRNX	25	48	1			1						0.015 - 1	0.06	0.06
		STFX	31	43			1							0.015 - 0.5	0.06	0.06
		TFLX		4	48	22						1		0.06 - 16	0.12	0.25
		CAM	7				2	9	8	1	1		47	0.015 - >16	>16	>16
		AZM		4	3			2	6	10	2		48	0.06 - >16	>16	>16
		CFPN	15	3	10	14	20	11		2				<=0.008 - 4	0.25	1
S. pneumoniae (PSSP)	51	AM-1977	3	42	6									0.03 - 0.12	0.06	0.12
		LVFX					6	43	2					0.5 - 2	1	1
		GRNX	12	38	1									0.03 - 0.12	0.06	0.06
		STFX	18	33										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		TFLX			32	19								0.12 - 0.25	0.12	0.25
		CAM	7				2	5	3				34	0.015 - >16	>16	>16
		AZM		4	3			1	5	4			34	0.06 - >16	>16	>16
		CFPN	15	3	7	10	13	3						<=0.008 - 1	0.25	0.5
S. pneumoniae (PISP)	14	AM-1977	7	6			1							0.015 - 0.5	0.03	0.06
		LVFX					5	8				1		0.5 - 16	1	1
		GRNX	10	3				1						0.015 - 1	0.03	0.06
		STFX	10	3			1							0.015 - 0.5	0.03	0.06
		TFLX		4	8	1						1		0.06 - 16	0.12	0.25
		CAM						3	2	1			8	1 - >16	>16	>16
		AZM						1	1	3	1		8	1 - >16	>16	>16
		CFPN			3	4	4	3						0.12 - 1	0.25	1
S. pneumoniae (PRSP)	10	AM-1977	2	8										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		LVFX					2	8						0.5 - 1	1	1
		GRNX	3	7										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		STFX	3	7										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		TFLX			8	2								0.12 - 0.25	0.12	0.25
		CAM						1	3		1		5	1 - >16	8	>16
		AZM								3	1		6	4 - >16	>16	>16
		CFPN					3	5		2				0.5 - 4	1	4

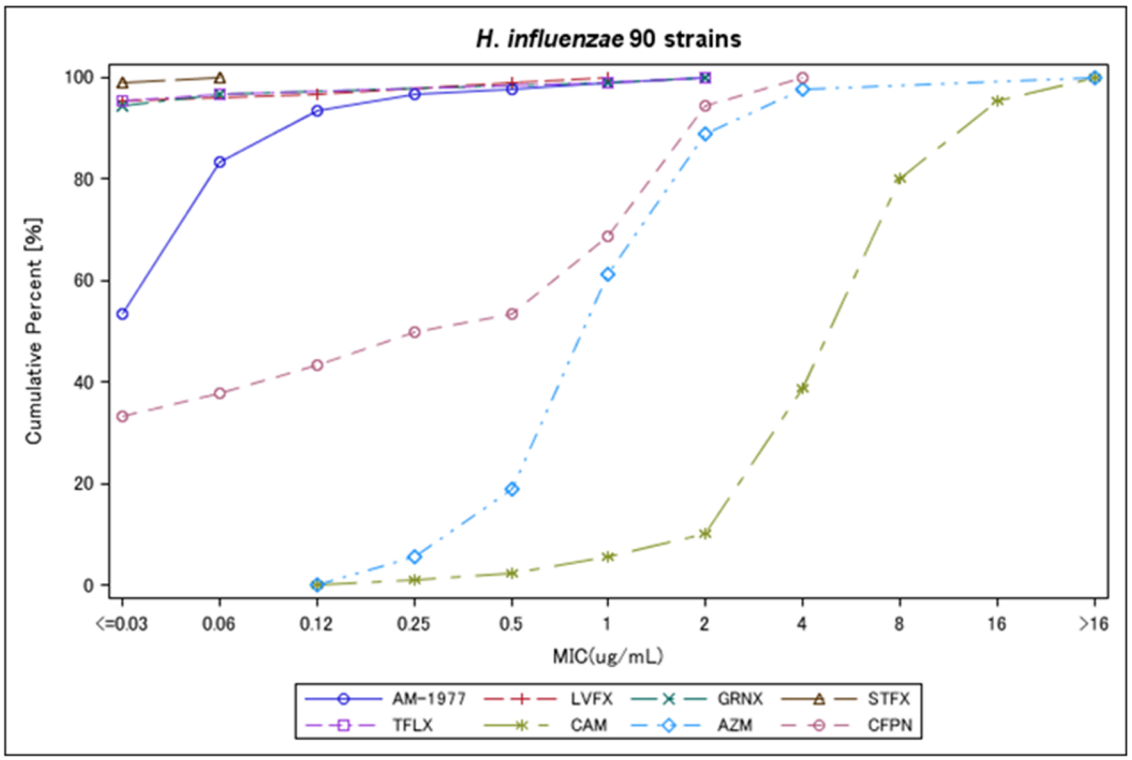
(5.3.5.3-2 表 3.2.4-5 を一部引用)

2.7.3C.3.1.4　*H. influenzae*

H. influenzae に対する各種抗菌薬の MIC 分布を図 2.7.3C.3-4 及び表 2.7.3C.3-4 に示す。

AM-1977 の MIC_{90} は 0.12 μg/mL で、他のキノロン系抗菌薬に比べて若干高い値ではあるが、最頻値は≤0.03 μg/mL であり、良好な抗菌力が確認された。*H. influenzae* 90 株のうち、BLNAS 44 株、BLNAR 29 株及び BLPAR 17 株に対する AM-1977 の MIC_{90} は、BLNAS で 0.06 μg/mL、BLNAR 及び BLPAR では 0.12 μg/mL であった。キノロン系抗菌薬以外の対照薬に対しては BLNAR 及び BLPAR の耐性株の割合が高かった。中でもセフカペンに対する耐性化率は約 5 割と高く、特に BLNAR では 29 株中 25 株が感受性ブレイクポイントを超える MIC 1 μg/mL 以上であり、その傾向が顕著であった。

図 2.7.3C.3-4　*H.influenzae* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-6 を一部引用)

表 2.7.3C.3-4　*H. influenzae* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
H. influenzae	90	AM-1977	48	27	9	3	1	1	1					<=0.004 - 2	0.03	0.12
		LVFX	86		1		2	1						0.008 - 1	0.015	0.03
		GRNX	85	2				2	1					<=0.004 - 2	0.008	0.03
		STFX	89	1										<=0.004 - 0.06	<=0.004	<=0.004
		TFLX	86	1				2	1					<=0.004 - 2	0.008	0.015
		CAM				1	1	3	4	26	37	14	4	0.25 - >64	8	16
		AZM				5	12	38	25	8			2	0.25 - 64	1	4
		CFPN	30	4	5	6	3	14	23	5				<=0.008 - 4	0.25	2
H. influenzae (BLNAS)	44	AM-1977	28	12	1	2	1							<=0.004 - 0.5	0.03	0.06
		LVFX	42		1		1							0.008 - 0.5	0.015	0.03
		GRNX	42	1				1						<=0.004 - 1	0.008	0.03
		STFX	44											<=0.004 - 0.015	<=0.004	<=0.004
		TFLX	42	1				1						<=0.004 - 1	0.008	0.015
		CAM					1	2	2	13	20	5	1	0.5 - 32	8	16
		AZM				3	6	21	13	1				0.25 - 4	1	2
		CFPN	23	3	4	3	3	4	4					<=0.008 - 2	0.03	1
H. influenzae (BLNAR)	29	AM-1977	14	9	4	1			1					0.015 - 2	0.06	0.12
		LVFX	28					1						0.008 - 1	0.03	0.03
		GRNX	27	1					1					<=0.004 - 2	0.008	0.03
		STFX	28	1										<=0.004 - 0.06	<=0.004	<=0.004
		TFLX	28						1					<=0.004 - 2	0.008	0.015
		CAM				1			2	8	12	5	1	0.25 - 32	8	16
		AZM				1	4	13	7	4				0.25 - 4	1	4
		CFPN			1	3		6	16	3				0.12 - 4	2	4
H. influenzae (BLPAR)	17	AM-1977	6	6	4			1						0.015 - 1	0.06	0.12
		LVFX	16				1							0.008 - 0.5	0.03	0.03
		GRNX	16					1						<=0.004 - 1	0.015	0.03
		STFX	17											<=0.004 - 0.03	<=0.004	<=0.004
		TFLX	16					1						0.008 - 1	0.008	0.015
		CAM						1		5	5	4	2	1 - >64	8	>64
		AZM				1	2	4	5	3			2	0.25 - 64	2	32
		CFPN	7	1				4	3	2				<=0.008 - 4	1	4

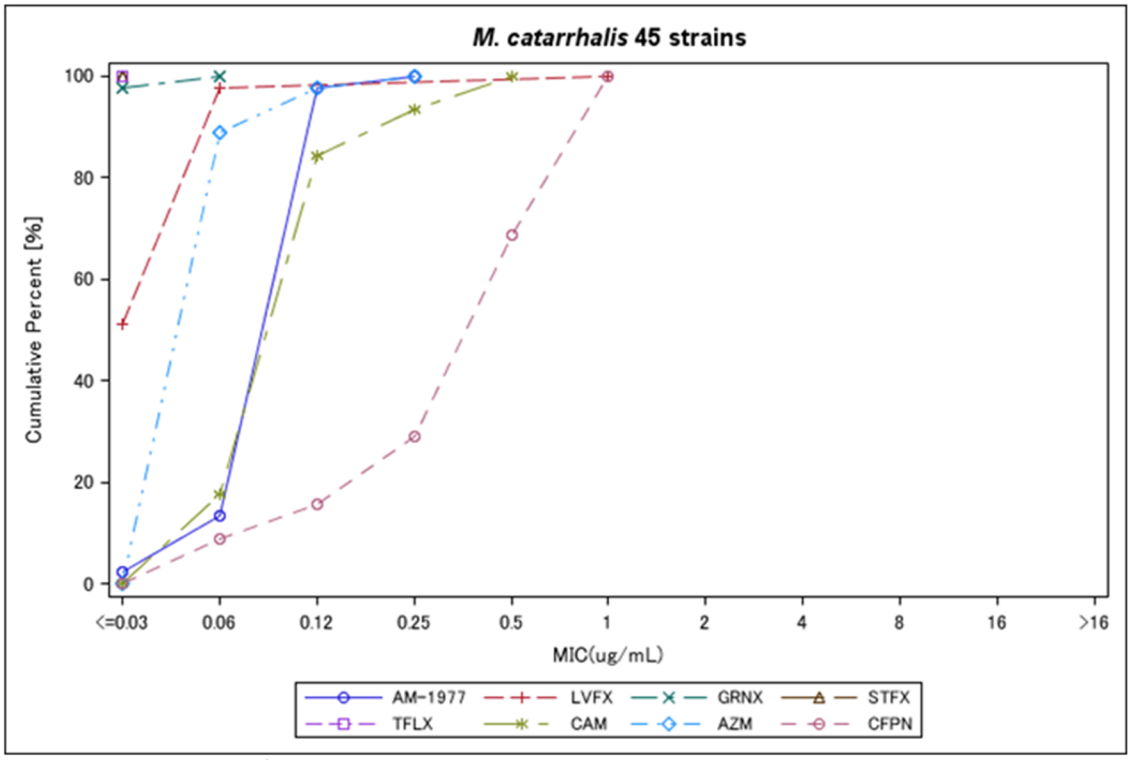
(5.3.5.3-2 表 3.2.4-5 を一部引用)

2.7.3C.3.1.5　*M. catarrhalis*

M. catarrhalis に対する各種抗菌薬の MIC 分布を図 2.7.3C.3-5 及び表 2.7.3C.3-5 に示す。

AM-1977 の MIC_{90} は 0.12 µg/mL を示し、最頻値も同一であった。他の主要原因菌とは異なり、*M. catarrhalis* に対するキノロン系及びマクロライド系抗菌薬の MIC は最高値でも 1 µg/mL であり、測定したすべての抗菌薬に対し良好な感受性を示した。一方で、セフカペンに対しては、感受性ブレイクポイントを超える MIC 1 µg/mL を示した菌株が 45 株中 14 株と全体の約 3 割を占めていることから、他の薬剤と比較し感性株がやや少ない傾向が認められた。

図 2.7.3C.3-5　*M. catarrhalis* に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-6 を一部引用)

表 2.7.3C.3-5　*M. catarrhalis* に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
M. catarrhalis	45	AM-1977	1	5	38	1								0.03 - 0.25	0.12	0.12
		LVFX	23	21				1						0.015 - 1	0.03	0.06
		GRNX	44	1										<=0.008 - 0.06	0.015	0.015
		STFX	45											<=0.008 - 0.03	<=0.008	0.015
		TFLX	45											<=0.008 - 0.03	0.015	0.015
		CAM		8	30	4	3							<=0.06 - 0.5	0.12	0.25
		AZM		40	4	1								<=0.06 - 0.25	<=0.06	0.12
		CFPN		4	3	6	18	14						<=0.06 - 1	0.5	1

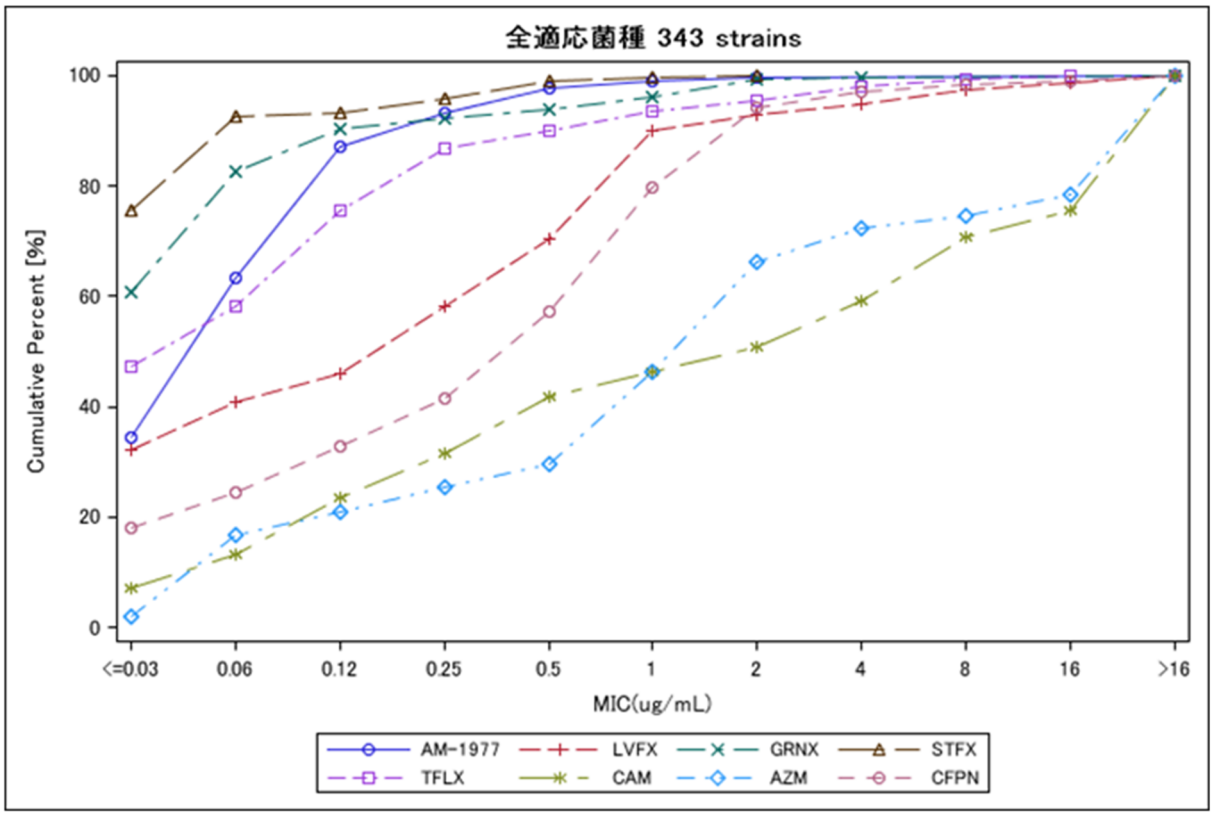
(5.3.5.3-2 表 3.2.4-5 を一部引用)

2.7.3C.3.1.6　申請適応菌種

薬剤感受性試験が実施された臨床分離株のうち、適応菌種として申請する菌種であるブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プレボテラ属及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に対する MIC 分布を図 2.7.3C.3-6 及び表 2.7.3C.3-6、AM-1977 の MIC の累積分布を全原因菌と全適応菌種で比較した結果を図 2.7.3C.3-7 及び表 2.7.3C.3-7 に示す。

今回、市中肺炎に代表される呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症を対象に第 II 相及び第 III 相臨床試験を行い、原因菌として総計 420 株の臨床分離株が検出された。それら全原因菌に対する本剤の MIC_{90} は 0.5 μg/mL で、他のキノロン系抗菌薬と比べても優れており、本剤は期待通り市中呼吸器・耳鼻咽咽喉科領域感染症の原因微生物を十分にカバーすることが確認された。しかし、検出された全原因菌のうち、薬剤感受性測定結果で本剤の効果が若干弱い菌種も認められたことから、泌尿器領域でのキノロン耐性菌増加を教訓に、将来的な薬剤耐性化のリスクを低減させられるよう、確実な効果が期待される菌種のみを申請適応菌種として選択した。申請する全適応菌種に対する本剤の MIC_{90} は 0.25 μg/mL であった。また、PK/PD 解析から本剤の感性領域と考えられた MIC 1 μg/mL 以下の範囲に含まれる菌株の割合は、全適応菌種では 99.1%(340/343 株)であった。

図 2.7.3C.3-6　全適応菌種に対する各抗菌薬の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)



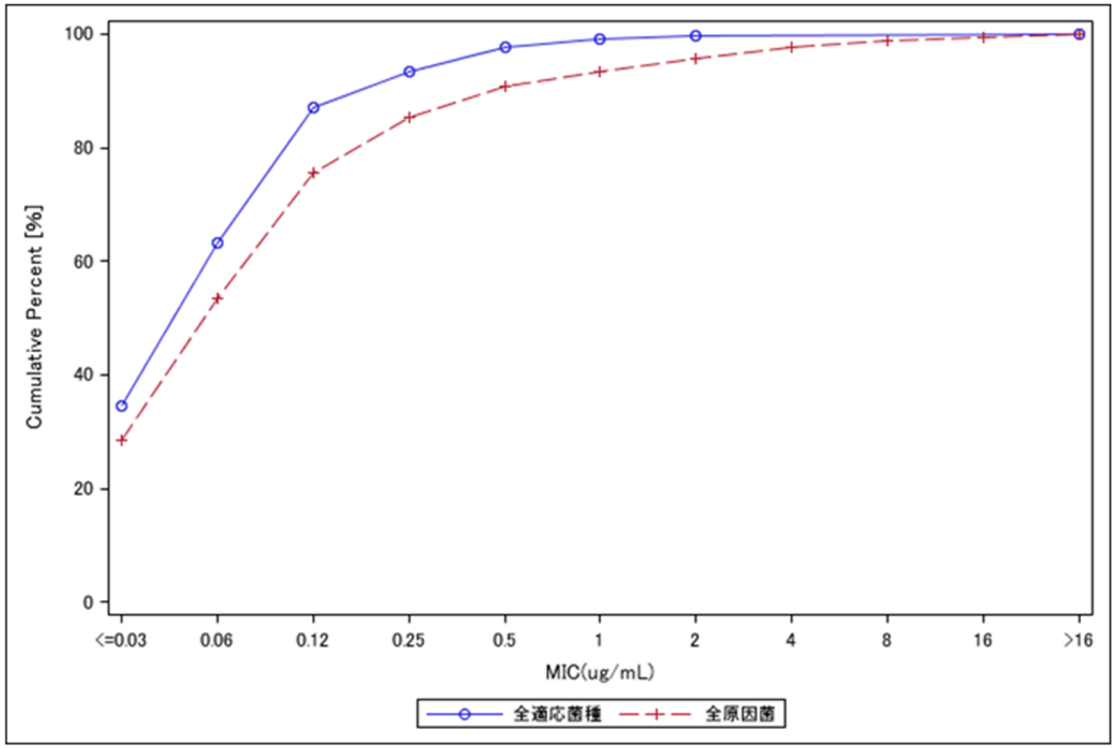
(5.3.5.3-2 図 3.2.4-13 を引用)

表 2.7.3C.3-6　全適応菌種に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (ug/mL)											MIC range (ug/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
全適応菌種	343	AM1977	118	99	82	21	15	5	2				1	<=0.004 - >16	0.06	0.25
		LVFX	110	30	18	42	42	67	10	6	9	4	5	0.008 - >32	0.25	1
		GRNX	208	75	27	6	6	8	11	1			1	<=0.004 - >16	0.03	0.12
		STFX	259	59	2	9	11	2	1					<=0.004 - 2	0.015	0.06
		TFLX	162	38	59	39	11	12	7	8	5	2		<=0.004 - 16	0.06	0.5
		CAM	25	20	36	27	36	15	15	29	40	16	84	0.001 - >64	2	32
		AZM	7	50	15	15	15	57	68	21	8	13	74	<=0.00012 - >64	2	>16
		CFPN	61	21	28	29	53	76	48	10	4	3	3	<=0.008 - 32	0.5	2

(5.3.5.3-2 表 3.2.4-11 を引用)

図 2.7.3C.3-7　全原因菌及び全適応菌種に対する AM-1977 の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)



(5.3.5.3-2 図 3.2.4-17 を引用)

表 2.7.3C.3-7　全原因菌及び全適応菌種に対する AM-1977 の MIC の累積分布(全疾患)(MFAS)

		MIC (ug/mL)											MIC range (ug/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
		<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
全適応菌種	n	118	217	299	320	335	340	342				343	<=0.004 - >16	0.06	0.25
	(%)	(34.4)	(63.3)	(87.2)	(93.3)	(97.7)	(99.1)	(99.7)				(100.0)			
全原因菌	n	120	224	317	359	381	392	402	410	415	417	420	<=0.004 - >16	0.06	0.5
	(%)	(28.6)	(53.3)	(75.5)	(85.5)	(90.7)	(93.3)	(95.7)	(97.6)	(98.8)	(99.3)	(100.0)			

(5.3.5.3-2 表 3.2.4-16 を引用)

2.7.3C.4　付録

表 2.7.3C.4-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)　(1/6)

原因菌	MFAS					
	呼吸器感染症		耳鼻咽喉科領域感染症		合計	
	(N= 153)		(N= 189)		(N= 342)	
Monomicrobial infection	136	(88.9)	119	(63.0)	255	(74.6)
Gram-positive Bacteria	44	(28.8)	54	(28.6)	98	(28.7)
Corynebacterium sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus	2	(1.3)	27	(14.3)	29	(8.5)
MRSA	1	(0.7)	2	(1.1)	3	(0.9)
MSSA	1	(0.7)	25	(13.2)	26	(7.6)
S. lentus	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
S. lugdunensis	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
Alpha-*Streptococcus*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Beta-*Streptococcus*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae	40	(26.1)	17	(9.0)	57	(16.7)
PSSP	31	(20.3)	11	(5.8)	42	(12.3)
PISP	6	(3.9)	3	(1.6)	9	(2.6)
PRSP	3	(2.0)	3	(1.6)	6	(1.8)
S. agalactiae	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pyogenes	1	(0.7)	3	(1.6)	4	(1.2)
Gram-negative Bacteria	84	(54.9)	52	(27.5)	136	(39.8)
A. baumannii	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
B. cepacia	0	(0.0)	4	(2.1)	4	(1.2)
E. aerogenes	1	(0.7)	3	(1.6)	4	(1.2)
E. cloacae	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
H. influenzae	47	(30.7)	29	(15.3)	76	(22.2)
BLNAS	14	(9.2)	15	(7.9)	29	(8.5)
BLNAR	18	(11.8)	5	(2.6)	23	(6.7)
BLPAR	9	(5.9)	6	(3.2)	15	(4.4)
H. parahaemolyticus	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
H. parainfluenzae	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
M. catarrhalis	23	(15.0)	11	(5.8)	34	(9.9)
P. mirabilis	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Pseudomonas sp.	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
P. aeruginosa	1	(0.7)	2	(1.1)	3	(0.9)
S. liquefaciens	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
S. marcescens	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Anaerobic Bacteria	1	(0.7)	13	(6.9)	14	(4.1)
P. micros	0	(0.0)	4	(2.1)	4	(1.2)
F. nucleatum	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. endodontalis	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
Prevotella sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. intermedia	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.9)
P. melaninogenica	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Atypical Bacteria	7	(4.6)	0	(0.0)	7	(2.0)
M. pneumoniae	7	(4.6)	0	(0.0)	7	(2.0)

N:原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3C.4-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)　(2/6)

原因菌	MFAS					
	呼吸器感染症		耳鼻咽喉科領域感染症		合計	
	(N= 153)		(N= 189)		(N= 342)	
Polymicrobial infection (2 species)	17	(11.1)	53	(28.0)	70	(20.5)
Beta-*Streptococcus* + *P. micros*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Capnocytophaga sp. + *P. melaninogenica*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Corynebacterium sp. + *C. koseri*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Corynebacterium sp. + *S. aureus* (MSSA)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
E. coli + *H. influenzae* (BLNAS)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
E. faecalis + *E. coli*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
E. faecalis + *S. aureus* (MSSA)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
E. lenta (*E. lentum*) + *H. influenzae* (BLPAR)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
E. lenta (*E. lentum*) + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Group G *Streptococcus* + *H. influenzae* (BLNAS)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
H. influenzae (BLNAR) + *M. catarrhalis*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
H. influenzae (BLNAS) + GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
H. influenzae (BLNAS) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
H. influenzae (BLNAS) + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
H. influenzae + GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
H. parainfluenzae + *P. aeruginosa*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
K. pneumoniae + *C. koseri*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae* + *P. aeruginosa*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
M. catarrhalis + *H. influenzae* (BLNAR)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)

N:原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3C.4-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)　(3/6)

原因菌	MFAS					
	呼吸器感染症		耳鼻咽喉科領域感染症		合計	
	(N= 153)		(N= 189)		(N= 342)	
P. intermedia + *Veillonella* sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. micros + GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. micros + *P. endodontalis*	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.9)
P. micros + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. agalactiae + *H. haemolyticus*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MRSA) + *M. catarrhalis*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MRSA) + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MRSA) + *P. micros*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *B. cepacia*	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.9)
S. aureus (MSSA) + Beta-*Streptococcus*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *E. aerogenes*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + Group G *Streptococcus*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAR)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLPAR)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *P. intermedia*	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.9)
S. aureus (MSSA) + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
S. aureus (MSSA) + *Prevotella* sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *S. agalactiae*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

N:原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3C.4-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)　(4/6)

原因菌	MFAS					
	呼吸器感染症		耳鼻咽喉科領域感染症		合計	
	(N= 153)		(N= 189)		(N= 342)	
S. aureus (MSSA) + *S. aureus* (MSSA)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *S. pneumoniae* (PSSP)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. lugdunensis + *E. lenta* (*E. lentum*)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. lugdunensis + *H. influenzae* (BLNAS)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PISP) + *E. cloacae*	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PISP) + *H. influenzae*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PISP) + *H. influenzae* (BLNAR)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PISP) + *H. influenzae* (BLNAS)	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAR)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PRSP) + *P. aeruginosa*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAR)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLPAR)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PSSP) + *M. catarrhalis*	1	(0.7)	1	(0.5)	2	(0.6)
S. pneumoniae (PSSP) + *P. magnus*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pyogenes + *H. influenzae*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pyogenes + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pyogenes + *Prevotella* sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

N: 原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3C.4-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)　(5/6)

原因菌	MFAS					
	呼吸器感染症		耳鼻咽喉科領域感染症		合計	
	(N= 153)		(N= 189)		(N= 342)	
Polymicrobial infection (3 species)	0	(0.0)	10	(5.3)	10	(2.9)
Beta-*Streptococcus* + *K. oxytoca* + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Corynebacterium sp. + *S. aureus* (MSSA) + *M. catarrhalis*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Group G *Streptococcus* + *H. haemolyticus* + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Group G *Streptococcus* + *H. influenzae* + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
M. catarrhalis + *P. melaninogenica* + *Veillonella* sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. micros + *P. endodontalis* + *P. buccae*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
P. micros + *P. intermedia* + GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *P. micros* + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PRSP) + *B. cepacia* + *H. influenzae* (BLNAS)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. pneumoniae (PSSP) + *B. cepacia* + *M. catarrhalis*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Polymicrobial infection (4 species)	0	(0.0)	5	(2.6)	5	(1.5)
Beta-*Streptococcus* + *P. micros* + *P. endodontalis* + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Beta-*Streptococcus* + *P. micros* + *P. intermedia* + *Veillonella* sp.	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Group G *Streptococcus* + *S. pyogenes* + *S. maltophilia* + *P. intermedia*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *P. endodontalis* + *Veillonella* sp. + GNR-anaerobes	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *P. micros* + *P. intermedia* + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

N:原因菌が特定された被験者数

表 2.7.3C.4-1　原因菌の構成(微生物学的検査)(全疾患)(MFAS)　(6/6)

原因菌	MFAS					
	呼吸器感染症		耳鼻咽喉科領域感染症		合計	
	(N= 153)		(N= 189)		(N= 342)	
Polymicrobial infection (5 species)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
S. aureus (MSSA) + *P. micros* + *Prevotella* sp. + *P. intermedia* + *P. melaninogenica*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
S. aureus (MSSA) + *S. pyogenes* + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis* + *P. aeruginosa*	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

N:原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-2 表 3.2.2-7 を一部改変)

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(1/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
Corynebacterium sp.	4	AM-1977		1		2	1							0.06 - 0.5	---	---
		LVFX			1		2	1						0.12 - 1	---	---
		GRNX	1		2	1								0.015 - 0.25	---	---
		STFX	3	1										<=0.008 - 0.06	---	---
		TFLX	1				3							0.03 - 0.5	---	---
		CAM	1							2			1	0.03 - >16	---	---
		AZM			1								3	0.12 - >16	---	---
		CFPN		2	1	1								0.06 - 0.25	---	---
E. faecalis	2	AM-1977			2									0.12	---	---
		LVFX							2					2	---	---
		GRNX				1	1							0.25 - 0.5	---	---
		STFX				2								0.25	---	---
		TFLX					2							0.5	---	---
		CAM							1				1	2 - >64	---	---
		AZM										1	1	16 - >64	---	---
		CFPN											2	32 - >128	---	---
S. lentus	2	AM-1977	2											0.03	---	---
		LVFX				2								0.25	---	---
		GRNX	1	1										0.03 - 0.06	---	---
		STFX	2											0.03	---	---
		TFLX		2										0.06	---	---
		CAM				2								0.25	---	---
		AZM						2						1	---	---
		CFPN			1				1					0.12 - 2	---	---
S. lugdunensis	4	AM-1977	4											0.03	---	---
		LVFX				4								0.25	---	---
		GRNX		1	3									0.06 - 0.12	---	---
		STFX	4											0.03	---	---
		TFLX		4										0.06	---	---
		CAM		1	2	1								<=0.06 - 0.25	---	---
		AZM				1	2	1						0.25 - 1	---	---
		CFPN					1	1				2		0.5 - 16	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(2/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. aureus	60	AM-1977	44	1	7	4	4							<=0.008 - 0.5	0.03	0.25
		LVFX			16	27	2		1	4	6	1	3	0.12 - >16	0.25	8
		GRNX	44	1	1		1	2	8	3				<=0.008 - 4	0.03	2
		STFX	39	5	2	3	8	2	1					0.015 - 2	0.03	0.5
		TFLX	21	22	2				2	6	4		3	0.015 - >16	0.06	8
		CAM				14	23				1		22	0.25 - >64	0.5	>64
		AZM						7	30				23	1 - >64	2	>64
		CFPN					2	29	22	2	2	3		0.5 - 16	1	4
S. aureus (MSSA)	54	AM-1977	42	1	7	3	1							<=0.008 - 0.5	0.03	0.12
		LVFX			15	26	2		1	4	5		1	0.12 - >16	0.25	8
		GRNX	42	1	1		1	2	6	1				<=0.008 - 4	0.03	2
		STFX	37	5	2	3	6	1						0.015 - 1	0.03	0.5
		TFLX	20	21	2				2	6	3			0.015 - 8	0.06	4
		CAM				13	23				1		17	0.25 - >64	0.5	>64
		AZM						6	30				18	1 - >64	2	>64
		CFPN					2	29	22	1				0.5 - 4	1	2
S. aureus (MRSA)	6	AM-1977	2			1	3							0.015 - 0.5	---	---
		LVFX			1	1					1	1	2	0.12 - >16	---	---
		GRNX	2						2	2				0.015 - 4	---	---
		STFX	2				2	1	1					0.015 - 2	---	---
		TFLX	1	1							1		3	0.03 - >16	---	---
		CAM				1							5	0.25 - >64	---	---
		AZM						1					5	1 - >64	---	---
		CFPN								1	2	3		4 - 16	---	---
Alpha-*Streptococcus*	1	AM-1977			1									0.12	---	---
		LVFX										1		16	---	---
		GRNX					1							0.5	---	---
		STFX				1								0.25	---	---
		TFLX									1			8	---	---
		CAM						1						1	---	---
		AZM								1				4	---	---
		CFPN	1											0.015	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(3/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
Beta-*Streptococcus*	6	AM-1977	5	1										0.015 - 0.06	---	---
		LVFX				1	5							0.25 - 0.5	---	---
		GRNX	2	3	1									0.015 - 0.12	---	---
		STFX	6											0.015 - 0.03	---	---
		TFLX	1	1	3	1								0.03 - 0.25	---	---
		CAM	5				1							0.015 - 0.5	---	---
		AZM	2	3				1						0.03 - 1	---	---
		CFPN			3	3								0.12 - 0.25	---	---
Group G *Streptococcus*	5	AM-1977	4	1										0.03 - 0.06	---	---
		LVFX					4	1						0.5 - 1	---	---
		GRNX	2	2	1									0.03 - 0.12	---	---
		STFX	5											0.015 - 0.03	---	---
		TFLX		2	2	1								0.06 - 0.25	---	---
		CAM	2	1					1				1	0.015 - >16	---	---
		AZM		2		1					1		1	0.06 - >16	---	---
		CFPN	3		2									0.015 - 0.12	---	---
S. agalactiae	3	AM-1977		2			1							0.06 - 0.5	---	---
		LVFX						2					1	1 - >16	---	---
		GRNX		2					1					0.06 - 2	---	---
		STFX		2				1						0.06 - 1	---	---
		TFLX				2						1		0.25 - 16	---	---
		CAM		2						1				0.06 - 4	---	---
		AZM			2								1	0.12 - >16	---	---
		CFPN	2	1										0.03 - 0.06	---	---
S. pyogenes	9	AM-1977		6	3									0.06 - 0.12	---	---
		LVFX					2	1	6					0.5 - 2	---	---
		GRNX		2	5	2								0.06 - 0.25	---	---
		STFX	3	6										0.03 - 0.06	---	---
		TFLX			2	1	2	4						0.12 - 1	---	---
		CAM	3	4					2					0.03 - 2	---	---
		AZM			5	2						1	1	0.12 - >16	---	---
		CFPN	9											<=0.008 - 0.015	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(4/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. pneumoniae	75	AM-1977	12	56	6		1							0.015 - 0.5	0.06	0.06
		LVFX					13	59	2			1		0.5 - 16	1	1
		GRNX	25	48	1			1						0.015 - 1	0.06	0.06
		STFX	31	43			1							0.015 - 0.5	0.06	0.06
		TFLX		4	48	22						1		0.06 - 16	0.12	0.25
		CAM	7				2	9	8	1	1		47	0.015 - >16	>16	>16
		AZM		4	3			2	6	10	2		48	0.06 - >16	>16	>16
		CFPN	15	3	10	14	20	11		2				<=0.008 - 4	0.25	1
S. pneumoniae (PSSP)	51	AM-1977	3	42	6									0.03 - 0.12	0.06	0.12
		LVFX					6	43	2					0.5 - 2	1	1
		GRNX	12	38	1									0.03 - 0.12	0.06	0.06
		STFX	18	33										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		TFLX			32	19								0.12 - 0.25	0.12	0.25
		CAM	7				2	5	3				34	0.015 - >16	>16	>16
		AZM		4	3			1	5	4			34	0.06 - >16	>16	>16
		CFPN	15	3	7	10	13	3						<=0.008 - 1	0.25	0.5
S. pneumoniae (PISP)	14	AM-1977	7	6			1							0.015 - 0.5	0.03	0.06
		LVFX					5	8				1		0.5 - 16	1	1
		GRNX	10	3				1						0.015 - 1	0.03	0.06
		STFX	10	3			1							0.015 - 0.5	0.03	0.06
		TFLX		4	8	1						1		0.06 - 16	0.12	0.25
		CAM						3	2	1			8	1 - >16	>16	>16
		AZM						1	1	3	1		8	1 - >16	>16	>16
		CFPN			3	4	4	3						0.12 - 1	0.25	1
S. pneumoniae (PRSP)	10	AM-1977	2	8										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		LVFX					2	8						0.5 - 1	1	1
		GRNX	3	7										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		STFX	3	7										0.03 - 0.06	0.06	0.06
		TFLX			8	2								0.12 - 0.25	0.12	0.25
		CAM						1	3		1		5	1 - >16	8	>16
		AZM								3	1		6	4 - >16	>16	>16
		CFPN					3	5		2				0.5 - 4	1	4

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(5/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
A. baumannii	1	AM-1977			1									0.12	---	---
		LVFX		1										0.06	---	---
		GRNX	1											0.03	---	---
		STFX	1											0.015	---	---
		TFLX	1											0.015	---	---
		CAM									1			8	---	---
		AZM						1						1	---	---
		CFPN											1	32	---	---
B. cepacia	9	AM-1977						2	1		3	1	2	1 - >16	---	---
		LVFX				2	1		4			2		0.25 - 16	---	---
		GRNX				1	1	1		3	1		2	0.25 - >16	---	---
		STFX	3			4			2					0.015 - 2	---	---
		TFLX	1	1	1			4			2			0.03 - 8	---	---
		CAM											9	64 - >64	---	---
		AZM										1	8	16 - >64	---	---
		CFPN						2	1		3	1	2	1 - 32	---	---
C. koseri	2	AM-1977			1	1								0.12 - 0.25	---	---
		LVFX	2											0.03	---	---
		GRNX	1	1										0.03 - 0.06	---	---
		STFX	2											0.015	---	---
		TFLX	2											0.015	---	---
		CAM											2	64	---	---
		AZM								2				4	---	---
		CFPN					2							0.5	---	---
E. aerogenes	5	AM-1977				2	3							0.25 - 0.5	---	---
		LVFX		4	1									0.06 - 0.12	---	---
		GRNX		2	2	1								0.06 - 0.25	---	---
		STFX	5											0.015 - 0.03	---	---
		TFLX	4	1										0.015 - 0.06	---	---
		CAM											5	>64	---	---
		AZM									3	2		8 - 16	---	---
		CFPN					1	3			1			0.5 - 8	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(6/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
E. cloacae	3	AM-1977			1	1	1							0.12 - 0.5	---	---
		LVFX	1	1	1									0.03 - 0.12	---	---
		GRNX		2		1								0.06 - 0.25	---	---
		STFX	2	1										0.015 - 0.06	---	---
		TFLX	2	1										0.03 - 0.06	---	---
		CAM											3	64 - >64	---	---
		AZM										3		16	---	---
		CFPN			1			2						0.12 - 1	---	---
E. coli	2	AM-1977			2									0.12	---	---
		LVFX	2											0.03	---	---
		GRNX	2											0.03	---	---
		STFX	2											<=0.008 - 0.015	---	---
		TFLX	2											0.015	---	---
		CAM											2	64	---	---
		AZM								2				4	---	---
		CFPN				1	1							0.25 - 0.5	---	---
H. parahaemolyticus	1	AM-1977									1			8	---	---
		LVFX						1						1	---	---
		GRNX						1						1	---	---
		STFX				1								0.25	---	---
		TFLX						1						1	---	---
		CAM							1					2	---	---
		AZM					1							0.5	---	---
		CFPN	1											0.015	---	---
H. parainfluenzae	4	AM-1977		1	2			1						0.06 - 1	---	---
		LVFX	3			1								0.015 - 0.25	---	---
		GRNX	3			1								<=0.004 - 0.25	---	---
		STFX	4											<=0.004 - 0.03	---	---
		TFLX	3				1							0.008 - 0.5	---	---
		CAM							1	1	1	1		2 - 16	---	---
		AZM					2	1	1					0.5 - 2	---	---
		CFPN	4											0.015	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(7/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
H. influenzae	90	AM-1977	48	27	9	3	1	1	1					<=0.004 - 2	0.03	0.12
		LVFX	86		1		2	1						0.008 - 1	0.015	0.03
		GRNX	85	2				2	1					<=0.004 - 2	0.008	0.03
		STFX	89	1										<=0.004 - 0.06	<=0.004	<=0.004
		TFLX	86	1				2	1					<=0.004 - 2	0.008	0.015
		CAM				1	1	3	4	26	37	14	4	0.25 - >64	8	16
		AZM				5	12	38	25	8			2	0.25 - 64	1	4
		CFPN	30	4	5	6	3	14	23	5				<=0.008 - 4	0.25	2
H. influenzae (BLNAS)	44	AM-1977	28	12	1	2	1							<=0.004 - 0.5	0.03	0.06
		LVFX	42		1		1							0.008 - 0.5	0.015	0.03
		GRNX	42	1				1						<=0.004 - 1	0.008	0.03
		STFX	44											<=0.004 - 0.015	<=0.004	<=0.004
		TFLX	42	1				1						<=0.004 - 1	0.008	0.015
		CAM					1	2	2	13	20	5	1	0.5 - 32	8	16
		AZM				3	6	21	13	1				0.25 - 4	1	2
		CFPN	23	3	4	3	3	4	4					<=0.008 - 2	0.03	1
H. influenzae (BLNAR)	29	AM-1977	14	9	4	1			1					0.015 - 2	0.06	0.12
		LVFX	28					1						0.008 - 1	0.03	0.03
		GRNX	27	1					1					<=0.004 - 2	0.008	0.03
		STFX	28	1										<=0.004 - 0.06	<=0.004	<=0.004
		TFLX	28						1					<=0.004 - 2	0.008	0.015
		CAM				1			2	8	12	5	1	0.25 - 32	8	16
		AZM				1	4	13	7	4				0.25 - 4	1	4
		CFPN			1	3		6	16	3				0.12 - 4	2	4
H. influenzae (BLPAR)	17	AM-1977	6	6	4			1						0.015 - 1	0.06	0.12
		LVFX	16				1							0.008 - 0.5	0.03	0.03
		GRNX	16					1						<=0.004 - 1	0.015	0.03
		STFX	17											<=0.004 - 0.03	<=0.004	<=0.004
		TFLX	16					1						0.008 - 1	0.008	0.015
		CAM						1		5	5	4	2	1 - >64	8	>64
		AZM				1	2	4	5	3			2	0.25 - 64	2	32
		CFPN	7	1				4	3	2				<=0.008 - 4	1	4

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(8/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
K. oxytoca	1	AM-1977				1								0.25	---	---
		LVFX		1										0.06	---	---
		GRNX			1									0.12	---	---
		STFX	1											0.015	---	---
		TFLX	1											0.03	---	---
		CAM											1	>64	---	---
		AZM										1		16	---	---
		CFPN					1							0.5	---	---
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	1	AM-1977											1	>16	---	---
		LVFX										1		16	---	---
		GRNX											1	>16	---	---
		STFX							1					2	---	---
		TFLX									1			8	---	---
		CAM											1	>64	---	---
		AZM											1	32	---	---
		CFPN		1										<=0.06	---	---
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	4	AM-1977				3	1							0.25 - 0.5	---	---
		LVFX		3		1								0.06 - 0.25	---	---
		GRNX			4									0.12	---	---
		STFX	4											0.015 - 0.03	---	---
		TFLX	3	1										0.03 - 0.06	---	---
		CAM											4	64 - >64	---	---
		AZM									2	2		8 - 16	---	---
		CFPN					3	1						0.5 - 1	---	---
M. catarrhalis	45	AM-1977	1	5	38	1								0.03 - 0.25	0.12	0.12
		LVFX	23	21				1						0.015 - 1	0.03	0.06
		GRNX	44	1										<=0.008 - 0.06	0.015	0.015
		STFX	45											<=0.008 - 0.03	<=0.008	0.015
		TFLX	45											<=0.008 - 0.03	0.015	0.015
		CAM		8	30	4	3							<=0.06 - 0.5	0.12	0.25
		AZM		40	4	1								<=0.06 - 0.25	<=0.06	0.12
		CFPN		4	3	6	18	14						<=0.06 - 1	0.5	1

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(9/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
P. mirabilis	1	AM-1977					1							0.5	---	---
		LVFX			1									0.12	---	---
		GRNX					1							0.5	---	---
		STFX	1											0.03	---	---
		TFLX			1									0.12	---	---
		CAM											1	>64	---	---
		AZM											1	>64	---	---
		CFPN			1									0.12	---	---
Pseudomonas sp.	1	AM-1977							1					2	---	---
		LVFX				1								0.25	---	---
		GRNX					1							0.5	---	---
		STFX			1									0.12	---	---
		TFLX				1								0.25	---	---
		CAM											1	>64	---	---
		AZM											1	>64	---	---
		CFPN											1	32	---	---
P. aeruginosa	7	AM-1977							2	4		1		2 - 16	---	---
		LVFX				2	4			1				0.25 - 4	---	---
		GRNX					4	1	1		1			0.5 - 8	---	---
		STFX		2	4				1					0.06 - 2	---	---
		TFLX			3	3			1					0.12 - 2	---	---
		CAM											7	>64	---	---
		AZM											7	32 - >64	---	---
		CFPN						1				2	4	1 - 32	---	---
S. liquefaciens	1	AM-1977				1								0.25	---	---
		LVFX	1											0.03	---	---
		GRNX				1								0.25	---	---
		STFX	1											0.015	---	---
		TFLX	1											0.03	---	---
		CAM											1	>64	---	---
		AZM										1		16	---	---
		CFPN							1					2	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(10/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. marcescens	1	AM-1977						1						1	---	---
		LVFX			1									0.12	---	---
		GRNX							1					2	---	---
		STFX		1										0.06	---	---
		TFLX				1								0.25	---	---
		CAM											1	>64	---	---
		AZM											1	32	---	---
		CFPN						1						1	---	---
S. maltophilia	1	AM-1977							1					2	---	---
		LVFX						1						1	---	---
		GRNX							1					2	---	---
		STFX				1								0.25	---	---
		TFLX					1							0.5	---	---
		CAM											1	>64	---	---
		AZM											1	64	---	---
		CFPN											1	128	---	---
E. lenta (*E. lentum*)	3	AM-1977		1	1		1							0.06 - 0.5	---	---
		LVFX			1	1	1							0.12 - 0.5	---	---
		GRNX	1	1			1							0.03 - 0.5	---	---
		STFX	3											<=0.015 - 0.03	---	---
		TFLX	1	1			1							0.03 - 0.5	---	---
		CAM	1								1		1	<=0.015 - >32	---	---
		AZM	1										2	0.03 - >16	---	---
		CFPN	1	2										<=0.015 - 0.06	---	---
P. magnus	1	AM-1977									1			8	---	---
		LVFX											1	>32	---	---
		GRNX											1	>32	---	---
		STFX							1					2	---	---
		TFLX									1			8	---	---
		CAM											1	>32	---	---
		AZM											1	>16	---	---
		CFPN									1			8	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(11/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
P. micros	16	AM-1977				10	1	1	2	2				0.25 - 4	0.25	4
		LVFX			1	8	1	2	3	1				0.12 - 4	0.25	2
		GRNX	9	1	1	4	1							<=0.015 - 0.5	0.03	0.25
		STFX	13	3										<=0.015 - 0.06	<=0.015	0.06
		TFLX	2	7	2	1	4							0.03 - 0.5	0.06	0.5
		CAM				1	12	1				1	1	0.25 - >32	0.5	16
		AZM			1		3	10				1	1	0.12 - >16	1	16
		CFPN	3	10	3									0.03 - 0.12	0.06	0.12
F. nucleatum	1	AM-1977		1										0.06	---	---
		LVFX					1							0.5	---	---
		GRNX				1								0.25	---	---
		STFX	1											<=0.015	---	---
		TFLX				1								0.25	---	---
		CAM									1			8	---	---
		AZM					1							0.5	---	---
		CFPN	1											<=0.015	---	---
P. endodontalis	2	AM-1977		1	1									0.06 - 0.12	---	---
		LVFX				1	1							0.25 - 0.5	---	---
		GRNX	2											0.03	---	---
		STFX	2											<=0.015 - 0.03	---	---
		TFLX			1		1							0.12 - 0.5	---	---
		CAM	1	1										0.03 - 0.06	---	---
		AZM			1			1						0.12 - 1	---	---
		CFPN	2											<=0.015 - 0.03	---	---
Prevotella sp.	4	AM-1977			2		1	1						0.12 - 1	---	---
		LVFX					2		1				1	0.5 - >32	---	---
		GRNX		2	1				1					0.06 - 2	---	---
		STFX	2	1			1							<=0.015 - 0.5	---	---
		TFLX					3			1				0.5 - 4	---	---
		CAM			1		1				1	1		0.12 - 16	---	---
		AZM							2			1	1	2 - >16	---	---
		CFPN	1	1							1		1	0.03 - 32	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(12/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
P. buccae	1	AM-1977					1							0.5	---	---
		LVFX						1						1	---	---
		GRNX				1								0.25	---	---
		STFX	1											0.03	---	---
		TFLX						1						1	---	---
		CAM					1							0.5	---	---
		AZM							1					2	---	---
		CFPN									1			8	---	---
P. intermedia	16	AM-1977			10	1	1	3	1					0.12 - 2	0.12	1
		LVFX				5	6			1	3	1		0.25 - 16	0.5	8
		GRNX		6	5		3	1	1					0.06 - 2	0.12	1
		STFX	11			5								<=0.015 - 0.25	<=0.015	0.25
		TFLX				8	3	4	1					0.25 - 2	0.25	1
		CAM	3	4	1	3	3	1		1				<=0.015 - 4	0.12	1
		AZM		1	1	5		4	3	1			1	0.06 - >16	1	4
		CFPN		7	1		3		1		1	1	2	0.06 - 32	0.12	32
P. melaninogenica	7	AM-1977				4	3							0.25 - 0.5	---	---
		LVFX					2	1		1	1		2	0.5 - 32	---	---
		GRNX			2	1	1	2	1					0.12 - 2	---	---
		STFX	4				3							0.03 - 0.5	---	---
		TFLX				1	1	1	3	1				0.25 - 4	---	---
		CAM			2	3	1	1						0.12 - 1	---	---
		AZM					1	3	1	1		1		0.5 - 16	---	---
		CFPN			2		1	1	1	2				0.12 - 4	---	---
Veillonella sp.	4	AM-1977				1		1	1	1				0.25 - 4	---	---
		LVFX				1				1	2			0.25 - 8	---	---
		GRNX		1				1		2				0.06 - 4	---	---
		STFX	1	1		2								<=0.015 - 0.25	---	---
		TFLX			1			1			2			0.12 - 8	---	---
		CAM							1		2	1		2 - 16	---	---
		AZM					1		3					0.5 - 2	---	---
		CFPN				2	1	1						0.25 - 1	---	---

表 2.7.3C.4-2　原因菌に対する各抗菌薬の MIC(全疾患)(MFAS)　(13/13)

原因菌	N	Antibacterial	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
GNR-anaerobes	7	AM-1977			1	5				1				0.12 - 4	---	---
		LVFX					1	1	3		1		1	0.5 - >32	---	---
		GRNX			4	2						1		0.12 - 16	---	---
		STFX	4	1	1		1							0.03 - 0.5	---	---
		TFLX				3	2		1		1			0.25 - 8	---	---
		CAM	1						1	1	2		2	<=0.015 - >32	---	---
		AZM			1		1	1					4	0.12 - >16	---	---
		CFPN	5						1				1	<=0.015 - 32	---	---
M. pneumoniae	7	AM-1977			5	2								0.12 - 0.25	---	---
		LVFX				3	4							0.25 - 0.5	---	---
		GRNX	7											0.015 - 0.03	---	---
		STFX	7											0.015 - 0.03	---	---
		TFLX			2	3	2							0.12 - 0.5	---	---
		CAM	5									1	1	0.001 - >16	---	---
		AZM	5									2		<=0.00012 - 16	---	---

(5.3.5.3-2 表 3.2.4-5 を一部改変)

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)

2.7.4　臨床的安全性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 臨床試験の概括 7
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.2.1 非感染症被験者 11
2.7.4.1.2.2 感染症被験者 11
2.7.4.1.2.3 注射剤(KRP-AM1977Y)試験 12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.1.3.1 非感染症被験者 13
2.7.4.1.3.2 感染症被験者 13
2.7.4.1.3.3 注射剤(KRP-AM1977Y)試験 15
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 15
2.7.4.2.1.2 死亡 31
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 32
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 37
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 45
2.7.4.3 臨床検査値の評価 45
2.7.4.3.1 臨床検査全般 46
2.7.4.3.1.1 感染症被験者 46
2.7.4.3.2 白血球数及び好中球数 46
2.7.4.3.2.1 感染症被験者 46
2.7.4.3.2.2 非感染症被験者 48
2.7.4.3.3 血糖 49
2.7.4.3.3.1 感染症被験者 49
2.7.4.3.4 腎機能 49
2.7.4.3.4.1 感染症被験者 49
2.7.4.3.5 肝機能 50
2.7.4.3.5.1 感染症被験者 50
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 50
2.7.4.4.1 血圧・脈拍数・体温 50
2.7.4.4.1.1 感染症被験者 50
2.7.4.4.2 心電図 50
2.7.4.4.2.1 心電図所見 50
2.7.4.4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響 51
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 52
2.7.4.5.1 内因性要因 52
2.7.4.5.1.1 性別 52

2.7.4.5.1.2 年齢 52
2.7.4.5.1.3 体重 52
2.7.4.5.1.4 糖尿病 52
2.7.4.5.1.5 心疾患 53
2.7.4.5.1.6 腎機能低下 53
2.7.4.5.1.7 肝機能低下 54
2.7.4.5.2 外因性要因 54
2.7.4.5.2.1 光線過敏性反応 54
2.7.4.5.2.2 食事の影響(KRPAM1977-C101 試験及び KRPAM1977-T112 試験) 55
2.7.4.5.2.3 併用薬 55
2.7.4.5.3 薬物相互作用 56
2.7.4.5.3.1 制酸剤又は消化性潰瘍用剤(KRPAM1977-T101 試験) 56
2.7.4.5.3.2 CYP3A4 阻害剤(KRPAM1977-T108 試験) 57
2.7.4.5.3.3 CYP3A4 基質剤(KRPAM1977-C103 試験) 57
2.7.4.5.3.4 テオフィリン(KRPAM1977-T104 試験) 57
2.7.4.5.3.5 CYP2C8 基質剤(KRPAM1977-T109 試験) 57
2.7.4.5.3.6 MATE 基質剤(KRPAM1977-T110 試験) 57
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 58
2.7.4.5.5 過量投与 58
2.7.4.5.6 薬物乱用 58
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 58
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 58
2.7.4.6 市販後データ 59

表一覧

表 2.7.4.1-1 安全性評価を行った臨床試験一覧 7
表 2.7.4.1-2 非感染症被験者の治験薬曝露状況 11
表 2.7.4.1-3 感染症被験者の安全性解析対象集団の内訳 12
表 2.7.4.1-4 感染症被験者の治験薬曝露状況 12
表 2.7.4.1-5 非感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性 13
表 2.7.4.1-6 感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性 14
表 2.7.4.2-1 非感染症被験者での有害事象発現割合(器官別集計) 15
表 2.7.4.2-2 非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(器官別集計) 16
表 2.7.4.2-3 非感染症被験者での有害事象発現割合(1%以上) 17
表 2.7.4.2-4 非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(1%以上) 17
表 2.7.4.2-5 感染症被験者での有害事象発現割合(器官別集計) 19
表 2.7.4.2-6 感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(器官別集計) 19
表 2.7.4.2-7 感染症被験者での有害事象発現割合(1%以上) 21
表 2.7.4.2-8 感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(1%以上) 22

表 2.7.4.2-9　非感染症被験者での有害事象の重症度別発現割合(1%以上) 24
表 2.7.4.2-10　非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(1%以上) 24
表 2.7.4.2-11　感染症被験者での有害事象の重症度別発現割合(1%以上) (1/2) 26
表 2.7.4.2-12　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(1%以上) (1/2) 27
表 2.7.4.2-13　感染症被験者での有害事象の発現時期別発現割合(器官別集計) 29
表 2.7.4.2-14　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別発現割合(器官別集計) 30
表 2.7.4.2-15　感染症被験者での有害事象の発現時期別発現割合(1%以上) 30
表 2.7.4.2-16　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別発現割合(1%以上) 31
表 2.7.4.2-17　非感染症被験者での重篤な有害事象一覧 33
表 2.7.4.2-18　感染症被験者での重篤な有害事象一覧 33
表 2.7.4.2-19　注射剤試験での重篤な有害事象一覧 34
表 2.7.4.2-20　非感染症被験者での治験薬の投与中止に至った有害事象一覧 34
表 2.7.4.2-21　感染症被験者での治験薬の投与中止に至った有害事象一覧 35
表 2.7.4.2-22　注射剤試験での治験薬の投与中止に至った有害事象一覧 36
表 2.7.4.2-23　感染症被験者での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象発現割合 38
表 2.7.4.2-24　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「胃腸障害」の有害事象発現割合 38
表 2.7.4.2-25　感染症被験者での肝胆道系障害の有害事象発現割合 40
表 2.7.4.2-26　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない肝胆道系障害の有害事象発現割合 40
表 2.7.4.2-27　感染症被験者での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合 41
表 2.7.4.2-28　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合 42
表 2.7.4.2-29　感染症被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現割合 43
表 2.7.4.2-30　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現割合 43
表 2.7.4.2-31　感染症被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象発現割合 44
表 2.7.4.2-32　感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象発現割合 45
表 2.7.4.2-33　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象発現割合 45
表 2.7.4.3-1　感染症被験者での白血球数の減少に関する有害事象発現割合 48
表 2.7.4.3-2　感染症被験者での血糖異常に関する有害事象発現割合 49
表 2.7.4.3-3　感染症被験者での腎機能の臨床検査に関する有害事象発現割合 50

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration point:投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間における濃度まで用いて求めた血漿中薬物濃度時間曲線下面積
BMI	Body mass index：体格指数
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語基準
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase： ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
LD	Loading dose：負荷投与(量)
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion：多剤・毒性化合物排出
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
QT	Time in milliseconds from start of the Q wave to end of the T wave : Q 波開始から T 波終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using the Fridericia formula:Fridercia の補正式 ($QT/RR^{1/3}$)で補正した QT 間隔
ΔΔQTcF	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcF との差
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間

臨床試験一覧

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
KRPAM1977X-T112	AMX-T112	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 75 mg 錠最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討－
KRPAM1977X-C101	AMX-C101	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び腸内細菌叢への影響の検討－
KRPAM1977X-T103	AMX-T103	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における 75 mg 及び 150 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態及び安全性の検討－
KRPAM1977X-T102	AMX-T102	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における単回経口投与時の肺内移行性の検討－
KRPAM1977X-T107	AMX-T107	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域における組織移行性の検討－
KRPAM1977X-C102	AMX-C102	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康高齢者における単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討－
KRPAM1977X-T105	AMX-T105	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －腎機能低下者における AM-1977 薬物動態及び安全性の検討－
KRPAM1977X-T106	AMX-T106	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験－肝機能障害患者における薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T101	AMX-T101	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における制酸剤又は消化性潰瘍用剤併用時の AM-1977 薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T108	AMX-T108	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －イトラコナゾールによる AM-1977 薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-C103	AMX-C103	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のフェロジピン薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T104	AMX-T104	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のテオフィリン薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T109	AMX-T109	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のモンテルカスト薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T110	AMX-T110	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のメトホルミン薬物動態への影響の検討－
KRPAM1977X-T111	AMX-T111	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討－
KRPAM1977X-T301	AMX-T301	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T201	AMX-T201	KRP-AM1977X 第 II 相臨床試験 －市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性、安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977X-T302	AMX-T302	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験－
KRPAM1977X-T303	AMX-T303	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977X-T304	AMX-T304	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験－
KRPAM1977Y-I101	AMY-I101	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 －健康成人における点滴静注による単回投与時の安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I102	AMY-I102	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 －健康成人における点滴静注による反復投与時の安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I201	AMY-I202	KRP-AM1977Y 第 II 相臨床試験 −市中肺炎患者に対する KRP-AM1977Y の有効性、安全性及び薬物動態の検討−

*本文中は略した試験番号で記載。

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　臨床試験の概括

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。経口剤の試験はすべて評価資料とし、注射剤の試験である AMY-I101 試験、AMY-I102 試験及び AMY-I201 試験は参考資料とした。各試験の方法・結果は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価を行った臨床試験一覧

分類	試験番号 CTD 番号 資料区分	試験デザイン	用法・用量(1 回投与量) 投与期間	対象 割付被験者数
非感染症被験者	第 I 相試験			
	AMX-T112 5.3.1.1-1 評価	非盲検 無作為化 クロスオーバー	KRP-AM1977X 75 mg (空腹時) KRP-AM1977X 75 mg (食後) 単回経口投与 ×2 回	日本人 健康成人男性 24 例
	AMX-C101 5.3.3.1-1 評価	ステップ 1、2： 非盲検 非対照 ステップ 3～8： 単盲検 無作為化 プラセボ対照 群用量漸増	ステップ 1：KRP-AM1977X 20 mg ステップ 2：KRP-AM1977X 50 mg ステップ 3：KRP-AM1977X 100 mg 又はプラセボ ステップ 4：KRP-AM1977X 200 mg 又はプラセボ ステップ 5：KRP-AM1977X 400 mg 又はプラセボ ステップ 6：KRP-AM1977X 800 mg 又はプラセボ ステップ 1~6 は、単回経口投与 ステップ 7：KRP-AM1977X 200 mg 又はプラセボ ステップ 8：KRP-AM1977X 400 mg 又はプラセボ ステップ 7~8 は、1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 健康成人男性 単回投与：38 例 反復投与：16 例
	AMX-T103 5.3.3.1-2 評価	非盲検 非対照	単回投与： KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 150 mg 単回経口投与 反復投与： KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 健康成人男性 単回投与：12 例 反復投与：12 例
	AMX-T102 5.3.3.1-3 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与	日本人 健康成人男性 31 例
	AMX-T107 5.3.3.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与	日本人 入院を伴う手術により副鼻腔粘膜(上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜)、中耳粘膜又は口蓋扁桃組織の摘出が治療上必要な患者 15 例
	AMX-C102 5.3.3.3-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 200 mg 単回経口投与	日本人 健康高齢者男性 6 例
	AMX-T105 5.3.3.3-2 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与	日本人 腎機能低下者及び腎機能正常者 23 例

	AMX-T106 5.3.3.3-3 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与	日本人 肝機能障害患者 (軽度及び中等度) 13 例
	AMX-T101 5.3.3.4-1 評価	非盲検 無作為化 クロスオーバー	KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 75 mg + Al-Mg 制酸剤 2.4 g KRP-AM1977X 75 mg +ファモチジン 20 mg 単回経口投与 × 3 回	日本人 健康成人男性 9 例
	AMX-T108 5.3.3.4-2 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg +イトラコナゾール 200 mg 単回経口投与	日本人 健康成人男性 6 例
	AMX-C103 5.3.3.4-3 評価	非盲検 非対照	フェロジピン 2.5 mg + KRP-AM1977X 200 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 健康成人男性 12 例
	AMX-T104 5.3.3.4-4 評価	非盲検 非対照	テオフィリン 200 mg + KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 健康成人男性 6 例
	AMX-T109 5.3.3.4-5 評価	非盲検 非対照	モンテルカスト 5 mg + KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 健康成人男性 10 例
	AMX-T110 5.3.3.4-6 評価	非盲検 非対照	メトホルミン 250 mg + KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 健康成人男性 8 例
	AMX-T111 5.3.4.1-1 評価	二重盲検(陽性対照は非盲検) 無作為化 プラセボ対照 陽性対照 クロスオーバー	KRP-AM1977X 225 mg KRP-AM1977X 450 mg KRP-AM1977X 750 mg プラセボ モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与 × 5 回	日本人 健康成人男性 60 例
感染症被験者	第 II 相試験			
	AMX-T201 5.3.5.A.1-2 評価	ステップ A： 非盲検 非対照 ステップ B： 二重盲検 無作為化 並行群間比較	ステップ A： KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間 ステップ B： KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 市中肺炎患者 ステップ A：20 例 ステップ B： 109 例
	第 III 相試験			
	AMX-T301 5.3.5.A.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	KRP-AM1977X 75 mg LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 市中肺炎患者 277 例
	AMX-T302 5.3.5.A.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 慢性呼吸器病変の二次感染患者： 38 例 急性気管支炎患者：13 例 その他：2 例 計 53 例
	AMX-T303 5.3.5.B.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	KRP-AM1977X 75 mg LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 副鼻腔炎患者 279 例

	AMX-T304 5.3.5.B.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回経口投与、7 日間	日本人 中耳炎患者：17 例 扁桃炎患者：28 例 咽頭・喉頭炎患者：26 例 計 71 例
注射剤試験	第 I 相試験			
	AMY-I101 5.3.5.4-1 参考	ステップ 1： 非盲検 ステップ 2～6： 単盲検 無作為化 プラセボ対照 群用量漸増	ステップ 1：KRP-AM1977Y 50 mg ステップ 2：KRP-AM1977Y 100 mg 又はプラセボ ステップ 3：KRP-AM1977Y 200 mg 又はプラセボ ステップ 4：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ ステップ 5：KRP-AM1977Y 600 mg 又はプラセボ ステップ 6：KRP-AM1977Y 800 mg 又はプラセボ 単回静脈内投与	日本人 健康成人男性 43 例
	AMY-I102 5.3.5.4-2 参考	単盲検 無作為化 プラセボ対照 群用量漸増	ステップ 1：KRP-AM1977Y 200 mg 又はプラセボ ステップ 2：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ ステップ 1~2 は、1 日 1 回静脈内投与、7 日間 ステップ 3：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ 1 日目 1 日 2 回、2 日目以降 1 日 1 回静脈内投与、7 日間	日本人 健康成人男性 24 例
	第 II 相試験			
	AMY-I201 5.3.5.4-3 参考	非盲検 無作為化 並行群間比較	KRP-AM1977Y 75 mg KRP-AM1977Y 150 mg 1 日目 1 日 2 回、2 日目以降 1 日 1 回静脈内投与、7 日間	日本人 市中肺炎患者 84 例

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

安全性評価は、治験薬投与を受け、かつ投与後の安全性データを有するすべての被験者を対象とし、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に基づき評価した。

2.7.4.1.1.2.1　　有害事象

(1)　有害事象の定義

有害事象とは、治験薬投与後に生じた、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

(2)　有害事象の収集

自覚症状及び他覚所見は、被験者の自発報告又は治験責任医師等の診察により治験薬投与後に新たに認められたものを有害事象とした。バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査値は、治験責任医師等が治験薬投与前後の推移から異常変動(臨床上問題となる変動)の有無を判定し、異常変動と認めたものを有害事象とした。

(3)　有害事象の重症度

重症度は、「軽度(MILD)」(例えば特に処置を要さず、日常生活に支障を来さない程度)、「中等度(MODERATE)」(例えば何らかの処置を要したが、日常生活に支障を来さない程度)及び「高度(SEVERE)」(例えば何らかの処置を要し、かつ日常生活に支障を来す程度)の 3 段階で判定した。

(4)　治験薬との因果関係

治験薬投与後に認められた有害事象について、治験責任医師等が治験薬概要書、被験者

の体質等を総合的に勘案し、治験薬との因果関係を「なし(NOT RELATED)」(治験薬以外の明確な何らかの他の要因があり、治験薬との関連性が否定される場合)、「あるかもしれない(POSSIBLY RELATED)」(治験薬以外の要因も推測されるが、治験薬による可能性が除外できない場合)及び「あり(RELATED)」(治験薬以外の要因が除外される場合、又は治験薬による影響が明らかに推測される場合)の 3 段階で判定した。そのうち、因果関係が「あるかもしれない」又は「あり」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。

(5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、治験薬投与後に認められた有害事象で、下記の基準に該当するものとした。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのある症例
3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
4) 障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの)
5) 障害につながるおそれのある症例
6) 1)～5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
7) 後世代における先天性の疾病又は異常

(6) その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象とは、重篤なものを除く、顕著な血液学的異常又はその他の臨床検査値異常、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重要な併用療法を追加した有害事象と定義した。

(7) 有害事象の集計

治験薬投与後に発現したすべての有害事象を収集し、それぞれの有害事象の発現割合を集計した。評価資料での有害事象名は MedDRA /J ver 18.1 を有害事象辞書としてコーディングを行った。参考資料の AMY-I101 試験では MedDRA/J ver 15.0、AMY-I102 試験では MedDRA/J ver 16.0、AMY-I201 試験では MedDRA/J ver 17.0 をそれぞれ用いた。

MedDRA の基本語別集計では、同一被験者が同一の基本語に属する有害事象を複数回発現した場合、該当する基本語名で 1 例として集計した。同様に器官別集計では、同一被験者が同一の器官別大分類に属する有害事象を複数回発現した場合、該当する器官別大分類名で 1 例として集計した。

重症度別集計では、同一被験者で重症度の異なる同一の有害事象を複数回発現した場合、各々の重症度で 1 例として集計した。同一被験者で重症度の同じ同一の有害事象を複数回発現した場合、その重症度で 1 例として集計した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査

臨床検査は、血液学的検査、血液生化学的検査、免疫血清学検査及び尿検査を評価し、いずれも集中測定機関で測定した。評価項目毎に、検査時期別の要約統計量を算出した。

2.7.4.1.1.2.3　バイタルサイン

バイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温を評価した。評価項目毎に、検査時期別の要約統計量を算出した。

2.7.4.1.1.2.4　12 誘導心電図検査

12 誘導心電図検査は、心電図所見及び心電図パラメータ(QT 及び QTc)を評価した。心電図所見では、ベースラインに対する治験薬投与後の推移を評価した。心電図パラメータでは、評価項目毎に絶対値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。絶対値及びベースラインからの変化量は、被験者毎に治験薬投与後の各検査時期での測定値及び治験薬投与期間中(投与 3 日後から投与終了時又は中止時まで)の検査時期の中で最大の測定値を求め、ベースラインに対する治験薬投与後の推移を要約した。ベースラインは初回の治験薬投与前の測定値とした。

2.7.4.1.1.2.5　併合解析

本剤の包括的な安全性プロファイルを評価するため、安全性解析対象集団を「感染症被験者」及び「非感染症被験者」に分類し、併合解析を実施した。「感染症被験者」は感染症患者を対象とした AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験を、「非感染症被験者」は感染症患者以外を対象としたその他の試験をそれぞれ併合した。なお、プラセボ投与群及びモキシフロキサシン投与群は、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の解析を除いて「非感染症被験者」の安全性解析対象集団には含めず、それらの結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

また、注射剤の試験である AMY-I101 試験、AMY-I102 試験及び AMY-I201 試験は、プラセボ投与群を含めそれぞれ単独で解析した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　非感染症被験者

非感染症被験者では、登録された被験者 279 例をすべて安全性解析対象集団とした。

非感染症被験者での治験薬の 1 日投与量及び投与日数別曝露状況の集計結果を表 2.7.4.1-2 に示した。1 日投与量は 75 mg、投与期間は 1～2 日が最も多かった。

表 2.7.4.1-2　非感染症被験者の治験薬曝露状況

累積投与日数(日)	非感染症被験者(例数)										
	KRP-AM1977Xの1日投与量										
	20 mg	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg	200 mg	225 mg	400 mg	450 mg	750 mg	800 mg
1 - 2	3	3	113	6	2	12	57	6	57	58	6
3 - 5	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0
6 - 7	0	0	1	0	26	18	0	6	0	0	0
8<	0	0	5	0	4	0	0	0	0	0	0
合計	3	3	128	6	32	30	57	12	57	58	6

*：T111試験で複数の投与量を投与した被験者は、それぞれの投与量で1例として重複カウントした。

(5.3.5.3-1 表 3.2-1 を引用)

2.7.4.1.2.2　感染症被験者

感染症被験者の安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-3 に示した。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では、登録された被験者 532 例から治験薬投与後に安全性に関する調査が行わ

れなかった 1 例を除いた 531 例を安全性解析対象集団とした。比較対照試験(AMX-T301 試験及び AMX-T303 試験)の感染症被験者では、登録された被験者(KRP-AM1977X 投与群が 280 例、レボフロキサシン投与群が 276 例)をすべて安全性解析対象集団とした。

感染症被験者での治験薬の 1 日投与量及び投与日数別曝露状況の集計結果を表 2.7.4.1-4 に示した。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では、KRP-AM1977X の 1 日投与量は 75 mg、投与期間は 6-7 日が最も多く、7 日を超えて投与が必要と判断された被験者は少なかった。

表 2.7.4.1-3　感染症被験者の安全性解析対象集団の内訳

	感染症被験者		
	KRP-AM1977X 全投与被験者	比較対照試験	
		KRP-AM1977X 75mg	LVFX 500mg
登録被験者数	532	280	276
安全性解析対象集団　採用	531	280	276
安全性解析対象集団　除外	1	0	0

(5.3.5.3-2 表 3.3.1-1 を引用)

表 2.7.4.1-4　感染症被験者の治験薬曝露状況

投与日数(日)	感染症被験者			
	KRP-AM1977X 全投与被験者		比較対照試験	
			KRP-AM1977X	LVFX
	75mg	150mg	75mg	500mg
1 - 2	5	0	3	6
3 - 5	14	3	7	12
6 - 7	439	51	270	258
8 -	19	0	0	0
合計	477	54	280	276

(5.3.5.3-2 表 3.3.2-1 を引用)

2.7.4.1.2.3　注射剤(KRP-AM1977Y)試験

AMY-I101 試験では被験者 43 例に治験薬が投与され、そのすべての被験者を安全性解析対象集団とした。被験者 3 例に KRP-AM1977Y 50 mg が、被験者各 6 例に 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg が、被験者 10 例にプラセボがそれぞれ 1 回投与された。

AMY-I102 試験では被験者 24 例に治験薬が投与され、そのすべての被験者を安全性解析対象集団とした。被験者 5 例に KRP-AM1977Y 200 mg が、被験者 6 例に 400 mg が、被験者 4 例にプラセボがそれぞれ 1 日 1 回 7 日間反復投与され、1 日目に治験を中止した被験者 1 例に 200 mg が 1 回のみ投与された。また、被験者 5 例に 400 mg が、被験者 2 例にプラセボがそれぞれ 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与され、3 日目に治験を中止した被験者 1 例に 400 mg が 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 2 日間反復投与された。

AMY-I201 試験では、被験者 84 例に治験薬が投与され、そのすべての被験者を安全性解析対象集団とした。AMY-I201 試験での治験薬の 1 日投与量及び投与日数別曝露状況の集計結果を付録表 2.7.4.7-1 に示した。AMY-I201 試験での 1 日投与量は 75 mg 及び 150 mg であり、投与期間は 7 日が最も多く、7 日を超えて投与が必要と判断された被験者は少なかった。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　非感染症被験者

非感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-5 に示した。

性別は男性が 263 例(94.3%)であり、年齢の内訳は 65 歳未満が 249 例(89.2%)、65 歳以上が 30 例(10.8%)であった。平均体重は 62.12 kg、平均 BMI は 21.65 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-5　非感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

疾患群		安全性解析対象集団 非感染症被験者 KRP-AM1977X (N= 279)
項目		n (%)
性別	男	263 (94.3)
	女	16 (5.7)
年齢 (歳)	< 65	249 (89.2)
	65 <=	30 (10.8)
	平均値	34.5
	標準偏差	15.6
	最小値	20
	中央値	29.0
	最大値	79
体重 (kg)	< 40	0 (0.0)
	40 <=, < 60	114 (40.9)
	60 <=, < 80	162 (58.1)
	80 <=	3 (1.1)
	平均値	62.12
	標準偏差	7.14
	最小値	45.3
	中央値	61.40
	最大値	88.6
BMI (kg/m^2)	< 25.0	263 (94.3)
	25.0 <=	16 (5.7)
	平均値	21.65
	標準偏差	2.22
	最小値	18.3
	中央値	21.31
	最大値	29.9

(5.3.5.3-1 表 3.3-1 を引用)

2.7.4.1.3.2　感染症被験者

感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-6 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では、性別は男性が 266 例(50.1%)で、年齢の内訳は 65 歳未満が 379 例(71.4%)、65 歳以上が 152 例(28.6%)であった。平均体重は 59.04 kg、平均 BMI は 22.21 kg/m^2 であった。比較対照試験の感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体とほぼ同様であり、投与群間でも同様であった。

表 2.7.4.1-6　感染症被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

疾患群		安全性解析対象集団		
		感染症被験者		
		KRP-AM1977X 全投与被験者	比較対照試験	
			KRP-AM1977X 75mg	LVFX 500mg
		(N= 531)	(N= 280)	(N= 276)
項目		n (%)	n (%)	n (%)
性別	男	266 (50.1)	130 (46.4)	130 (47.1)
	女	265 (49.9)	150 (53.6)	146 (52.9)
年齢 (歳)[*1]	< 65	379 (71.4)	218 (77.9)	211 (76.4)
	65 <=	152 (28.6)	62 (22.1)	65 (23.6)
	平均値	49.7	46.1	47.4
	標準偏差	17.8	16.9	17.2
	最小値	16	16	16
	中央値	49.0	42.0	43.0
	最大値	88	78	79
体重 (kg)[*2]	< 40	12 (2.3)	3 (1.1)	7 (2.5)
	40 <=, < 60	289 (54.4)	149 (53.2)	144 (52.2)
	60 <=, < 80	198 (37.3)	108 (38.6)	99 (35.9)
	80 <=	32 (6.0)	20 (7.1)	26 (9.4)
	平均値	59.04	59.98	59.95
	標準偏差	12.74	12.35	13.31
	最小値	29.5	38.3	28.7
	中央値	57.60	58.40	58.65
	最大値	149.8	98.0	116.0
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	424 (79.8)	213 (76.1)	215 (77.9)
	25.0 <=	107 (20.2)	67 (23.9)	61 (22.1)
	平均値	22.21	22.51	22.37
	標準偏差	3.90	3.61	4.04
	最小値	13.7	16.0	13.7
	中央値	21.58	21.90	21.80
	最大値	54.3	38.3	46.5
肝機能低下	なし	419 (78.9)	217 (77.5)	216 (78.3)
	軽度	98 (18.5)	54 (19.3)	53 (19.2)
	中等度	14 (2.6)	9 (3.2)	7 (2.5)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能低下	なし	446 (84.0)	246 (87.9)	238 (86.2)
	軽度	77 (14.5)	31 (11.1)	36 (13.0)
	中等度	8 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合併症・糖尿病	なし	505 (95.1)	271 (96.8)	266 (96.4)
	あり	26 (4.9)	9 (3.2)	10 (3.6)
合併症・心疾患	なし	510 (96.0)	270 (96.4)	261 (94.6)
	あり	21 (4.0)	10 (3.6)	15 (5.4)
テオフィリンの併用	なし	513 (96.6)	274 (97.9)	271 (98.2)
	あり	18 (3.4)	6 (2.1)	5 (1.8)
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし	443 (83.4)	243 (86.8)	229 (83.0)
	あり	88 (16.6)	37 (13.2)	47 (17.0)
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし	511 (96.2)	274 (97.9)	269 (97.5)
	あり	20 (3.8)	6 (2.1)	7 (2.5)
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし	354 (66.7)	188 (67.1)	190 (68.8)
	あり	177 (33.3)	92 (32.9)	86 (31.2)

(%) = (n ÷ N) × 100

*1：同意取得時　　*2：投与開始時　　*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)2

(5.3.5.3-2 表 3.3.3-1 を引用)

2.7.4.1.3.3　注射剤(KRP-AM1977Y)試験

AMY-I101 試験、AMY-I102 試験及び AMY-I201 試験での人口統計学的及び他の基準値の特性を、付録表 2.7.4.7-2～付録表 2.7.4.7-4 に示した。いずれの試験でも投与群間で特に問題とすべき違いは認められなかった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　因果関係別有害事象発現状況

2.7.4.2.1.1.1.1　非感染症被験者

非感染症被験者での有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示した。

有害事象の発現割合は 27.2% (76/279 例)であった。発現割合が最も高かった器官別大分類とその発現割合は「臨床検査」の 19.0% (53/279 例)であり、次いで「胃腸障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」の 5.0% (14/279 例)であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 7.2% (20/279 例)であった。発現割合が最も高かった器官別大分類とその発現割合は「臨床検査」の 6.1% (17/279 例)であり、次いで「胃腸障害」の 1.1% (3/279 例)であった。

表 2.7.4.2-1　非感染症被験者での有害事象発現割合(器官別集計)

	非感染症被験者 KRP-AM1977X (N= 279)		
System Organ Class[*1]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	76	155	27.2
心臓障害	1	1	0.4
眼障害	1	1	0.4
胃腸障害	14	14	5.0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	2.9
感染症および寄生虫症	6	6	2.2
傷害、中毒および処置合併症	14	25	5.0
臨床検査	53	85	19.0
神経系障害	6	6	2.2
腎および尿路障害	1	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0.7
皮膚および皮下組織障害	4	6	1.4

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.4-2 を一部改変)

表 2.7.4.2-2　非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(器官別集計)

	非感染症被験者 KRP-AM1977X (N= 279)		
System Organ Class[*1]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	20	28	7.2
胃腸障害	3	3	1.1
臨床検査	17	23	6.1
皮膚および皮下組織障害	2	2	0.7

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.4-3 を一部改変)

本剤では有害事象の発現割合が全体的に低かったため、発現割合が上位の有害事象を適切に抽出する目的で、比較的よく見られる有害事象として発現割合が 1%以上の有害事象を集計することとした。発現割合が 1%以上の有害事象を表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4 に示した。また、すべての有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-5 及び付録表 2.7.4.7-6 に示した。

発現割合が 1%以上であった有害事象とその発現割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.9% (11/279 例)、術後発熱が 3.6% (10/279 例)、処置による疼痛、C-反応性蛋白増加及び白血球数増加が 3.2% (9/279 例)、下痢及び血中クレアチニン増加が 2.9% (8/279 例)、発熱が 2.2% (6/279 例)、鼻咽頭炎、処置後出血、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中インスリン増加、血中トリグリセリド増加及び頭痛が 1.4% (4/279 例)、血圧上昇が 1.1% (3/279 例)であった。このうち、発熱、術後発熱、処置による疼痛、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、処置後出血、血圧上昇及び頭痛は、頭痛の 1 例を除き AMX-T102 試験での気管支肺胞洗浄の実施に起因した事象又は AMX-T107 試験での組織摘出術に附随した事象であった。

発現割合が 1%以上であった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とその発現割合は、血中クレアチニン増加が 2.9% (8/279 例)、下痢が 1.1% (3/279 例)であった。血中クレアチニン増加は KRP-AM1977X 200 mg 単回投与、800 mg 単回投与及び 200 mg 反復投与で各 1 例に、400 mg 反復投与で 5 例に発現しており、いずれも KRP-AM1977X の投与量が 200 mg 以上の被験者で認められた。

表 2.7.4.2-3　非感染症被験者での有害事象発現割合(1%以上)

	非感染症被験者 KRP-AM1977X (N= 279)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害			
下痢	8	8	2.9
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	6	6	2.2
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	4	4	1.4
傷害、中毒および処置合併症			
術後発熱	10	10	3.6
処置後出血	4	4	1.4
処置による疼痛	9	9	3.2
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	11	3.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	1.4
血中クレアチニン増加	8	9	2.9
血中インスリン増加	4	4	1.4
血圧上昇	3	3	1.1
血中トリグリセリド増加	4	4	1.4
C－反応性蛋白増加	9	9	3.2
白血球数増加	9	9	3.2
神経系障害			
頭痛	4	4	1.4

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数

*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：発現割合が1%以上の有害事象

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-38 を一部改変)

表 2.7.4.2-4　非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(1%以上)

	非感染症被験者 KRP-AM1977X (N= 279)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害			
下痢	3	3	1.1
臨床検査			
血中クレアチニン増加	8	9	2.9

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：発現割合が1%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-39 を一部改変)

2.7.4.2.1.1.1.2 感染症被験者

感染症被験者での有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での有害事象の発現割合は 27.9% (148/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 25.7% (72/280 例)、レボフロキサシン投与群で 29.0% (80/276 例)であり、投与群間で同様であった。また、発現件数は 75 mg 投与群で 92 件、レボフロキサシン投与群で 133 件であり、75 mg 投与群の発現件数はレボフロキサシン投与群よりも少なかった。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」及び「胃腸障害」であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「臨床検査」の発現割合は 75 mg 投与群で 11.4% (32/280 例)、レボフロキサシン投与群で 8.7% (24/276 例)であり、投与群間で同様であった。器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は 75 mg 投与群で 4.6% (13/280 例)、レボフロキサシン投与群で 10.9% (30/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 11.7% (62/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 11.8% (33/280 例)、レボフロキサシン投与群で 14.5% (40/276 例)であり、投与群間で同様であった。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」及び「胃腸障害」であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「臨床検査」の発現割合は 75 mg 投与群で 5.4% (15/280 例)、レボフロキサシン投与群で 5.8% (16/276 例)であり、投与群間で同様であった。器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は 75 mg 投与群で 3.2% (9/280 例)、レボフロキサシン投与群で 7.2% (20/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。

表 2.7.4.2-5　感染症被験者での有害事象発現割合(器官別集計)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	148	206	27.9	72	92	25.7	80	133	29.0
血液およびリンパ系障害	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	2	2	0.4	1	1	0.4	2	2	0.7
眼障害	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
胃腸障害	29	34	5.5	13	16	4.6	30	36	10.9
一般・全身障害および投与部位の状態	7	8	1.3	0	0	0.0	2	2	0.7
肝胆道系障害	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
感染症および寄生虫症	24	25	4.5	14	14	5.0	18	19	6.5
傷害、中毒および処置合併症	2	2	0.4	2	2	0.7	1	1	0.4
臨床検査	63	77	11.9	32	34	11.4	24	29	8.7
代謝および栄養障害	1	1	0.2	1	1	0.4	3	3	1.1
筋骨格系および結合組織障害	13	14	2.4	7	7	2.5	9	10	3.3
神経系障害	6	7	1.1	3	3	1.1	8	9	2.9
精神障害	6	6	1.1	2	2	0.7	3	4	1.1
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	14	2.3	5	6	1.8	5	5	1.8
皮膚および皮下組織障害	12	13	2.3	5	6	1.8	8	9	2.9
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4

*1：MedDRA/J Vl8.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-2 を一部改変)

表 2.7.4.2-6　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(器官別集計)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	62	70	11.7	33	37	11.8	40	56	14.5
血液およびリンパ系障害	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	2	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
胃腸障害	14	15	2.6	9	10	3.2	20	24	7.2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
感染症および寄生虫症	3	3	0.6	2	2	0.7	1	1	0.4
臨床検査	30	35	5.6	15	16	5.4	16	18	5.8
筋骨格系および結合組織障害	3	3	0.6	2	2	0.7	1	1	0.4
神経系障害	2	2	0.4	1	1	0.4	5	5	1.8
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0.4	2	2	0.7	1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	5	5	0.9	3	3	1.1	4	4	1.4

*1：MedDRA/J Vl8.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-3 を一部改変)

比較的よく見られる有害事象として、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上の有害事象又は比較対照試験の感染症被験者のいずれかの投与群で発現割合が 1%以上の有害事象を表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示した。また、すべての有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-7 及び付録表 2.7.4.7-8 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で共通して発現割合が高かった有害事象は、好酸球数増加、下痢、白血球数減少、悪心及び咽頭炎であった。比較対照試験の感染症被験者での好酸球数増加の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 2.9% (8/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.4% (4/276 例)、白血球数減少の発現割合は 75 mg 投与群で 2.5% (7/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.1% (3/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも高かった。悪心の発現割合は 75 mg 投与群で 0.7% (2/280 例)、レボフロキサシン投与群で 3.3% (9/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。下痢及び咽頭炎の発現割合はいずれも 75 mg 投与群で 1.8% (5/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.4% (4/276 例)であり、投与群間で同様であった。

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

表 2.7.4.2-7　感染症被験者での有害事象発現割合(1%以上)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害									
腹部不快感	1	1	0.2	1	1	0.4	6	6	2.2
便秘	5	5	0.9	1	1	0.4	3	4	1.1
下痢	9	10	1.7	5	6	1.8	4	4	1.4
悪心	7	7	1.3	2	2	0.7	9	9	3.3
嘔吐	1	1	0.2	0	0	0.0	5	5	1.8
感染症および寄生虫症									
気管支炎	2	2	0.4	1	1	0.4	3	3	1.1
咽頭炎	7	7	1.3	5	5	1.8	4	4	1.4
口腔ヘルペス	4	4	0.8	1	1	0.4	3	3	1.1
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	8	1.5	3	3	1.1	2	2	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	6	1.1	1	1	0.4	1	1	0.4
好酸球数増加	10	10	1.9	8	8	2.9	4	4	1.4
白血球数減少	8	8	1.5	7	7	2.5	3	3	1.1
尿中ケトン体陽性	4	4	0.8	3	3	1.1	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	5	5	0.9	2	2	0.7	3	3	1.1
神経系障害									
頭痛	3	3	0.6	1	1	0.4	6	6	2.2
精神障害									
不眠症	5	5	0.9	2	2	0.7	3	3	1.1
皮膚および皮下組織障害									
発疹	2	2	0.4	2	2	0.7	3	3	1.1

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%)＝(n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が1%以上の有害事象

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-4 を一部改変)

表 2.7.4.2-8　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合(1%以上)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害									
腹部不快感	1	1	0.2	1	1	0.4	4	4	1.4
下痢	7	7	1.3	3	3	1.1	4	4	1.4
悪心	2	2	0.4	2	2	0.7	7	7	2.5
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	1.4
臨床検査									
好酸球数増加	7	7	1.3	6	6	2.1	3	3	1.1
白血球数減少	4	4	0.8	4	4	1.4	2	2	0.7
神経系障害									
頭痛	2	2	0.4	1	1	0.4	4	4	1.4

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%)＝(n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が1%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-5 を一部改変)

2.7.4.2.1.1.1.3　注射剤(KRP-AM1977Y)試験

(1)　注射剤第 I 相試験(KRPAM1977-I101 試験)

有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-9 に示した。

有害事象はKRP-AM1977Y 50 mg投与群で3例中1例、100 mg投与群で6例中3例、200 mg投与群で6例中4例、400 mg投与群で6例中2例、600 mg投与群で6例中4例、800 mg投与群で6例中5例、プラセボ投与群で10例中3例に認められた。いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象とその発現例数は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加が200 mg投与群及び400 mg投与群で各2例、フィブリンDダイマー増加が100 mg投与群及び600 mg投与群で各2例、エタノールゲル化試験(フィブリンモノマー複合体増加)が200 mg 投与群で2例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象はKRP-AM1977Y 50 mg投与群で3例中1例、100 mg投与群で6例中3例、200 mg投与群で6例中3例、400 mg投与群で6例中1例、600 mg投与群で6例中3例、800 mg投与群で6例中4例に認められ、プラセボ投与群10例では認められなかった。いずれかの投与群で2例以上に発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とその発現例数は、フィブリンDダイマー増加が100 mg投与群及び600 mg投与群で各2 例、エタノールゲル化試験(フィブリンモノマー複合体増加)が200 mg 投与群で2例であった。

(8)　注射剤第 I 相試験(KRPAM1977-I102 試験)

有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-10 に示した。

有害事象はKRP-AM1977Y 200 mg投与群で6例中6例、400 mg投与群で6例中4例、400 mg LD投与群で6例中6例、プラセボ投与群で6例中4例に認められた。いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象とその発現例数は、血中クレアチニン増加が400 mg

投与群で 2 例及び 400 mg LD 投与群で 6 例、凝固時間延長が 400 mg LD 投与群で 6 例、血管穿刺部位血栓が 200 mg 投与群で 5 例及びプラセボ投与群で 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 400 mg 投与群で 3 例、体位性めまいが 400 mg LD 投与群で 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 400 mg 投与群で 2 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は KRP-AM1977Y 200 mg 投与群で 6 例中 2 例、400 mg 投与群で 6 例中 3 例、400 mg LD 投与群で 6 例中 6 例に認められ、プラセボ投与群 6 例では認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象とその発現例数は、血中クレアチニン増加が 400 mg 投与群で 2 例及び 400 mg LD 投与群で 6 例、凝固時間延長が 400 mg LD 投与群で 6 例、体位性めまいが 400 mg LD 投与群で 3 例であった。

(9) 市中肺炎患者を対象とした注射剤第 II 相探索的試験(KRPAM1977-I201 試験)

有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-11 に示した。

有害事象の発現割合は KRP-AM1977Y 75 mg 投与群で 66.7% (28/42 例)、150 mg 投与群で 64.3% (27/42 例)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は KRP-AM1977Y 75 mg 投与群で 33.3% (14/42 例)、150 mg 投与群で 28.6% (12/42 例)であった。いずれの投与群でも発現割合が最も高かった器官別大分類は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、次いで「胃腸障害」、「臨床検査」であった。

発現割合が高かった有害事象として、注射剤特有の事象である注射部位腫脹及び注射部位疼痛の他、便秘、頭痛及び不眠症が認められた。発現割合が高かった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象としては、注射剤特有の事象である注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位硬結及び静脈炎の他、軟便、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加が認められた。

2.7.4.2.1.1.2 重症度別有害事象発現状況

2.7.4.2.1.1.2.1 非感染症被験者

非感染症被験者でのすべての有害事象の重症度別集計を付録表 2.7.4.7-12 及び付録表 2.7.4.7-13 に示した。また、比較的よく見られる有害事象として、発現割合が 1%以上の有害事象の重症度別集計を表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示した。

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

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 7.2% (20/279 例)、中等度が 0.4% (1/279 例)であった。発現割合が 1%以上であった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象である血中クレアチニン増加及び下痢の重症度はすべて軽度であった。

表 2.7.4.2-9　非感染症被験者での有害事象の重症度別発現割合(1%以上)

	非感染症被験者 KRP-AM1977X (N= 279)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害									
下痢	8	8	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	0	0	0.0	6	6	2.2	0	0	0.0
感染症および寄生虫症									
鼻咽頭炎	3	3	1.1	1	1	0.4	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症									
術後発熱	10	10	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0
処置後出血	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
処置による疼痛	9	9	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	11	3.9	0	0	0.0	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	8	9	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0
血中インスリン増加	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	3	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
C－反応性蛋白増加	9	9	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数増加	9	9	3.2	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害									
頭痛	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J Vl8.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：発現割合が1%以上の有害事象

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-40 を一部改変)

表 2.7.4.2-10　非感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(1%以上)

	非感染症被験者 KRP-AM1977X (N= 279)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害									
下痢	3	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査									
血中クレアチニン増加	8	9	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J Vl8.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：発現割合が1%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-41 を一部改変)

2.7.4.2.1.1.2.2 感染症被験者

感染症被験者でのすべての有害事象の重症度別集計を付録表 2.7.4.7-14 及び付録表 2.7.4.7-15 に示した。また、比較的よく見られる有害事象として、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上の有害事象又は比較対照試験の感染症被験者のいずれかの投与群で発現割合が 1%以上の有害事象の重症度別集計を表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 22.8% (121/531 例)、中等度が 6.4% (34/531 例)であり、高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。比較対照試験の感染症被験者での有害事象の重症度別の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群では軽度が 20.7% (58/280 例)、中等度が 6.1% (17/280 例)で高度の有害事象を発現した被験者はおらず、レボフロキサシン投与群では軽度が 22.8% (63/276 例)、中等度が 9.1% (25/276 例)、高度が 1.1% (3/276 例)であった。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上又は比較対照試験の感染症被験者のいずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった有害事象の中で、重症度が高度の事象は認められなかった。重症度が中等度の有害事象とその発現割合は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では便秘が 0.6% (3/531 例)、気管支炎、咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.4% (2/531 例)、腹部不快感、下痢、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び背部痛が 0.2% (1/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者では、75 mg 投与群で腹部不快感、便秘、下痢、気管支炎、咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.4% (1/280 例)、レボフロキサシン投与群で頭痛が 1.1% (3/276 例)、口腔ヘルペスが 0.7% (2/276 例)、腹部不快感、便秘、悪心、嘔吐、気管支炎、咽頭炎、白血球数減少及び背部痛が 0.4% (1/276 例)であった。

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

表 2.7.4.2-11　感染症被験者での有害事象の重症度別発現割合(1%以上) (1/2)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者								
	(N=531)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害									
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
便秘	2	2	0.4	3	3	0.6	0	0	0.0
下痢	8	9	1.5	1	1	0.2	0	0	0.0
悪心	6	6	1.1	1	1	0.2	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症									
気管支炎	0	0	0.0	2	2	0.4	0	0	0.0
咽頭炎	5	5	0.9	2	2	0.4	0	0	0.0
口腔ヘルペス	4	4	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	1.1	2	2	0.4	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	0.9	1	1	0.2	0	0	0.0
好酸球数増加	10	10	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	8	8	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中ケトン体陽性	4	4	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	4	4	0.8	1	1	0.2	0	0	0.0
神経系障害									
頭痛	3	3	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害									
不眠症	5	5	0.9	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害									
発疹	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が1%以上の有害事象

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-8 を一部改変)

表 2.7.4.2-11　感染症被験者での有害事象の重症度別発現割合(1%以上) (2/2)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977X 75mg (N=280)									LVFX 500mg (N=276)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害																		
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	5	5	1.8	1	1	0.4	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	2	3	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0
下痢	4	5	1.4	1	1	0.4	0	0	0.0	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	8	8	2.9	1	1	0.4	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	1.4	1	1	0.4	0	0	0.0
感染症および寄生虫症																		
気管支炎	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0
咽頭炎	4	4	1.4	1	1	0.4	0	0	0.0	3	3	1.1	1	1	0.4	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	0.7	0	0	0.0
臨床検査																		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	8	8	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	7	7	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0
尿中ケトン体陽性	3	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害																		
背部痛	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0
神経系障害																		
頭痛	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.1	3	3	1.1	0	0	0.0
精神障害																		
不眠症	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害																		
発疹	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が1%以上の有害事象

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-8 を一部改変)

表 2.7.4.2-12　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(1%以上) (1/2)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害									
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
下痢	6	6	1.1	1	1	0.2	0	0	0.0
悪心	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査									
好酸球数増加	7	7	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	4	4	0.8	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害									
頭痛	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が1%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-9 を一部改変)

表 2.7.4.2-12　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(1%以上) (2/2)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977X 75mg									LVFX 500mg								
	(N=280)									(N=276)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害																		
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0	3	3	1.1	1	1	0.4	0	0	0.0
下痢	2	2	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	6	6	2.2	1	1	0.4	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.1	1	1	0.4	0	0	0.0
臨床検査																		
好酸球数増加	6	6	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	4	4	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
神経系障害																		
頭痛	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.7	2	2	0.7	0	0	0.0

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%)＝(n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が1%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-9 を一部改変)

2.7.4.2.1.1.2.3　注射剤(KRP-AM1977Y)試験

(1)　注射剤第 I 相試験(KRPAM1977-I101 試験)

有害事象の重症度別集計を付録表 2.7.4.7-16 及び付録表 2.7.4.7-17 に示した。KRP-AM1977Y 50 mg 投与群で 3 例中 1 例、100 mg 投与群で 6 例中 3 例、200 mg 投与群で 6 例中 4 例、400 mg 投与群で 6 例中 2 例、プラセボ投与群で 10 例中 3 例に軽度の有害事象が認められ、これらの投与群では中等度及び高度の有害事象は認められなかった。600 mg 投与群では軽度の有害事象が 6 例中 4 例、中等度の有害事象が 6 例中 1 例に認められ、800 mg 投与群では軽度の有害事象が 6 例中 5 例、中等度の有害事象が 6 例中 1 例に認められた。これらの投与群では高度の有害事象は認められなかった。

(10)　注射剤第 I 相試験(KRPAM1977-I102 試験)

有害事象の重症度別集計を付録表 2.7.4.7-18 及び付録表 2.7.4.7-19 に示した。KRP-AM1977Y 200 mg 投与群で 6 例中 6 例、400 mg 投与群で 6 例中 4 例、プラセボ投与群で 6 例中 4 例に軽度の有害事象が認められ、これらの投与群では中等度及び高度の有害事象は認められなかった。400 mg LD 投与群では軽度の有害事象が 6 例中 6 例、中等度の有害事象が 6 例中 1 例に認められ、高度の有害事象は認められなかった。

(11)　市中肺炎患者を対象とした注射剤第 II 相探索的試験(KRPAM1977-I201 試験)

有害事象の重症度別集計を付録表 2.7.4.7-20 及び付録表 2.7.4.7-21 に示した。

有害事象の重症度別の発現割合は、KRP-AM1977Y 75 mg 投与群では軽度が 59.5% (25/42 例)、中等度が 19.0% (8/42 例)、高度が 4.8% (2/42 例)、150 mg 投与群では軽度が 54.8% (23/42 例)、中等度が 9.5% (4/42 例)、高度が 2.4% (1/42 例)であった。

KRP-AM1977Y 75 mg 投与群で認められた高度の有害事象は慢性心不全、心膜炎、肺炎、出血性脳梗塞、胸膜炎が各 1 例、150 mg 投与群で認められた高度の有害事象は肛門潰瘍が 1 例であった。このうち、胸膜炎は治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定でき

ないと判断され、処置により軽快した。

2.7.4.2.1.1.3　発現時期別有害事象発現状況

2.7.4.2.1.1.3.1　感染症被験者

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での有害事象の発現時期別の器官別集計を表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した。また、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体でのすべての有害事象の発現時期別の集計を付録表 2.7.4.7-22 及び付録表 2.7.4.7-23 に示した。なお、7 日を超えて治験薬の投与が必要と判断された感染症被験者は、524 例中 19 例であった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での有害事象の発現時期別の発現割合は 0～3 日で 12.8% (68/531 例)、4～7 日で 9.6% (51/531 例)、8 日～で 9.9% (52/524 例)であり、発現時期により発現割合が増加する傾向は認められなかった。発現割合が最も高かった器官別大分類「臨床検査」は発現時期により発現割合が増加する傾向は認められず、次いで発現割合が高かった器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は 0～3 日で最も高く、その後増加する傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別の発現割合は 0～3 日で 7.0% (37/531 例)、4～7 日で 4.3% (23/531 例)、8 日～で 1.1% (6/524 例)であり、発現割合は 0～3 日で最も高く、その後増加する傾向は認められなかった。発現割合が最も高かった器官別大分類「臨床検査」の発現割合は 0～3 日及び 4～7 日で、次いで発現割合が高かった器官別大分類「胃腸障害」の発現割合は 0～3 日でそれぞれ高く、その後増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-13　感染症被験者での有害事象の発現時期別発現割合(器官別集計)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977X 全投与被験者											
	全期間 (N=531)			0 - 3 (N=531)			4 - 7 (N=531)			8 - (N=524)		
System Organ Class[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	148	206	27.9	68	82	12.8	51	60	9.6	52	64	9.9
血液およびリンパ系障害	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
耳および迷路障害	2	2	0.4	1	1	0.2	1	1	0.2	0	0	0.0
眼障害	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
胃腸障害	29	34	5.5	19	21	3.6	5	5	0.9	8	8	1.5
一般・全身障害および投与部位の状態	7	8	1.3	4	4	0.8	1	1	0.2	2	3	0.4
肝胆道系障害	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	24	25	4.5	9	10	1.7	3	3	0.6	12	12	2.3
傷害、中毒および処置合併症	2	2	0.4	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	63	77	11.9	19	25	3.6	24	25	4.5	25	27	4.8
代謝および栄養障害	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	13	14	2.4	8	8	1.5	4	4	0.8	2	2	0.4
神経系障害	6	7	1.1	3	3	0.6	2	2	0.4	1	2	0.2
精神障害	6	6	1.1	1	1	0.2	3	3	0.6	2	2	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	14	2.3	4	4	0.8	4	6	0.8	4	4	0.8
皮膚および皮下組織障害	12	13	2.3	3	3	0.6	6	6	1.1	4	4	0.8

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-10 を一部改変)

表 2.7.4.2-14　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別発現割合(器官別集計)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977X 全投与被験者											
	全期間 (N=531)			0 - 3 (N=531)			4 - 7 (N=531)			8 - (N=524)		
System Organ Class[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	62	70	11.7	37	41	7.0	23	23	4.3	6	6	1.1
血液およびリンパ系障害	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.2	0	0	0.0
耳および迷路障害	2	2	0.4	1	1	0.2	1	1	0.2	0	0	0.0
胃腸障害	14	15	2.6	13	14	2.4	1	1	0.2	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0.4	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	3	3	0.6	1	1	0.2	1	1	0.2	1	1	0.2
臨床検査	30	35	5.6	12	15	2.3	15	15	2.8	5	5	1.0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	0.6	3	3	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	0.4	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0.4	1	1	0.2	1	1	0.2	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	5	5	0.9	2	2	0.4	3	3	0.6	0	0	0.0

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-11 を一部改変)

比較的よく見られる有害事象として、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体で発現割合が 1%以上の有害事象の発現時期別の集計を表 2.7.4.2-15 及び表 2.7.4.2-16 に示した。

有害事象では咽頭炎のみ発現割合が 8 日～で増加する傾向が認められたが、すべて治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。下痢及び悪心の発現割合は 0～3 日で高値を示した後増加する傾向は認められず、その他の事象は発現時期により発現割合が増加する傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象では、下痢は 0～3 日でのみ発現し、好酸球数増加は発現時期により発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-15　感染症被験者での有害事象の発現時期別発現割合(1%以上)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977X 全投与被験者											
	全期間 (N=531)			0 - 3 (N=531)			4 - 7 (N=531)			8 - (N=524)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害												
下痢	9	10	1.7	8	8	1.5	0	0	0.0	2	2	0.4
悪心	7	7	1.3	4	4	0.8	1	1	0.2	2	2	0.4
感染症および寄生虫症												
咽頭炎	7	7	1.3	1	1	0.2	1	1	0.2	5	5	1.0
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	8	1.5	2	2	0.4	3	3	0.6	3	3	0.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	6	1.1	3	3	0.6	1	1	0.2	2	2	0.4
好酸球数増加	10	10	1.9	2	2	0.4	4	4	0.8	4	4	0.8
白血球数減少	8	8	1.5	3	3	0.6	2	2	0.4	3	3	0.6

*1：MedDRA/J V18.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：発現割合が1%以上の有害事象

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-12 を一部改変)

表 2.7.4.2-16　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別発現割合(1%以上)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977X 全投与被験者											
	全期間 (N=531)			0 - 3 (N=531)			4 - 7 (N=531)			8 - (N=524)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害												
下痢	7	7	1.3	7	7	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査												
好酸球数増加	7	7	1.3	2	2	0.4	4	4	0.8	1	1	0.2

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%)＝(n ÷ N) × 100
比較的よくみられる有害事象：発現割合が1%以上の有害事象
因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(5.3.5.3-2 表 3.3.4-13 を一部改変)

2.7.4.2.1.1.3.2　注射剤(KRP-AM1977Y)試験

AMY-I201 試験での発現時期別の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-24 及び付録表 2.7.4.2-25 に示した。

有害事象の発現時期別の発現割合は、KRP-AM1977Y 75 mg 投与群では 0～3 日で 45.2% (19/42 例)、4～7 日で 21.4% (9/42 例)、8 日～で 26.2% (11/42 例)、150 mg 投与群では 0～3 日で 35.7% (15/42 例)、4～7 日で 34.1% (14/41 例)、8 日～で 4.9% (2/41 例)であった。75 mg 投与群では 0～3 日で、150 mg 投与群では 0～3 日及び 4～7 日で発現割合がそれぞれ高く、その後増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.2　死亡

本剤のすべての臨床試験で死亡に至った被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　非感染症被験者

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-17 に示した。

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

2.7.4.2.1.3.2　感染症被験者

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-18 に示した。

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

2.7.4.2.1.3.3 注射剤(KRP-AM1977Y)試験

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-19 に示した。

重篤な有害事象は AMY-I201 試験の KRP-AM1977Y 75 mg 投与群で 4 例(肺炎が 1 例、第 7 脳神経麻痺が 1 例、肺炎、慢性心不全及び出血性脳梗塞が 1 例、心膜炎が 1 例)、150 mg 投与群で 1 例(肛門膿瘍)に認められた。いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断され、入院加療等の処置により軽快又は回復した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 非感染症被験者

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-20 に示した。

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

2.7.4.2.1.4.1.2 感染症被験者

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-21 に示した。

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

2.7.4.2.1.4.1.3 注射剤(KRP-AM1977Y)試験

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-22 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象が、AMY-I102 試験では KRP-AM1977Y 200 mg 投与群で 1 例(発疹)、400 mg LD 投与群で 1 例(体位性めまい)に、AMY-I201 試験では 75 mg 投与群で 1 例(肝障害)、150 mg 投与群で 2 例(好中球数減少及び蕁麻疹が各 1 例)に認められ、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。また、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、処置により軽快又は回復した。

表 2.7.4.2-17　非感染症被験者での重篤な有害事象一覧

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMX-T111	MFLX	T111-[redacted]	JAPANESE	400mg	M	2[redacted]	腎結石症	8	17	NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING

事象名：MedDRA/J ver 18.1　経過日数：(発現日 + 1) − 治験薬投与開始日　持続日数：(転帰日 + 1) − 発現日

(5.3.4.1-1 表 14.3.2-1 を一部改変)

表 2.7.4.2-18　感染症被験者での重篤な有害事象一覧

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMX-T201	KRP-AM1977X	T201B-[redacted]	JAPANESE	150mg	F	2[redacted]	好酸球性肺炎	6	31	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T201	KRP-AM1977X	T201B-[redacted]	JAPANESE	150mg	M	6[redacted]	白血球減少症	8	6	RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	KRP-AM1977X	T301-[redacted]	JAPANESE	75mg	M	6[redacted]	器質化肺炎	5	61	POSSIBLY RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	KRP-AM1977X	T301-[redacted]	JAPANESE	75mg	F	6[redacted]	回転性めまい	7	2	POSSIBLY RELATED	MODERATE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	LVFX	T301-[redacted]3	JAPANESE	500mg	M	7[redacted]	肺炎	11	36	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	500mg	F	6[redacted]	脱水	3	2	NOT RELATED	MILD	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	500mg	M	2[redacted]	肺炎	3	14	NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
AMX-T301	LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	500mg	M	6[redacted]	器質化肺炎	8	33	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING

事象名：MedDRA/J ver 18.1　経過日数：(発現日 + 1) − 治験薬投与開始日　持続日数：(転帰日 + 1) − 発現日

(5.3.5.A.1-1 表 14.3.2-1 及び 5.3.5.A.1-2 表 15.3.2-1 を一部改変)

表 2.7.4.2-19　注射剤試験での重篤な有害事象一覧

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	7[redacted]	肺炎	16	20	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	F	5[redacted]	第７脳神経麻痺	10	55	NOT RELATED	MODERATE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	2[redacted]	肺炎	16	43	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
							慢性心不全	16	43	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
							出血性脳梗塞	25	34	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	7[redacted]	心膜炎	10	20	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	6[redacted]	肛門膿瘍	9	23	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

事象名：MedDRA/J ver 17.0　経過日数：(発現日 + 1) − 治験薬投与開始日　持続日数：(転帰日 + 1) − 発現日

(5.3.5.4-3 表 14.3.2-1 を一部改変)

表 2.7.4.2-20　非感染症被験者での治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMX-T111	PLACEBO	T111-[redacted]	JAPANESE	0mg	M	2[redacted]	鼻咽頭炎	8	2	NOT RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
							胃腸炎	8	3	NOT RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T111	PLACEBO	T111-[redacted]	JAPANESE	0mg	M	2[redacted]	ばら色粃糠疹	4	13	NOT RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING

事象名：MedDRA/J ver 18.1　経過日数：(発現日 + 1) − 治験薬投与開始日　持続日数：(転帰日 + 1) − 発現日

(5.3.4.1-1 表 14.3.2-1 を一部改変)

表 2.7.4.2-21　感染症被験者での治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMX-T201	KRP-AM1977X	T201B-[redacted]	JAPANESE	75mg	M	3[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	15	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	15	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T201	KRP-AM1977X	T201B-[redacted]	JAPANESE	150mg	M	6[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	3	7	NOT RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	500mg	F	7[redacted]	腎機能検査異常	3	4	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	500mg	F	4[redacted]	白血球数減少	4	8	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T301	LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	500mg	M	4[redacted]	蕁麻疹	1	2	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
AMX-T303	KRP-AM1977X	T303-[redacted]	JAPANESE	75mg	F	2[redacted]	喘息	4	14	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T303	KRP-AM1977X	T303-[redacted]	JAPANESE	75mg	F	5[redacted]	白血球数減少	4	23	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T303	LVFX	T303-[redacted]	JAPANESE	500mg	F	6[redacted]	全身性皮疹	1	2	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T303	LVFX	T303-[redacted]	JAPANESE	500mg	F	3[redacted]	頭痛	2	2	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
							嘔吐	2	2	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T304	KRP-AM1977X	T304-[redacted]	JAPANESE	75mg	F	4[redacted]	異常感	1	8	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMX-T304	KRP-AM1977X	T304-[redacted]	JAPANESE	75mg	F	5[redacted]	口腔ヘルペス	4	20	NOT RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

事象名：MedDRA/J ver 18.1　経過日数：(発現日 + 1) − 治験薬投与開始日　持続日数：(転帰日 + 1) − 発現日

(5.3.5.A.1-1 表 14.3.2-1、5.3.5.A.1-2 表 15.3.2-1、5.3.5.B.1-1 表 14.3.2-1 及び 5.3.5.B.2-1 表 14.3.2-1 を一部改変)

表 2.7.4.2-22　注射剤試験での治験薬の投与中止に至った有害事象一覧

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMY-I102	KRP-AM1977Y	In102-[redacted]	JAPANESE	200 mg	M	3[redacted]	発疹	1	3	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I102	KRP-AM1977Y	In102-[redacted]	JAPANESE	400 mg LD	M	2[redacted]	体位性めまい	3	1	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	7[redacted]	肝障害	3	15	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/ RESOLVING
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	150 mg	F	5[redacted]	好中球数減少	4	8	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	6[redacted]	蕁麻疹	4	3	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED

事象名：MedDRA/J ver 16.0 又は 17.0　経過日数：(発現日 + 1) − 治験薬投与開始日　持続日数：(転帰日 + 1) − 発現日

(5.3.5.4-2 表 14.3.2-1 及び 5.3.5.4-3 表 14.3.2-1 を一部改変)

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象として、器官別大分類の「心臓障害」、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮膚組織障害」を評価した。また、器官別大分類の「臨床検査」で、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべきと考えられる有害事象のうち、肝胆道系障害に関する有害事象は本項に、それ以外の有害事象は 2.7.4.3 に示した。

2.7.4.2.1.5.1 心臓障害

感染症被験者で器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2 胃腸障害

感染症被験者での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-23 及び表 2.7.4.2-24 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は 5.5% (29/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 4.6% (13/280 例)、レボフロキサシン投与群で 10.9% (30/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。

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

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は 2.6% (14/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 3.2% (9/280 例)、レボフロキサシン投与群で 7.2% (20/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。

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

表 2.7.4.2-23　感染症被験者での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者			比較対照試験					
				KRP-AM1977X 75mg			LVFX 500mg		
	(N=531)			(N=280)			(N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害	29	34	5.5	13	16	4.6	30	36	10.9
腹部不快感	1	1	0.2	1	1	0.4	6	6	2.2
腹部膨満	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
上腹部痛	3	3	0.6	2	2	0.7	0	0	0.0
アフタ性潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
便秘	5	5	0.9	1	1	0.4	3	4	1.1
下痢	9	10	1.7	5	6	1.8	4	4	1.4
消化不良	1	2	0.2	1	2	0.4	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
胃食道逆流性疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
歯肉腫脹	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
舌炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
悪心	7	7	1.3	2	2	0.7	9	9	3.3
口内炎	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
嘔吐	1	1	0.2	0	0	0.0	5	5	1.8
肛門出血	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
軟便	1	1	0.2	0	0	0.0	2	2	0.7

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.6 を一部改変)

表 2.7.4.2-24　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない
器官別大分類「胃腸障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者			比較対照試験					
				KRP-AM1977X 75mg			LVFX 500mg		
	(N=531)			(N=280)			(N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
胃腸障害	14	15	2.6	9	10	3.2	20	24	7.2
腹部不快感	1	1	0.2	1	1	0.4	4	4	1.4
腹部膨満	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
上腹部痛	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
便秘	1	1	0.2	1	1	0.4	2	2	0.7
下痢	7	7	1.3	3	3	1.1	4	4	1.4
消化不良	1	2	0.2	1	2	0.4	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
悪心	2	2	0.4	2	2	0.7	7	7	2.5
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	1.4
軟便	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-15.6 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.3 肝胆道系障害

感染症被験者での器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象並びに器官別大分類「臨床検査」のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び肝機能検査異常の発現割合を表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での肝胆道系障害の有害事象の発現割合は 3.2% (17/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での肝胆道系障害の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.8% (5/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.8% (5/276 例)であり、投与群間で同様であった。

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

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、肝胆道系障害の有害事象の発現割合は 1.9% (10/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、肝胆道系障害の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.1% (3/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.1% (3/276 例)であり、投与群間で同様であった。

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

表 2.7.4.2-25　感染症被験者での肝胆道系障害の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	17	23	3.2	5	7	1.8	5	6	1.8
肝胆道系障害									
肝機能異常	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	8	1.5	3	3	1.1	2	2	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	6	1.1	1	1	0.4	1	1	0.4
血中ビリルビン増加	2	2	0.4	0	0	0.0	2	2	0.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	0.6	1	1	0.4	0	0	0.0
肝機能検査異常	2	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0

*1：MedDRA/J Vl8.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.1 を一部改変)

表 2.7.4.2-26　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない肝胆道系障害の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	10	13	1.9	3	4	1.1	3	3	1.1
肝胆道系障害									
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
臨床検査									
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	0.9	1	1	0.4	1	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	0.6	1	1	0.4	0	0	0.0
肝機能検査異常	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0

*1：MedDRA/J Vl8.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-15.1 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.4　筋骨格系および結合組織障害

感染症被験者での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.2-28 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は 2.4% (13/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 2.5% (7/280 例)、レボフロキサシン投与群で 3.3% (9/276 例)であり、投与群間で同様であった。

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

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

比較対照試験の感染症被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象とその KRP-AM1977X 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、頚部痛及び四肢痛が 0.4% (1/280 例)及び 0.0% (0/276 例)、四肢不快感が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった。

表 2.7.4.2-27　感染症被験者での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
筋骨格系および結合組織障害	13	14	2.4	7	7	2.5	9	10	3.3
関節痛	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	5	5	0.9	2	2	0.7	3	3	1.1
関節腫脹	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
筋肉痛	2	2	0.4	2	2	0.7	1	1	0.4
頚部痛	2	2	0.4	2	2	0.7	0	0	0.0
四肢痛	1	1	0.2	1	1	0.4	1	1	0.4
関節リウマチ	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
筋膜疼痛症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
筋緊張	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
筋骨格系胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
四肢不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
腱痛	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.7 を一部改変)

表 2.7.4.2-28　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない
器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
筋骨格系および結合組織障害	3	3	0.6	2	2	0.7	1	1	0.4
頚部痛	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
四肢痛	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
四肢不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
腱痛	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(5.3.5.3-2 表 3.3.4-15.7 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.5　神経系障害

感染症被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-29 及び表 2.7.4.2-30 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は 1.1% (6/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.1% (3/280 例)、レボフロキサシン投与群で 2.9% (8/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。

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

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は 0.4% (2/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 0.4% (1/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.8% (5/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。

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

表 2.7.4.2-29　感染症被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
神経系障害	6	7	1.1	3	3	1.1	8	9	2.9
浮動性めまい	2	2	0.4	2	2	0.7	2	2	0.7
頭痛	3	3	0.6	1	1	0.4	6	6	2.2
感覚鈍麻	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
傾眠	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.4 を一部改変)

表 2.7.4.2-30　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
神経系障害	2	2	0.4	1	1	0.4	5	5	1.8
浮動性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
頭痛	2	2	0.4	1	1	0.4	4	4	1.4

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-15.4 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.6　精神障害

感染症被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-31 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合は 1.1% (6/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 0.7% (2/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.1% (3/276 例)であり、投与群間で同様であった。

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

感染症被験者では、治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.4.2-31　感染症被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
精神障害	6	6	1.1	2	2	0.7	3	4	1.1
譫妄	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
不眠症	5	5	0.9	2	2	0.7	3	3	1.1
睡眠障害	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J Vl8.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.5 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.7　皮膚および皮膚組織障害

感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-32 及び表 2.7.4.2-33 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は 2.3% (12/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.8% (5/280 例)、レボフロキサシン投与群で 2.9% (8/276 例)であり、投与群間で同様であった。

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

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は 0.9% (5/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1.1% (3/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.4% (4/276 例)であり、投与群間で同様であった。

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

表 2.7.4.2-32　感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
皮膚および皮下組織障害	12	13	2.3	5	6	1.8	8	9	2.9
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
薬疹	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
紅斑	2	2	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
そう痒症	5	5	0.9	1	1	0.4	0	0	0.0
発疹	2	2	0.4	2	2	0.7	3	3	1.1
全身性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
蕁麻疹	3	3	0.6	1	1	0.4	2	2	0.7

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.3 を一部改変)

表 2.7.4.2-33　感染症被験者での治験薬との因果関係が否定できない
器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
皮膚および皮下組織障害	5	5	0.9	3	3	1.1	4	4	1.4
紅斑	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	2	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
発疹	2	2	0.4	2	2	0.7	2	2	0.7
全身性皮疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-15.3 を一部改変)

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象について、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に叙述した。2.7.6 に叙述した事象を含め、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述については、各試験の総括報告書に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

本項では血液学的検査、血液生化学的検査、免疫血清学検査及び尿検査の検査値と器官別大分類「臨床検査」の有害事象を評価した。また、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべき項目として、白血球(好中球)減少、血糖異常、肝機能及び腎機能に関する臨床検査値異常について詳細に評価した。

2.7.4.3.1 臨床検査全般

2.7.4.3.1.1 感染症被験者

感染症被験者での治験期間を通しての臨床検査値の要約統計量を付録表 2.7.4.7-26 及び付録表 2.7.4.7-27 に示した。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では、白血球数、好中球数及び CRP が基準値範囲内まで減少する傾向が認められ、原疾患の治癒に伴う変動の寄与があると考えられた。その他の検査項目は、その平均値が治験期間を通して基準値範囲内で推移しており、要約統計量に臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。また、比較対照試験の感染症被験者では、KRP-AM1977X 75 mg 投与群の臨床検査値はレボフロキサシン投与群と同様の推移を示し、KRP-AM1977X 投与に特有の変化は認められなかった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「臨床検査」の有害事象の発現割合は 11.9% (63/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「臨床検査」の有害事象の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 11.4% (32/280 例)、レボフロキサシン投与群で 8.7% (24/276 例)であり、投与群間で同様であった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で共通して発現割合が高かった器官別大分類「臨床検査」の有害事象は、好酸球数増加、白血球数減少及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。比較対照試験の感染症被験者での好酸球数増加の発現割合は KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 2.9% (8/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.4% (4/276 例)、白血球数減少の発現割合は 75 mg 投与群で 2.5% (7/280 例)、レボフロキサシン投与群で 1.1% (3/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも高かった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は 75 mg 投与群で 1.1% (3/280 例)、レボフロキサシン投与群で 0.7% (2/276 例)であり、投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-7)。

感染症被験者では、重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常が KRP-AM1977X 150 mg 投与群で 1 例(白血球減少症)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象の重症度は中等度であり、入院加療等の処置により回復した。治験薬の投与中止に至った臨床検査値異常は、75 mg 投与群で 2 例(白血球数減少が 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例)、レボフロキサシン投与群で 2 例(腎機能検査異常及び白血球数減少が各 1 例)に認められ、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。いずれの事象も重症度は軽度であり、処置なく回復した(表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-21)。

2.7.4.3.2 白血球数及び好中球数

感染症被験者の KRP-AM1977X 150mg 投与群で、治験薬との因果関係が否定できない、重篤な有害事象に該当する白血球数の減少(白血球減少症)が 1 例に認められたことから、本剤が白血球数及び好中球数を減少させる可能性が示唆された。本項では、本剤の白血球数及び好中球数への影響について、感染症被験者及び非感染症被験者で詳細に評価した。

2.7.4.3.2.1 感染症被験者

投与開始日、投与 3 日後、投与終了時/中止時及び投与終了 7 日後/中止 7 日後の白血球数の平均値は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では 9298.1、6444.1、6125.0 及び 6243.7 /μL であり、KRP-AM1977X 投与後に基準値範囲内まで減少した。比較対照試験の感染症被験者での白血球数の平均値の推移は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 8773.2、6268.3、6019.6 及び 6088.9 /μL、レボフロキサシン投与群で 8790.2、6566.7、6460.6 及び 6290.9 /μL であり、いずれの投与群でも同程度の減少が認められた。また、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での好中球数の

平均値の推移は、6866.3、4099.1、3723.0 及び 3847.2 /μL であり、白血球数と同様に KRP-AM1977X 投与後に減少した。比較対照試験の感染症被験者での好中球数の平均値の推移は、75 mg 投与群で 6335.9、3920.9.7、3630.3 及び 3702.5 /μL、レボフロキサシン投与群で 6323.4、4149.6、3956.5 及び 3848.1 /μL であり、白血球数と同様にいずれの投与群でも同程度の減少が認められた。一般に細菌感染症による炎症反応の治癒過程でこれらの数値は低下することから、白血球数及び好中球数の推移は原疾患の治癒に伴う変動の寄与があると考えられた(付録表 2.7.4.7-26 及び付録表 2.7.4.7-27)。

比較対照試験の感染症被験者での治験期間を通しての白血球数及び好中球数の CTCAE グレード別の推移を付録表 2.7.4.7-28 に示した。

白血球数は治験期間を通して、いずれの投与群でも G4 (1000 /μL 未満)及び G3 (1000～2000 /μL 未満)に該当した被験者はいなかった。G2 (2000～3000 /μL 未満)に該当した被験者は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群では投与 3 日後で 271 例中 4 例、投与終了時/中止時で 280 例中 4 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 280 例中 2 例、レボフロキサシン投与群では投与 3 日後で 258 例中 1 例、投与終了時/中止時で 274 例中 1 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 275 例中 3 例であった。

好中球数は治験期間を通して、いずれの投与群でも G4 (500 /μL 未満)に該当した被験者はいなかった。G3 (500～1000 /μL 未満)に該当した被験者は、75 mg 投与群では投与終了時/中止時で 279 例中 1 例、レボフロキサシン投与群では投与終了時/中止時で 274 例中 1 例であった。G2 (1000～1500 /μL 未満)に該当した被験者は、75 mg 投与群では投与 3 日後で 270 例中 5 例、投与終了時/中止時で 279 例中 2 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 280 例中 8 例、レボフロキサシン投与群では投与 3 日後で 257 例中 4 例、投与終了時/中止時で 274 例中 5 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 274 例中 4 例であった。

白血球数の減少に関する有害事象として、感染症被験者での器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の白血球減少症並びに器官別大分類「臨床検査」のリンパ球数減少、好中球数減少及び白血球数減少の発現割合を表 2.7.4.3-1 に示した。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での白血球数の減少に関する有害事象の発現割合は 1.7% (9/531 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での白血球数の減少に関する有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 2.5% (7/280 例)、レボフロキサシン投与群で 2.2% (6/276 例)であり、投与群間で同様であった。

比較対照試験の感染症被験者で発現した白血球数減少の KRP-AM1977X 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は 2.5% (7/280 例)及び 1.1% (3/276 例)であり、75 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも高かった。この他に比較対照試験の感染症被験者で発現した白血球数の減少に関する有害事象とその 75 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、リンパ球数減少が 0.0% (0/280 例)及び 0.4% (1/276 例)、好中球数減少が 0.0% (0/280 例)及び 0.7% (2/276 例)であり、いずれも投与群間で同様であった。

感染症被験者では、重篤な有害事象に該当する白血球数の減少が KRP-AM1977X 150 mg 投与群で 1 例(白血球減少症)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象の重症度は中等度であり、入院加療等の処置により回復した。治験薬の投与中止に至った白血球数の減少は、75 mg 投与群で 1 例(白血球数減少)、レボフロキサシン投与群で 1 例(白血球数減少)に認められ、いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。いずれの事象も重症度は軽度であり、処置なく回復した。

表 2.7.4.3-1　感染症被験者での白血球数の減少に関する有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	9	9	1.7	7	7	2.5	6	6	2.2
血液およびリンパ系障害									
白血球減少症	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査									
リンパ球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.7
白血球数減少	8	8	1.5	7	7	2.5	3	3	1.1

*1：MedDRA/J Vl8.1　　*2：発現件数　　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.9 を一部改変)

2.7.4.3.2.2　非感染症被験者

感染症被験者で認められた白血球数及び好中球数の減少に本剤の投与が影響しているのかを確認するため、非感染症被験者での白血球数及び好中球数の推移を検討した。非感染症被験者を対象とした試験では、試験により本剤の 1 日投与量や投与期間が異なるため、併合解析による包括的な評価は困難である。そのため本項では、安全性解析対象の被験者数が多く、本剤の 1 日投与量が複数設定され、二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験である AMX-T111 試験が評価に適していると考え、AMX-T111 試験での白血球数及び好中球数の推移を評価した。

AMX-T111 試験での治験期間を通しての白血球数及び好中球数の要約統計量を付録表 2.7.4.7-29 に、白血球数及び好中球数の投与前値からの変化量の要約統計量を付録表 2.7.4.7-30 に示した。また、白血球数及び好中球数の投与後 72 時間での投与前値からの変化量を、箱ひげ図として付録図 2.7.4.7-1 に示した。投与後 72 時間の白血球数の投与前値からの変化量(平均値)は、KRP-AM1977X 225 mg 投与群で−970.2 /μL、450 mg 投与群で−947.4 /μL、750 mg 投与群で−1236.2 /μL、プラセボ投与群で−906.8 /μL、モキシフロキサシン投与群で−975.9 /μL であった。また、投与後 72 時間の好中球数の投与前値からの変化量は、225 mg 投与群で−303.67 /μL、450 mg 投与群で−280.03 /μL、750 mg 投与群で−536.93 /μL、プラセボ投与群で−188.02 /μL、モキシフロキサシン投与群で−298.15 /μL であった。KRP-AM1977X 投与群では、投与後 72 時間の白血球数及び好中球数が投与前値と比較して減少する傾向が認められたが、減少の程度はわずかであり、プラセボ投与群及びモキシフロキサシン投与群でも同様に減少する傾向が認められた。

また、非感染症被験者全体では、重篤な有害事象に該当する白血球数及び好中球数の減少、並びに治験薬の投与中止に至った白血球数及び好中球数の減少は認められなかった。

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

2.7.4.3.3　血糖

2.7.4.3.3.1　感染症被験者

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体(投与開始日が空腹時検査である被験者のみ)での血糖の平均値は治験期間を通して基準値範囲内で推移しており、KRP-AM1977X 投与により要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者(投与開始日が空腹時検査である被験者のみ)での血糖も同様に、いずれの投与群でも要約統計量に特に問題とすべき変動は認められず、その平均値は投与群間で同様の推移を示した(付録表 2.7.4.7-26 及び付録表 2.7.4.7-27)。

感染症被験者での血糖異常に関する有害事象の発現割合を表 2.7.4.3-2 に示した。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では、血糖異常に関する有害事象として血中ブドウ糖増加が 3 例に認められた。比較対照試験の感染症被験者では、血糖異常に関する有害事象は認められなかった。

感染症被験者で重篤な有害事象に該当する血糖異常及び治験薬の投与中止に至った血糖異常は認められなかった。

表 2.7.4.3-2　感染症被験者での血糖異常に関する有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者			比較対照試験					
				KRP-AM1977X 75mg			LVFX 500mg		
	(N=531)			(N=280)			(N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	3	3	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	3	3	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	3	3	0.6	0	0	0.0	0	0	0.0

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.8 を一部改変)

2.7.4.3.4　腎機能

2.7.4.3.4.1　感染症被験者

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での腎機能に関連する検査項目(BUN、血中クレアチニン及びシスタチン C)の平均値は、いずれも治験期間を通して基準値範囲内で推移しており、KRP-AM1977X 投与により要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での腎機能に関連する検査項目も同様に、いずれの投与群でも要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった(付録表 2.7.4.7-26 及び付録表 2.7.4.7-27)。

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

感染症被験者で重篤な有害事象に該当する腎機能の臨床検査異常は認められなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能の臨床検査異常はレボフロキサシン投与群で 1 例(腎機能検査異常)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象の重症度は軽度であり、処置なく回復した。

表 2.7.4.3-3　感染症被験者での腎機能の臨床検査に関する有害事象発現割合

	感染症被験者								
	KRP-AM1977X 全投与被験者 (N=531)			比較対照試験 KRP-AM1977X 75mg (N=280)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=276)		
System Organ Class[*1] Preferred Term[*1]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
臨床検査	1	1	0.2	0	0	0.0	2	2	0.7
血中クレアチニン増加	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
シスタチンC増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
腎機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4

*1：MedDRA/J V18.1　*2：発現件数　*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-2 表 3.3.4-14.10 を一部改変)

2.7.4.3.5　肝機能

2.7.4.3.5.1　感染症被験者

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での肝機能に関連する検査項目(AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP 及び総ビリルビン)の平均値は、いずれも治験期間を通して基準値範囲内で推移しており、KRP-AM1977X 投与により要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での肝機能に関連する検査項目も同様に、いずれの投与群でも要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった(付録表 2.7.4.7-26 及び付録表 2.7.4.7-27)。

感染症被験者での肝機能の臨床検査に関する有害事象の発現割合は 2.7.4.2.1.5.3 で評価した。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　血圧・脈拍数・体温

2.7.4.4.1.1　感染症被験者

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での治験期間を通してのバイタルサインの要約統計量を付録表 2.7.4.7-31 に示した。

体温の投与開始日の平均値が目安値をわずかに上回ったが、原疾患に伴う変動であると考えられた。その他の検査項目は、その平均値が治験期間を通して目安値範囲内で推移しており、臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、バイタルサインに関する有害事象は認められなかった。

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　心電図所見

2.7.4.4.2.1.1　感染症被験者

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での心電図所見の推移を付録表 2.7.4.7-32 に示した。

KRP-AM1977X 投与後に臨床上問題となる異常所見が認められた被験者は 1 例(異常所見名：心房細動)のみであり、本被験者では投与開始日から同様の臨床上問題となる異常所見が認められていた。その他、臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響

2.7.4.4.2.2.1 QT/QTc 評価試験(KRPAM1977X-T111 試験)

AMX-T111 試験は、日本人健康成人男性を対象とした無作為化二重盲検(陽性対照薬であるモキシフロキサシンは非盲検下)、プラセボ対照、陽性対照、5 群 5 期クロスオーバー試験であり、KRP-AM1977X 225 mg、450 mg、750 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した際の QT 又は QTc へ及ぼす影響を評価した。本試験の詳細は、2.7.6.2.15 に示した。

KRP-AM1977X 225 mg 投与群では、ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値がすべての時点で 10 ms 未満であり、QTcF の延長は陰性と判定された。450 mg 投与群では ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値が投与後 3 時間の 1 時点で 10 ms を上回ったため、750 mg 投与群では投与後 2 時間から投与後 24 時間までの 7 時点で 10 ms を上回ったため、QTcF の延長は陽性と判定された。また、すべての投与群で治験薬投与後の QTcF 絶対値が 480 ms を超えた症例及び QTcF 変化量が 60 ms を超えた症例は認められなかった。QT 又は QTc に関する有害事象として心電図 QT 延長が 750 mg 投与群で 1 例に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本事象の重症度は軽度であり、処置なく回復した。

KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg 単回経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータは、それぞれ t_{max} が 2.08 時間、2.41 時間及び 2.98 時間、C_{max} が 1.91、3.44 及び 5.45 μg/mL、AUC_{last} が 23.9、51.6 及び 84.4 μg·h/mL であり、C_{max} 及び AUC の用量依存的な増加が認められた。モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後のモキシフロキサシンの薬物動態パラメータは、t_{max} が 1.17 時間、C_{max} が 3.87 μg/mL、AUC_{last} が 36.4 μg·h/mL であった。血漿中 AM-1977 濃度及び血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF との間には、正の相関が認められた。

KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg を単回経口投与した際の QT 又は QTc を評価した結果、225 mg 投与時で陰性、450 mg 投与時で陽性であった。血漿中濃度シミュレーションより、225 mg を単回経口投与した際の C_{max} は、本剤の推奨用量である 75 mg を 7 日間反復経口投与した際の C_{max} 以上になると想定される。また、225 mg 投与時に QT 又は QTc に関する有害事象の発現は認められなかった。以上より、本剤 75 mg 投与時の QT 延長のリスクは低いと考えられた。

2.7.4.4.2.2.2 感染症被験者

感染症被験者の心電図パラメータ(QTcF)の結果を付録表 2.7.4.7-33～付録表 2.7.4.7-40 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者でのいずれの投与群でも、治験薬投与後の QTcF の絶対値及びベースラインからの変化量の要約統計量に特に問題とすべき傾向は認められなかった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では、ベースラインの QTcF 絶対値が 450 mc 超 480 ms 以下で KRP-AM1977X 投与期間中に 500 ms を超えた症例が 2 例であった。比較対照試験の感染症被験者では、ベースラインの QTcF 絶対値が 450 mc 超 480 ms 以下で治験薬投与期間中に 500 ms を超えた症例が KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 1 例であり、レボフロキサシン投与群では認められなかった。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体で KRP-AM1977X 投与期間中に QTcF 変化量が 60 ms を超えた症例は 4 例であり、いずれもベースラインの QTcF 絶対値は 450 ms 以下であった。比較対照試験の感染症被験者では、治験薬投与期間中に QTcF 変化量が 60 ms を超えた症例はレボフロキサシン投与群で 1 例であり、75 mg 投与群では認められなかった。本被験者もベースラインの QTcF 絶対値は 450 ms 以下であった。また、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で治験薬投与期間中に QTcF 絶対値が 500 ms を超えた又は QTcF 変化量が 60 ms を超えた症例の中で、臨床上問題となる心電図異常所見や心電図に関する有害事象を発現した症例はいなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

感染症被験者での有害事象の男女別発現割合を付録表 2.7.4.7-41 及び付録表 2.7.4.7-42 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での男女別の有害事象の発現割合は、男性が 26.7% (71/266 例)、女性が 29.1% (77/265 例)であり、性別により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での男女別の有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で男性が 25.4% (33/130 例)、女性が 26.0% (39/150 例)、レボフロキサシン投与群で男性が 22.3% (29/130 例)、女性が 34.9% (51/146 例)であり、75 mg 投与群では性別により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢

感染症被験者での有害事象の年齢別発現割合を付録表 2.7.4.7-43 及び付録表 2.7.4.7-44 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満が 29.3% (111/379 例)、65 歳以上が 24.3% (37/152 例)であり、年齢により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での年齢別の有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 65 歳未満が 27.5% (60/218 例)、65 歳以上が 19.4% (12/62 例)、レボフロキサシン投与群で 65 歳未満が 27.0% (57/211 例)、65 歳以上が 35.4% (23/65 例)であった。年齢別発現割合で特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 体重

感染症被験者での有害事象の体重別発現割合を付録表 2.7.4.7-45 及び付録表 2.7.4.7-46 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での体重別の有害事象の発現割合は、40 kg 未満が 50.0% (6/12 例)、40 kg 以上 60 kg 未満が 28.4% (82/289 例)、60 kg 以上 80 kg 未満が 23.2% (46/198 例)、80 kg 以上が 43.8% (14/32 例)であった。体重別発現割合で特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での体重別の有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 40 kg 未満が 66.7% (2/3 例)、40 kg 以上 60 kg 未満が 26.2% (39/149 例)、60 kg 以上 80 kg 未満が 22.2% (24/108 例)、80 kg 以上が 35.0% (7/20 例)、レボフロキサシン投与群で 40 kg 未満が 42.9% (3/7 例)、40 kg 以上 60 kg 未満が 33.3% (48/144 例)、60 kg 以上 80 kg 未満が 23.2% (23/99 例)、80 kg 以上が 23.1% (6/26 例)であった。体重別発現割合で特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 糖尿病

キノロン系抗菌薬の主要な副作用として血糖値異常が報告されているため、血糖異常を引き起こし易い糖尿病患者での安全性を評価した。糖尿病患者は、「糖尿病」、「2 型糖尿病」、「耐糖能障害」又は「高血糖」に該当する基本語を合併症に有する被験者と定義した。感染症被験者での糖尿病合併の有無別による有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-47 及び付録表 2.7.4.7-48 に示した。本剤の臨床試験で糖尿病を合併していた感染症被験者数は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では 531 例中 26 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 9 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 10 例であった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での糖尿病合併の有無別による有害事象の発現割合は、合併なしが 28.3% (143/505 例)、合併ありが 19.2% (5/26 例)であり、糖尿病患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。血糖異常に関する有害事象である血中ブドウ糖

増加の発現被験者数は合併なしで 2 例、合併ありで 1 例であり、特に問題とすべき違いではないと考えられた。また、血糖値の低下に関する有害事象の発現は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での糖尿病合併の有無別による有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で合併なしが 25.8% (70/271 例)、合併ありが 22.2% (2/9 例)、レボフロキサシン投与群で合併なしが 29.7% (79/266 例)、合併ありが 10.0% (1/10 例)であった。いずれの投与群でも糖尿病患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、血糖異常に関する有害事象の発現は認められなかった。

2.7.4.5.1.5　心疾患

キノロン系抗菌薬の主要な副作用として QT/QTc 間隔の延長が報告されているため、心疾患を有する患者での安全性を評価した。心疾患を有する患者は、器官別大分類「心臓障害」に含まれる基本語を合併症に有する被験者と定義した。感染症被験者での心疾患合併の有無別による有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-49 及び付録表 2.7.4.7-50 に示した。本剤の臨床試験で心疾患を合併していた感染症被験者数は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では 531 例中 21 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 10 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 15 例であった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での心疾患合併の有無別による有害事象の発現割合は、合併なしが 28.0% (143/510 例)、合併ありが 23.8% (5/21 例)であり、心疾患患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現も認められなかった。比較対照試験の感染症被験者での心疾患合併の有無別による有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で合併なしが 25.6% (69/270 例)、合併ありが 30.0% (3/10 例)、レボフロキサシン投与群で合併なしが 29.1% (76/261 例)、合併ありが 26.7% (4/15 例)であった。いずれの投与群でも心疾患を有する患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現も認められなかった。

2.7.4.5.1.6　腎機能低下

腎機能低下者は、「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、クレアチニン及びシスタチン C)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の腎機能低下の程度と定義した。

	軽度	中等度	高度
BUN (mg/dL)	1×Nを超え25未満	25以上～40未満	40以上
クレアチニン(mg/dL)	1×Nを超え2未満	2以上～4未満	4以上
シスタチンC (mg/L)	1×Nを超える	–	–

N：正常値上限値

感染症被験者での腎機能低下の程度別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-51 及び付録表 2.7.4.7-52 に示した。腎機能低下の程度が中等度の被験者数は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体で 531 例中 14 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 9 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 7 例であった。腎機能低下の程度が高度の被験者はいなかった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での腎機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、

異常なしが 24.6% (103/419 例)、軽度が 37.8% (37/98 例)、中等度が 57.1% (8/14 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での腎機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で異常なしが 21.7% (47/217 例)、軽度が 38.9% (21/54 例)、中等度が 44.4% (4/9 例)、レボフロキサシン投与群で異常なしが 28.7% (62/216 例)、軽度が 30.2% (16/53 例)、中等度が 28.6% (2/7) であった。

感染症被験者の腎機能低下者では、KRP-AM1977X 投与群で認められた個々の事象の発現被験者数は最大でも 3 例であり、腎機能正常者と比較して特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.7　肝機能低下

肝機能低下者は、「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬案第 80 号)を参考に、肝機能に関連する臨床検査項目(総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP 及び LDH)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の肝機能低下の程度と定義した。

	軽度	中等度	高度
総ビリルビン(mg/dL)	1.6以上～3.0未満	3.0以上～10未満	10以上
AST、ALT (U/L)	1.25×N以上～2.5×N未満 50以上～100未満	2.5×N以上～12×N未満 100以上～500未満	12×N以上 500以上
ALP	1.25×N以上～2.5×N未満	2.5×N以上～5×N未満	5×N以上
γ-GTP	1.5×N以上	–	–
LDH	1.5×N以上	–	–

N：正常値上限値

感染症被験者での肝機能低下の程度別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-53 及び付録表 2.7.4.7-54 に示した。肝機能低下の程度が中等度の被験者数は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体で 531 例中 8 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 3 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 2 例であった。肝機能低下の程度が高度の被験者はいなかった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での肝機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、異常なしが 26.5% (118/446 例)、軽度が 33.8% (26/77 例)、中等度が 50.0% (4/8 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での肝機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で異常なしが 24.8% (61/246 例)、軽度が 29.0% (9/31 例)、中等度が 66.7% (2/3 例)、レボフロキサシン投与群で異常なしが 28.2% (67/238 例)、軽度が 33.3% (12/36 例)、中等度が 50.0% (1/2) であった。

感染症被験者の肝機能低下者では、KRP-AM1977X 投与群で認められた個々の事象の発現被験者数は最大でも 3 例であり、肝機能正常者と比較して特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　光線過敏性反応

本剤では、光線過敏症反応を評価する臨床試験は実施していない。感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮膚組織障害」の有害事象の発現割合は 2.7.4.2.1.5.7 で評価し、レボフロキサシ

ン投与群と KRP-AM1977X 75 mg 投与群で発現割合は同様であった。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者では、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現が認められたが、いずれの事象に対しても光線過敏性反応を疑う治験担当医師のコメントはなかった。

2.7.4.5.2.2 食事の影響(KRPAM1977-C101 試験及び KRPAM1977-T112 試験)

AMX-C101 試験は、日本人健康成人男性を対象とした非盲検非対照試験及び無作為化単盲検プラセボ対照群用量漸増試験であり、KRP-AM1977X 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の安全性を評価した。空腹時投与と食後投与で有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.2)。

AMX-T112 試験は、日本人健康成人男性を対象とした無作為化非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であり、KRP-AM1977X 75 mg を空腹時及び食後に単回経口投与した際の安全性を評価した。空腹時投与及び食後投与のいずれの時期でも有害事象の発現は認められず、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査でも、臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.1)。

2.7.4.5.2.3 併用薬

テオフィリン、解熱消炎鎮痛剤、CYP3A4 で代謝される薬剤及び CYP2C8 で代謝される薬剤は、本剤及びキノロン系抗菌薬の安全性に影響を及ぼすと考えられる。本項では、これらの薬剤を併用した際の安全性を評価した。

2.7.4.5.2.3.1 テオフィリン

感染症被験者でのテオフィリン併用の有無別による有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-55 及び付録表 2.7.4.7-56 に示した。本剤の臨床試験でテオフィリンを併用していた感染症被験者数は、KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体では 531 例中 18 例、比較対照試験の感染症被験者の KRP-AM1977X 75 mg 投与群で 280 例中 6 例、レボフロキサシン投与群で 276 例中 5 例であった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体でのテオフィリン併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 27.7% (142/513 例)、併用ありが 33.3% (6/18 例)であった。比較対照試験の感染症被験者でのテオフィリン併用の有無別による有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で併用なしが 25.5% (70/274 例)、併用ありが 33.3% (2/6 例)、レボフロキサシン投与群で併用なしが 28.0% (76/271 例)、併用ありが 80.0% (4/5 例)であった。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、KRP-AM1977X 投与群ではテオフィリンの併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、テオフィリンを併用した被験者での個々の事象の発現被験者数はいずれも 1 例ずつであり、特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.5.2.3.2 解熱消炎鎮痛剤

感染症被験者での解熱消炎鎮痛剤併用の有無別による有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-57 及び付録表 2.7.4.7-58 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での解熱消炎鎮痛剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 23.2% (82/354 例)、併用ありが 37.3% (66/177 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での解熱消炎鎮痛剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で併用なしが 20.2% (38/188 例)、併用ありが 37.0% (34/92 例)、レボフロキサシン投与群で併用なしが 21.6% (41/190 例)、併用ありが 45.3% (39/86 例)であった。

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

2.7.4.5.2.3.3 CYP3A4 で代謝される薬剤

感染症被験者での CYP3A4 で代謝される薬剤併用の有無別による有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-59 及び付録表 2.7.4.7-60 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での CYP3A4 で代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 28.0% (124/443 例)、併用ありが 27.3% (24/88 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での CYP3A4 で代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で併用なしが 26.7% (65/243 例)、併用ありが 18.9% (7/37 例)、レボフロキサシン投与群で併用なしが 27.5% (63/229 例)、併用ありが 36.2% (17/47 例)であった。

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

2.7.4.5.2.3.4 CYP2C8 で代謝される薬剤

感染症被験者での CYP2C8 で代謝される薬剤併用の有無別による有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-61 及び付録表 2.7.4.7-62 に示した。

KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での CYP2C8 で代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 27.6% (141/511 例)、併用ありが 35.0% (7/20 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での CYP2C8 で代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群で併用なしが 25.9% (71/274 例)、併用ありが 16.7% (1/6 例)、レボフロキサシン投与群で併用なしが 29.0% (78/269 例)、併用ありが 28.6% (2/7 例)であった。

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

2.7.4.5.3 薬物相互作用

制酸剤又は消化性潰瘍用剤、CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 基質剤、テオフィリン、CYP2C8 基質剤及び MATE 基質剤は、本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる。これらの薬剤を併用した際の安全性を非感染症被験者で検討した。

2.7.4.5.3.1 制酸剤又は消化性潰瘍用剤(KRPAM1977-T101 試験)

AMX-T101 試験では、制酸剤である乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤又は消化性潰瘍用剤であるファモチジンを併用した際の KRP-AM1977X の安全性への影響を検討した。KRP-AM1977X 単独投与時及び乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤

又はファモチジン併用投与時のいずれの時期でも有害事象の発現は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で、乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム配合剤又はファモチジンの併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.9)。

2.7.4.5.3.2 CYP3A4 阻害剤(KRPAM1977-T108 試験)

AMX-T108 試験では、CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールを併用した際の KRP-AM1977X の安全性への影響を検討した。有害事象は、KRP-AM1977X 単独投与時で 6 例中 1 例(尿中赤血球陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加)、イトラコナゾール併用投与時で 5 例中 1 例(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)に認められたが、いずれも治験責任医師等により KRP-AM1977X との因果関係はなしと判断された。また、いずれの事象も重症度は軽度であり、処置なく回復した。有害事象の他に、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で、イトラコナゾールの併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.10)。

2.7.4.5.3.3 CYP3A4 基質剤(KRPAM1977-C103 試験)

AMX-C103 試験では、KRP-AM1977X と CYP3A4 基質剤であるフェロジピンを併用した際の安全性を検討した。有害事象は、フェロジピン単独投与時で 12 例中 1 例(背部痛、頚部痛及び不眠症)、KRP-AM1977X 併用投与時で 12 例中 4 例(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例、腹部不快感、尿中ブドウ糖陽性及び呼吸困難が各 1 例)に認められた。KRP-AM1977X 併用投与時の有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例を除きいずれも治験責任医師等により KRP-AM1977X との因果関係はなしと判断された。また、KRP-AM1977X 併用投与時のすべての有害事象は治験責任医師等によりフェロジピンとの因果関係はなしと判断された。また、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、処置なく回復した。有害事象の他に、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で、フェロジピンの併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.11)。

2.7.4.5.3.4 テオフィリン(KRPAM1977-T104 試験)

AMX-T104 試験では、KRP-AM1977X とテオフィリンを併用した際の安全性を検討した。有害事象は、テオフィリン単独投与時で 6 例中 1 例(尿中ブドウ糖陽性)、KRP-AM1977X 併用投与時で 6 例中 1 例(好中球数減少)に認められ、いずれも治験責任医師等により KRP-AM1977X との因果関係は否定できないと判断された。また、いずれの事象も重症度は軽度であり、処置なく回復した。有害事象の他に、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で、テオフィリンの併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.12)。

2.7.4.5.3.5 CYP2C8 基質剤(KRPAM1977-T109 試験)

AMX-T109 試験では、KRP-AM1977X と CYP2C8 基質剤であるモンテルカストナトリウムを併用した際の安全性を検討した。モンテルカストナトリウム単独投与時及び KRP-AM1977X 併用投与時のいずれの時期でも有害事象の発現は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で、モンテルカストナトリウムの併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.13)。

2.7.4.5.3.6 MATE 基質剤(KRPAM1977-T110 試験)

AMX-T110 試験では、KRP-AM1977X と MATE 基質剤であるメトホルミン塩酸塩を併用した際

の安全性を検討した。有害事象は、メトホルミン塩酸塩単独投与時には認められず、KRP-AM1977X 併用投与時で 8 例中 2 例(下痢が 2 例)に認められた。いずれの事象も治験責任医師等により KRP-AM1977X との因果関係は否定できないと判断された。また、いずれの事象も重症度は軽度であり、処置なく回復した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で、メトホルミン塩酸塩の併用により臨床上問題となる兆候や変動は認められなかった(2.7.6.2.14)。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤のすべての臨床試験で、妊娠及び授乳中の被験者の参加はなかった。本剤の妊娠及び授乳時の使用に関する情報はない。

2.7.4.5.5 過量投与

すべての臨床試験で、本剤の過量投与は報告されていない。

AMX-C101 試験では健康被験者に KRP-AM1977X 800 mg が単回経口投与、400 mg が 1 日 2 回、7 日間反復経口投与されたが、安全性に問題は認められなかった。また、AMX-T111 試験では健康被験者に KRP-AM1977X 750 mg が単回経口投与されたが、安全性に問題は認められなかった(2.7.6.2.2 及び 2.7.6.2.15)。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していないが、これまでに薬物乱用に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していないが、これまでに離脱症状及び反跳現象に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすと考えられる有害事象として、器官別大分類「精神障害」、「神経系障害」及び「耳および迷路障害」の有害事象を評価した。KRP-AM1977X を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「精神障害」、「神経系障害」及び「耳および迷路障害」の有害事象の発現割合は、それぞれ 1.1% (6/531 例)、1.1% (6/531 例)及び 0.4% (2/531 例)であった。有害事象の内訳とその発現割合は、不眠症が 0.9% (5/531 例)、頭痛が 0.6% (3/531 例)、浮動性めまいが 0.4% (2/531 例)、回転性めまい、耳不快感、感覚鈍麻、傾眠及び睡眠障害が 0.2% (1/531 例)であり、いずれも発現割合は低かった。比較対照試験の感染症被験者での器官別大分類「精神障害」、「神経系障害」及び「耳および迷路障害」の有害事象の発現割合は、KRP-AM1977X 75 mg 投与群でそれぞれ 0.7% (2/280 例)、1.1% (3/280 例)及び 0.4% (1/280 例)、レボフロキサシン投与群でそれぞれ 1.1% (3/276 例)、2.9% (8/276 例)及び 0.7% (2/276 例)であった。有害事象の内訳とその発現割合は、75 mg 投与群では浮動性めまい及び不眠症が 0.7% (2/280 例)、回転性めまい及び頭痛が 0.4% (1/280 例)、レボフロキサシン投与群では頭痛が 2.2% (6/276 例)、不眠症が 1.1% (3/276 例)、頭位性回転性めまい、耳管狭窄、感覚鈍麻及び譫妄が 0.4% (1/276 例)であり、75 mg 投与群ではいずれも発現割合は低かった(付録表 2.7.4.7-7)。

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

2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内外で市販されていないため、市販後のデータは存在しない。