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)

2.7.6　個々の試験のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 10
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 14
2.7.6.2 個々の試験の概要 24
2.7.6.2.1 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T112 試験、評価資料) 24
2.7.6.2.2 第 I 相臨床薬理試験(AMX-C101 試験、評価資料) 29
2.7.6.2.3 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T103 試験、評価資料) 45
2.7.6.2.4 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T102 試験、評価資料) 60
2.7.6.2.5 第 I 相臨床薬理試験(AMX -T107 試験、評価資料) 67
2.7.6.2.6 第 I 相臨床薬理試験(AMX-C102 試験、評価資料) 74
2.7.6.2.7 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T105 試験、評価資料) 80
2.7.6.2.8 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T106 試験、評価資料) 88
2.7.6.2.9 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T101 試験、評価資料) 96
2.7.6.2.10 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T108 試験、評価資料) 103
2.7.6.2.11 第 I 相臨床薬理試験(AMX-C103 試験、評価資料) 109
2.7.6.2.12 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T104 試験、評価資料) 117
2.7.6.2.13 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T109 試験、評価資料) 125
2.7.6.2.14 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T110 試験、評価資料) 131
2.7.6.2.15 第 I 相臨床薬理試験(AMX-T111 試験、評価資料) 138
2.7.6.2.16 第 III 相検証試験(AMX-T301 試験、評価資料) 154
2.7.6.2.17 第 II 相探索的試験(AMX-T201 試験、評価資料) 190
2.7.6.2.18 第 III 相一般臨床試験(AMX-T302 試験、評価資料) 224
2.7.6.2.19 第 III 相検証試験(AMX-T303 試験、評価資料) 247
2.7.6.2.20 第 III 相一般臨床試験(AMX-T304 試験、評価資料) 268
2.7.6.2.21 第 I 相臨床薬理試験(AMY-I101 試験、参考資料) 291
2.7.6.2.22 第 I 相臨床薬理試験(AMY-I102 試験、参考資料) 296
2.7.6.2.23 第 II 相探索的試験(AMY-I201 試験、参考資料) 302

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧表 ... 14
表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概略 ... 24
表 2.7.6.2.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) ... 26
表 2.7.6.2.1-3　KRP-AM1977X 錠 75 mg 空腹時及び食後単回経口投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ ... 27
表 2.7.6.2.1-4　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 ... 28
表 2.7.6.2.2-1　試験方法の概略 ... 29
表 2.7.6.2.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団(単回投与) ... 32
表 2.7.6.2.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団(反復投与) ... 33
表 2.7.6.2.2-4　KRP-AM1977X 20 及び 50 mg 空腹時単回経口投与後における AM-1977 の薬物動態パラメータ ... 34
表 2.7.6.2.2-5　KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg 空腹時単回経口投与後における AM-1977 の薬物動態パラメータ ... 36
表 2.7.6.2.2-6　KRP-AM1977X 200 mg 空腹時及び食後単回経口投与後における AM-1977 薬物動態パラメータ：ステップ 4 ... 38
表 2.7.6.2.2-7　KRP-AM1977X 200 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時における AM-1977 の薬物動態パラメータ ... 40
表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約：単回投与(ステップ 1 及び 2)(器官別大分類/基本語) ... 41
表 2.7.6.2.2-9　有害事象の要約：単回投与(ステップ 3～6、因果関係を問わない)(器官別大分類/基本語) ... 41
表 2.7.6.2.2-10　有害事象の要約：単回投与(ステップ 3～6、因果関係が否定できない)(器官別大分類/基本語) ... 42
表 2.7.6.2.2-11　有害事象の要約：単回投与(ステップ 4、第 II 期)(器官別大分類/基本語) ... 42
表 2.7.6.2.2-12　有害事象の要約：反復投与(器官別大分類/基本語) ... 43
表 2.7.6.2.3-1　試験方法の概略 ... 45
表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳 ... 48
表 2.7.6.2.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 ... 49
表 2.7.6.2.3-4　KRP-AM1977X 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 ... 51
表 2.7.6.2.3-5　KRP-AM1977X 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 ... 52
表 2.7.6.2.3-6　KRP-AM1977X 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 ... 52
表 2.7.6.2.3-7　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 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 ... 54
表 2.7.6.2.3-8　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 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 ... 55
表 2.7.6.2.3-9　KRP-AM1977X 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 ... 56
表 2.7.6.2.3-10　有害事象の要約 ステップ 1：単回投与(器官別大分類/基本語) ... 57
表 2.7.6.2.3-11　有害事象の要約 ステップ 2：反復投与(器官別大分類/基本語) ... 58

表 2.7.6.2.4-1 試験方法の概略 ... 60
表 2.7.6.2.4-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 ... 62
表 2.7.6.2.4-3 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 中の AM-1977 濃度の比 ... 63
表 2.7.6.2.4-4 AM-1977 の血漿、ELF 及び AMs 中の薬物動態パラメータ ... 65
表 2.7.6.2.4-5 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) ... 66
表 2.7.6.2.5-1 試験方法の概略 ... 67
表 2.7.6.2.5-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 ... 69
表 2.7.6.2.5-3 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 ... 70
表 2.7.6.2.5-4 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) ... 72
表 2.7.6.2.6-1 試験方法の概略 ... 74
表 2.7.6.2.6-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 ... 76
表 2.7.6.2.6-3 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 ... 78
表 2.7.6.2.7-1 試験方法の概略 ... 80
表 2.7.6.2.7-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 ... 82
表 2.7.6.2.7-3 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 ... 84
表 2.7.6.2.7-4 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 ... 85
表 2.7.6.2.7-5 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 ... 85
表 2.7.6.2.7-6 有害事象の要約(因果関係を問わない)(器官別大分類/基本語) ... 86
表 2.7.6.2.7-7 有害事象の要約(因果関係が否定できない)(器官別大分類/基本語) ... 87
表 2.7.6.2.8-1 試験方法の概略 ... 88
表 2.7.6.2.8-2 人口統計学的及び他の基準値の特性(1)：安全性解析対象集団 ... 90
表 2.7.6.2.8-3 人口統計学的及び他の基準値の特性(2)：安全性解析対象集団 ... 91
表 2.7.6.2.8-4 肝機能障害者に 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の要約統計 ... 93
表 2.7.6.2.8-5 肝機能障害者に 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の要約統計量 ... 94
表 2.7.6.2.8-6 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) ... 95
表 2.7.6.2.9-1 試験方法の概略 ... 96
表 2.7.6.2.9-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 ... 98
表 2.7.6.2.9-3 KRP-AM1977X 単独投与時、並びに Al-Mg 制酸剤又はファモチジン併用時の AM-1977 の薬物動態パラメータ ... 100
表 2.7.6.2.9-4 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の評価 ... 101
表 2.7.6.2.10-1 試験方法の概略 ... 103
表 2.7.6.2.10-2 人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 ... 105
表 2.7.6.2.10-3 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 ... 106

表 2.7.6.2.10-4　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 107
表 2.7.6.2.10-5　有害事象の要約 (器官別大分類/基本語) 108
表 2.7.6.2.11-1　試験方法の概略 109
表 2.7.6.2.11-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 111
表 2.7.6.2.11-3　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 112
表 2.7.6.2.11-4　KRP-AM1977X 併用投与時(Day 8)及び休薬後投与時(Day 15)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(Day 1)に対する幾何平均値の比及びその 90%信頼区間 113
表 2.7.6.2.11-5　有害事象の要約(治験薬との因果関係)(器官別大分類/基本語) 114
表 2.7.6.2.11-6　有害事象の要約(I 期、フェロジピンとの因果関係)(器官別大分類/基本語) 115
表 2.7.6.2.11-7　有害事象の要約(II 期、KRP-AM1977X との因果関係)(器官別大分類/基本語) 115
表 2.7.6.2.11-8　有害事象の要約(II 期、フェロジピンとの因果関係)(器官別大分類/基本語) 116
表 2.7.6.2.12-1　試験方法の概略 117
表 2.7.6.2.12-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 119
表 2.7.6.2.12-3　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 120
表 2.7.6.2.12-4　テオフィリン単独投与に対する KRP-AM1977X 併用時のテオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-10} の幾何平均比及び 90 %信頼区間 121
表 2.7.6.2.12-5　テオフィリン併用投与での KRP-AM1977X 反復投与時の AM-1977 の薬物動態パラメータ：8 日目及び 11 日目 122
表 2.7.6.2.12-6　有害事象の要約(因果関係を問わない)(器官別大分類/基本語) 123
表 2.7.6.2.12-7　有害事象の要約(因果関係が否定できない)(器官別大分類/基本語) 124
表 2.7.6.2.13-1　試験方法の概略 125
表 2.7.6.2.13-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) 127
表 2.7.6.2.13-3　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 129
表 2.7.6.2.13-4　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 $AUCl_{ast}$ の幾何平均比及び 90%信頼区間 129
表 2.7.6.2.14-1　試験方法の概略 131
表 2.7.6.2.14-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団 133
表 2.7.6.2.14-3　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 135
表 2.7.6.2.14-4　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 135
表 2.7.6.2.14-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語) 136
表 2.7.6.2.15-1　試験方法の概略 138
表 2.7.6.2.15-2　人口統計学的及び他の基準値の特性 : 安全性及び心電図パラメータ解析対象集団 142
表 2.7.6.2.15-3　AM-1977 各投与群での ΔΔQTcF 144
表 2.7.6.2.15-4　KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg 単回投与時の AM-1977 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ 147
表 2.7.6.2.15-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語) 149
表 2.7.6.2.15-6　重篤な有害事象 151

表 2.7.6.2.15-7 他の重要な有害事象 151
表 2.7.6.2.16-1 試験方法の概略 154
表 2.7.6.2.16-2 試験中止に至った理由 161
表 2.7.6.2.16-3 解析対象集団の内訳 161
表 2.7.6.2.16-4 人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS 163
表 2.7.6.2.16-5 治癒判定時(TOC)の臨床効果(PPS) 166
表 2.7.6.2.16-6 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS) 166
表 2.7.6.2.16-7 投与終了時(EOT)の有効率(PPS) 166
表 2.7.6.2.16-8 被験者別の微生物学的効果(BPPS) 167
表 2.7.6.2.16-9 治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) 169
表 2.7.6.2.16-10 有害事象の概要 170
表 2.7.6.2.16-11 有害事象の要約 171
表 2.7.6.2.16-12 重篤な有害事象 174
表 2.7.6.2.16-13 他の重要な有害事象 176
表 2.7.6.2.17-1 試験方法の概略 190
表 2.7.6.2.17-2 被験者の内訳(ステップ A) 194
表 2.7.6.2.17-3 被験者の内訳(ステップ B) 195
表 2.7.6.2.17-4 解析対象集団の内訳 195
表 2.7.6.2.17-5 人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(ステップ A) 197
表 2.7.6.2.17-6 人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(ステップ B) 200
表 2.7.6.2.17-7 治癒判定時の臨床効果：PPS(ステップ A) 202
表 2.7.6.2.17-8 投与終了時の臨床効果：PPS(ステップ A) 202
表 2.7.6.2.17-9 投与 3 日後の臨床効果：PPS(ステップ A) 203
表 2.7.6.2.17-10 被験者別の微生物学的効果：BPPS(ステップ A) 203
表 2.7.6.2.17-11 治癒判定時の臨床効果：PPS(ステップ B) 204
表 2.7.6.2.17-12 投与終了時の臨床効果：PPS(ステップ B) 204
表 2.7.6.2.17-13 投与 3 日後の臨床効果：PPS(ステップ B) 205
表 2.7.6.2.17-14 被験者別の微生物学的効果：BPPS(ステップ B) 206
表 2.7.6.2.17-15 治験薬曝露状況：安全性解析対象集団(ステップ A) 208
表 2.7.6.2.17-16 有害事象の概要(ステップ A) 209
表 2.7.6.2.17-17 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ A) 210
表 2.7.6.2.17-18 治験薬曝露状況：安全性解析対象集団(ステップ B) 212
表 2.7.6.2.17-19 有害事象の概要(ステップ B) 213
表 2.7.6.2.17-20 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ B) 214
表 2.7.6.2.17-21 重篤な有害事象 216
表 2.7.6.2.17-22 他の重要な有害事象 217
表 2.7.6.2.18-1 試験方法の概略 224
表 2.7.6.2.18-2 試験中止に至った理由 232
表 2.7.6.2.18-3 解析対象集団の内訳 232
表 2.7.6.2.18-4 人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 233
表 2.7.6.2.18-5 人口統計学的及び他の基準値の特性：BPPS 235
表 2.7.6.2.18-6 治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS)：慢性呼吸器病変の二次感染 237
表 2.7.6.2.18-7 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)：慢性呼吸器病変の二次感染 237

表 2.7.6.2.18-8　投与終了時(EOT)の有効率(PPS)：慢性呼吸器病変の二次感染 237
表 2.7.6.2.18-9　被験者別の微生物学的効果(BPPS)　：慢性呼吸器病変の二次感染 238
表 2.7.6.2.18-10　投与終了時(EOT)の有効率(PPS)：急性気管支炎 239
表 2.7.6.2.18-11　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)：急性気管支炎 239
表 2.7.6.2.18-12　治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS)：急性気管支炎 240
表 2.7.6.2.18-13　被験者別の微生物学的効果(BPPS)：急性気管支炎 240
表 2.7.6.2.18-14　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) 241
表 2.7.6.2.18-15　有害事象の概要 242
表 2.7.6.2.18-16　有害事象の要約 243
表 2.7.6.2.18-17　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの喀痰/血漿中 AM-1977 濃度 246
表 2.7.6.2.19-1　試験方法の概略 247
表 2.7.6.2.19-2　試験中止に至った理由 253
表 2.7.6.2.19-3　解析対象集団の内訳 254
表 2.7.6.2.19-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS 255
表 2.7.6.2.19-5　投与終了時(EOT)の有効率(PPS) 258
表 2.7.6.2.19-6　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS) 258
表 2.7.6.2.19-7　投与終了 7 日後又は中止 7 日後の再燃率(PPS) 259
表 2.7.6.2.19-8　被験者別の微生物学的効果(BPPS) 260
表 2.7.6.2.19-9　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) 261
表 2.7.6.2.19-10　有害事象の概要 262
表 2.7.6.2.19-11　有害事象の要約 263
表 2.7.6.2.19-12　他の重要な有害事象 265
表 2.7.6.2.20-1　試験方法の概略 268
表 2.7.6.2.20-2　試験中止に至った理由 276
表 2.7.6.2.20-3　解析対象集団の内訳 276
表 2.7.6.2.20-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 277
表 2.7.6.2.20-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：BPPS 279
表 2.7.6.2.20-6　投与終了時(EOT)の有効率(PPS) 281
表 2.7.6.2.20-7　投与 3 日後(早期薬効評価)の改善率(PPS) 282
表 2.7.6.2.20-8　投与終了 7 日後又は中止 7 日後の有効率(PPS) 282
表 2.7.6.2.20-9　被験者別の微生物学的効果(BPPS) 283
表 2.7.6.2.20-10　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) 285
表 2.7.6.2.20-11　有害事象の概要 286
表 2.7.6.2.20-12　有害事象の要約 286
表 2.7.6.2.20-13　他の重要な有害事象 288
表 2.7.6.2.21-1　試験方法の概略 291
表 2.7.6.2.21-2　KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 2～6) 294
表 2.7.6.2.22-1　試験方法の概略 296
表 2.7.6.2.22-2　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 1～3) 299
表 2.7.6.2.22-3　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態

パラメータ(ステップ 1～3) 300
表 2.7.6.2.23-1　試験方法の概略 302

図一覧

図 2.7.6.2.1-1　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 27
図 2.7.6.2.2-1　KRP-AM1977X 20 及び 50 mg 空腹時単回経口投与後における AM-1977 の血漿中濃度 34
図 2.7.6.2.2-2　KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg の空腹時単回経口投与後における AM-1977 の血漿中濃度 35
図 2.7.6.2.2-3　KRP-AM1977X の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係 37
図 2.7.6.2.2-4　KRP-AM1977X 200 mg 空腹時及び食後単回経口投与後における AM-1977 の血漿中濃度 38
図 2.7.6.2.2-5　KRP-AM1977X 200 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時における AM-1977 の血漿中濃度 39
図 2.7.6.2.3-1　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 50
図 2.7.6.2.3-2　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度 51
図 2.7.6.2.3-3　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 54
図 2.7.6.2.3-4　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度 55
図 2.7.6.2.4-1　血漿及び ELF 中の AM-1977 濃度推移 64
図 2.7.6.2.4-2　血漿及び AMs 中の AM-1977 濃度推移 64
図 2.7.6.2.5-1　KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織/血漿濃度比 70
図 2.7.6.2.6-1　健康高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度 77
図 2.7.6.2.7-1　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 83
図 2.7.6.2.7-2　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 84
図 2.7.6.2.8-1　肝機能障害者に 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 92
図 2.7.6.2.8-2　肝機能障害者に 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 94
図 2.7.6.2.9-1　KRP-AM1977X 単独及び Al-Mg 制酸剤併用時の AM-1977 平均血漿中濃度推移 99
図 2.7.6.2.9-2　KRP-AM1977X 単独及びファモチジン併用時の AM-1977 平均血漿中濃度推移 100
図 2.7.6.2.10-1　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 106
図 2.7.6.2.11-1　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 112
図 2.7.6.2.12-1　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、8 日目及び 11 日目各 10 時間まで 120
図 2.7.6.2.12-2　テオフィリン併用投与での KRP-AM1977 反復投与時の AM-1977 の血漿中濃度：8 日目及び 11 日目 121

図 2.7.6.2.13-1 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 128
図 2.7.6.2.14-1 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 134
図 2.7.6.2.15-1 ΔΔQTcF の経時的推移図 145
図 2.7.6.2.15-2 AM-1977 の血漿中濃度と心電図パラメータの関係：ΔΔQTcF 147
図 2.7.6.2.16-1 KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図 178
図 2.7.6.2.17-1 KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復投与時の喀痰中 AM-1977 濃度の散布図：薬物動態解析対象集団(n = 24)(ステップ B) 219
図 2.7.6.2.17-2 KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回反復投与時の喀痰中 AM-1977 濃度の散布図：薬物動態解析対象集団(n = 27)(ステップ B) 219
図 2.7.6.2.18-1 KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図 245
図 2.7.6.2.18-2 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 245
図 2.7.6.2.19-1 KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図 267
図 2.7.6.2.20-1 KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図 290

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AMs	Alveolar macrophages：肺胞マクロファージ
BAL	Bronchoalveolar lavage：気管支肺胞洗浄
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid：気管支肺胞洗浄液
BMI	Body mass index：体格指数
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影法
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
ELF	Epithelial lining fluid：肺胞上皮被覆液
EOT	End of treatment：投与終了時
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
LD	Loading dose：負荷投与(量)
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion：多剤・毒性化合物排出
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease：非アルコール性脂肪性肝疾患
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
TOC	Test of cure：治癒判定時
薬物動態関連用語	
AM2012-008 Ratio	Ratio calculated from AUC_t of AM2012-008 to that of sum of AM-1977 and AM2012-008：AM-1977 及び AM2012-008 の合計の AUC_t に対する AM2012-008 の AUC_t の割合(分子量補正後)
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity：投与後 0 時間から無限時間までの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 measurable drug 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
AUC_{last},R	The ratio of AUC_{last} in fed state to that in fasting state)：食後投与の空腹時投与に対する AUC_{last} の比
AUC_t	Area under the concentration-time curve during a dosing interval(t)：投与後 0 時間から投与間隔時間(t)までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to t hours after administration：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
CL	Total body clearance：全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance：見かけの全身クリアランス
CLr	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度

C_{max},R	The ratio of C_{max} in fed state to that in fasting state：食後投与の空腹時投与に対する C_{max} の比
Kel、K_{el}、k_{el}	Elimination rate constant：消失速度定数
MRT	Mean residence time：平均滞留時間
%FR	Cumulative fecal excretion rate：累積糞中排泄率
%UR	Cumulative urinary excretion rate：累積尿中排泄率
R	Accumulation ratio calculated from $t_{1/2}$ on Day 1 : 単回投与の $t_{1/2}$ から算出した累積係数(理論値)
Racc_AUC_t	Accumulation ratio for AUC：AUC の累積係数
Racc_C_{max}	Accumulation ratio for C_{max}：C_{max} の累積係数
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
Vd	Volume of distribution：分布容積
Vd/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積
微生物学関連用語	
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*：アシネトバクター・バウマニ
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*：セパシア菌
BLNAR	Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant：β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性
BLNAS	Beta-lactamase-negative ampicillin-susceptible：β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性
BLPAR	Beta-lactamase-positive ampicillin-resistant：β ラクタマーゼ産生アンピシリン感受性
C.difficile	*Clostridium difficile*：クロストリジウム・ディフィシル
Corynebacterium sp.	*Corynebacterium species*：コリネバクテリウム属菌
E.cloacae	*Enterobacter cloacae*：エンテロバクター・クロアカ
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*：インフルエンザ菌
H. parahaemolyticus	*Haemophilus parahaemolyticus*：ヘモフィルス・パラヘモリティカス
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	*Klebsiella pneumonia* subspecies *pneumoniae*：クレブシエラ・ニューモニエ亜種ニューモニエ
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*：レジオネラ・ニューモフィラ
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
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*：モラクセラ・カタラーリス
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*：肺炎マイコプラズマ

P. endodontalis	*Porphyromonas endodontalis*：ポルフィロモナス・エンドドンタリス
P. intermedia	*Prevotella intermedia*：プレボテラ・インターメディア
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン中等度耐性肺炎球菌
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*：プレボテラ・メラニノゲニカ
P. micros	*Peptostreptococcus micros*：ペプトストレプトコッカス・ミクロス
Prevotella sp.	*Prevotella species*：プレボテラ属菌
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン耐性肺炎球菌
Pseudomonas sp.	*Pseudomonas* species：シュードモナス属菌
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン感受性肺炎球菌
S. aureus	*Staphylococcus aureus*：黄色ブドウ球菌
S. marcescens	*Serratia marcescens* ：セラチア・マルセッセンス
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*：肺炎球菌
Veillonella sp.	*Veillonella* species：ベイヨネラ属菌
安全性関連用語	
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
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
eGFR(Cr)	Glomerular filtration rate estimated using creatinine : クレアチニンを用いて推算された糸球体ろ過速度
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase： ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
KIM-1	Kidney injury molecule-1：腎臓損傷分子-1
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
L-FABP	L-type fatty acid binding protein：L 型脂肪酸結合たん白
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase : N-アセチル-ベータ-D-グルコサミニダーゼ
PaO_2	Partial pressure of arterial oxygen：動脈血酸素分圧
SpO_2	Oxygen saturation of peripheral artery：末梢動脈血酸素飽和度
心電図パラメータ関連用語	
ΔPR	PR の変化量
ΔQRS	QRS の変化量
ΔQT	QT の変化量
ΔQTcB	QTcB(Bazett 法で補正した QT)の変化量

ΔQTcF	QTcF(Fridericia 法で補正した QT)の変化量
ΔQTcI	QTcI(同一被験者内データに基づく心拍数補正 QT)の変化量
ΔQTcP	QTcP(試験集団固有のべき数による心拍数補正 QT)の変化量
ΔRR	RR の変化量
ΔΔPR	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔPR との差
ΔΔQRS	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQRS との差
ΔΔQT	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQT との差
ΔΔQTcB	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcB との差
ΔΔQTcF	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcF との差
ΔΔQTcI	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcI との差
ΔΔQTcP	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcP との差
ΔΔRR	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔRR との差
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB、QTc(Bazett)	QT interval corrected using Bazett formula : Bazett の補正式で補正した QT 間隔(= $QT/RR^{1/2}$)
QTc(Framingham)	QT interval corrected using the Framingham formula：Framingham の補正式で補正した QT 間隔(= QT + 0.154 (1-RR))
QTcF、QTc(Fridericia)	QT interval corrected using the Fridericia formula : Fridercia の補正式で補正した QT 間隔(= $QT/RR^{1/3}$)
QTcI	QT interval corrected using the subject-specific correction fomula：被験者ごとの補正式で補正した QT 間隔
QTcP	QT interval corrected using a nonlinear regression model with a study population-specific coefficient：試験集団固有のべき数による心拍数補正 QT(= QT/RR^{β})
QTcSS	QT interval corrected using the study-specific formula：試験固有の補正式を用いて補正した QT 間隔
統計解析関連用語	
BPPS	Bacteriological per protocol set：微生物学的 PPS 解析対象集団
CI	Confidence interval：信頼区間
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
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
SD	Standard deviation：標準偏差
薬剤名	
Al-Mg	Dried aluminum hydroxide gel- magnesium hydroxide : 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
抗菌薬(日本化学療法学会の略語記載)	
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MFLX	Moxifloxacin：モキシフロキサシン

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧表

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	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	24 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	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 KRP-AM1977X カプセル 10 mg、KRP-AM1977X カプセル 100 mg、KRP-AM1977X カプセルプラセボを使用	54 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	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中、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 代謝物濃度の測定を行い、薬物動態を検討する。また、安全性について検討する。	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	15 例 (延べ 24 例)	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	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	31 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	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	15 例	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	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	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	6 例	日本人 健康高齢者男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	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	23 例	日本人 腎機能低下者(軽度、中等度、重度)及び腎機能正常者	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	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	13 例	日本人 肝機能障害患者(軽度及び中等度)	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	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用剤との併用による 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	9 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	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	6 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	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 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	12 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	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 5～11 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	6 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	AMX-T109	5.3.3.4-5	日本人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	10 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	AMX-T110	5.3.3.4-6	日本人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	8 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	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。	無作為化 二重盲検(陽性対照薬は非盲検下) プラセボ対照 陽性対照 5 群 5 期クロスオーバー	・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	60 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	AMX-T301	5.3.5.A.1-1	市中肺炎患者を対象として、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の治癒率の非劣性を検証する。あわせて, 安全性及び薬物動態の検討も行う。	無作為化 二重盲検 並行群間比較	AM-1977 投与群： ・KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 錠 75 mg 及び治験用レボフロキサシン錠 500 mg プラセボを使用 1 日 1 回 7 日間経口投与 レボフロキサシン投与群： ・レボフロキサシン 500 mg 治験用レボフロキサシン錠 500 mg 及び KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボを使用 1 日 1 回 7 日間経口投与 割付比 1:1	AM-1977 投与群： 140 例 レボフロキサシン投与群： 137 例	日本人 市中肺炎患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (評価資料)	AMX-T201	5.3.5.A.1-2	市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態も検討する。	ステップ A： 非盲検 非対照 ステップ B： 無作為化 二重盲検 並行群間比較	ステップ A： ・KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用 ステップ B： ・KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg を使用 ・KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与 KRP-AM1977X 錠 25 mg 及び KRP-AM1977X 錠 100 mg を 使用 割付比 1:1	ステップ A： 20 例 ステップ B： 109 例	日本人 市中肺炎患者	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	AMX-T302	5.3.5.A.2-1	呼吸器感染症患者を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。	非盲検 非対照	・KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 錠 75 mg を使用 1 日 1 回 7 日間経口投与	慢性呼吸器病変の二次感染： 38 例 急性器官支炎： 13 例 その他： 2 例	日本人 呼吸器感染症患者(慢性呼吸器病変の二次感染又は急性気管支炎)	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 III 相 (評価資料)	AMX-T303	5.3.5.B.1-1	副鼻腔炎患者を対象としてレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効率[投与終了時(EOT)]の非劣性を検証する。あわせて安全性及び薬物動態の検討も行う。	無作為化 二重盲検 並行群間比較	AM-1977 投与群： ・KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 錠 75 mg 及び治験用レボフロキサシン錠 500 mg プラセボを使用 1 日 1 回 7 日間経口投与 レボフロキサシン投与群： ・レボフロキサシン 500 mg 治験用レボフロキサシン錠 500 mg 及び KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボを使用 1 日 1 回 7 日間経口投与 割付比 1:1	AM-1977 投与群： 140 例 レボフロキサシン投与群： 139 例	日本人 副鼻腔炎患者	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	AMX-T304	5.3.5.B.2-1	耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。	非盲検 非対照	KRP-AM1977X 75 mg KRP-AM1977X 錠 75 mg を使用 1 日 1 回 7～14 日間経口投与	中耳炎： 17 例 扁桃炎： 28 例 咽頭・喉頭炎： 26 例	日本人 中耳炎、扁桃炎、及び咽頭・喉頭炎患者	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	AMY-I101	5.3.5.4-1	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による単回投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度、並びに尿中の AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。	ステップ 1～6： 群用量漸増 ステップ 1： 非盲検 ステップ 2～6： プラセボ対照 単盲検	ステップ 1： ・KRP-AM1977Y 50 mg ステップ 2～6： ・KRP-AM1977Y 100、200、400、600、800 mg 又はプラセボ 点滴静注により単回投与(点滴時間：ステップ 1～4 は 1 時間、ステップ 5 は 1.5 時間、ステップ 6 は 2 時間) いずれも KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤プラセボを使用	43 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号*	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量**、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (参考資料)	AMY-I102	5.3.5.4-2	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による反復投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度及び AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。	単盲検 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 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ステップ 2： ・KRP-AM1977Y 400 mg 又は プラセボ 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ステップ 3： ・KRP-AM1977Y 400 mg 又は プラセボ 点滴静注により、1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降 1 日 1 回 6 日間投与 いずれも KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤プラセボを使用(点滴時間はいずれのステップも 1 回 1 時間)	24 例	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書
第 II 相 (参考資料)	AMY-I201	5.3.5.4-3	軽症から重症の市中肺炎患者を対象として、KRP-AM1977Y 75 mg 及び 150 mg(各用量とも投与開始日は倍量投与)点滴静脈内投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて、血漿中及び喀痰中 AM-1977 濃度を測定し、薬物濃度の検討も行う。	無作為化 非盲検 並行群間比較	・KRP-AM1977Y 75 mg 又は 150 mg(投与開始日はそれぞれ倍量 150 mg 又は 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回 7～14 日間投与 いずれも KRP-AM1977Y 注射剤 75 mg を使用(点滴時間は約 1 時間、ただし投与開始日は約 2 時間を目安とした。)	84 例	日本人 市中肺炎患者	完了 総括報告書

* AMX：KRP-AM1977X、AMY：KRP-AM1977Y
**1 日投与量を示した

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-T112 試験、評価資料)

(5.3.1.1-1)

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20■ 年■ 月～20■ 年■ 月
開発のフェーズ	第Ⅰ相
目的	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。
試験方法	デザイン：単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間：2 日間(第 1 期及び第 2 期各 1 日間) 用法・用量： KRP-AM1977X 75 mg を各期(空腹時及び食後)に各々単回経口投与
被験者数(計画時)	24 例
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬：KRP-AM1977X 錠 75 mg 用量及び投与方法:KRP-AM1977X 錠 75 mg(1 錠中に AM-1977 として 75 mg を含有する)を第 1 期及び第 2 期に各々単回投与 製造番号：S570202
評価項目	薬物動態に関する評価(主要評価項目)： ・単回経口投与時の血漿中 AM-1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ ・空腹時投与及び食後投与における薬物動態パラメータの比較 安全性に関する評価(副次評価項目)：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中 AM-1977 濃度 投与後 48 時間までの血漿中 AM-1977 濃度(μg/mL)について、投与

	群別、採血時期別に要約統計量を算出した。 (2) 血漿中薬物動態パラメータ ノンコンパートメント法により投与群別、被験者別に以下の薬物動態パラメータを求めた後、それぞれについて投与群別に要約統計量を算出した。 算出対象：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F (3) 食事の影響の評価 C_{max} 及び AUC_{last} を評価パラメータ、t_{max}、k_{el}、AUC_{inf} 及び MRT を参考パラメータとして、2 群 2 期のクロスオーバー試験に基づき分散分析を行った。AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} について空腹時投与群に対する食後投与群の幾何平均比及び 90%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を投与群別に集計した。臨床検査(定量値)及びバイタルサインは投与群別及び検査時期別に、要約統計量を算出し、低値及び高値を判定した。臨床検査(定性値) は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を、それぞれ投与群別及び検査時期別に集計した。

2.7.6.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.1　被験者の内訳

本試験では、空腹時投与群 24 例、食後投与群 24 例のすべての被験者が試験を完了し、中止した被験者はいなかった。

治験薬が投与された被験者 24 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.1.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

表 2.7.6.2.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)

項目	分類又は統計量	全体
被験者数		24
性別	男	24
年齢[*1] (歳)	平均値	28.9
	標準偏差	5.3
	最小値	20
	中央値	28.0
	最大値	37
身長[*2] (cm)	平均値	170.43
	標準偏差	5.05
	最小値	155.0
	中央値	170.85
	最大値	177.5
体重[*2] (kg)	平均値	63.07
	標準偏差	5.64
	最小値	53.3
	中央値	62.20
	最大値	75.5
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	21.72
	標準偏差	1.85
	最小値	19.3
	中央値	21.49
	最大値	25.0

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時

*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.1.1-1 表 12.1-1 より)

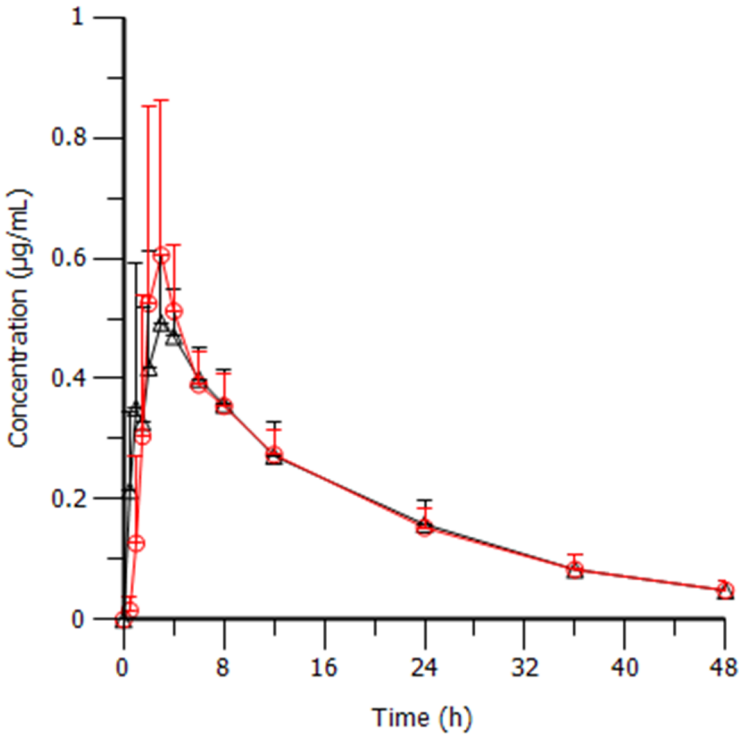
2.7.6.2.1.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.1.2.3.1　AM-1977 の薬物動態

空腹時投与群及び食後投与群の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-3 にそれぞれ示した。

KRP-AM1977X 錠 75 mg を空腹時に単回投与したとき、血漿中 AM-1977 は t_{max} 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 t_{max} 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 2.7.6.2.1-1　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 を改変)

表 2.7.6.2.1-3　KRP-AM1977X 錠 75 mg 空腹時及び食後単回経口投与後の 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 より)

2.7.6.2.1.2.3.2　食事の影響の検討

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} の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.2.1-4 に示した。

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)。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 2.7.6.2.1-3)。

表 2.7.6.2.1-4　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 より)

2.7.6.2.1.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.1.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、24 例の被験者全例に、空腹時及び食後に KRP-AM1977X 75 mg が単回経口投与された。

2.7.6.2.1.2.4.2　有害事象

本試験では有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.1.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.4.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.1.3　結論

日本人健康成人男性被験者 24 例を対象として、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した。食後投与群では空腹時投与群と比較し、AM-1977 の C_{max} に 1.28 倍のわずかな増加が見られたものの、AUC_{last} に変化はなく、血漿中 AM-1977 濃度に及ぼす食事の影響は小さいものと考えられた。

本試験では、空腹時投与、食後投与にかかわらず、安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.2.2　第 I 相臨床薬理試験(AMX-C101 試験、評価資料)

(5.3.3.1-1)

2.7.6.2.2.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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–
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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。
試験方法	デザイン： ・ステップ 1 及び 2：非盲検非対照試験 ・ステップ 3～8：無作為化単盲検プラセボ対照群用量漸増試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間： ・ステップ 1～3、5 及び 6：1 日間 ・ステップ 4：2 日間(第 I 期：空腹時、第 II 期：食後) ・ステップ 7 及び 8：7 日間 用法・用量： ・ステップ 1：KRP-AM1977X 20 mg を単回経口投与 ・ステップ 2：KRP-AM1977X 50 mg を単回経口投与 ・ステップ 3：KRP-AM1977X 100 mg 又はプラセボを単回経口投与 ・ステップ 4：KRP-AM1977X 200 mg 又はプラセボを単回経口投与、休薬期間後にさらに単回経口投与 ・ステップ 5：KRP-AM1977X 400 mg 又はプラセボを単回経口投与 ・ステップ 6：KRP-AM1977X 800 mg 又はプラセボを単回経口投与 ・ステップ 7：KRP-AM1977X 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与 ・ステップ 8：KRP-AM1977X 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与 低用量のステップ 1 から開始し、それぞれ別の被験者で安全性を確認しながらステップ 6 までの用量の高い、次のステップへと順次移行した。ステップ 4 では食事の影響をあわせて検討するため、1 群 2 期の繰返し投与とした。空腹時の投与を第 I 期とし、食事の影響を検討する第 II 期は、第 I 期と同じ被験者に 7 日間の投与間隔をおき、第 I 期と同じ用量を食後に投与した。 単回経口投与試験での安全性が確認された後、反復経口投与試験に移行した。低用量のステップ 7 から開始し、高用量のステップ 8 に移行した。

<table>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="2">ステップ 1 及び 2：各ステップで実薬投与 3 例
ステップ 3～8：各ステップで 8 例(実薬投与 6 例、プラセボ投与 2 例)
計 54 例(実薬投与 42 例、プラセボ投与 12 例)</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性
(2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者
(3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者
(4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者
(5) 便秘傾向がなく、毎日の排便を習慣とする者(反復経口投与試験にて、腸内細菌叢に及ぼす影響の検討に参加する被験者のみ)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X カプセル 10 mg
(KRP-AM1977X 20 又は 50 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X カプセル 100 mg
(KRP-AM1977X 100、200、400、又は 800 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0203</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X カプセルプラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
安全性評価：有害事象
自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、眼科検査、12 誘導心電図検査、結晶尿
副次的評価：
1. 単回投与
(1) 薬物動態に関する評価
1) 血漿中 AM-1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ
2) 尿中 AM-1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ
3) 食事による影響(ステップ 4)
空腹時投与及び食後投与における薬物動態パラメータの比較
2. 反復投与
(1) 薬物動態に関する評価
1) 血漿中 AM-1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ
2) 尿中 AM-1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ
(2) 腸内細菌叢に及ぼす影響(ステップ 8)
投与前、投与中、投与後の腸内細菌叢の変化</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">安全性：
有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)</td></tr>
</table>

	は検査値の分類及び異常判定を、眼科検査、12 誘導心電図検査及び結晶尿は異常所見の有無を集計した。心電図パラメータは要約統計量を算出すると共に、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合を集計した。 薬物動態： 各採血時刻での AM-1977 の血漿中濃度、各蓄尿期間中の AM-1977 の尿中濃度及び尿量を用いて、被験者ごとにノンコンパートメント法により薬物動態パラメータを算出した。次いで、ステップ 4 以外のステップでは投与群別に、ステップ 4 では投与群別、期別に、それぞれ要約統計量を算出した。 (1) 血漿中濃度の解析 1) 単回経口投与試験 ステップ 1 及び 2：C_{max}、t_{max}、AUC_{last} ステップ 3～6：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F 2) 反復経口投与試験(*：投与 7 日目のみ算出した。) 投与 1 及び 7 日目の C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_t、AUC_{inf}*、$Racc_C_{max}$ 及び $Racc_AUC_t$ (2) 尿中排泄の解析 1) 単回経口投与試験(ステップ 3～6) 投与後 72 時間までの%UR、CLr 2) 反復経口投与試験 7 日間の総投与量に対する%UR、投与 1 及び 7 日目における CLr (3) 食事の影響に関する評価 ステップ 4 の C_{max} 及び AUC_{last} について、被験者ごとに第 II 期(食後)の第 I 期(空腹時)に対する比($C_{max,R}$、$AUC_{last,R}$)を算出し、これらの要約統計量を算出した。 (4) 線形性に関する評価 ステップ 4 の第 II 期を除く、ステップ 3～6(100～800 mg)の用量範囲で、パワーモデルにより C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性を評価した。

2.7.6.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 54 例全例(単回投与 : 38 例、反復投与 : 16 例)に治験薬が投与された。800 mg 投与群の 6 例中 1 例の被験者で、被験者の都合により事後検査に来院できず試験中止となったが、それ以外の被験者では試験を完了した。

治験薬が投与された被験者全例を安全性の解析対象とした。また、KRP-AM1977X が投与された被験者 42 例(単回投与 : 30 例、反復投与 : 12 例)全例を薬物動態に関する解析対象とした。

2.7.6.2.2.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.2.2.2.2.1　単回投与

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

表 2.7.6.2.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団(単回投与)

項目	ステップ	1	2	3	4	5	6	3～6
	統計量	20 mg	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg	プラセボ
被験者数		3	3	6	6	6	6	8
性別	男性	3	3	6	6	6	6	8
年齢 (歳)[*1]	平均値	29.0	30.7	32.3	34.0	33.5	33.7	29.9
	標準偏差	5.2	6.1	4.3	1.5	3.8	2.7	5.2
	最小値	26	24	26	32	29	30	21
	中央値	26.0	32.0	32.0	34.0	33.0	34.5	31.0
	最大値	35	36	38	36	40	37	37
身長 (cm)	平均値	174.30	168.77	170.17	172.28	172.90	173.87	171.71
	標準偏差	11.95	9.15	4.73	5.11	5.28	8.02	5.60
	最小値	162.3	158.4	163.0	166.6	166.3	163.1	164.2
	中央値	174.40	172.20	170.50	171.30	171.30	176.15	173.10
	最大値	186.2	175.7	176.6	180.5	179.6	184.5	179.5
体重 (kg)[*2]	平均値	60.93	60.70	63.77	63.58	65.37	65.18	62.40
	標準偏差	8.72	3.38	5.87	8.41	6.35	9.48	5.28
	最小値	51.0	58.7	55.2	55.8	58.1	52.2	52.8
	中央値	64.50	58.80	63.35	60.00	66.55	63.00	63.25
	最大値	67.3	64.6	73.6	75.2	72.4	78.1	69.4
BMI (kg/m^2)[*2,3]	平均値	20.03	21.41	22.00	21.35	21.84	21.51	21.16
	標準偏差	1.85	2.23	1.51	1.86	1.47	2.24	1.51
	最小値	18.6	19.0	19.7	19.4	19.7	19.2	19.6
	中央値	19.36	21.79	21.92	20.82	21.92	21.31	20.90
	最大値	22.1	23.4	23.6	24.4	24.1	24.3	22.9

*1 : 同意取得時　*2 : 1日目投与前　*3 : BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.3.1-1 表 12.1.1-1 より)

2.7.6.2.2.2.2.2　反復投与

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

表 2.7.6.2.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団(反復投与)

項目	ステップ	7	8	7及び8
	統計量	200 mg	400 mg	プラセボ
被験者数		6	6	4
性別	男性	6	6	4
年齢 (歳)[*1]	平均値	28.5	33.7	31.8
	標準偏差	3.1	5.9	3.8
	最小値	25	27	28
	中央値	28.5	34.5	32.0
	最大値	32	40	35
身長 (cm)	平均値	168.65	173.50	173.68
	標準偏差	6.78	3.59	4.52
	最小値	159.6	170.1	168.5
	中央値	167.70	172.70	173.35
	最大値	176.4	179.4	179.5
体重 (kg)[*2]	平均値	59.52	60.53	65.43
	標準偏差	2.08	6.70	8.29
	最小値	56.7	54.6	58.0
	中央値	59.70	58.95	64.35
	最大値	62.8	73.3	75.0
BMI (kg/m^2)[*2,3]	平均値	20.97	20.10	21.63
	標準偏差	1.16	1.99	1.89
	最小値	19.2	18.3	19.4
	中央値	21.08	19.60	21.94
	最大値	22.3	23.7	23.3

*1：同意取得時　*2：1日目投与前　*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.3.1-1 表 12.1.2-1 より)

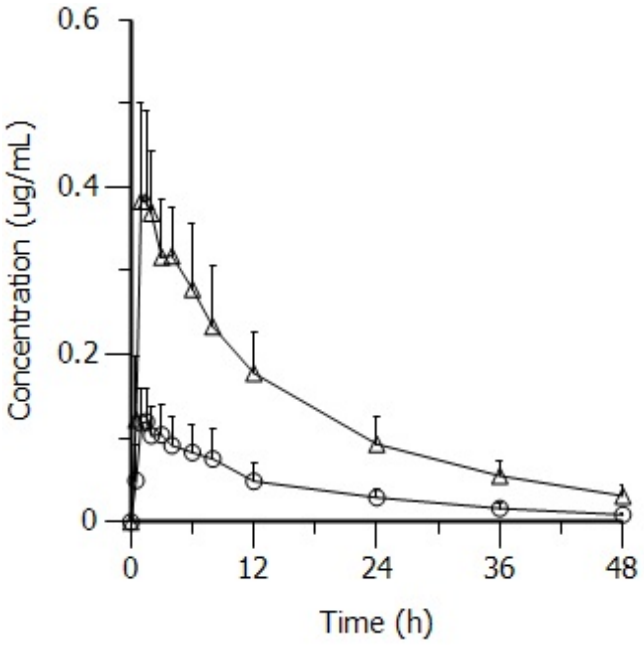
2.7.6.2.2.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.2.2.3.1　単回投与

(1)　ステップ 1 及び 2

KRP-AM1977X 20 及び 50 mg(カプセル剤)の空腹時単回経口投与における AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.2-1、AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-4 に示した。

図 2.7.6.2.2-1　KRP-AM1977X 20 及び 50 mg 空腹時単回経口投与後における AM-1977 の血漿中濃度



○：20 mg (n = 3)、△：50 mg (n = 3)、
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1 図 11.4.1-1 を改変)

表 2.7.6.2.2-4　KRP-AM1977X 20 及び 50 mg 空腹時単回経口投与後における AM-1977 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters		20 mg (n = 3)	50 mg (n = 3)
C_{max}	μg/mL	0.122 ± 0.0394	0.417 ± 0.107
AUC_{last}	μg･h/mL	1.83 ± 0.694	6.15 ± 1.76
t_{max}	h	1.33 ± 0.289	1.50 ± 0.500

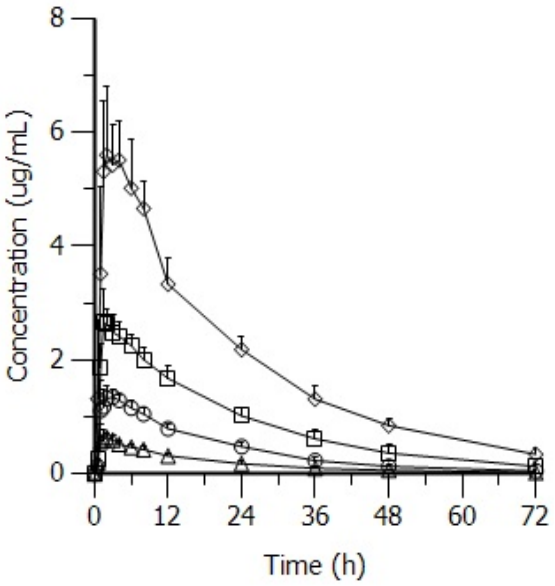
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1 表 11.4.1-1 より)

(2) ステップ 3～6

KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg の空腹時単回経口投与における AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.2-2、AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-5、KRP-AM1977X の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係を図 2.7.6.2.2-3 に示した。

KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg(カプセル剤)の空腹時単回経口投与後、血漿中 AM-1977 は t_{max} 1.50～2.58 時間で、それぞれ 0.732、1.50、2.88 及び 6.00 μg/mL の C_{max} に達し、その後 15.6～18.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。それぞれ AUC_{last} は 12.1、29.0、62.3 及び 135 μg·h/mL、AUC_{inf} は 12.7、30.2、65.5 及び 144 μg·h/mL であった。72 時間までの AM-1977 の%UR は、11.7%～15.0%、CLr は 0.819～0.987 L/h の範囲にあった。パワーモデルによる解析の結果、100～800 mg の用量範囲で、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、用量比以上の AUC_{last} の増加がわずかに認められた。

図 2.7.6.2.2-2　KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg の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 を改変)

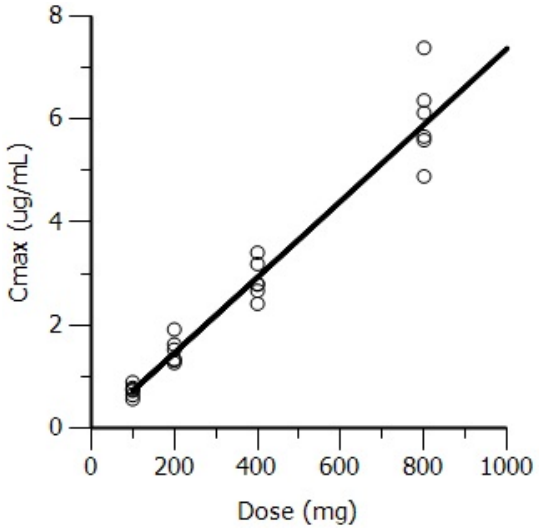
表 2.7.6.2.2-5　KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg 空腹時単回経口投与後における AM-1977 の薬物動態パラメータ

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

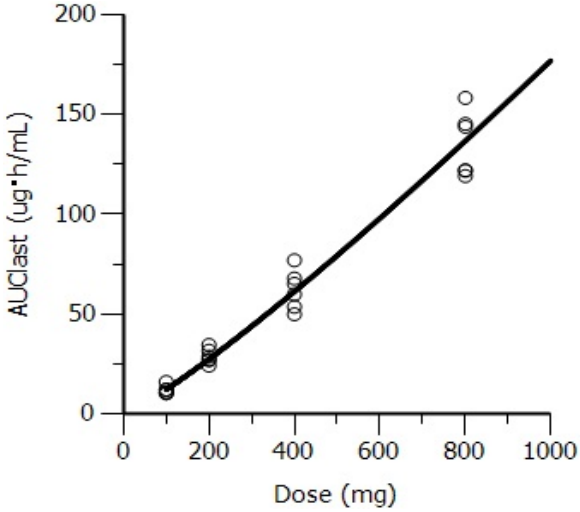
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1 表 11.4.1-4 より)

図 2.7.6.2.2-3　KRP-AM1977X 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)

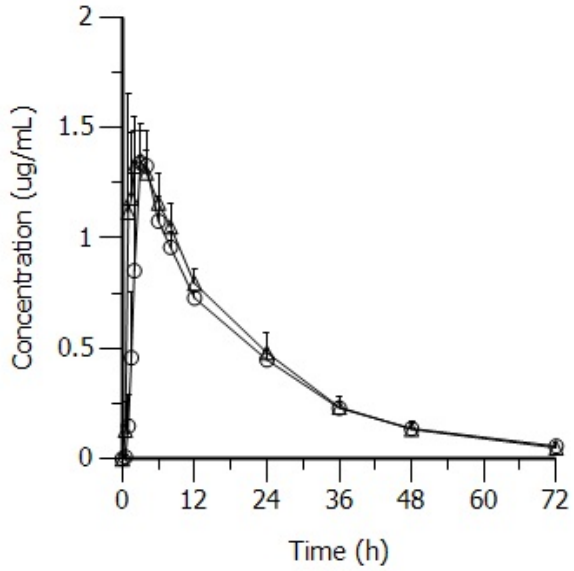


実線は、実測値(○)をパワーモデルに基づき解析して求めた近似曲線を示す。
(5.3.3.1-1 図 11.4.1-3 より)

KRP-AM1977X 200 mg の空腹時及び食後単回経口投与における AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.2-4、AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-6 に示した。

KRP-AM1977X 200 mg(カプセル剤)の食後経口投与後、血漿中 AM-1977 は t_{max} 3.17 時間で 1.43 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_{last} は 26.5 μg·h/mL であった。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{last} の比はそれぞれ 0.965 及び 0.921 であり、いずれも 1 に近似していた。また、食後投与後 72 時間までの AM-1977 の%UR は 13.6%であり、空腹時投与とほぼ同様の値を示した。これらのことから、AM-1977 の薬物動態に及ぼす食事の影響は小さいと考えられた。

図 2.7.6.2.2-4　KRP-AM1977X 200 mg 空腹時及び食後単回経口投与後における AM-1977 の血漿中濃度



△：空腹時 (n = 6)、○：食後 (n = 6)
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1 図 11.4.1-4 を改変)

表 2.7.6.2.2-6　KRP-AM1977X 200 mg 空腹時及び食後単回経口投与後における AM-1977 薬物動態パラメータ：ステップ 4

Pharmacokinetic parameters		Fasted (n =6)	Fed (n = 6)
C_{max}	µg/mL	1.50 ± 0.247	1.43 ± 0.295
AUC_{last}	µg･h/mL	29.0 ± 3.71	26.5 ± 1.72
AUC_{inf}	µg･h/mL	30.2 ± 4.23	27.9 ± 2.10
t_{max}	h	2.50 ± 1.05	3.17 ± 0.753
$t_{1/2}$	h	15.6 ± 2.39	17.3 ± 2.16
Kel	1/h	0.0451 ± 0.00659	0.0406 ± 0.00538
Vd/F	L	151 ± 22.1	179 ± 18.0
CL/F	L/h	6.73 ± 0.893	7.19 ± 0.500
MRT	h	21.3 ± 2.46	23.6 ± 2.32
CLr	L/h	0.819 ± 0.213	1.03 ± 0.153
%UR	%	11.7 ± 2.75	13.6 ± 1.97
$C_{max}R$		0.965 ± 0.190	
$AUC_{last}R$		0.921 ± 0.0716	

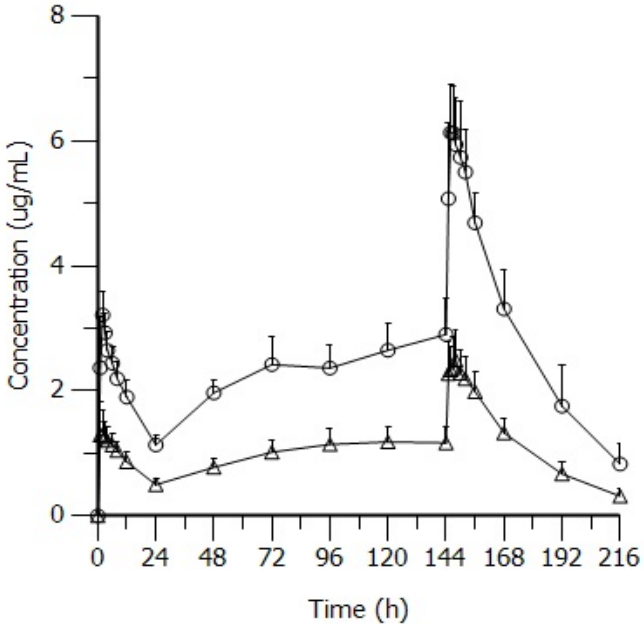
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1 表 11.4.1-8 より)

2.7.6.2.2.2.3.2　反復投与

KRP-AM1977X 200 及び 400 mg1 日 1 回 7 日間反復経口投与時における AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.2-5、AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-7 に示した。

KRP-AM1977X 200 及び 400 mg(カプセル剤)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。KRP-AM1977X 200 及び 400 mg 反復投与 7 日目に、血漿中の AM-1977 は、t_{max} 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 AM-1977 の%UR は、それぞれ 17.4%及び 18.0%であった。

図 2.7.6.2.2-5　KRP-AM1977X 200 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時における 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 を改変)

表 2.7.6.2.2-7　KRP-AM1977X 200 及び 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時における 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 より)

2.7.6.2.2.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.2.2.4.1　治験薬曝露状況

ステップ 1～3、5 及び 6 では、被験者 30 例に、治験薬(KRP-AM1977X 20 mg：3 例、KRP-AM1977X 50 mg：3 例、KRP-AM1977X 100 mg：6 例、KRP-AM1977X 400 mg：6 例、KRP-AM1977X 800 mg：6 例、プラセボ：6 例)が、空腹時に各 1 回投与された。ステップ 4 では、被験者 8 例に、治験薬(KRP-AM1977X 200 mg：6 例、プラセボ：2 例)が空腹時に各 1 回投与され、1 週間の休薬期間の後に、同一の被験者に同じ治験薬が食後に各 1 回投与された。

ステップ 7 及び 8 では、被験者 16 例に、治験薬(KRP-AM1977X 200 mg：6 例、KRP-AM1977X 400 mg：6 例、プラセボ：4 例)が 1 日 1 回、7 日間反復経口投与された。

2.7.6.2.2.2.4.2　有害事象

2.7.6.2.2.2.4.2.1　単回投与

単回投与で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.2-8～表 2.7.6.2.2-11 に示した。

治験薬が投与された被験者 38 例(このうち、プラセボ投与群は 8 例)のうち、有害事象が 13 例 17 件(このうち、プラセボ投与群で 3 例 3 件)に認められたが、これら有害事象の重症度はいずれも軽度であり、臨床上特に問題となるものはなかった。また、治験薬と因果関係が否定できない有害事象は、KRP-AM1977X 投与群の 3 例 4 件に認められ、その内訳は、200 mg 投与群の第 I 期(空腹時投与)及び第 II 期(食後投与)で同一の被験者でみられた血中クレアチニン増加 1 例 2 件、800 mg 投与群でみられた血中クレアチニン増加 1 例 1 件、並びに白血球数減少 1 例 1 件であった。

2 例以上の被験者で発現した有害事象として、KRP-AM1977X 100 mg 投与群で鼻咽頭炎 2 例、400 mg 投与群でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 例が認められた。いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約：単回投与(ステップ 1 及び 2)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*1]					
ステップ	1			2			1			2		
投与群	20 mg (n= 3)			50 mg (n= 3)			20 mg (n= 3)			50 mg (n= 3)		
事象名	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現率(%)
合計	1	1	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	1	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	1	1	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.14.1
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現率(%) = (各投与群での発現被験者数 ÷ 各投与群での被験者数) × 100
(5.3.3.1-1 表 14.3.1.1-1 より)

表 2.7.6.2.2-9　有害事象の要約：単回投与(ステップ 3～6、因果関係を問わない)
(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない														
ステップ	3			4(第I期)[*1]			5			6			3～6[*1,2]		
投与群	100 mg (n= 6)			200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			800 mg (n= 6)			プラセボ (n= 8)		
事象名	発現被験者数	発現件数	[*3] 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*3] 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*3] 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*3] 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*3] 発現率(%)
合計	3	3	50.0	1	2	16.7	2	2	33.3	2	2	33.3	3	3	37.5
感染症および寄生虫症	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	16.7	1	2	16.7	2	2	33.3	2	2	33.3	2	2	25.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0	1	1	12.5
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5
頚部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5

MedDRA/J ver.14.1
*1：ステップ 4 は第 I 期(第 I 期の治験薬投与後～第 II 期の治験薬投与前)に発現した有害事象を対象とする。
*2：ステップ 3、ステップ 4(第 I 期)、ステップ 5、ステップ 6
*3：発現率(%) = (各投与群での発現被験者数 ÷ 各投与群での被験者数) × 100
(5.3.3.1-1 表 14.3.1.1-2 より)

表 2.7.6.2.2-10　有害事象の要約：単回投与(ステップ 3～6、因果関係が否定できない)
(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係が否定できない[*1]														
ステップ	3			4(第I期)[*2]			5			6			3～6[*2,3]		
投与群	100 mg (n= 6)			200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			800 mg (n= 6)			プラセボ (n= 8)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*4] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*4] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*4] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*4] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*4] (%)
合計	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	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	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頚部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.14.1
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：ステップ 4 は第 I 期(第 I 期の治験薬投与後～第 II 期の治験薬投与前)に発現した有害事象を対象とする。
*3：ステップ 3、ステップ 4(第 I 期)、ステップ 5、ステップ 6
*4：発現率(%) = (各投与群での発現被験者数 ÷ 各投与群での被験者数) × 100
(5.3.3.1-1 表 14.3.1.1-2 より)

表 2.7.6.2.2-11　有害事象の要約：単回投与(ステップ 4、第 II 期)(器官別大分類/基本語)

期	第II期[*1]											
因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*2]					
投与群	200 mg (n= 6)			プラセボ (n= 2)			200 mg (n= 6)			プラセボ (n= 2)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*3] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*3] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*3] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*3] (%)
合計	2	4	33.3	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
臨床検査	2	4	33.3	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中インスリン増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インスリンＣペプチド増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.14.1
*1：第 II 期の治験薬投与後
*2：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*3：発現率(%) = (各投与群での発現被験者数 ÷ 各投与群での被験者数) × 100
(5.3.3.1-1 表 14.3.1.1-3 より)

2.7.6.2.2.2.4.2.2　反復投与

反復投与で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.2-12 に示した。

治験薬が投与された被験者 16 例(このうち、プラセボ投与群は 4 例)のうち、有害事象が 8 例 24 件(このうち、プラセボ投与群で 1 例 1 件)に認められた。このうちに 1 件の中等度の有害事象(尿路結石)が認められたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。その他の有害事象はいずれも軽度であり、臨床上特に問題となるものはなかった。また、治験薬と因果関係が否定できない有害事象は KRP-AM1977X 投与群の 7 例 9 件に認められ、その内訳は、200 mg 投与群でみられた血中クレアチニン増加 1 例 1 件及び白血球数減少 1 例 1 件、400 mg 投与群でみられた血中クレアチニン増加 5 例 5 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例 1 件及び血中尿素増加 1 例 1 件であった。

2 例以上の被験者で発現した有害事象として、KRP-AM1977X 400 mg 投与群で、血中クレアチニン増加 5 例、咽頭炎 2 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 例が認められた。このうち、血中クレアチニン増加は 5 例すべてが、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は 1 例が、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.2-12　有害事象の要約：反復投与(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない									因果関係が否定できない[*1]								
ステップ	7			8			7及び8			7			8			7及び8		
投与群	200 mg (n=6)			400 mg (n=6)			プラセボ (n=4)			200 mg (n=6)			400 mg (n=6)			プラセボ (n=4)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率(%)[*2]	発現被験者数	発現件数	発現率(%)[*2]	発現被験者数	発現件数	発現率(%)[*2]	発現被験者数	発現件数	発現率(%)[*2]	発現被験者数	発現件数	発現率(%)[*2]	発現被験者数	発現件数	発現率(%)[*2]
合計	2	3	33.3	5	20	83.3	1	1	25.0	2	2	33.3	5	7	83.3	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻脈	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	3	33.3	5	12	83.3	1	1	25.0	2	2	33.3	5	7	83.3	0	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	16.7	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
尿中アルブミン陽性	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	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	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	16.7	5	5	83.3	0	0	0.0	1	1	16.7	5	5	83.3	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	16.7	1	1	25.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿素増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0
白血球数減少	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路結石	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	2	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅色汗疹	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.14.1

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現率(%) = (各投与群での発現被験者数 ÷ 各投与群での被験者数) × 100

(5.3.3.1-1 表 14.3.1.2-1 より)

2.7.6.2.2.2.4.3　臨床検査値

試験期間を通して臨床検査での異常値が散見されたが、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.4.4　身体検査、眼科検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

身体検査、眼科検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。QT、QTc(Bazett)、QTc(Fridericia)パラメータの測定値及びベースラインからの変化量について、各投与群及び各検査時期で特記すべき傾向はみられなかった。

2.7.6.2.2.2.4.5　結晶尿

ステップ 6 の被験者 8 例(このうち、プラセボ投与群 2 例)で、AM-1977 由来結晶は観察されなかった。

2.7.6.2.2.2.5　腸内細菌叢への影響

KRP-AM1977X 400mg の 1 日 1 回反復経口投与後に、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。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。

2.7.6.2.2.3　結論

1) 日本人健康成人男性を対象とした KRP-AM1977X の第 I 相臨床試験において、単回経口投与試験は 800 mg まで、反復経口投与試験では 400 mg 1 日 1 回 7 日間の用量までで KRP-AM1977X の安全性に大きな問題はなく、忍容性が確認された。
2) KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg の空腹時単回経口投与後 1.50～2.58 時間で、血漿中 AM-1977 はそれぞれ 0.732、1.50、2.88 及び 6.00 μg/mL のピーク濃度に達した後、15.6～18.2 時間の半減期で消失した。投与後 72 時間までの AM-1977 の尿中排泄率は、11.7%～15.0%であった。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。また、薬物動態に及ぼす食事の影響は小さかった。反復経口投与試験では、AM-1977 の血漿中濃度は 7 日目までに定常状態に達し、定常状態での AM-1977 の血漿中濃度は 1 日目投与時の約 2 倍であった。
3) KRP-AM1977X 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。

2.7.6.2.3　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T103 試験、評価資料)

(5.3.3.1-2)

2.7.6.2.3.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.2.3-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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–
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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 代謝物濃度の測定を行い、薬物動態を検討する。また、安全性について検討する。
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間： ・ステップ 1(単回投与) 1 日間 ・ステップ 2(反復投与) 7 日間 用法・用量： ・ステップ 1(単回投与) KRP-AM1977X 75 mg 又は KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ステップ 2(反復投与) KRP-AM1977X 75 mg 又は KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回経口投与 75 mg 投与で安全性が確認された後に、150 mg 投与へと移行した。75 mg 及び 150 mg の投与は、それぞれステップ 1(単回投与)及びステップ 2(反復投与)で構成され、ステップ 1 の投与終了後、最低 7 日間の休薬期間を設けた後にステップ 2 へと移行した。両ステップの被験者は基本的に同一とした。ただし、ステップ 1 にて中止、又は安全性確保のために継続して処置若しくは追跡検査等が必要となった場合には、当該被験者のステップ 2 への移行を中止し、予備被験者からステップ 2 の被験者を新たに選定した。
被験者数(計画時)	12 例(延べ 24 例)
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 25 mg
(KRP-AM1977X 75 mg 又は KRP-AM1977X 150 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
薬物動態に関する評価：
(1) 単回及び反復経口投与時の血漿及び尿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)の濃度推移及び薬物動態パラメータ
(2) 単回経口投与時の糞中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)の排泄量
副次評価項目：
安全性評価：有害事象
自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査(心電図所見及び心電図パラメータ)</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">薬物動態：
血漿及び尿中の AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)濃度の要約統計量を算出した。また、尿及び糞中の AM-1977 及び AM2012-008 濃度及び尿糞量から、AM-1977、AM2012-008 及びその合計の累積排泄量の要約統計量を算出した。以下の薬物動態パラメータを算出した。
(1) ステップ 1(単回投与)
血漿中濃度：
・AM -1977
C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、K_{el}、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F、R
・AM2012-008
C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、K_{el}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AM2012-008 Ratio
尿中排泄：
・投与後 144 時間までの累積尿中排泄率
%UR(AM-1977)、%UR(AM2012-008)、%UR(Total)
・腎クリアランス
CLr(AM-1977)、CLr(AM2012-008)
糞中排泄：
・投与後 144 時間までの累積糞中排泄率
%FR(AM-1977)、%FR(AM2012-008)、%FR(Total)
総排泄：
・累積尿中排泄率と累積糞中排泄率を被験者ごとに合計した総排泄率
Sum of %UR (AM-1977) and %FR(AM-1977)、
Sum of %UR (AM2012-008) and %FR(AM2012-008)、
Sum of %UR(Total) and %FR(Total)
代謝物の検索：
・本試験で得られた血漿、尿及び糞便を用いて、AM-1977 代謝物</td></tr>
</table>

	を検索した。 (2)　ステップ 2(反復投与) 血漿中濃度： ・1 日目 C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、K_{el}、AUC_t 、AUC_{inf} 、AM2012-008 Ratio ・7 日目 C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、K_{el}、AUC_t、AUC_{inf} 、Racc_C_{max}、Racc_AUC_t、AM2012-008 Ratio 尿中排泄： ・総投与量に対する 1 日目～7 日目投与後 72 時間まで(9 日間)の累積尿中排泄率 %UR(AM-1977)、%UR(AM2012-008)、%UR(Total)、 ・1 日目及び 7 日目の腎クリアランス CLr(AM-1977)、CLr(AM2012-008) 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。心電図パラメータは要約統計量を算出すると共に、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合を集計した。

2.7.6.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.3.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

本試験では、2 群 2 ステップの各 6 例(被験者実数 15 例、延べ 24 例)の被験者全例に KRP-AM1977X が投与され、全例が試験を完了した。ステップ 2 への未移行被験者は 75 mg 投与群で 1 例、150 mg 投与群で 2 例であり、いずれも臨床検査値の異常及び変動を認めたため治験責任医師等は安全性を考慮しステップ 2 へ移行させないことを判断した。これらの臨床検査値異常は、ステップ 2 の開始時までにいずれも基準値内に復した。

本試験では KRP-AM1977X 投与被験者 15 例(延べ 24 例)全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳

	75 mg 投与群	150 mg 投与群
ステップ 1 割付被験者	6	6
治験薬投与被験者	6	6
完了被験者	6	6
中止被験者	0	0
ステップ移行被験者	5	4
ステップ未移行被験者	1	2
追加被験者	1	2
ステップ 2 割付被験者	6	6
治験薬投与被験者	6	6
完了被験者	6	6
中止被験者	0	0

(5.3.3.1-2 図 10.1-1 及び図 10.1-2 を改変)

2.7.6.2.3.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-3 に示した。

表 2.7.6.2.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目	投与群	KRP-AM1977X 75 mg		KRP-AM1977X 150 mg	
	ステップ	1(単回)	2(反復)	1(単回)	2(反復)
被験者数		6	6	6	6
性別	男性	6	6	6	6
年齢 (歳)[*1]	平均値	33.8	33.7	29.3	32.0
	標準偏差	2.6	2.3	3.9	4.3
	最小値	31	31	26	26
	中央値	34.0	34.0	28.5	31.0
	最大値	37	36	36	38
身長 (cm)[*2]	平均値	171.00	172.53	171.87	171.33
	標準偏差	3.77	3.21	2.93	3.74
	最小値	166.1	167.4	169.3	165.9
	中央値	171.60	172.25	171.15	171.25
	最大値	176.5	176.5	177.5	177.5
体重 (kg)[*3]	平均値	63.13	63.80	65.38	66.73
	標準偏差	4.97	5.17	7.42	6.31
	最小値	58.7	58.6	57.3	57.1
	中央値	61.65	62.25	65.30	68.70
	最大値	72.9	73.2	74.5	74.1
BMI (kg/m^2)[*3,4]	平均値	21.61	21.45	22.11	22.70
	標準偏差	1.80	1.85	2.21	1.57
	最小値	19.6	19.6	19.5	20.7
	中央値	21.63	21.02	22.06	23.34
	最大値	24.4	24.5	24.3	24.1
24時間Ccr (L/day)[*5]	平均値	151.25	161.70	155.78	137.00
	標準偏差	26.38	13.13	21.24	27.97
	最小値	109.5	140.2	123.1	93.2
	中央値	152.35	161.40	160.00	140.50
	最大値	190.1	179.1	180.3	171.0

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時

*3：ステップ1では投与前日、ステップ2では初回投与日の投与前

*4：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

*5：ステップ1では投与前24～0時間、ステップ2では初回投与前24～0時間

(5.3.3.1-2 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.3.2.3　薬物動態の結果

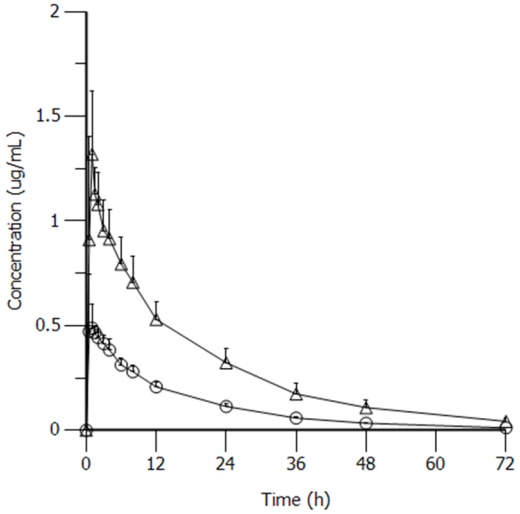
2.7.6.2.3.2.3.1　ステップ 1(単回投与)

(1)　血漿中濃度

KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-1、KRP-AM1977X 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を表 2.7.6.2.3-4、KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-2、KRP-AM1977X 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表 2.7.6.2.3-5 に示した。

KRP-AM1977X 75mg 及び 150mg を単回経口投与したとき、血漿中 AM-1977 は、投与後 0.833 時間及び 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 時間及び 17.0 時間であった。消失半減期から算出した累積係数の理論値は、それぞれ 1.52 及び 1.60 であった。また、血漿中 AM2012-008 は、投与後 1.17 時間及び 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 時間及び 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 2.7.6.2.3-1　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



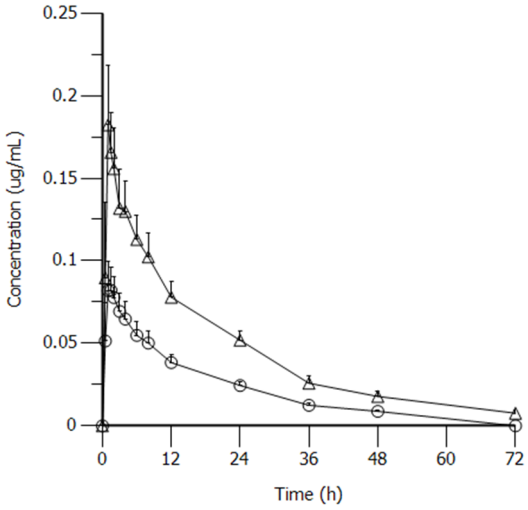
○：75 mg (n =6)、△：150 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差を示す。
(5.3.3.1-2 図 11.4.1.1-1 を改変)

表 2.7.6.2.3-4　KRP-AM1977X 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 ± 標準偏差を示す。
AUC_{last}：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 AUC、AUC_{inf}：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、
R：$t_{1/2}$ から求めた反復投与時の累積係数の理論値
(5.3.3.1-2 表 11.4.1.1-3 より)

図 2.7.6.2.3-2　KRP-AM1977X 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 ± 標準偏差を示す。
(5.3.3.1-2 図 11.4.1.1-2 を改変)

表 2.7.6.2.3-5　KRP-AM1977X 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 ± 標準偏差を示す。
AUC_{last}：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 AUC、AUC_{inf}：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、
AM2012-008 Ratio = (AM2012-008 の AUC_{inf} /399.36)/(AM-1977 の AUC_{inf} /439.43 + AM2012-008 の AUC_{inf}/399.36) × 100(%)(式中の数値 439.43 及び 399.36 は、それぞれ AM-1977 及び AM2012-008 の分子量を示す)
(5.3.3.1-2 表 11.4.1.1-4 より)

(2)　尿糞中排泄

KRP-AM1977X 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 2.7.6.2.3-6 に示した。

KRP-AM1977X 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 を合わせた尿糞中総排泄率は 64.8%であった。また、KRP-AM1977X 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 を合わせた尿糞中総排泄率は 68.4%であった。

表 2.7.6.2.3-6　KRP-AM1977X 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 ± 標準偏差を示す。
(5.3.3.1-2 表 11.4.1.1-5 より)

(3) 代謝物の検索

血漿中では AM-1977 が主で、その他に AM2012-008 が検出された。尿及び糞中では AM-1977 及び AM2012-008 が主で、尿中ではその他に数種の微量代謝物が検出された。単回経口投与後における AM-1977 及びその代謝物の尿及び糞中への総排泄率は 80%程度であった。

2.7.6.2.3.2.3.2　ステップ 2(反復投与)

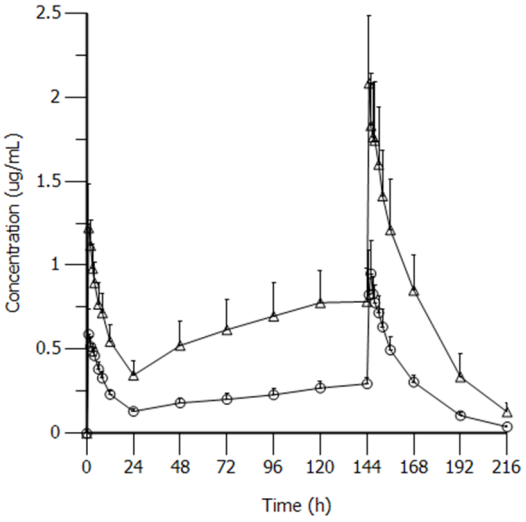
(1) 血漿中濃度

KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-3、KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 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を表 2.7.6.2.3-7、KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-4、KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 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を表 2.7.6.2.3-8 に示した。

健康成人男性に KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、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 AM-1977 の血漿中濃度は、投与後 1.67 時間及び 1.50 時間でそれぞれ 0.609 及び 1.28 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_t は 6.63 及び 14.7 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 11.3 時間及び 14.8 時間であった。7 日目の AM-1977 の血漿中濃度は、いずれも投与後 1.50 時間で、それぞれ 0.998 及び 2.15 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_t は 13.0 及び 30.9 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 16.2 時間及び 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。

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。1 日目の AM2012-008 の血漿中濃度は、投与後 1.33 時間及び 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 時間及び 15.4 時間であった。7 日目の AM2012-008 の血漿中濃度は、投与後 1.67 時間及び 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 時間及び 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 2.7.6.2.3-3　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度



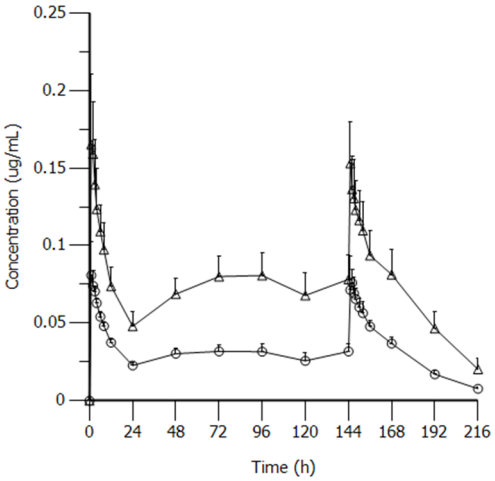
○：75 mg (n =6)、△：150 mg (n = 6)、平均値 ± 標準偏差を示す。
(5.3.3.1-2 図 11.4.1.2-1 を改変)

表 2.7.6.2.3-7　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 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 ± 標準偏差を示す。
AUC_t：投与後 0 時間から投与間隔(24 時間)までの濃度を用いて求めた AUC、
AUC_{inf}：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、
Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(C_{max} から求めた累積係数の実測値)、
Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(AUC_t から求めた累積係数の実測値)
(5.3.3.1-2 表 11.4.1.2-3 より)

図 2.7.6.2.3-4　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 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 ± 標準偏差を示す。
(5.3.3.1-2 図 11.4.1.2-2 を改変)

表 2.7.6.2.3-8　KRP-AM1977X 75 mg 及び 150 mg を 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 ± 標準偏差を示す。
AUC_t：投与後 0 時間から投与間隔(24 時間)までの濃度を用いて求めた AUC、
AUC_{inf}：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC、
AM2012-008 Ratio = (AM2012-008 の AUC_t /399.36)/(AM-1977 の AUC_t /439.43 + AM2012-008 の AUC_t /399.36) × 100(%)(式中の数値 439.43 及び 399.36 は、それぞれ AM-1977 及び AM2012-008 の分子量を示す)、
Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(C_{max} から求めた累積係数の実測値)、
Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(AUC_t から求めた累積係数の実測値)
(5.3.3.1-2 表 11.4.1.2-4 より)

(2) 尿中排泄

A KRP-AM1977X 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 2.7.6.2.3-9 に示した。

75 mg 投与群の投与期間を含む 9 日間の累尿中排泄率は、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 2.7.6.2.3-9　KRP-AM1977X 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 ± 標準偏差を示す。
(5.3.3.1-2 表 11.4.1.2-5 より)

2.7.6.2.3.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.3.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、2 群 2 ステップの各 6 例(被験者実数 15 例、延べ 24 例)の被験者全例に、KRP-AM1977X 75 mg 及び KRP-AM1977X 150 mg がステップ 1 で単回経口投与、ステップ 2 で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された。

2.7.6.2.3.2.4.2　有害事象

(1)　ステップ 1(単回投与)

ステップ 1 で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.3-10 に示した。

ステップ 1 で発現した有害事象は、75 mg 投与群で 6 例中 2 例 3 件、150 mg 投与群で 6 例中 4 例 8 件であった。このうち、75 mg 投与群で 1 例 1 件、150 mg 投与群で 2 例 6 件の有害事象が、治験薬との因果関係は否定できないと治験責任医師等により判断された。重症度別の内訳は、すべて軽度であり、中等度及び高度の有害事象は発現しなかった。発現した有害事象は、いずれも処置することなく回復した。ステップ 1 で 2 例以上の被験者で発現した有害事象は下痢(150 mg 投与群で 3 例)のみであった。

ステップ 1 で重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.3-10　有害事象の要約 ステップ 1：単回投与(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない						因果関係を否定できない*1					
投与群	KRP-AM1977X 75 mg (n= 6)			KRP-AM1977X 150 mg (n= 6)			KRP-AM1977X 75 mg (n= 6)			KRP-AM1977X 150 mg (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	*2 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*2 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*2 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*2 発現割合(%)
合計	2	3	33.3	4	8	66.7	1	1	16.7	2	6	33.3
胃腸障害	1	1	16.7	3	3	50.0	0	0	0.0	1	1	16.7
下痢	1	1	16.7	3	3	50.0	0	0	0.0	1	1	16.7
臨床検査	1	2	16.7	2	5	33.3	1	1	16.7	2	5	33.3
尿中β２ミクログロブリン増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7
血中インスリン増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7
血中トリグリセリド増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中赤血球陽性	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7
尿中白血球陽性	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7
尿中クレアチニン減少	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0

MedDRA/J ver.16.1
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (各投与群での発現被験者数 ÷ 各投与群での被験者数) × 100
(5.3.3.1-2 表 14.3.1.1-1 より)

(2) ステップ 2(反復投与)

ステップ 2 で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.3-11 に示した。

ステップ 2 で発現した有害事象は、75 mg 投与群で 6 例中 4 例 5 件、150 mg 投与群で 6 例中 6 例 10 件であった。このうち、150 mg 投与群の 1 例 1 件の有害事象が、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。重症度別の内訳は、中等度が 1 例 1 件、その他はすべて軽度であり、高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象として、150 mg 投与群で体位性めまいが 1 例発現し、安静処置(臥位安静)後に回復した。この他の有害事象は、いずれも処置することなく回復若しくは軽快した。ステップ 2 で 2 例以上の被験者で発現した有害事象は血中インスリン増加(150 mg 投与群で 2 例)のみであった。

ステップ 2 で重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.3-11　有害事象の要約 ステップ 2：反復投与(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない						因果関係を否定できない[*1]					
投与群	KRP-AM1977X 75 mg (n= 6)			KRP-AM1977X 150 mg (n= 6)			KRP-AM1977X 75 mg (n= 6)			KRP-AM1977X 150 mg (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)
合計	4	5	66.7	6	10	100.0	0	0	0.0	1	1	16.7
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	3	4	50.0	4	5	66.7	0	0	0.0	1	1	16.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中β２ミクログロブリン増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中インスリン増加	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血中リン増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球百分率増加	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
感覚障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	2	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.16.1

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現割合(%) = (各投与群での発現被験者数 ÷ 各投与群での被験者数) × 100

(5.3.3.1-2 表 14.3.1.2-1 より)

2.7.6.2.3.2.4.3　臨床検査値

各ステップで臨床検査値の異常が散見されたが、臨床的に問題となる重要な異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.4.4　身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

各ステップで臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

ステップ 1 で実施した心電図パラメータの計測では、投与後 24 時間までの各検査時点で、75 mg

投与群で最大 2 例、150 mg 投与群では最大 1 例の被験者で、KRP-AM1977X 投与後の QT が 450 ms < ≤480 ms となることが認められた。しかし、それ以外の被験者では、QT はいずれも ≤450 ms であった。また、QTc(QTcF、QTcB、QTcI 及び QTcSS)が 450 ms を超えた被験者、並びに QT 及び QTc のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者はいなかった。投与後 24 時間までの、時間を一致させた各検査時点におけるベースライン(観察期)からの QTcF の変化量の平均値は、75 mg 投与群で投与後 1 時間及び 1.5 時間に 5.0 ms、150 mg 投与群では投与後 1.5 時間に 2.8 ms の最大値を示して、それ以下の数値を推移した。他の心拍数補正値では 5 ms を超える検査時点はあったものの、10 ms を超える検査時点はなかった。これら QTc の観察期からの変化量の平均値には、用量に依存した変化は見られなかった。

2.7.6.2.3.3　結論

日本人健康成人男性各6例(被験者実数15例、延べ24例)を対象として、KRP-AM1977XをAM-1977として75 mg又は150 mgの用量で単回経口投与、その後、同じ用量を1日1回7日間反復経口投与し、AM-1977の薬物動態及び安全性を検討した。いずれも非盲検非対照試験として実施した。

KRP-AM1977X 75 及び 150 mg の用量で単回投与したとき、血漿中 AM-1977 はそれぞれ投与後 0.833 時間及び 1.08 時間で、0.569 及び 1.36 μg/mL のピーク濃度に達した後、一次速度式に従い 15.5 時間及び 17.0 時間の半減期で消失した。代謝物である AM2012-008 の血漿中の存在割合はそれぞれ 17.6%及び 14.6%であった。投与後 144 時間までの AM-1977 と AM2012-008 を合わせた尿糞中総排泄率は、75 mg 投与群で 64.8%、150 mg 投与群で 68.4%であった。KRP-AM1977X 75 及び 150 mg の反復投与では、血漿中 AM-1977 濃度は 7 日目までに定常状態に達した。75 mg 及び 150 mg 投与群で、1 日目に対する 7 日目の血漿中 AM-1977 濃度から求めた累積係数は 1.65～2.09 であり、両投与群の単回投与時の消失半減期から算出した累積係数の理論値(1.52 及び 1.60)に近似していた。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。

いずれの投与群においても、単回及び反復投与共に、KRP-AM1977X の安全性に大きな問題はなく、忍容性が確認された。単回投与により検討した心電図パラメータで QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

2.7.6.2.4　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T102 試験、評価資料)

(5.3.3.1-3)

2.7.6.2.4.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.2.4-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間：1 日間 用法・用量： KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回経口投与 本試験ではグループ 01、02、04、06 及び 24(各グループ 6 例)を設定し、それぞれ治験薬投与後 1、2、4、6 及び 24 時間後に、薬物動態の検討に必要な気管支肺胞洗浄液(以下、BALF)及び血液を採取した。BALF の遠心により、肺胞上皮被覆液(以下、ELF)及び肺胞マクロファージ(以下、AMs)を分離し、薬物濃度を測定した。	
被験者数(計画時)	30 例	
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 喫煙経験の無い者 (5) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 25 mg (KRP-AM1977X 75 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202

評価項目	主要評価項目： 薬物動態に関する評価： ELF 及び AMs 中薬物濃度、並びにその血漿中濃度に対する比、薬物動態パラメータ 副次評価項目： 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) ELF 及び AMs 中 AM-1977 濃度、並びに AM-1977 濃度比 (2) AM-1977 濃度及び AM-1977 濃度比の要約統計量 血漿、ELF 及び AMs 中の AM-1977 濃度を算出した。ELF 及び AMs 中の AM-1977 濃度の血漿中 AM-1977 濃度に対する比を算出し、規定時間ごとに要約統計量を算出した。 (3) 薬物動態パラメータ及び薬物動態パラメータ比 各規定時間で得られた血漿、ELF 及び AMs 中 AM-1977 濃度の平均値からノンコンパートメント法により薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、AUC)を算出した。また、血漿中 C_{max} 及び AUC に対する ELF 及び AMs 中 C_{max} 及び AUC の比を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　被験者の内訳

本試験では、割付被験者 31 例全例に治験薬が投与され、中止することなく試験を完了した。

治験薬が投与された被験者 31 例のうち、30 例を薬物動態の解析対象、31 例全例を安全性の解析対象とした。薬物動態の解析対象としなかった 1 例の被験者では、AMs 細胞内薬物濃度測定用検体の細胞数が少なく、治験責任医師等により検体の適格性を不適と判断された。

2.7.6.2.4.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.4-2 に示した。

表 2.7.6.2.4-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目	分類又は統計量	全体	グループ				
			01	02	04	06	24
被験者数		31	6	6	6	6	7
性別	男	31	6	6	6	6	7
年齢[*1] (歳)	平均値	23.0	25.3	22.2	21.8	22.3	23.4
	標準偏差	3.0	4.7	2.9	2.1	1.6	2.3
	最小値	20	20	20	20	20	20
	中央値	22.0	24.0	21.0	21.0	22.5	23.0
	最大値	31	31	27	25	24	26
身長[*2] (cm)	平均値	171.13	172.20	172.28	170.72	170.72	169.93
	標準偏差	5.36	4.77	7.93	5.16	3.40	5.98
	最小値	161.3	168.5	165.1	163.9	167.3	161.3
	中央値	169.90	170.40	171.15	170.20	170.20	169.40
	最大値	186.7	181.1	186.7	179.4	176.2	180.6
体重[*2] (kg)	平均値	61.49	62.48	61.92	62.48	60.25	60.47
	標準偏差	5.89	6.62	7.84	5.17	4.41	6.49
	最小値	52.7	56.4	53.3	56.2	52.7	54.1
	中央値	60.00	60.75	59.25	60.90	60.30	58.40
	最大値	74.8	72.9	74.8	70.5	65.0	70.7
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	20.97	21.03	20.79	21.47	20.66	20.91
	標準偏差	1.41	1.35	1.19	2.00	1.24	1.48
	最小値	18.6	19.2	19.3	18.6	18.8	19.7
	中央値	20.79	21.27	21.12	21.31	20.95	20.66
	最大値	24.6	22.4	22.3	24.6	22.2	24.1

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時　*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.3.1-3 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.4.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.4.2.3.1　血漿、ELF 及び AMs 中薬物濃度

血漿、ELF 及び AMs 中の AM-1977 濃度、並びに血漿の AM-1977 濃度に対する ELF 及び AMs 中の AM-1977 濃度の比を表 2.7.6.2.4-3、血漿及び ELF 中の AM-1977 濃度推移を図 2.7.6.2.4-1、血漿及び AMs 中の AM-1977 濃度推移を図 2.7.6.2.4-2 に示した。

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は共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。

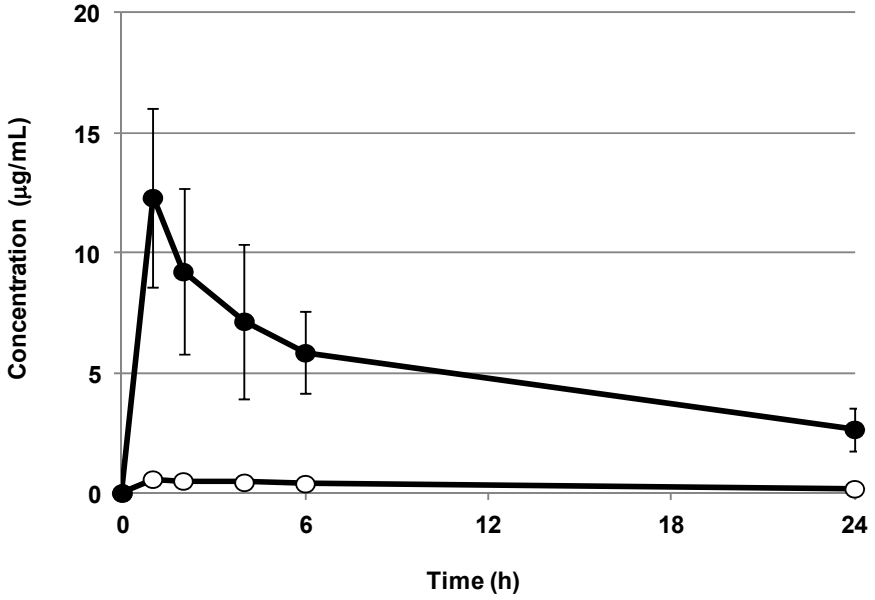
AMs 中薬物濃度の平均値もすべての採取時間で血漿中薬物濃度より高い値を示した。AMs 中薬物濃度は、治験薬投与 1 時間～6 時間まで 9.13～21.8 μg/mL を推移した後、24 時間後には 6.03 μg/mL に減少した。また、AMs 中薬物濃度は、血漿及び ELF 中と比較して全体的に個体差は大きかった。血漿中薬物濃度に対する AMs 中薬物濃度の比(AMs/Plasma)の平均値は、18.5～56.4 の範囲であった。

表 2.7.6.2.4-3　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 中の 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

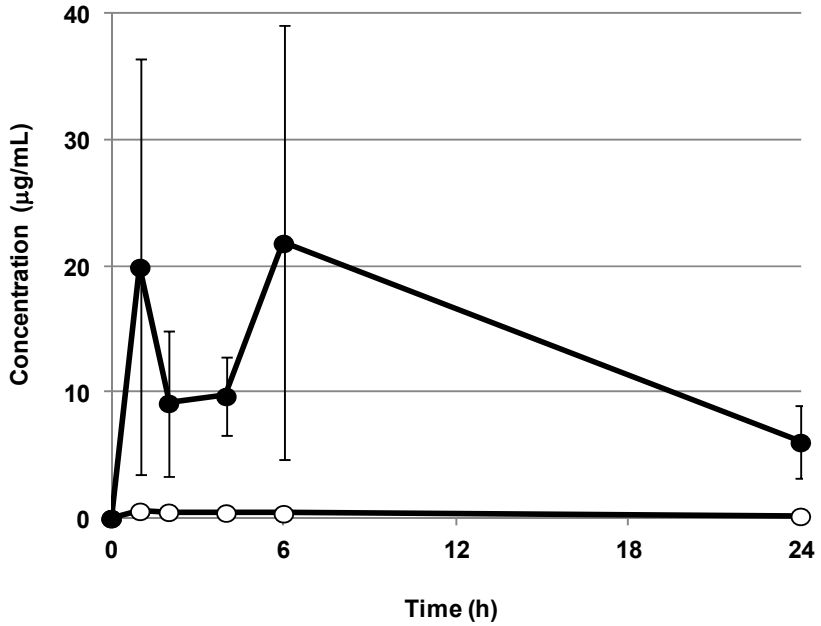
ELF : Epithelial lining fluid, AMs : Alveolar Macrophages
(5.3.3.1-3 表 11.4.1-1 より)

図 2.7.6.2.4-1　血漿及び ELF 中の AM-1977 濃度推移



○：Plasma Concentration、●：ELF Concentration、平均値 ± 標準偏差(n = 6)
(5.3.3.1-3 図 11.4.1-1 を改変)

図 2.7.6.2.4-2　血漿及び AMs 中の AM-1977 濃度推移



○：Plasma Concentration、●：AMs Concentration、平均値 ± 標準偏差(n = 6)
(5.3.3.1-3 図 11.4.1-2 を改変)

2.7.6.2.4.2.3.2　薬物動態パラメータ

AM-1977 の血漿、ELF 及び AMs 中の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-4 に示した。

血漿及び ELF 中薬物濃度はともに t_{max} である治験薬投与 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 t_{max} である治験薬投与 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。

表 2.7.6.2.4-4　AM-1977 の血漿、ELF 及び AMs 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

- : Not calculated
(5.3.3.1-3 表 11.4.1-2 より)

2.7.6.2.4.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.4.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では被験者 31 例全例に KRP-AM1977X 75 mg が単回経口投与された。

2.7.6.2.4.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.4-5 に示した。

本試験で発現した有害事象は 31 例中 17 例(54.8%)25 件であった。重症度別の内訳は中等度が 6 例(19.4%)、軽度は 11 例(35.5%)であり、高度の有害事象は発現しなかった。いずれの有害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、回復した。

本試験で発現した主な有害事象(2 例以上の被験者で発現)は、C-反応性蛋白増加が 9 例、発熱[症例報告書の記載名：BAL 後の発熱(BAL：気管支肺胞洗浄)]が 6 例、白血球数増加及び頭痛が各 3 例、熱感が 2 例であった。これらはいずれも BAL の実施に起因する有害事象と治験責任医師等により判断された。

本試験では重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.4-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)

群	因果関係を問わない KRP-AM1977X 75 mg (n= 31)			因果関係が否定できない[*1] KRP-AM1977X 75 mg (n= 31)		
事象名	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)
合計	17	25	54.8	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	25.8	0	0	0.0
熱感	2	2	6.5	0	0	0.0
発熱	6	6	19.4	0	0	0.0
臨床検査	11	14	35.5	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	3.2	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	3.2	0	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	9	9	29.0	0	0	0.0
白血球数増加	3	3	9.7	0	0	0.0
神経系障害	3	3	9.7	0	0	0.0
頭痛	3	3	9.7	0	0	0.0

MedDRA/J ver.16.1
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 被験者数) × 100
(5.3.3.1-3 表 14.3.1-2 より)

2.7.6.2.4.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して、臨床的に問題となる重要な異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.4.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる異常変動及び兆候は認められなかった。

2.7.6.2.4.3　結論

本試験では 31 例全例に KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与した。

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 倍～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 倍～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。

また、安全性には臨床上大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.2.5　第 I 相臨床薬理試験(AMX -T107 試験、評価資料)

(5.3.3.2-1)

2.7.6.2.5.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.5-1 に示した。

表 2.7.6.2.5-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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 -	
試験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	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 組織移行性を検討する。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：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日本人男女の患者 投与期間：1 日間 用法・用量：KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与	
被験者数(計画時)	15 例	
主な組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の日本人男女 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、30.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び治験薬投与前日に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により本試験参加に適切と判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 25 mg (KRP-AM1977X 75 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202
評価項目	主要評価項目： 薬物動態に関する評価： - 血漿中の AM-1977 濃度 - 各組織 [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] 中の AM-1977 濃度 - 各組織における対血漿中濃度比 副次評価項目： 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査	
統計手法	薬物動態： (1) 組織及び血漿中 AM-1977 濃度 摘出組織別に、血漿及び組織中 AM-1977 濃度の要約統計量を算出	

	した。 (2) 各組織における組織/血漿中 AM-1977 濃度比 各組織における対血漿中濃度比を被験者別に算出した上、摘出組織別に、その要約統計量を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.5.2　試験成績

2.7.6.2.5.2.1　被験者の内訳

本試験では、割付被験者 15 例全例に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。試験を中止した被験者はいなかった。

治験薬が投与された被験者 15 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.5.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.5-2 に示した。

表 2.7.6.2.5-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目	分類又は統計量	摘出組織			全体
		副鼻腔粘膜	中耳粘膜	口蓋扁桃組織	
被験者数		5	5	5	15
性別	男	5	1	5	11
	女	0	4	0	4
年齢[*1] (歳)	平均値	46.6	58.6	40.0	48.4
	標準偏差	9.7	18.8	11.3	15.1
	最小値	34	35	28	28
	中央値	44.0	67.0	36.0	44.0
	最大値	59	75	53	75
身長[*2] (cm)	平均値	172.98	150.84	171.74	165.19
	標準偏差	1.62	8.75	5.59	11.92
	最小値	171.1	142.5	165.5	142.5
	中央値	172.50	146.90	172.10	171.10
	最大値	175.0	165.0	178.9	178.9
体重[*2] (kg)	平均値	72.18	53.20	71.60	65.66
	標準偏差	9.72	11.90	12.01	13.85
	最小値	57.0	45.3	60.0	45.3
	中央値	75.70	48.80	65.00	65.00
	最大値	82.3	74.0	88.6	88.6
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	24.15	23.19	24.23	23.86
	標準偏差	3.38	2.98	3.54	3.10
	最小値	18.6	19.4	21.1	18.6
	中央値	25.84	24.03	23.73	24.03
	最大値	27.1	27.2	29.9	29.9
診断名	慢性副鼻腔炎	5	0	0	5
	慢性中耳炎	0	4	0	4
	慢性扁桃炎	0	0	1	1
	睡眠時無呼吸症候群	0	0	4	4
	その他(両真珠腫性中耳炎)	0	1	0	1
術式	内視鏡下副鼻腔手術	5	0	0	5
	鼓室形成術	0	5	0	5
	口蓋扁桃摘出術	0	0	5	5
	その他[*4]	0	0	1	1

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時

*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

*4：1例で「口蓋扁桃摘出術」及び「軟口蓋形成術」を実施した。

(5.3.3.2-1 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.5.2.3　薬物動態の結果

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 2.7.6.2.5-3、組織ごとの組織/血漿濃度比を図 2.7.6.2.5-1 に示した。

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。

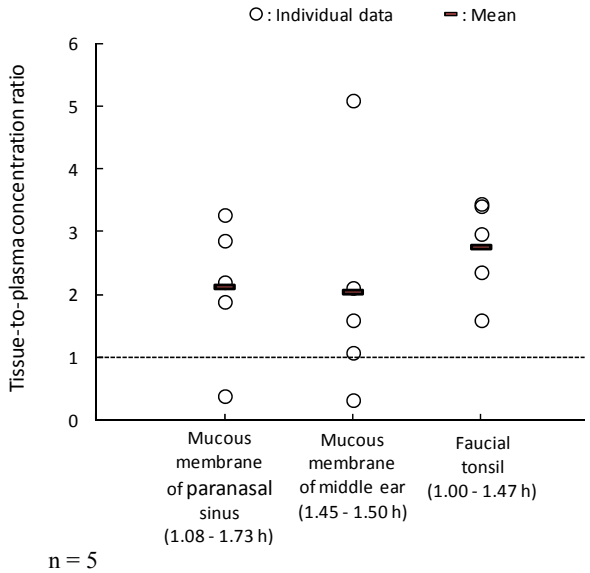
KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与後の AM-1977 の組織/血漿濃度比は、副鼻腔粘膜で 2.12 ± 1.11、中耳粘膜で 2.04 ± 1.83、口蓋扁桃組織では 2.76 ± 0.784 であった。

表 2.7.6.2.5-3　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 = Tissue concentration of AM-1977 / Plasma concentration of AM-1977
(5.3.3.2-1 表 11.4-1 より)

図 2.7.6.2.5-1　KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織/血漿濃度比



n = 5
(5.3.3.2-1 図 11.4-1 より)

2.7.6.2.5.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.5.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、被験者 15 例全例に KRP-AM1977X 75 mg が単回経口投与された。

2.7.6.2.5.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.5-4 に示した。

本試験では 15 例中 15 例 40 件の有害事象が認められ、副鼻腔粘膜摘出被験者で 5 例中 5 例 15 件、中耳粘膜摘出被験者で 5 例中 5 例 9 件、口蓋扁桃組織摘出被験者で 5 例中 5 例 16 件であった。重症度はすべて軽度であり、転帰不明とされた 1 例 1 件以外は、試験期間中に回復又は軽快した。有害事象の内訳は、術後発熱が 10 例 10 件、処置による疼痛が 9 例 9 件、白血球数増加が 6 例 6 件、処置後出血が 4 例 4 件、血圧上昇が 3 例 3 件、下痢が 2 例 2 件、結膜出血、嘔吐、軟便、処置による悪心、処置によるめまい及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1 例 1 件であった。本試験で発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

本試験では、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.5-4　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)

群	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[*1]		
	KRP-AM1977X 75 mg (N= 15)			KRP-AM1977X 75 mg (N= 15)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)
合計	15	40	100.0	0	0	0.0
眼障害	1	1	6.7	0	0	0.0
結膜出血	1	1	6.7	0	0	0.0
胃腸障害	4	4	26.7	0	0	0.0
下痢	2	2	13.3	0	0	0.0
嘔吐	1	1	6.7	0	0	0.0
軟便	1	1	6.7	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	14	25	93.3	0	0	0.0
術後発熱	10	10	66.7	0	0	0.0
処置後出血	4	4	26.7	0	0	0.0
処置による疼痛	9	9	60.0	0	0	0.0
処置による悪心	1	1	6.7	0	0	0.0
処置によるめまい	1	1	6.7	0	0	0.0
臨床検査	9	10	60.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	6.7	0	0	0.0
血圧上昇	3	3	20.0	0	0	0.0
白血球数増加	6	6	40.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.17.1
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」、
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 被験者数) × 100
(5.3.3.2-1 表 14.3.1-2 より)

2.7.6.2.5.2.4.3 臨床検査値

臨床検査では、組織摘出術に伴う変化が散見されたが、臨床上問題となる異常は認められなかった。

2.7.6.2.5.2.4.4 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサインでは、組織摘出術に伴う変化が散見されたが、臨床上問題となる異常は認められなかった。12 誘導心電図検査では、異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.5.3 結論

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。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。

本試験では、安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.6　第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-C102 試験、評価資料)

(5.3.3.3-1)

2.7.6.2.6.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.6-1 に示した。

表 2.7.6.2.6-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第Ⅰ相	
目的	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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康高齢男性 投与期間：1 日間 用法・用量：KRP-AM1977X 200 mg を単回経口投与	
被験者数(計画時)	6 例	
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 65 歳以上の日本人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、27.5 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X カプセル 100 mg (KRP-AM1977X 200 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0201
評価項目	主要評価項目： 薬物動態に関する評価： (1) 血漿中 AM -1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ (2) 尿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物の濃度推移及び薬物動態パラメータ 副次評価項目： 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、眼科検査、12 誘導心電図検査	
統計手法	薬物動態： AM-1977 の血漿中濃度について採血時期別に、AM-1977 及び AM2012-008 の尿中濃度について採尿時期別に、それぞれ要約統計量を算出した。また、ノンコンパートメント法を用いて、以下の薬物動態パラメータを求め、こ	

	れらの要約統計量を算出した。 AM-1977 の C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F、CLr、AM-1977、AM2012-008 及びその合計の%UR 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、眼科検査及び 12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.6.2　試験成績

2.7.6.2.6.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 6 例全例に治験薬が投与され、いずれの被験者も試験を中止することなく試験を完了した。

治験薬が投与された被験者 6 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.6.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.6-2 に示した。

表 2.7.6.2.6-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目		KRP-AM1977X 200 mg
被験者数		6
性別	男性	6
年齢[*1] (歳)	平均値	72.5
	標準偏差	6.2
	最小値	66
	中央値	73.0
	最大値	79
身長 (cm)	平均値	166.97
	標準偏差	2.54
	最小値	163.7
	中央値	167.65
	最大値	170.0
体重[*2] (kg)	平均値	62.07
	標準偏差	6.92
	最小値	53.8
	中央値	61.50
	最大値	71.0
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	22.27
	標準偏差	2.46
	最小値	18.6
	中央値	22.32
	最大値	25.4
24時間Ccr[*4] (mL/min/1.73m**2)	平均値	104.7
	標準偏差	18.8
	最小値	77
	中央値	106.0
	最大値	132

*1：同意取得時、*2：1 日目投与前、
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$、*4：投与前 24～0 時間
(5.3.3.3-1 表 12.1-1 より)

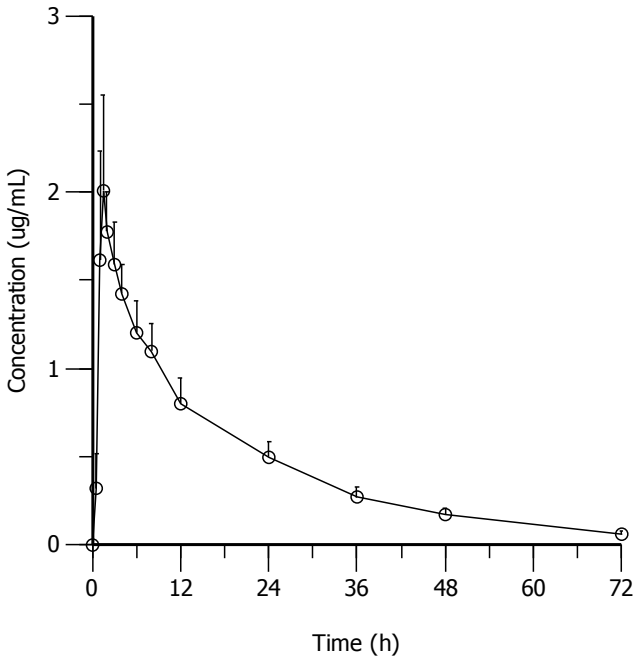
2.7.6.2.6.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.6.2.3.1　血漿中濃度

健康高齢者に KRP-AM1977X 200 mg 経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.6-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-3 に示した。

健康高齢者 6 例に KRP-AM1977X 200 mg を経口投与後、AM-1977 の血漿中濃度は、t_{max} 1.75 時間で 2.16 μg/mL の C_{max} に達し、その後、72 時間まで一次速度式に従い 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。

図 2.7.6.2.6-1　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 を改変)

表 2.7.6.2.6-3　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：投与後 0～72 時間
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.3-1 表 11.4.1-1 より)

2.7.6.2.6.2.3.2　尿中排泄

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。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(表 2.7.6.2.6-3)。

2.7.6.2.6.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.6.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、被験者 6 例全例に KRP-AM1977X 200 mg が単回経口投与された。

2.7.6.2.6.2.4.2　有害事象

本試験では、いずれの被験者でも有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.4.3　臨床検査値

臨床検査及び血糖関連検査のいくつかの項目で異常値が散見されたが、いずれも異常変動と判断されず、臨床上、特に問題となるものはなかった。

2.7.6.2.6.2.4.4　身体検査、バイタルサイン、眼科検査及び 12 誘導心電図検査

眼科検査では異常所見はなく、身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査の推移においても、臨床的に問題となる変動はなかった。

2.7.6.2.6.3 結論

健康高齢者 6 例に KRP-AM1977X 200 mg を経口投与後、血漿中の AM-1977 は t_{max} 1.75 時間で 2.16 μg/mL の C_{max} に達し、その後、72 時間まで一次速度式に従い 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 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。

健康高齢者 6 例に KRP-AM1977X 200 mg を経口投与したときの安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.2.7　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T105 試験、評価資料)

(5.3.3.3-2)

2.7.6.2.7.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.7-1 に示した。

表 2.7.6.2.7-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人の腎機能低下者(軽度、中等度、重度)及び腎機能正常者 投与期間：1 日間 用法・用量：KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与	
被験者数(計画時)	24 例	
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の日本人男女 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、30.0 kg/m^2 未満の者 (3) 透析療法が必要でない者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 25 mg (KRP-AM1977X 75 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202
評価項目	薬物動態に関する評価： 血漿中 AM-1977 及び AM2012-008 の濃度推移及び薬物動態パラメータ、AM-1977 及び AM2012-008 の尿中排泄率 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査	
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中薬物濃度の要約統計量 投与後 72 時間までの血漿中 AM-1977 濃度(μg/mL)及び AM2012-008 濃度(μg/mL)のそれぞれについて、群別、採血時期別に、要約統計量を算出した。 (2) 血漿中薬物動態パラメータ 以下の血漿中薬物動態パラメータを被験者別にノンコンパートメント法で求めた後、それぞれについて群別に要約統計量を算出した。 AM-1977　：C_{max}、t_{max}、Kel、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、	

	CL/F AM2012-008：C_{max}、t_{max}、Kel、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{inf}、 AM2012-008 Ratio (3) 尿中薬物濃度の要約統計量 投与後 72 時間までの尿中 AM-1977 濃度(μg/mL)及び AM2012-008 濃度(μg/mL)のそれぞれについて、群別、採尿時期別に、要約統計量を算出した。 (4) 尿中薬物動態パラメータ 以下の尿中薬物動態パラメータを被験者別に求めた後、それぞれについて群別に要約統計量を算出した。 AM-1977　：累積尿中排泄率［%UR(AM-1977)］、 腎クリアランス(CLr) AM2012-008：累積尿中排泄率［%UR(AM2012-008)］、 腎クリアランス(CLr) AM-1977 と AM2012-008 の合計：累積尿中排泄率［%UR(Total)］ (AM2012-008 の排泄率は未変化体に換算した数値とした) (5) 薬物動態に及ぼす腎機能の影響の検討 AM-1977 の C_{max}、AUC_{last} 及び CLr のそれぞれを応答変数、腎機能の重症度(正常、軽度、中等度、重度)を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルで解析した。 Log_e(薬物動態パラメータ) = μ + 腎機能の重症度 + 被験者 + ε μ：全体平均、ε：ランダム誤差 腎機能正常群に対する軽度群、中等度群、重度群のそれぞれの、AM-1977 の C_{max}、AUC_{last} 及び CLr の幾何平均比(各群の被験者/正常群の被験者)の点推定値、並びに、その 90%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.7.2　試験成績

2.7.6.2.7.2.1　被験者の内訳

本試験では、腎機能正常群 6 例、腎機能低下群として軽度群 6 例、中等度群 5 例、重度群 6 例の計 23 例の被験者が治験薬の投与を受け、すべての被験者が試験を完了した。中止した被験者はいなかった。

治験薬が投与された被験者 23 例全例を安全性の解析対象、22 例を薬物動態の解析対象とした。薬物動態の解析対象としなかった中等度群の 1 例の被験者は、投与前血漿に対象薬物及びその代謝物由来と推定されるピークが検出されたため、当該症例の全データを薬物動態の解析対象から除外とした。

2.7.6.2.7.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.7-2 に示した。

薬物動態解析対象集団の正常群、軽度群及び重度群は安全性解析対象集団と同一であった。また、中等度群は、男性被験者 4 例で、年齢が 66.8 ± 7.1 歳、身長が 160.75 ± 1.85 cm、体重が 57.00 ± 2.93 kg、BMI が 22.05 ± 0.97 kg/m^2、24h Ccr が 44.65 ± 10.99 mL/min (以上、平均値 ± 標準偏差)であった。

表 2.7.6.2.7-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目		群			
		正常	軽度	中等度	重度
被験者数		6	6	5	6
性別	男	4	2	5	6
	女	2	4	0	0
年齢[*1] (歳)	被験者数	6	6	5	6
	平均値	61.8	65.2	66.8	60.7
	標準偏差	5.3	9.0	6.1	12.0
	最小値	54	49	57	45
	中央値	63.5	65.5	67.0	61.5
	最大値	68	75	72	75
身長[*2] (cm)	被験者数	6	6	5	6
	平均値	163.32	157.07	161.22	166.00
	標準偏差	4.62	7.80	1.91	3.61
	最小値	156.5	148.2	159.5	160.0
	中央値	162.70	157.00	160.00	167.25
	最大値	170.8	170.0	163.5	169.5
体重[*3] (kg)	被験者数	6	6	5	6
	平均値	58.28	55.58	57.30	65.75
	標準偏差	6.86	4.49	2.62	5.04
	最小値	50.4	49.3	54.0	61.0
	中央値	56.85	55.70	58.50	64.80
	最大値	66.4	61.4	59.8	73.6
BMI[*3,4] (kg/m^2)	被験者数	6	6	5	6
	平均値	21.81	22.60	22.04	23.89
	標準偏差	1.96	2.23	0.84	2.14
	最小値	19.1	19.9	21.1	21.7
	中央値	21.80	22.18	21.99	23.59
	最大値	24.9	26.0	23.4	27.5
24h Ccr[*5,6] (mL/min)	被験者数	6	6	5	6
	平均値	110.88	71.73	42.66	22.43
	標準偏差	16.18	6.29	10.51	5.11
	最小値	91.8	63.9	34.7	16.5
	中央値	109.70	70.80	37.40	22.80
	最大値	129.5	82.4	59.7	28.0

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時　*3：1日目投与前

*4：BMI＝体重(kg)÷身長(m)^2　*5：1日目投与前24～0時間

*6：被験者の体表面積を1.73m^{2}に補正

(5.3.3.3-2 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.7.2.3　薬物動態の結果

薬物動態解析対象集団 22 例のうち、被験者 2 例の一部データを不採用とした。
このため、検体の種類、分析対象物、パラメータにより被験者数が異なる。

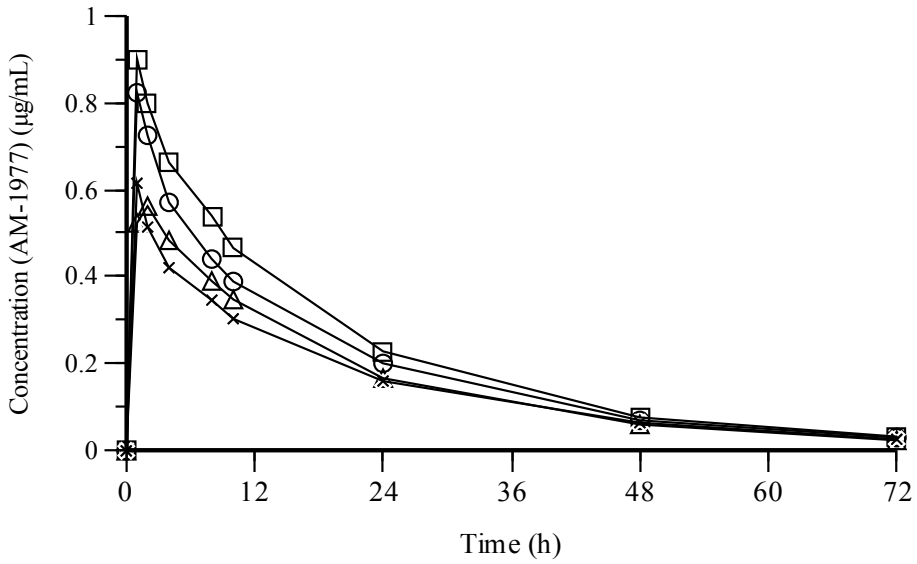
2.7.6.2.7.2.3.1　血漿中濃度

腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.7-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-3 に示した。

KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後、正常群、軽度群、中等度群及び重度群の各群で、血漿中 AM-1977 は 1.17、1.17、2.25 及び 1.00 時間の t_{max} で、0.868、0.918、0.615 及び 0.615 μg/mL の C_{max} 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。

正常群、軽度、中等度及び重度の腎機能低下の各群の t_{max}、C_{max}、$t_{1/2}$ 及び AUC_{inf} に大きな差は見られず、腎機能の低下により AM-1977 の血中動態は大きな影響を受けなかった。

図 2.7.6.2.7-1　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)、
平均値を示した。
(5.3.3.3-2 図 11.4.1-1 より)

表 2.7.6.2.7-3　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

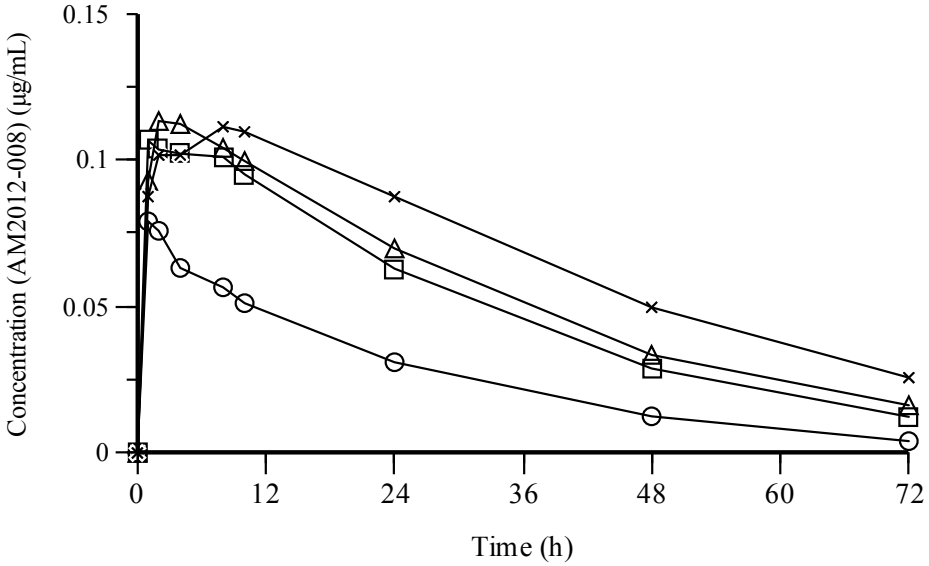
CLr in subjects with moderate renal impairment : n = 3

平均値 ± 標準偏差を示した。
(5.3.3.3-2 表 11.4.1-1 より)

腎機能低下者における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM2012-008 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.7-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.7-4 に示した。

血漿中 AM2012-008 は 1.17、3.33、2.25 及び 7.20 時間の t_{max} 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 2.7.6.2.7-2　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)、
平均値を示した。
(5.3.3.3-2 図 11.4.1-2 より)

表 2.7.6.2.7-4　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 ± 標準偏差を示した。
(5.3.3.3-2 表 11.4.1-2 より)

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。

2.7.6.2.7.2.3.2　尿中排泄

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を表 2.7.6.2.7-5 に示した。

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 2.7.6.2.7-5　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 ± 標準偏差を示した。
(5.3.3.3-2 表 11.4.1-4 より)

2.7.6.2.7.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.7.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、正常群 6 例、軽度群 6 例、中等度群 5 例及び重度群 6 例の計 23 例に KRP-AM1977X 75 mg が単回経口投与された。

2.7.6.2.7.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.7-6(因果関係を問わない)、表 2.7.6.2.7-7(因果関係が否定できない)に示した。

本試験の正常群では、6 例中 1 例 1 件の有害事象(紅斑)が認められた。軽度群では 6 例中 2 例 6 件の有害事象が認められた。その内訳は、鼻咽頭炎、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、単球数減少、好中球数減少及び赤血球数減少であり、いずれも 1 例 1 件であった。中等度群では 5 例中 1 例 1 件の有害事象(血中カリウム増加)が認められた。重度群では有害事象は認められなかった。これらの有害事象のうち、因果関係が否定できないと判断されたのは、正常群の紅斑(1 例 1 件)のみであった。

本試験では、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.7-6　有害事象の要約(因果関係を問わない)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない											
群	正常 (n=6)			軽度 (n=6)			中等度 (n=5)			重度 (n=6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)
合計	1	1	16.7	2	6	33.3	1	1	20.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	1	5	16.7	1	1	20.0	0	0	0.0
血中カリウム増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0	0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
単球数減少	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
赤血球数減少	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.17.1
*1：発現割合(%) = (群別の発現被験者数 ÷ 群別の被験者数) × 100
(5.3.3.3-2 表 14.3.1-2 より)

表 2.7.6.2.7-7　有害事象の要約(因果関係が否定できない)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係が否定できない[*2]											
群	正常 (n=6)			軽度 (n=6)			中等度 (n=5)			重度 (n=6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*1] (%)
合計	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中カリウム増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
単球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
赤血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.17.1
*1：発現割合(%) = (群別の発現被験者数 ÷ 群別の被験者数) × 100
*2：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」
(5.3.3.3-2 表 14.3.1-2 より)

2.7.6.2.7.2.4.3　臨床検査値

臨床検査及び腎機能検査では、軽度群、中等度群及び重度群では投与前より血中クレアチニン、BUN 及びシスタチン C 等の腎機能マーカー及び腎機能検査で腎機能低下に伴う高値又は低値が認められたものの、試験期間を通して悪化は認められなかった。

2.7.6.2.7.2.4.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査で、臨床上問題となる兆候や投与前値からの著しい変動は認められなかった。

2.7.6.2.7.3　結論

軽度、中等度及び重度の腎機能低下の各群で、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、腎機能低下者でも正常者とほぼ同様の体内動態を示すことが考えられた。また、有害事象の発現や臨床検査等の結果に腎機能低下の影響は見られなかった。

2.7.6.2.8　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T106 試験、評価資料)

(5.3.3.3-3)

2.7.6.2.8.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.8-1 に示した。

表 2.7.6.2.8-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRPAM1977X 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−
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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。
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：Child-Pugh 分類による肝機能障害の重症度が軽度から中等度の日本人肝機能障害被験者 投与期間：1 日間 用法・用量：KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与
被験者数(計画時)	12 例(中等度 2 例を目安とした)
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の日本人男女で肝機能障害の診断を受けている者 (2) スクリーニング時の BMI が 16.0 kg/m^2 以上、30.0 kg/m^2 未満の者 (3) 肝機能障害(ウイルス性肝機能障害、NAFLD、アルコール性肝機能障害等)と診断されており、下記の項目から少なくとも 1 項目以上該当する者 - 治験薬投与前2年以内の肝生検又は腹腔鏡検査から慢性肝機能障害(NAFLD を含む)と診断された者 - 治験薬投与前 6 箇月以内の画像診断(CT、超音波、核磁気共鳴画像法、肝／膵スキャン)から慢性肝機能障害(NAFLD を含む)と診断された者 - 治験薬投与前 6 箇月以内の検査で ALT が 30 IU/L 以上の者 - 治験薬投与前 6 箇月以内の検査で血小板数が 17 ×10^4/mm^3 以下の者 - 治験薬投与前 6 箇月以内の検査でヒアルロン酸が 50 ng/mL 以上の者 - 治験薬投与前 6 箇月以内の検査で IV 型コラーゲンが 150 ng/mL 以上又は IV 型コラーゲン 7S が 6.0 ng/mL 以上の者 (4) 治験実施計画書の要件を理解し、実施医療機関にて管理できる者 (5) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者

治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 25 mg (KRP-AM1977X 75 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202
評価項目	主要評価項目： 薬物動態に関する評価： AM-1977 及び代謝物 AM2012-008 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ 副次評価項目： 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査	
統計手法	統計解析は肝機能障害の重症度別に実施した。 薬物動態： (1) 血漿中 AM-1977 及び AM2012-008 濃度 投与後 72 時間までの血漿中 AM-1977 及び AM2012-008 濃度(μg/mL)について、採血時期別に要約統計量を算出した。 (2) 血漿中薬物動態パラメータ 以下に示す薬物動態パラメータを被験者別にノンコンパートメント法により算出し、測定対象別に要約統計量を算出した。 AM-1977 の薬物動態パラメータ： C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_{last}、AUC_{0-24}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F AM2012-008 濃度の薬物動態パラメータ： C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_{last}、、AUC_{0-24}、AUC_{inf}、AM2012-008 Ratio 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。	

2.7.6.2.8.2　試験成績

2.7.6.2.8.2.1　被験者の内訳

本試験では肝機能障害の重症度が軽度 11 例、中等度 2 例に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。中止被験者はいなかった。

治験薬が投与された被験者 13 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.8.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.8-2 及び表 2.7.6.2.8-3 に示した。

表 2.7.6.2.8-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(1)：安全性解析対象集団

項目		肝機能重症度	
		軽度	中等度
被験者数		11	2
性別	男性	6	1
	女性	5	1
年齢[*1] (歳)	被験者数	11	2
	平均値	66.9	70.5
	標準偏差	8.0	6.4
	最小値	55	66
	中央値	68.0	70.5
	最大値	78	75
身長[*2] (cm)	被験者数	11	2
	平均値	160.02	161.50
	標準偏差	6.06	17.68
	最小値	150.7	149.0
	中央値	161.00	161.50
	最大値	169.0	174.0
体重[*2] (kg)	被験者数	11	2
	平均値	67.00	63.90
	標準偏差	6.50	10.47
	最小値	58.6	56.5
	中央値	65.00	63.90
	最大値	78.4	71.3
BMI[*3] (kg/m^2)	被験者数	11	2
	平均値	26.16	24.50
	標準偏差	1.95	1.34
	最小値	23.6	23.6
	中央値	25.79	24.50
	最大値	29.5	25.4
eGFR[*2] ($mL/min/1.73m^2$)	被験者数	11	2
	平均値	76.7	80.5
	標準偏差	17.6	12.0
	最小値	47	72
	中央値	70.0	80.5
	最大値	97	89

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時　*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.3.3-3 表 12.1-1 より)

表 2.7.6.2.8-3　人口統計学的及び他の基準値の特性(2)：安全性解析対象集団

項目		肝機能重症度	
		軽度	中等度
被験者数		11	2
《肝機能障害の診断名》			
ウィルス性	脂肪肝	0	0
	肝炎	3	0
	肝硬変	1	0
	その他	0	0
アルコール性	脂肪肝	3	0
	肝炎	0	0
	肝硬変	0	1
	その他	0	0
NAFLD	脂肪肝	3	0
	肝炎	0	0
	肝硬変	0	1
	その他	0	0
その他	脂肪肝	0	0
	肝炎	0	0
	肝硬変	1	0
	その他	0	0
肝性脳症の有無[*1] (程度)	なし	11	2
	軽度	0	0
	昏睡	0	0
腹水の有無[*1] (程度)	なし	10	1
	軽度	1	1
	中程度以上	0	0
T-bil[*1] (mg/dL)	被験者数	11	2
	平均値	1.00	1.90
	標準偏差	0.40	0.71
	最小値	0.5	1.4
	中央値	1.00	1.90
	最大値	1.7	2.4
Alb[*1] (g/dL)	被験者数	11	2
	平均値	4.48	3.30
	標準偏差	0.31	0.28
	最小値	3.9	3.1
	中央値	4.50	3.30
	最大値	4.9	3.5
プロトロンビン時間[*1] (活性) (%)	被験者数	11	2
	平均値	97.5	71.0
	標準偏差	6.3	7.1
	最小値	84	66
	中央値	101.0	71.0
	最大値	101	76
プロトロンビン時間[*1] (INR) (---)	被験者数	11	2
	平均値	0.965	1.240
	標準偏差	0.082	0.085
	最小値	0.87	1.18
	中央値	0.960	1.240
	最大値	1.11	1.30

*1：−1 日目
(5.3.3.3-3 表 12.1-2 より)

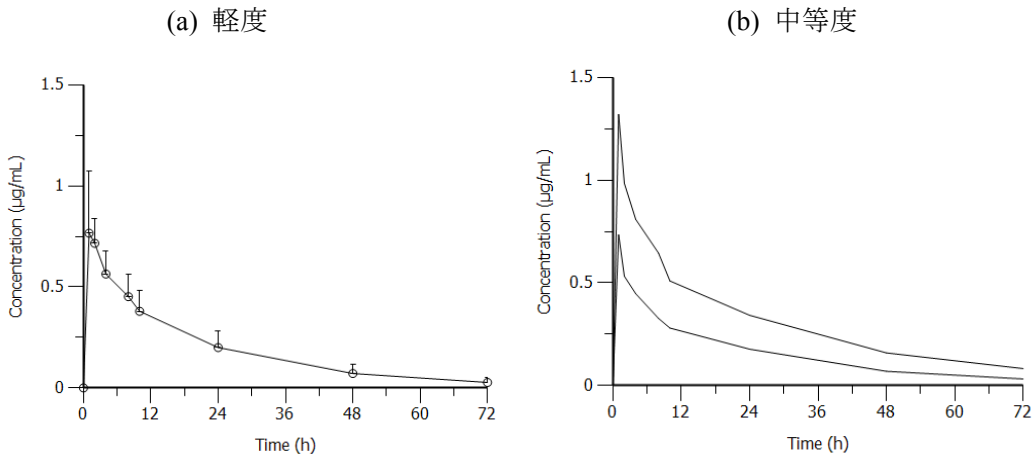
2.7.6.2.8.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.8.2.3.1　AM-1977 の薬物動態

肝機能障害の重症度が軽度 11 例及び中等度 2 例の被験者に KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与したときの AM-1977 の血漿中濃度推移の平均値を図 2.7.6.2.8-1、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2.8-4 に示した。

軽度の被験者の血漿中 AM-1977 はそれぞれ平均値±標準偏差が 1.31 ± 0.522 時間の t_{max} 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。中等度の被験者の血漿中 AM-1977 はそれぞれ平均値(個別値)が 0.999(0.967、1.03)時間の t_{max} 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。中等度の被験者の血漿中濃度推移は、軽度の被験者と比較し大きな変動はなかった。中等度の被験者の C_{max} 及び AUC_{inf} は軽度の被験者のパラメータのほぼ最小～最大の範囲にあった。

図 2.7.6.2.8-1　肝機能障害者に 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



平均値 ± 標準偏差(n = 11)　　個別値(n = 2)

(5.3.3.3-3 図 11.4.1-1 及び図 11.4.1-2 を改変)

表 2.7.6.2.8-4　肝機能障害者に 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の要約統計

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) 平均値 ± 標準偏差
2) 平均値(個別値)
(5.3.3.3-3 表 11.4.1-1 より)

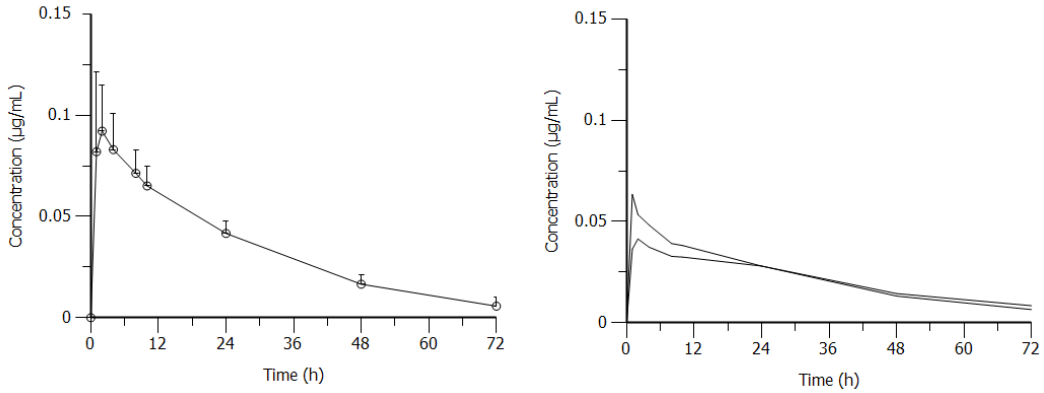
2.7.6.2.8.2.3.2　AM2012-008 の薬物動態

肝機能障害者に KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与したとき AM2012-008 の血漿中濃度推移の平均値を図 2.7.6.2.8-2、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2.8-5 に示した。

軽度の被験者の血漿中 AM2012-008 はそれぞれ平均値 ± 標準偏差が 2.22 ± 2.11 時間の t_{max} 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。中等度の被験者の血漿中 AM2012-008 はそれぞれ平均値(個別値)が 1.46(0.967、1.95)時間の t_{max} 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。中等度の被験者の血漿中濃度推移は、軽度の被験者の最低濃度付近を示した。中等度の被験者の個別の C_{max} 及び AUC_{inf} は軽度の被験者のパラメータの最小値付近であった。

図 2.7.6.2.8-2　肝機能障害者に 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



平均値 ± 標準偏差(n = 11)　　個別値(n = 2)

(5.3.3.3-3 図 11.4.1-4 及び図 11.4.1-5 を改変)

表 2.7.6.2.8-5　肝機能障害者に 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の要約統計量

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) 平均値 ± 標準偏差
2) 平均値(個別値)
(5.3.3.3-3 表 11.4.1-2 より)

2.7.6.2.8.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.8.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、肝機能障害の重症度が軽度の被験者 11 例及び中等度の被験者 2 例に KRP-AM1977X 75 mg が単回経口投与された。

2.7.6.2.8.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.8-6 に示した。

本試験では肝機能障害の重症度が中等度の 2 例中 1 例に便秘の有害事象が 1 件発現した。有害事象の重症度は軽度であり、試験期間中に回復した。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。肝機能障害の重症度が軽度の 11 例に有害事象は発現しなかった。

軽度、中等度共に重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.8-6　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない*2					
肝機能重症度	軽度 (N= 11)			中等度 (N= 2)			軽度 (N= 11)			中等度 (N= 2)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合*1 (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合*1 (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合*1 (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合*1 (%)
合計	0	0	0.0	1	1	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.17.1
*1：発現割合(%) = (肝機能重症度別の発現被験者数 ÷ 肝機能重症度別の被験者数) × 100
*2：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」
(5.3.3.3-3 表 14.3.1-2 より)

2.7.6.2.8.2.4.3　臨床検査値

本試験の臨床検査では、臨床上問題となる重要な異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.8.2.4.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

本試験のバイタルサイン及び 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる重要な異常変動や異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.8.3　結論

KRP-AM1977X 75 mg を肝機能障害の重症度が軽度及び中等度の被験者に単回経口投与したときの血漿中薬物動態を検討し、薬物動態パラメータを得た。中等度の被験者での AM-1977 の血漿中薬物濃度は軽度の被験者と比較し大きな変動はなかった。

本試験では、安全性に関して大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.9　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T101 試験、評価資料)

(5.3.3.4-1)

2.7.6.2.9.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.9-1 に示した。

表 2.7.6.2.9-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	健康成人男性を対象として、制酸剤又は消化性潰瘍用剤との併用による 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。	
試験方法	デザイン：無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー 対象：日本人健康成人男性 投与期間：3 日間(各期 1 日間) 用法・用量： ・KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与 ・KRP-AM1977X 75 mg + 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(以下、Al-Mg 制酸剤)2.4 g を単回経口投与 ・KRP-AM1977X 75 mg + ファモチジン 20 mg を単回経口投与 本試験は I 期、II 期及び III 期から構成され、各期に上記の薬剤のいずれかを単回経口投与した。各期の間の休薬期間は 7 日間とした。被験者を A 群、B 群及び C 群に 1：1：1 の比に無作為に割り付けた。	
被験者数(計画時)	9 例	
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査(臨床検査、12 誘導心電図検査等)の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬及び併用薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 25 mg (KRP-AM1977X 75 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202
	Al-Mg 制酸剤(顆粒) (Al-Mg 制酸剤 2.4 g) 1 日 1 回投与	[redacted]

	ファモチジン(錠剤) (ファモチジン 20 mg) 1日1回投与	[redacted]
評価項目	薬物動態に関する評価： ・主要評価項目 KRP-AM1977X 単独投与時に対する Al-Mg 制酸剤又はファモチジン併用時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均比の点推定値及びその 90%信頼区間 ・副次評価項目 投与条件ごとの血漿中 AM-1977 濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査	
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中 AM-1977 濃度の要約統計量 投与後 48 時間までの血漿中 AM-1977 濃度について、投与薬剤別、採血時期別に、要約統計量を算出した。 (2) 薬物動態パラメータ ノンコンパートメント法を用いて血漿中 AM-1977 の薬物動態パラメータを算出し、さらに投与薬剤別に要約統計量を算出した。 C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F (3) 薬物相互作用の検討 AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} について、KRP-AM1977X 単独投与時に対する Al-Mg 制酸剤又はファモチジン併用時の幾何平均比の点推定値、及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。	

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳

本試験では、割付被験者 9 例全例に治験薬が投与され、中止することなく試験を完了した。
治験薬が投与された被験者 9 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.9.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.9-2 に示した。

表 2.7.6.2.9-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目		全体
被験者数		9
性別	男性	9
年齢[*1] (歳)	被験者数	9
	平均値	24.0
	標準偏差	4.5
	最小値	20
	中央値	23.0
	最大値	32
身長[*2] (cm)	被験者数	9
	平均値	172.33
	標準偏差	5.64
	最小値	162.6
	中央値	171.40
	最大値	180.5
体重[*3] (kg)	被験者数	9
	平均値	64.33
	標準偏差	7.00
	最小値	54.8
	中央値	64.70
	最大値	74.3
BMI[*3,4] (kg/m^2)	被験者数	9
	平均値	21.63
	標準偏差	1.72
	最小値	19.0
	中央値	21.98
	最大値	23.9

*1：同意取得時、*2：スクリーニング時、
*3：1 日目投与前、*4：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.3.4-1 表 12.1-1 より)

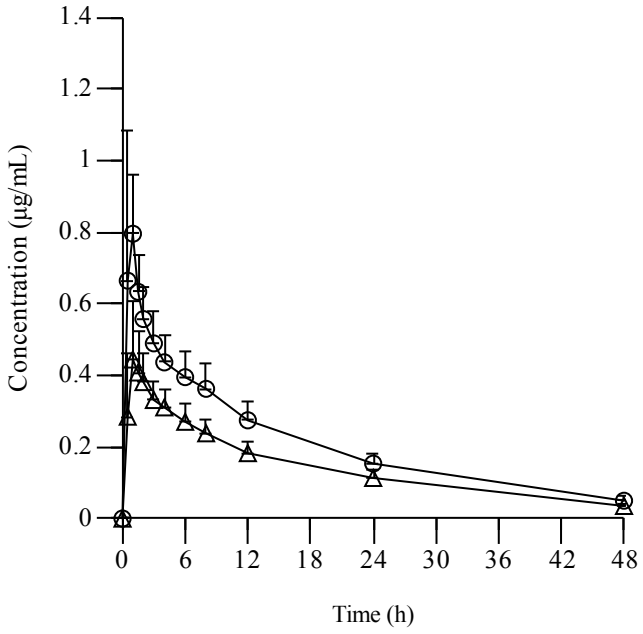
2.7.6.2.9.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.9.2.3.1　血漿中濃度

KRP-AM1977X 75 mg を単独で単回経口投与、若しくは 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の AM-1977 平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.9-1、KRP-AM1977X 75 mg を単独で単回経口投与、若しくは 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の AM-1977 平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.9-2 に示した。また、AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.9-3 に示した。

KRP-AM1977X 75 mg を単独で単回経口投与したとき、血漿中 AM-1977 は t_{max} 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 t_{max} 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 制酸剤の併用投与時では、KRP-AM1977X の単独投与時に比べ、C_{max} 及び AUC_{last} は低下した。

図 2.7.6.2.9-1　KRP-AM1977X 単独及び Al-Mg 制酸剤併用時の AM-1977 平均血漿中濃度推移



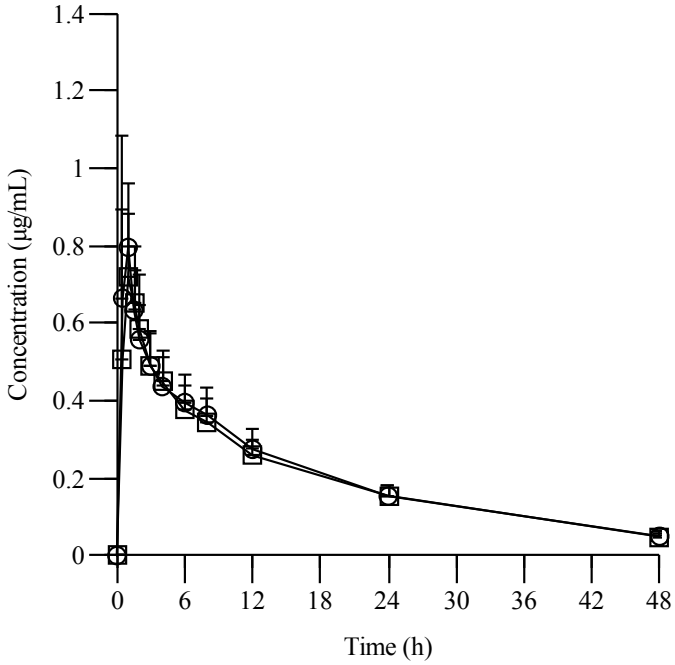
○：KRP-AM1977X 平均値±標準偏差(n=9)

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

(5.3.3.4-1 図 11.4.1-1 を改変)

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 t_{max} 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 2.7.6.2.9-2　KRP-AM1977X 単独及びファモチジン併用時の AM-1977 平均血漿中濃度推移



○：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 を改変)

表 2.7.6.2.9-3　KRP-AM1977X 単独投与時、並びに Al-Mg 制酸剤又はファモチジン併用時の 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 より)

2.7.6.2.9.2.3.2　薬物相互作用の評価

KRP-AM1977X 75 mg を単独で単回経口投与、KRP-AM1977X 75 mg と Al-Mg 制酸剤 2.4 g を同時に単回経口投与、若しくは 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の、AM-1977 の薬物動態への影響の評価結果を表 2.7.6.2.9-4 に示した。

Al-Mg 制酸剤併用投与時の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の、KRP-AM1977X 75 mg 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)の下限値よりも低く、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 75 mg 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。

表 2.7.6.2.9-4　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の評価

Administration	PK parameters	Estimate of Geo-mean ratio	90% CI of ratio	
			Lower	Upper
KRP-AM1977X + Al-Mg antacid / KRP-AM1977X	C_{max}	0.513	0.446	0.591
	AUC_{last}	0.681	0.627	0.739
KRP-AM1977X + famotidine / KRP-AM1977X	C_{max}	0.975	0.846	1.12
	AUC_{last}	0.976	0.899	1.06

Model： Log_e(PK parameter) = μ + administration + sequence+ period + subjects + ε
μ： general mean , ε： random error
(5.3.3.4-1 表 11.4.1-2 より)

2.7.6.2.9.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.9.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では被験者 9 例全例に KRP-AM1977X 75 mg、KRP-AM1977X 75 mg + Al-Mg 制酸剤 2.4 g 及び KRP-AM1977X 75 mg + ファモチジン 20 mg が単回経口投与された。

2.7.6.2.9.2.4.2　有害事象

本試験では有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.9.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して、臨床的に問題となる重要な異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.9.2.4.4　身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.9.3　結論

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。

また、本試験では、KRP-AM1977X と Al-Mg 制酸剤又はファモチジンを併用投与したときの安全性に、臨床上大きな問題はなかった。

2.7.6.2.10　第Ⅰ相臨床薬理試験(AMX-T108 試験、評価資料)

(5.3.3.4-2)

2.7.6.2.10.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.10-1 に示した。

表 2.7.6.2.10-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第Ⅰ相	
目的	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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間： ・KRP-AM1977X　2 日間(1 日目及び 12 日目で各 1 日間) ・イトラコナゾール　11 日間(5 日目～15 日目) 用法・用量： 1 日目：KRP-AM1977X 75 mg を 10 時間以上の絶食下で 1 日 1 回経口投与 5 日目～11 日目：イトラコナゾール 200 mg を食直後に 1 日 1 回経口投与 12 日目：KRP-AM1977X 75 mg 及びイトラコナゾール 200 mg を 10 時間以上の絶食下で 1 日 1 回経口投与 13 日目～15 日目：イトラコナゾール 200 mg を食直後に 1 日 1 回経口投与	
被験者数(計画時)	6 例	
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬及び指定併用薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び指定併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 25 mg (KRP-AM1977X 75 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202
	イトラコナゾール(カプセル) (イトラコナゾール 200 mg) 1 日 1 回投与	[redacted]

評価項目	主要評価項目： 薬物動態に関する評価：血漿中 AM-1977 濃度及び薬物動態パラメータ 副次評価項目： 薬物動態に関する評価：血漿中イトラコナゾール濃度及び薬物動態パラメータ 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中 AM-1977 濃度 1 日目及び 12 日目の投与後 96 時間までの血漿中 AM-1977 濃度(μg/mL)について、採血時期ごとに、要約統計量を算出した。 (2) 血漿中イトラコナゾール濃度 12 日目の投与後 96 時間までの血漿中イトラコナゾール濃度(μg/mL)について、採血時期ごとに、要約統計量を算出した。 (3) 薬物動態パラメータ 血漿中 AM-1977 濃度及びイトラコナゾール濃度を用いて、以下に示す薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出し、さらに要約統計量を算出した。 AM-1977 の薬物動態パラメータ(1 日目及び 12 日目)： C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{0-96}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F イトラコナゾールの薬物動態パラメータ(12 日目)： C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_t (4) 薬物相互作用の検討 1 日目を対照として、12 日目の AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{0-96} について幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.10.2　試験成績

2.7.6.2.10.2.1　被験者の内訳

本試験では、割付被験者 6 例全例に治験薬が投与され、このうち 5 例が試験を完了した。中止被験者は 1 例であった。本試験が中止となった被験者 1 例は、被験者の申し出(被験者都合)により、単独投与期に試験を中止した。

中止被験者 1 例を除く被験者 5 例を薬物動態の解析対象、治験薬が投与された被験者 6 例全例を安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.10.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.10-2 に示した。

表 2.7.6.2.10-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目	分類又は統計量	全体
被験者数		6
性別	男	6
年齢[*1] (歳)	平均値	25.8
	標準偏差	2.5
	最小値	22
	中央値	26.5
	最大値	29
身長[*2] (cm)	平均値	168.55
	標準偏差	3.12
	最小値	164.2
	中央値	169.25
	最大値	171.6
体重[*2] (kg)	平均値	61.25
	標準偏差	5.78
	最小値	54.9
	中央値	60.85
	最大値	69.0
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	21.57
	標準偏差	2.08
	最小値	18.7
	中央値	21.41
	最大値	23.8

*1：同意取得時、*2：スクリーニング時、
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.3.4-2 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.10.2.3　薬物動態の結果

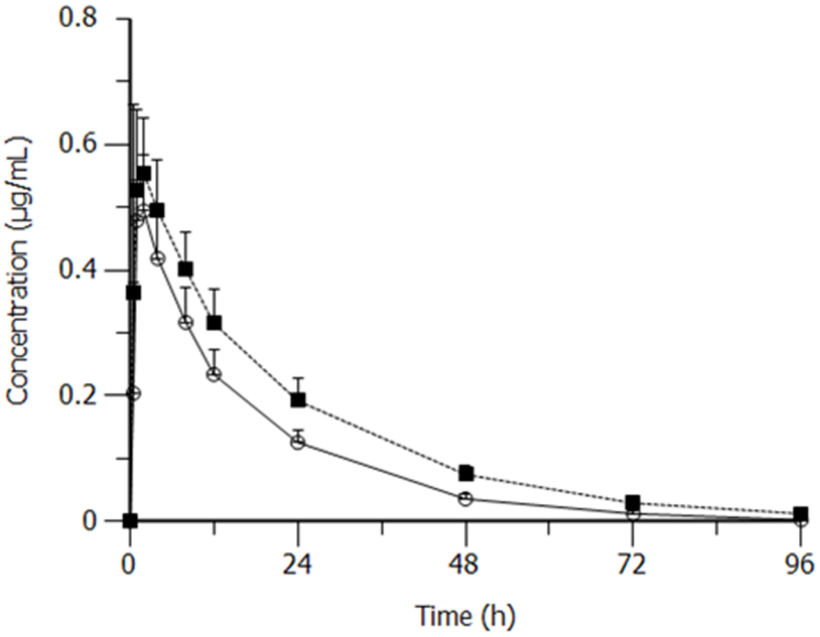
2.7.6.2.10.2.3.1　AM-1977 の薬物動態

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 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.10-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.10-3 に示した。

1 日目に KRP-AM1977X 75 mg を単独投与した時、血漿中 AM-1977 は t_{max} 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 t_{max} 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 2.7.6.2.10-1　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

1 日目に KRP-AM1977X 75 mg を単独経口投与(Day 1)。
次いで、5 日目～15 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、12 日目に KRP-AM1977X 75 mg を併用経口投与した(Day 12)。
平均値 ± 標準偏差(n = 5)
(5.3.3.4-2 図 11.4.1-1 を改変)

表 2.7.6.2.10-3　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
$AUC_{0\text{-}96}$	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

1 日目に KRP-AM1977X 75 mg を単独経口投与(Day 1)。
次いで、5～15 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、12 日目に KRP-AM1977X 75 mg を併用経口投与した(Day 12)。
平均値 ± 標準偏差(n = 5)
(5.3.3.4-2 表 11.4.1-1 より)

2.7.6.2.10.2.3.2　薬物相互作用の検討

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} の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.2.10-4 に示した。

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} は増加した。

表 2.7.6.2.10-4　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 より)

2.7.6.2.10.2.3.3　イトラコナゾールの薬物動態

5 日目～11 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与した後、12 日目にイトラコナゾール 200 mg と KRP-AM1977X 75 mg を併用投与、さらに 13 日目～15 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与した。12 日目の併用投与時に、血漿中イトラコナゾールは t_{max} 4.00 時間で C_{max} 0.861 μg/mL に達した。AUC_t は 10.7 μg·h/mL であった。また、併用投与 24 時間～96 時間後の血漿中イトラコナゾールのトラフ濃度は一定であった。

2.7.6.2.10.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.10.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、単独投与期に中止となった被験者 1 例を除く被験者 5 例に、1 日目に KRP-AM1977X 75 mg が単回投与、5 日目～11 日目にイトラコナゾール 200 mg が 1 日 1 回反復投与、12 日目に KRP-AM1977X 75 mg 及びイトラコナゾール 200 mg が単回投与、13 日目～15 日目にイトラコナゾール 200 mg が 1 日 1 回反復投与された。

2.7.6.2.10.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.10-5 に示した。

本試験で発現した有害事象は、単独投与期で 6 例中 1 例 3 件(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)、併用投与期で 5 例中 1 例 1 件(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)であり、いずれの有害事象も同一被験者で発現した。発現した有害事象の重症度はすべて軽度であり、試験期間中に処置することなく回復した。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。

本試験では重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.10-5　有害事象の要約 (器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*1]					
発現時期	単独投与期 (n= 6)			併用投与期 (n= 5)			単独投与期 (n= 6)			併用投与期 (n= 5)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)
合計	1	3	16.7	1	1	20.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	3	16.7	1	1	20.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	16.7	0	0	0.0	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	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	1	20.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中赤血球陽性	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 17.1
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 発現時期別の被験者数) × 100
(5.3.3.4-2 表 14.3.1-2 より)

2.7.6.2.10.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.10.2.4.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.10.3　結論

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 $AUC_{0\text{-}96}$ 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。それぞれの 90%信頼区間は薬物相互作用がないと判断する基準値範囲内(0.80-1.25)になかったものの、イトラコナゾール併用による $AUC_{0\text{-}96}$ の上昇は 2 倍未満であることから、CYP3A4 阻害薬の併用による AM-1977 の体内動態が受ける影響は軽度と考えられた。

また、KRP-AM1977X 75 mg とイトラコナゾールの併用による安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.11　第 I 相臨床薬理試験(AMX-C103 試験、評価資料)

(5.3.3.4-3)

2.7.6.2.11.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.11-1 に示した。

表 2.7.6.2.11-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 反復経口投与時の 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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間： ・KRP-AM1977X　7 日間 ・フェロジピン　3 日間(各回 1 日間) 用法・用量： 本試験の I 期ではフェロジピン 2.5 mg 単独単回経口投与、II 期では KRP-AM1977X 200 mg1 日 1 回反復投与 7 日目にフェロジピン 2.5 mg 投与、及び 6 日間休薬後にフェロジピン 2.5 mg 投与を行った。 I 期：1 日目フェロジピン投与後から 2 日目 KRP-AM1977X 投与前 II 期：2 日目 KRP-AM1977X 投与以降	
被験者数(計画時)	12 例	
主な 組み入れ基準	(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2)　スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3)　スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査(臨床検査、12 誘導心電図検査等)の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4)　本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X カプセル 100 mg (KRP-AM1977 200 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0201
	治験用フェロジピン錠 2.5 mg (フェロジピン 2.5 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202

評価項目	薬物動態に関する評価： (1) フェロジピンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ(主要及び副次評価項目) (2) AM-1977 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ(副次評価項目) 安全性に関する評価(副次評価項目)：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中薬物濃度の要約統計量 フェロジピン及び AM-1977 の血漿中濃度について、採血時期別に要約統計量を算出した。 (2) 薬物動態パラメータ ノンコンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを算出し、投与時期別に要約統計量を算出した。 主要評価項目：血漿中フェロジピンの C_{max}、AUC_{last} 副次評価項目： 血漿中フェロジピンの薬物動態パラメータ： $t_{1/2}$、Kel、t_{max}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F 血漿中 AM-1977 の薬物動態パラメータ： C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_t、AUC_{inf} (3) 薬物相互作用の評価 フェロジピンの C_{max} 及び AUC_{last} について、1 日目投与時に対する 8 日目及び 15 日目投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を算出した。C_{max} 及び AUC_{last} 双方の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲にあった場合は、相互作用の影響が無いと判定することとした。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.11.2　試験成績

2.7.6.2.11.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 12 例全例で、1 日目から 8 日目まですべての治験薬が投与され、中止することなく試験を完了した。治験薬が投与された被験者 12 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.11.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.11-2 に示した。

表 2.7.6.2.11-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目		全体
被験者数		12
性別	男性	12
年齢[*1] (歳)	平均値	29.3
	標準偏差	5.7
	最小値	21
	中央値	29.0
	最大値	39
身長 (cm)	平均値	168.42
	標準偏差	5.05
	最小値	161.7
	中央値	167.35
	最大値	178.2
体重[*2] (kg)	平均値	60.62
	標準偏差	7.09
	最小値	51.0
	中央値	61.35
	最大値	72.1
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	21.36
	標準偏差	2.19
	最小値	18.6
	中央値	20.97
	最大値	24.5

*1：同意取得時、*2：-1 日目(入院時)
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.3.4-3 表 12.1-1 より)

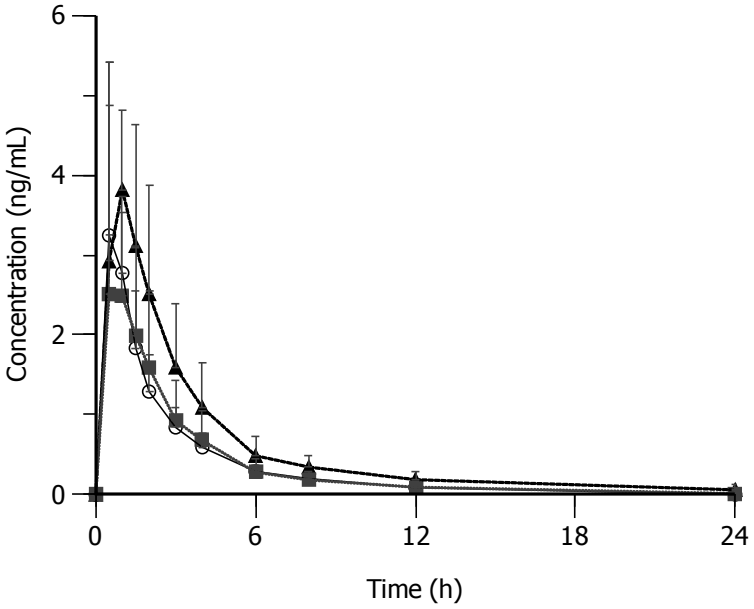
2.7.6.2.11.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.11.2.3.1　フェロジピンの薬物動態

1 日目にフェロジピン 2.5 mg を単独経口投与(Day 1)、次いで 2～8 日目に 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(Day 8)、さらに 6 日間休薬した後にフェロジピン 2.5 mg を経口投与した(Day 15)。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 2.7.6.2.11-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.11-3 に示した。

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、t_{max} 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。また、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、血漿中フェロジピンは、t_{max} 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、t_{max} 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 2.7.6.2.11-1　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 を改変)

表 2.7.6.2.11-3　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

1 日目にフェロジピン 2.5 mg を単独経口投与(Day 1)、次いで 2～8 日目に 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(Day 8)、さらに 6 日間休薬した後にフェロジピン 2.5 mg を経口投与した(Day 15)。
平均値 ± 標準偏差(n = 12)
(5.3.3.4-3 表 11.4.1-1 より)

2.7.6.2.11.2.3.2　薬物相互作用の評価

KRP-AM1977X 併用投与時(Day 8)及び休薬後投与時(Day 15)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(Day 1)に対する幾何平均値の比及びその 90%信頼区間を表 2.7.6.2.11-4 に示した。

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値の比(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} の幾何平均値の比の 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値の比(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} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は基準範囲(0.80–1.25)内にあった。しかし、C_{max} の幾何平均値の比の 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。

表 2.7.6.2.11-4　KRP-AM1977X 併用投与時(Day 8)及び休薬後投与時(Day 15)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(Day 1)に対する幾何平均値の比及びその 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		1.15	1.62	0.93	0.97
90% CI	lower	0.96	1.35	0.75	0.80
	upper	1.37	1.96	1.14	1.18

Day 1: Felodipine alone
Day 8: Felodipine administered simultaneously with KRP-AM1977X
Day 15: Felodipine administered 7 days after last administration of KRP-AM1977X
(5.3.3.4-3 表 11.4.1-3 より)

2.7.6.2.11.2.3.3　AM-1977 の薬物動態

KRP-AM1977X 反復経口投与後の血漿中 AM-1977 は、t_{max} 2.00 時間で 3.37 μg/mL の C_{max} に達し、その後、18.7 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t は 51.1 μg･h/mL、AUC_{inf} は 96.2 μg･h/mL であった。

2.7.6.2.11.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.11.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では被験者 12 例全例に、I 期ではフェロジピンを単独投与し、II 期では KRP-AM1977X 反復投与 7 日目にフェロジピン投与及び 6 日間休薬後にフェロジピンが投与された。

2.7.6.2.11.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.11-5(治験薬との因果関係)、表 2.7.6.2.11-6(I 期、フェロジピンとの因果関係)、表 2.7.6.2.11-7(II 期、KRP-AM1977X との因果関係)、表 2.7.6.2.11-8(II 期、フェロジピンとの因果関係)に示した。

I 期では 12 例中 1 例に 3 件の有害事象が認められた。その内訳は、背部痛、頚部痛及び不眠症が各 1 件であり、いずれの事象もフェロジピンとの因果関係は否定できないと判断された。

II 期では 12 例中 4 例に 9 件の有害事象が認められた。その内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4 例 4 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2 例 2 件、腹部不快

感、尿中ブドウ糖陽性及び呼吸困難が各 1 例 1 件であり、このうちアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例 1 件が KRP-AM1977X との因果関係が否定できないと判断された。フェロジピンとの因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。

I 期及び II 期を通して、有害事象の重症度は不眠症が中等度であった以外、いずれも軽度であり、すべての有害事象は処置なしで回復した。

本試験では重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.11-5　有害事象の要約(治験薬との因果関係)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*1]					
発現期	I期 (n=12)			II期 (n=12)			I期 (n=12)			II期 (n=12)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)
合計	1	3	8.3	4	9	33.3	1	3	8.3	1	1	8.3
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0	0	0	0.0
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	4	7	33.3	0	0	0.0	1	1	8.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	4	4	33.3	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	2	2	16.7	0	0	0.0	1	1	8.3
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	2	8.3	0	0	0.0	1	2	8.3	0	0	0.0
背部痛	1	1	8.3	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0
頚部痛	1	1	8.3	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0
精神障害	1	1	8.3	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0
不眠症	1	1	8.3	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸困難	0	0	0.0	1	1	8.3	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.15.0
*1：「治験薬との因果関係」が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (各期の発現被験者数 ÷ 各期の被験者数) × 100
I 期：1 日目フェロジピン投与後から 2 日目 KRP-AM1977X 投与前
II 期：2 日目 KRP-AM1977X 投与以降
(5.3.3.4-3 表 14.3.1-2 より)

表 2.7.6.2.11-6　有害事象の要約(I 期、フェロジピンとの因果関係)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[*1]		
発現期	I期 (n=12)					
事象名	発現被験者数	発現件数	[*2]発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*2]発現率(%)
合計	1	3	8.3	1	3	8.3
筋骨格系および結合組織障害	1	2	8.3	1	2	8.3
背部痛	1	1	8.3	1	1	8.3
頚部痛	1	1	8.3	1	1	8.3
精神障害	1	1	8.3	1	1	8.3
不眠症	1	1	8.3	1	1	8.3

MedDRA/J ver.15.0
*1：「フェロジピンとの因果関係」が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 被験者数) × 100
I 期：1 日目フェロジピン投与後から 2 日目 KRP-AM1977X 投与前
(5.3.3.4-3 表 14.3.1-3 より)

表 2.7.6.2.11-7　有害事象の要約(II 期、KRP-AM1977X との因果関係)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[*1]		
発現期	II期 (n=12)					
事象名	発現被験者数	発現件数	[*2]発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*2]発現率(%)
合計	4	9	33.3	1	1	8.3
胃腸障害	1	1	8.3	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	8.3	0	0	0.0
臨床検査	4	7	33.3	1	1	8.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	33.3	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	2	2	16.7	1	1	8.3
尿中ブドウ糖陽性	1	1	8.3	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	8.3	0	0	0.0
呼吸困難	1	1	8.3	0	0	0.0

MedDRA/J ver.15.0
*1：「KRP-AM1977X との因果関係」が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 被験者数) × 100
II 期：2 日目 KRP-AM1977X 投与以降
(5.3.3.4-3 表 14.3.1-4 より)

表 2.7.6.2.11-8　有害事象の要約(II 期、フェロジピンとの因果関係)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[*1]		
発現期	II期 (n=12)					
事象名	発現被験者数	発現件数	[*2]発現率(%)	発現被験者数	発現件数	[*2]発現率(%)
合計	4	9	33.3	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	8.3	0	0	0.0
腹部不快感	1	1	8.3	0	0	0.0
臨床検査	4	7	33.3	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	33.3	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	2	2	16.7	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	8.3	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	8.3	0	0	0.0
呼吸困難	1	1	8.3	0	0	0.0

MedDRA/J ver.15.0
*1：「フェロジピンとの因果関係」が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 被験者数) × 100
II 期：2 日目 KRP-AM1977X 投与以降
(5.3.3.4-3 表 14.3.1-5 より)

2.7.6.2.11.2.4.3　臨床検査値

試験期間を通して臨床検査での異常値が散見されたが、試験期間を通して臨床上問題となる重要な異常はなかった。

2.7.6.2.11.2.4.4　身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.11.3　結論

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。

KRP-AM1977X 反復投与、及び KRP-AM1977X に CYP3A4 の基質であるフェロジピンを併用投与したときの安全性に、臨床上大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.12　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T104 試験、評価資料)

(5.3.3.4-4)

2.7.6.2.12.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.12-1 に示した。

表 2.7.6.2.12-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間： ・テオフィリン：11 日間 ・KRP-AM1977X：テオフィリン投与 5 日目以降に 7 日間 用法・用量： I 期：1 日目～4 日目　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回 II 期：5 日目～11 日目　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回 ＋ KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回、ただし、11 日目のテオフィリンは 1 日 1 回投与	
被験者数(計画時)	6 例	
主な 組み入れ基準	(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2)　スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3)　スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査(臨床検査、12 誘導心電図検査等)の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4)　本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 25 mg (KRP-AM1977X 150 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202
	治験用テオフィリン 200 mg (テオフィリン 200 mg) 1 日 2 回投与	S[redacted]0202

評価項目	主要評価項目： 薬物動態に関する評価： 血漿中テオフィリン濃度及び薬物動態パラメータ 副次評価項目： 薬物動態に関する評価：血漿中 AM-1977 濃度及び薬物動態パラメータ 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中テオフィリン濃度 4 日目及び 8 日目の投与後 10 時間及び 11 日目の投与後 48 時間までの血漿中テオフィリン濃度(μg/mL)について、採血時期ごとに、要約統計量を算出した。 (2) 血漿中 AM-1977 濃度 8 日目の投与後 24 時間及び 11 日目の投与後 48 時間までの血漿中 AM-1977 濃度(μg/mL)について、採血時期ごとに、要約統計量を算出した。 (3) 薬物動態パラメータ 血漿中テオフィリン及び AM-1977 濃度測定後、次に示す薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出し、さらに要約統計量を算出した。 血漿中テオフィリンの薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-10} 血漿中 AM-1977 の薬物動態パラメータ：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24} (4) 薬物相互作用の検討 テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-10} について、4 日目に対する 8 日目及び 11 日目の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.12.2　試験成績

2.7.6.2.12.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者 6 例全例に治験薬が投与され、いずれの被験者も試験を中止することなく試験を完了した。

治験薬が投与された被験者 6 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.12.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.12-2 に示した。

表 2.7.6.2.12-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目		全体
被験者数		6
性別	男性	6
年齢[*1] (歳)	平均値	25.7
	標準偏差	6.8
	最小値	20
	中央値	23.5
	最大値	38
身長[*2] (cm)	平均値	170.05
	標準偏差	4.46
	最小値	165.0
	中央値	168.45
	最大値	177.0
体重[*2] (kg)	平均値	62.35
	標準偏差	4.91
	最小値	55.7
	中央値	63.10
	最大値	67.9
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	21.58
	標準偏差	1.77
	最小値	19.5
	中央値	21.85
	最大値	23.7

*1：同意取得時、*2：スクリーニング時
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.3.4-4 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.12.2.3　薬物動態の結果

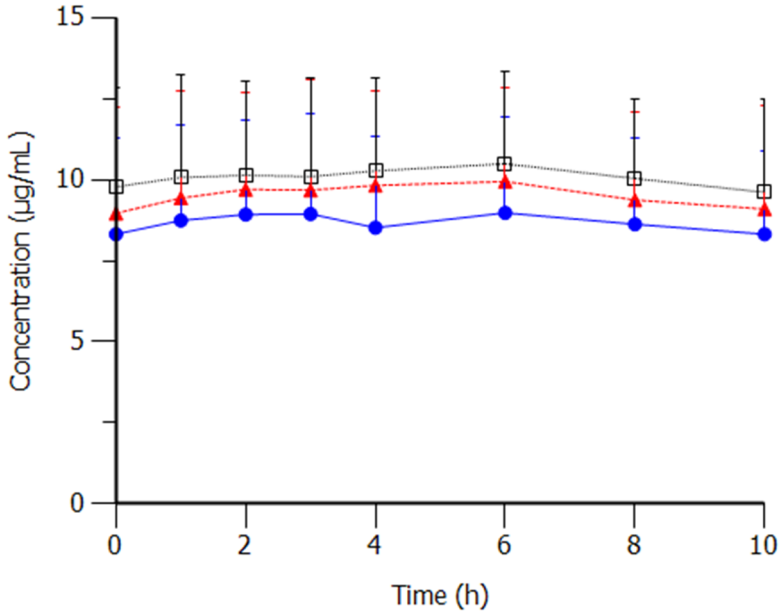
2.7.6.2.12.2.3.1　テオフィリンの血漿中濃度

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推移を図 2.7.6.2.12-1(4、8 日目及び 11 日目各 10 時間まで)、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.12-3 に示した。

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、$AUC_{0\text{-}10}$ が 87.1 μg·h/mL、8 日目 C_{max} が 10.3 μg/mL、$AUC_{0\text{-}10}$ が 95.8 μg·h/mL、11 日目 C_{max} が 10.8 μg/mL、$AUC_{0\text{-}10}$ が 101 μg·h/mL であった。

11 日目 48 時間後の血漿中濃度は 1.28 μg/mL まで低下した。

図 2.7.6.2.12-1　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、8 日目及び 11 日目各 10 時間まで



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)
(5.3.3.4-4 図 11.4.1-1 より)

表 2.7.6.2.12-3　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_{0-10}	µg·h/mL	87.1 ± 27.9	95.8 ± 29.8	101 ± 28.0

平均値 ± 標準偏差(n = 6)
(5.3.3.4-4 表 11.4.1-1 より)

2.7.6.2.12.2.3.2　薬物相互作用の検討

テオフィリン単独投与に対する KRP-AM1977X 併用投与時のテオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-10} の幾何平均比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.2.12-4 に示した。

テオフィリン単独投与に対する 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。

表 2.7.6.2.12-4　テオフィリン単独投与に対する KRP-AM1977X 併用時のテオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-10} の幾何平均比及び 90 %信頼区間

Statistics	Day 8 / Day 4		Day 11 / Day 4	
	C_{max}	AUC_{0-10}	C_{max}	AUC_{0-10}
Ratio of Geo-mean	1.09	1.10	1.17	1.18
90% CI Lower	0.94	0.95	1.01	1.02
90% CI Upper	1.28	1.28	1.35	1.37

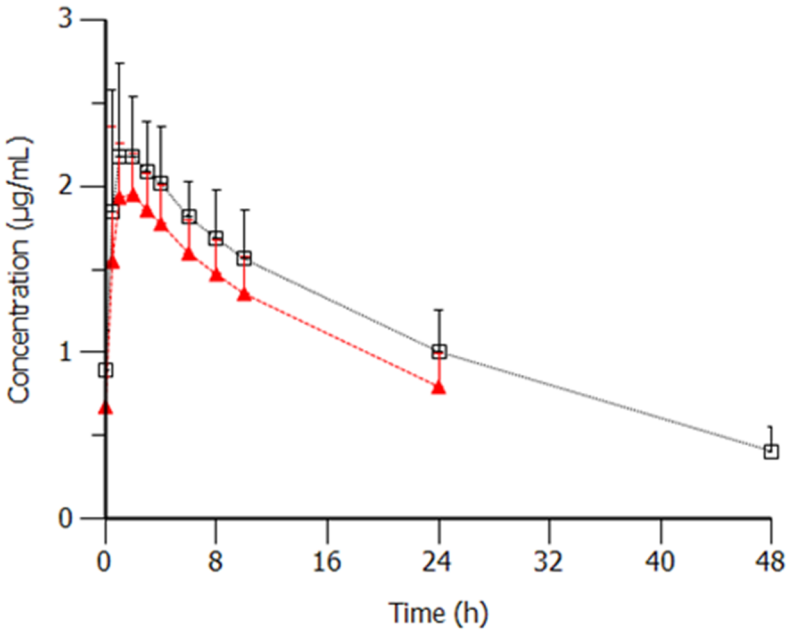
Day 4: Theophylline alone
Day 8: Theophylline administered simultaneously with KRP-AM1977X for four days
Day 11: Theophylline administered simultaneously with KRP-AM1977X for seven days
(5.3.3.4-4 表 11.4.1-2 より)

2.7.6.2.12.2.3.3　AM-1977 の薬物動態

テオフィリン併用投与での、KRP-AM1977 反復投与時の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.12-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.12-5 に示した。

AM-1977 の各薬物動態パラメータは、8 日目で C_{max} が 2.17 μg/mL、AUC_{0-24} が 31.4 μg·h/mL、11 日目で C_{max} が 2.29 μg/mL、AUC_{0-24} が 36.6 μg·h/mL であった。

図 2.7.6.2.12-2　テオフィリン併用投与での KRP-AM1977 反復投与時の AM-1977 の血漿中濃度：8 日目及び 11 日目



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)
(5.3.3.4-4 図 11.4.1-3 より)

表 2.7.6.2.12-5　テオフィリン併用投与での KRP-AM1977X 反復投与時の AM-1977 の薬物動態パラメータ：8 日目及び 11 日目

PK parameters		Day 8	Day 11
C_{max}	μg/mL	2.17 ± 0.480	2.29 ± 0.447
t_{max}	h	1.42 ± 0.665	1.83 ± 1.17
AUC_{0-24}	μg·h/mL	31.4 ± 5.06	36.6 ± 6.88

平均値 ± 標準偏差(n = 6)
(5.3.3.4-4 表 11.4.1-3 より)

2.7.6.2.12.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.12.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では被験者 6 例全例に、1 日目～4 日目にテオフィリン 200 mg が 1 日 2 回反復経口投与、5 日目～11 日目に KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回 及び テオフィリン 200 mg 1 日 2 回(11 日目は 1 日 1 回)が反復経口投与された。

2.7.6.2.12.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.12-6(因果関係を問わない)、表 2.7.6.2.12-7(因果関係が否定できない)に示した。

本試験で発現した有害事象は 6 例中 1 例 2 件であった。その内訳は、尿中ブドウ糖陽性(I 期：テオフィリン投与)、好中球数減少(II 期：テオフィリン ＋KRP-AM1977X 投与)であった。これらの事象はいずれも軽度であり、処置を必要とすることなく回復した。いずれの有害事象も治験薬(I 期：テオフィリン、II 期：KRP-AM1977X とテオフィリンの両方)との因果関係はあるかもしれないと治験責任医師等は判断した。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2.12-6　有害事象の要約(因果関係を問わない)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない					
発現時期	I期 (n=6)			II期 (n=6)		
薬剤との因果関係						
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合(%)*1	発現被験者数	発現件数	発現割合(%)*1
合計	1	1	16.7	1	1	16.7
臨床検査	1	1	16.7	1	1	16.7
尿中ブドウ糖陽性	1	1	16.7	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	1	1	16.7

MedDRA/J ver.17.0
*1：発現割合(%) = (各期の発現被験者数 ÷ 各期の被験者数) × 100
I 期：1 日目～4 日目　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回
II 期：5 日目～11 日目　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回 ＋ KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回、ただし、11 日目のテオフィリンは 1 日 1 回投与
(5.3.3.4-4 表 14.3.1-2 を改変)

表 2.7.6.2.12-7　有害事象の要約(因果関係が否定できない)(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係が否定できない[*1]											
発現時期	I期 (n=6)						II期 (n=6)					
薬剤との因果関係	テオフィリン			治験薬			KRP-AM1977X			テオフィリン		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)
合計	1	1	16.7	1	1	16.7	1	1	16.7	1	1	16.7
臨床検査	1	1	16.7	1	1	16.7	1	1	16.7	1	1	16.7
尿中ブドウ糖陽性	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	1	1	16.7	1	1	16.7	1	1	16.7

MedDRA/J ver.17.0　*1：「当該薬剤との因果関係」が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (各期の発現被験者数 ÷ 各期の被験者数) × 100
I 期：1 日目～4 日目　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回
II 期：5 日目～11 日目　テオフィリン 200 mg 1 日 2 回 ＋ KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回、
ただし、11 日目のテオフィリンは 1 日 1 回投与
(5.3.3.4-4 表 14.3.1-2 を改変)

2.7.6.2.12.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して、臨床上問題となる兆候や重要な異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.12.2.4.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる兆候や重要な異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.12.3　結論

テオフィリン 200 mg 1 日 2 回及び KRP-AM1977X 150 mg 1 日 1 回を反復経口投与したとき、テオフィリン単独投与時に対する KRP-AM1977X 併用時のテオフィリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$ の幾何平均比は、その 90%信頼区間が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。

本試験では、テオフィリンと KRP-AM1977X を併用投与したときの安全性に、臨床上問題となる兆候や重要な異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.13　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T109 試験、評価資料)

(5.3.3.4-5)

2.7.6.2.13.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.13-1 に示した。

表 2.7.6.2.13-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間： KRP-AM1977X：2 日目～8 日目の連続 7 日間 モンテルカスト：1 日目、8 日目及び 15 日目の計 3 日間 用法・用量： 1 日目：モンテルカスト 5 mg を 1 日 1 回経口投与 2 日目～7 日目：KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 8 日目：KRP-AM1977X 150 mg 及びモンテルカスト 5 mg を 1 日 1 回経口投与 15 日目：モンテルカスト 5 mg を 1 日 1 回経口投与	
被験者数(計画時)	10 例	
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び初回入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬及び併用薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 75 mg (KRP-AM1977X 150 mg) 1 日 1 回経口投与	S[redacted]0202
	モンテルカストナトリウム(錠) (モンテルカスト 5 mg) 1 日 1 回経口投与	[redacted]

評価項目	薬物動態に関する評価： ・血漿中モンテルカスト濃度及び薬物動態パラメータ(主要及び副次評価項目) ・血漿中 AM-1977 濃度及び薬物動態パラメータ(副次評価項目) 安全性に関する評価(副次評価項目)：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中薬物濃度の要約統計量 採血時期別に要約統計量を算出した。 (2) 薬物動態パラメータ 血漿中モンテルカスト及び AM-1977 濃度測定後、ノンコンパートメント法により、被験者別、投与時期別に次に示す薬物動態パラメータを算出し、さらに投与時期別に要約統計量を算出した。 主要評価項目：血漿中モンテルカストの C_{max}、AUC_{last} 副次評価項目：血漿中モンテルカストの薬物動態パラメータ($t_{1/2}$、t_{max}、AUC_{inf}、k_{el}、MRT、Vd/F、CL/F) 血漿中 AM-1977 の薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_t、AUC_{inf}) (3) 薬物相互作用の評価 モンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} について、投与 1 日目に対する 8 日目及び 15 日目投与時の幾何平均比及び 90%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。

2.7.6.2.13.2　試験成績

2.7.6.2.13.2.1　被験者の内訳

本試験では、治験薬を投与した被験者 10 例すべてが試験を完了し、中止例はなかった。この 10 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.13.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.13-2 に示した。

表 2.7.6.2.13-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)

項目	分類又は統計量	全体
被験者数		10
性別	男	10
年齢[*1] (歳)	平均値	27.6
	標準偏差	5.0
	最小値	23
	中央値	26.5
	最大値	40
身長[*2] (cm)	平均値	173.24
	標準偏差	3.51
	最小値	167.3
	中央値	173.25
	最大値	177.4
体重[*2] (kg)	平均値	64.19
	標準偏差	7.19
	最小値	52.3
	中央値	65.00
	最大値	75.0
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	21.34
	標準偏差	1.87
	最小値	18.5
	中央値	21.10
	最大値	23.9

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時

*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.3.4-5 表 12.1-1 より)

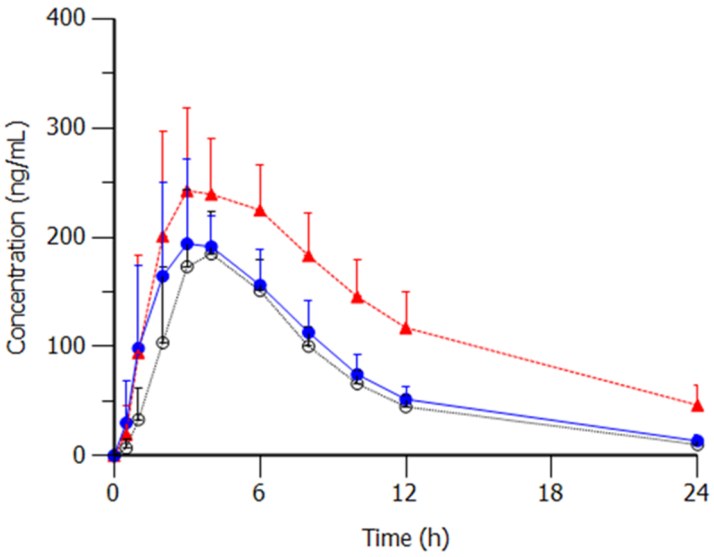
2.7.6.2.13.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.13.2.3.1　モンテルカストの薬物動態

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を図 2.7.6.2.13-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.13-3 に示した。

1 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} 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、9～14 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 2.7.6.2.13-1　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

1 日目にモンテルカスト 5 mg を単独経口投与した(Day 1)。次いで、2～7 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 及びモンテルカスト 5 mg を併用経口投与した(Day 8)。さらに 9～14 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(Day 15)。

平均値 ± 標準偏差 (n = 10)

(5.3.3.4-5 図 11.4.1-1 を改変)

表 2.7.6.2.13-3　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

1 日目にモンテルカスト 5 mg を単独経口投与した(Day 1)。次いで、2～7 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 及びモンテルカスト 5 mg を併用経口投与した(Day 8)。さらに 9～14 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(Day 15)。

平均値±標準偏差 (n = 10)

(5.3.3.4-5 表 11.4.1-1 より)

2.7.6.2.13.2.3.2　薬物相互作用の検討

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%信頼区間を表 2.7.6.2.13-4 に示した。

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値範囲(0.80～1.25)内になかった。

表 2.7.6.2.13-4　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 $AUCl_{ast}$ 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

Day 1: Montelukast administered alone

Day 8: Montelukast administered simultaneously with KRP-AM1977X

Day 15: Montelukast administered 7 days after the last administration of KRP-AM1977X

(5.3.3.4-5 表 11.4.1-2 より)

2.7.6.2.13.2.3.3　AM-1977 の薬物動態

2～7 日目に KRP-AM1977X 150 mg を反復経口投与した後、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。8 日目の血漿中 AM-1977 は、t_{max}1.65 時間で 1.88 μg/mL の C_{max} に達し、その後、22.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t は 29.9 μg·h/mL、AUC_{inf} は 58.6 μg·h/mL であった。

2.7.6.2.13.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.13.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、被験者 10 例全員に、1 日目にモンテルカスト 5 mg を単独経口投与した。次いで、2～7 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 及びモンテルカスト 5 mg を併用経口投与した。さらに 9～14 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。

2.7.6.2.13.2.4.2　有害事象

本試験では有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.13.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.13.2.4.4　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.13.3　結論

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} 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。モンテルカストの血漿中濃度が単独投与時に比べて上昇し、これは CYP2C8 が阻害されたことによるものと考えられた。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} 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。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。

今回検討した、KRP-AM1977X 150 mg とモンテルカスト 5 mg の併用で、安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.14　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T110 試験、評価資料)

(5.3.3.4-6)

2.7.6.2.14.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.14-1 に示した。

表 2.7.6.2.14-1　試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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－	
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	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。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間： KRP-AM1977X：2 日目～8 日目の連続 7 日間 メトホルミン：1 日目及び 8 日目の計 2 日間 用法・用量： 1 日目：メトホルミン 250 mg を 1 日 1 回経口投与 2 日目～7 日目：KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与 8 日目：KRP-AM1977X 150 mg 及びメトホルミン 250 mg を 1 日 1 回経口投与	
被験者数(計画時)	8 例	
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者	
治験薬及び併用薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び併用薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 75 mg (KRP-AM1977X 150 mg) 1 日 1 回経口投与	S[redacted]0202
	メトホルミン塩酸塩(錠) (メトホルミン塩酸塩 250 mg) 1 日 1 回経口投与	[redacted]

評価項目	薬物動態に関する評価： ・血漿中メトホルミン濃度及び薬物動態パラメータ(主要及び副次評価項目) ・血漿中 AM-1977 濃度及び薬物動態パラメータ(副次評価項目) 安全性に関する評価(副次評価項目)：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中薬物濃度の要約統計量 採血時期別に血漿中メトホルミン濃度及び AM-1977 濃度の要約統計量を算出した。 (2) 薬物動態パラメータ 血漿中メトホルミン及び AM-1977 濃度測定後、ノンコンパートメント法を用いて、被験者別、投与時期別に次に示す薬物動態パラメータを算出し、要約統計量を算出した。 主要評価項目：血漿中メトホルミンの C_{max}、AUC_{last} 副次評価項目：血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ(t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_{inf}、MRT、Vd/F、CL/F) 血漿中 AM-1977 の薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、k_{el}、AUC_t、AUC_{inf}) (3) 薬物相互作用の検討 血漿中メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} について、投与 1 日目に対する 8 日目投与時の幾何平均比及びその 90%信頼区間を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を期別に集計した。臨床検査(定量値)及びバイタルサインは検査時期別に要約統計量を算出した。臨床検査(定性値)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無をそれぞれ検査時期別に集計した。

2.7.6.2.14.2　試験成績

2.7.6.2.14.2.1　被験者の内訳

本試験では、被験者全 8 例に治験薬が投与され、全例が中止することなく試験を完了した。
治験薬が投与された被験者 8 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.14.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.14-2 に示した。

表 2.7.6.2.14-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性解析対象集団

項目	分類又は統計量	全体
	被験者数	8
性別	男	8
年齢[*1] (歳)	平均値	27.0
	標準偏差	6.3
	最小値	21
	中央値	26.5
	最大値	40
身長[*2] (cm)	平均値	172.91
	標準偏差	3.67
	最小値	167.8
	中央値	171.70
	最大値	178.4
体重[*2] (kg)	平均値	65.39
	標準偏差	7.43
	最小値	53.7
	中央値	67.05
	最大値	76.8
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	21.81
	標準偏差	1.71
	最小値	19.1
	中央値	22.30
	最大値	24.1

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時

*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$

(5.3.3.4-6 表 12.1-1 より)

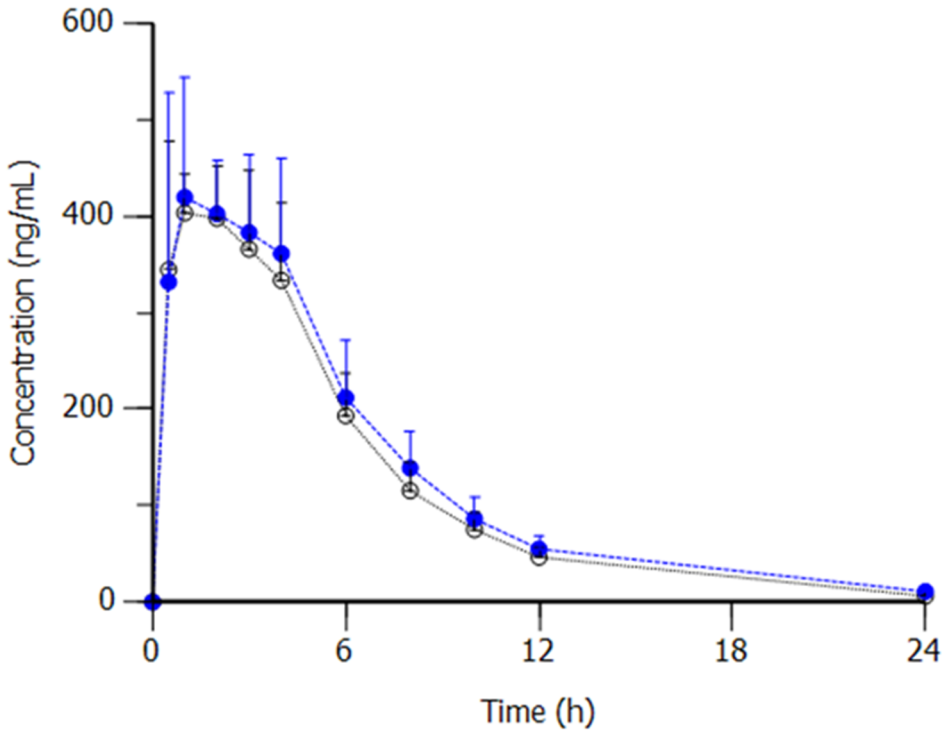
2.7.6.2.14.2.3　薬物動態の結果

2.7.6.2.14.2.3.1　メトホルミンの薬物動態

メトホルミン 250 mg 単独投与時並びに KRP-AM1977X 150 mg 及びメトホルミン 250 mg 併用投与時のメトホルミンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.14-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.14-3 にそれぞれ示した。

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 t_{max} 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。2～7 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 t_{max} 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 2.7.6.2.14-1　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

1 日目にメトホルミン 250 mg を単独経口投与した(Day 1)。次いで、2～7 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(Day 8)。いずれの投与も食直前に実施した。

平均値 ± 標準偏差(n = 8)。

(5.3.3.4-6 図 11.4.1-1 を改変)

表 2.7.6.2.14-3　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

1 日目にメトホルミン 250 mg を単独経口投与した(Day 1)。次いで、2～7 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(Day 8)。いずれの投与も食直前に実施した。

平均値 ± 標準偏差(n = 8)。

(5.3.3.4-6 表 11.4.1-1 より)

2.7.6.2.14.2.3.2　薬物相互作用の検討

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%信頼区間を表 2.7.6.2.14-4 に示した。

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値範囲内(0.80～1.25)であった。

表 2.7.6.2.14-4　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 より)

2.7.6.2.14.2.3.3　AM-1977 の薬物動態

KRP-AM1977X 150 mg の 6 日間反復投与後の 8 日目に KRP-AM1977X 150 mg 及びメトホルミン 250 mg を併用投与したとき、血漿中 AM-1977 濃度は t_{max} 1.13 時間で 2.63 μg/mL の C_{max} に達し、その後、20.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t は 33.3 μg·h/mL、AUC_{inf} は 60.5 μg·h/mL であった。

2.7.6.2.14.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.14.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では、1 日目にメトホルミン 250 mg が、2 日目～7 日目に KRP-AM1977X 150 mg が、8 日目にメトホルミン 250 mg 及び KRP-AM1977X 150 mg がそれぞれ被験者全 8 例に経口投与された。

2.7.6.2.14.2.4.2　有害事象

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.14-5 に示した。

本試験で発現した有害事象は、下痢の 2 例 2 件であり、発現時期はいずれも 8 日目の KRP-AM1977X とメトホルミンの併用投与後であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師等により判断された。また、いずれも重症度は軽度であり、処置することなく、1 例は発現 2 日目(9 日目)に、他の 1 例では同 5 日目(12 日目)に回復した。

本試験では重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.14-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*1]		
発現時期	I 期[*2] (N=8)			II 期[*3] (N=8)			II 期[*3] (N=8)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合[*4] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*4] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*4] (%)
合計	0	0	0.0	2	2	25.0	2	2	25.0
胃腸障害	0	0	0.0	2	2	25.0	2	2	25.0
下痢	0	0	0.0	2	2	25.0	2	2	25.0

MedDRA/J ver. 18.0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：1 日目メトホルミン投与後から 2 日目 KRP-AM1977X 初回投与前まで

*3：2 日目 KRP-AM1977X 投与後から事後検査(15 日目)終了時まで

*4：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 発現時期別の被験者数) × 100

(5.3.3.4-6 表 14.3.1-2 を改変)

2.7.6.2.14.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.14.2.4.4 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に問題となる兆候や変動は認められなかった。

2.7.6.2.14.3 結論

日本人健康成人男性 8 例を対象として、MATE の基質となる薬剤であるメトホルミンに KRP-AM1977X を併用し、メトホルミンの薬物動態に及ぼす AM-1977 の影響を検討した。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} 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値内であった。したがって、KRP-AM1977X 150 mg 反復投与後の KRP-AM1977X 150 mg 併用投与がメトホルミンの薬物動態に与える影響は小さかった。

本試験では、KRP-AM1977X とメトホルミンの併用投与時に治験薬との因果関係が否定できない軽度の下痢が 8 例中 2 例 2 件に発現したが、その他の安全性に問題は認められなかった。

2.7.6.2.15　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T111 試験、評価資料)

(5.3.4.1-1,)

2.7.6.2.15.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.15-1 に示した。

表 2.7.6.2.15-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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。
試験方法	デザイン：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 対象：日本人健康成人男性 投与期間：5 日間(各期 1 日間) 用法・用量： ・AM-1977 225 mg 1 回/日 ・AM-1977 450 mg 1 回/日 ・AM-1977 750 mg 1 回/日 ・プラセボ 1 回/日 ・陽性対照薬：モキシフロキサシン錠 400 mg 1 錠 1 回/日 本試験は第 1 期～第 5 期で構成され、各期に上記の薬剤のいずれかを単回経口投与した。各期の休薬期間は 7 日間とした。
被験者数(計画時)	60 例(1 群 12 例)
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) スクリーニング時の血圧、脈拍数について以下の基準をすべて満たす者 1) 収縮期血圧が 140 mmHg 以下、拡張期血圧が 90 mmHg 以下である 2) 脈拍数が 45 回/分以上 90 回/分以下である (5) スクリーニング時の 12 誘導心電図検査において、以下の基準をすべて満たす者 1) QTcF が 450 ms 未満である 2) 心拍数が 45 拍/分以上 90 拍/分以下の範囲である 3) PR 間隔が 110 ms 以上 210 ms 未満である 4) QRS 間隔が 110 ms 未満である 5) QT の測定に支障を来たす以下の所見(波形)を認めない 調律異常(洞性不整脈を除く)及び早期興奮を含む房室伝導障害、

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">房室ブロック(第 1 度を含む)、心室内伝導異常、急性(又は慢性)の虚血若しくは梗塞の徴候、又は異常 ST、T 若しくは U 波[早期再分極と軽度 ST 下降(<0.5 mm)は正常範囲とみなす]
(6) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者</td></tr>
<tr><td rowspan="4">治験薬及び陽性対照薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬及び陽性対照薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg
(KRP-AM1977X 225、450、750 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>モキシフロキサシン塩酸塩錠 400 mg
(モキシフロキサシン 400 mg)
1 日 1 回投与</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">薬力学(心電図パラメータ)に関する評価：
(1) 主要評価項目
AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcF の変化量(ΔQTcF)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcF との差(ΔΔQTcF)
(2) 副次評価項目
- AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcP の変化量(ΔQTcP)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcP との差(ΔΔQTcP)
- AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcB の変化量(ΔQTcB)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcB との差(ΔΔQTcB)
- AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF、ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcB の関係
- その他の心電図パラメータ(心拍数、QT 間隔、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔)
- QTcF 間隔、QTcP 間隔及び QTcB 間隔の測定値、各期の投与前からの変化量(ΔQTcF、ΔQTcP 及び ΔQTcB)
- モキシフロキサシンを用いた本試験の分析感度の評価
(3) 追加評価項目
- AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcI の変化量(ΔQTcI)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcI との差(ΔΔQTcI)
- QTcI 間隔の測定値、各期の投与前からの変化量(ΔQTcI)
- AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF の関係
薬物動態に関する評価：
血漿中 AM-1977 及びモキシフロキサシン濃度及び薬物動態パラメータ</td></tr>
</table>

	安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図
統計手法	薬力学(心電図パラメータ)に関する評価： (1) 主要評価項目 ΔQTcF を目的変数とし、投与群、投与順序、時期、測定時点、投与群 × 測定時点を固定効果、各期の投与前値を共変量、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用い、測定時点毎に、ΔΔQTcF とその片側 95%信頼区間(上限)を算出した(複数の薬剤間の多重性の調整方法は閉手順を用い、多時点の多重性の調整方法は Intersection-Union test を用いた)。各時点の片側 95%信頼区間の上限がいずれも 10 ms 未満であれば、QTcF 間隔延長に関して AM-1977 は陰性であると判定することとした。各期の投与前は、各期の投与 1、0.5、0.25 時間前に各 3 回ずつ測定した QTcF 間隔の平均値とした。 (2) 副次評価項目 1) ΔΔQTcP について、主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いた解析を行った。 2) ΔΔQTcB について、主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いた解析を行った。 3) AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係を検討した。ΔΔQTcP、ΔΔQTcB についても同様に検討した。 4) 心拍数、QT 間隔、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔について、投与群別、時点別に、測定値、各期の投与前からの変化量(Δ 心拍数、ΔQT、ΔRR、ΔPR、ΔQRS)、同時点に測定されたプラセボ投与群の変化量との差(ΔΔ 心拍数、ΔΔQT、ΔΔRR、ΔΔPR、ΔΔQRS)の要約統計量を算出した。 5) QTcF 間隔、QTcP 間隔及び QTcB 間隔について、投与群別、時点別に、測定値、各期の投与前からの変化量の要約統計量を算出し、カテゴリー分類を集計した。 6) ΔΔQTcF、ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcB について、分析感度の解析を行った。主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いて、投与後 2 時間、3 時間及び 4 時間でのモキシフロキサシン 400 mg 投与群とプラセボ投与群の最小二乗平均の差の片側 98.33%信頼区間(下限)を算出した(多重性の調整方法は Bonferroni 法を用いた)。1 時点でも 5 ms を上回った場合、本試験は分析感度を有すると判定することとした。 (3) 追加評価項目 1) ΔΔQTcI について、主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いた解析を行った。 2) ΔΔQTcI について、主要評価項目と同様の手法を用いて分析感度の解析を行った。 3) QTcI 間隔について、投与群別、時点別に、測定値、各期の投与前からの変化量の要約統計量を算出し、カテゴリー分類を集計した。 4) AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係を追加検討した。

	薬物動態に関する評価： 血漿中 AM-1977 及びモキシフロキサシン濃度の測定後、被験者別、期別に薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、AUC_{last} 等)を算出し、さらに投与群別に、血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 安全性に関する評価： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を投与群別に集計した。臨床検査(定量値)及びバイタルサインは投与群別、検査時期別に要約統計量を算出した。臨床検査(定性値)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無をそれぞれ投与群別、検査時期別に集計した。

2.7.6.2.15.2　試験成績

2.7.6.2.15.2.1　被験者の内訳

本試験の対象として被験者識別コードを割り当てられた被験者は 60 名であった。このうち、治験薬又はモキシフロシンが投与された被験者は、AM-1977 225 mg 投与群で 57 例、AM-1977 450 mg 投与群で 57 例、AM-1977 750 mg 投与群で 58 例、AM-1977 プラセボ投与群で 59 例、モキシフロキサシン 400 mg 投与群で 58 例であった。治験薬又はモキシフロキサシンを投与した被験者のうち、試験を中止した被験者は、AM-1977 750 mg 投与群の 1 例(被験者の申し出)、AM-1977 プラセボ投与群の 2 例(有害事象の発現)、モキシフロキサシン 400 mg 投与群の 1 例(有害事象の発現)であった。治験薬及びモキシフロキサシンの投与を完了した被験者はいずれの投与群も 57 例であった。

2.7.6.2.15.2.2　解析したデータセット

本試験では、治験薬又はモキシフロキサシンが投与された被験者 60 例全例(AM-1977 225 mg 投与群：57 例、AM-1977 450 mg 投与群：57 例、AM-1977 750 mg 投与群：58 例、AM-1977 プラセボ投与群：59 例、モキシフロキサシン 400 mg 投与群：58 例)を心電図パラメータ解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。また、治験薬又はモキシフロキサシンが投与された被験者 60 例全例のうち、第 1 期の AM-1977 プラセボ投与後に中止となった被験者 1 例を除く 59 例を薬物動態解析対象集団(AM-1977 225 mg 投与群：57 例、AM-1977 450 mg 投与群：57 例、AM-1977 750 mg 投与群：58 例、モキシフロキサシン 400 mg 投与群：58 例)として採用した。

2.7.6.2.15.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性及び心電図パラメータ解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.15-2 に示した。

表 2.7.6.2.15-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性及び心電図パラメータ解析対象集団

項目	分類又は統計量	
被験者数		60
性別	男	60
年齢[*1] (歳)	平均値	25.4
	標準偏差	3.9
	最小値	20
	中央値	24.0
	最大値	36
身長[*2] (cm)	平均値	170.84
	標準偏差	5.41
	最小値	157.5
	中央値	171.00
	最大値	183.7
体重[*2] (kg)	平均値	59.66
	標準偏差	6.39
	最小値	47.6
	中央値	60.10
	最大値	80.6
BMI[*2,3] (kg/m^2)	平均値	20.41
	標準偏差	1.58
	最小値	18.5
	中央値	20.46
	最大値	24.3

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時

*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.4.1-1 表 11.2-1 より)

2.7.6.2.15.2.4　薬力学及び薬物動態の結果

(1)　中心傾向の解析

ΔΔQTcF、ΔΔQTcP、ΔΔQTcB 及び ΔΔQTcI のすべてのパラメータについて、モキシフロキサシン 400 mg 投与後 2 時間、3 時間及び 4 時間の 3 時点での最小二乗平均の 98.33%信頼区間下限値が 5 ms を上回る値を示したことから、本試験は QTcF、QTcP、QTcB 及び QTcI の延長を検出するための分析感度を有すると判定された。

1)　ΔΔQTcF(主要評価項目)

本試験での薬力学の主要評価項目である、混合効果モデルを用いた AM-1977 各投与群の各測定時点での ΔΔQTcF の解析結果を表 2.7.6.2.15-3 に示した。また、AM-1977 各投与群及びモキシフロキサシン投与群での ΔΔQTcF の経時的推移を図 2.7.6.2.15-1 に示した。

AM-1977 各投与群の ΔΔQTcF は投与後 3 時間で最大に達し、その後減少し、投与後 6～24 時間でほぼ一定となった。AM-1977 投与後 3 時間の ΔΔQTcF(以下、最小二乗平均)はそれぞれ 225 mg 投与群が 5.1 ms、450 mg 投与群が 8.2 ms、750 mg 投与群が 12.6 ms

であり、AM-1977 の用量の増加に伴い、投与後 3 時間の ΔΔQTcF は増加する傾向が認められた。

AM-1977 225 mg 投与群では、ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値は投与後のいずれの測定時点でも 10 ms 未満の値を示し、QTcF の延長について陰性と判定された。

一方、AM-1977 450 mg 投与群では、投与後 3 時間の 1 時点で ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値が 10.4 ms を示し、10 ms を上回ったため、QTcF の延長について陽性と判定された。

参考として解析した AM-1977 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 ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値が 10 ms を上回る値を示した。

表 2.7.6.2.15-3　AM-1977 各投与群での ΔΔQTcF

パラメータ		測定時点	AM-1977 225 mg 投与群			AM-1977 450 mg 投与群			AM-1977 750 mg 投与群		
			最小二乗平均	標準誤差	片側95%信頼区間(上限)	最小二乗平均	標準誤差	片側95%信頼区間(上限)	最小二乗平均	標準誤差	片側95%信頼区間(上限)
ΔΔQTcF	1日目	投与後0.5時間	-0.5	1.3	1.7	2.9	1.3	5.1	(1.7)	(1.3)	(3.9)
		投与後1時間	3.5	1.3	5.7	2.4	1.3	4.6	(3.1)	(1.3)	(5.3)
		投与後1.5時間	2.3	1.3	4.5	3.4	1.3	5.6	(5.9)	(1.3)	(8.1)
		投与後2時間	2.5	1.3	4.7	6.2	1.3	8.4	(9.1)	(1.3)	(11.3)
		投与後3時間	5.1	1.3	7.3	8.2	1.3	10.4	(12.6)	(1.3)	(14.8)
		投与後4時間	2.3	1.3	4.5	7.3	1.3	9.5	(11.5)	(1.3)	(13.7)
		投与後6時間	2.1	1.3	4.3	5.3	1.3	7.5	(8.2)	(1.3)	(10.4)
		投与後8時間	3.2	1.3	5.4	6.4	1.3	8.6	(10.2)	(1.3)	(12.4)
		投与後12時間	1.7	1.3	3.9	6.0	1.3	8.2	(8.7)	(1.3)	(10.9)
	2日目	投与後24時間	1.6	1.3	3.8	5.8	1.3	8.0	(9.1)	(1.3)	(11.3)

ΔΔQTcF：各測定時点での各投与群の最小二乗平均－同測定時点でのプラセボ投与群の最小二乗平均

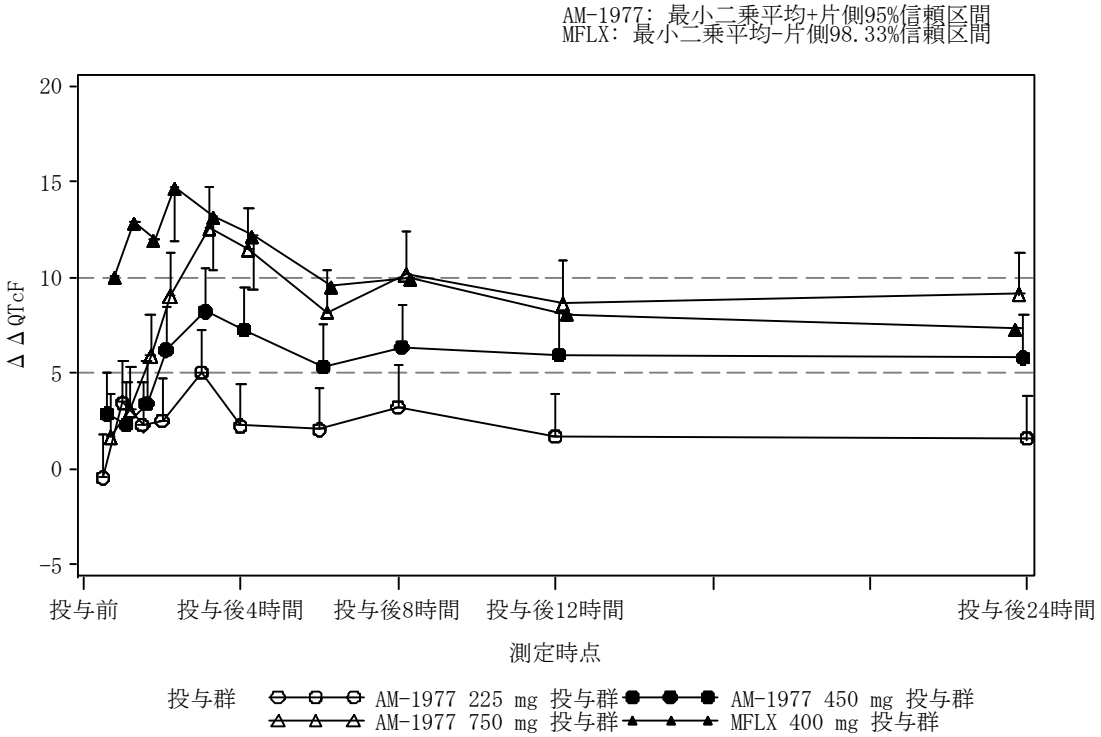
ΔQTcFを目的変数とし、投与群、投与順序、時期、測定時点、投与群×測定時点を固定効果、各期の投与前値を共変量、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた。

複数の薬剤間の多重性の調整方法は閉手順を用い、多時点の多重性の調整方法はIntersection-Union testを用いた。

閉手順で陽性と判定されたため、それより後の解析は参考として実施し、( )で表示した。

(5.3.4.1-1 表 11.4.1-1 より)

図 2.7.6.2.15-1　ΔΔQTcF の経時的推移図



(5.3.4.1-1 図 11.4.1-1 より)

2)　ΔΔQTcP、ΔΔQTcB 及び ΔΔQTcI

ΔΔQTcF と同様に、AM-1977 の用量の増加に伴い、ΔΔQTcP、ΔΔQTcB 及び ΔΔQTcI は増加する傾向が認められた。

ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcI について混合効果モデルを用いて検討した結果、AM-1977 225 mg 投与群及び AM-1977 450 mg 投与群では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、QTcP 及び QTcI の延長について陰性と判定された。一方、AM-1977 750 mg 投与群では、投与後の ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcI 共に 10 ms を上回ったため、QTcP 及び QTcI の延長について陽性と判定された。ΔΔQTcB については、AM-1977 225 mg 投与群で陰性、AM-1977 450 mg 投与群で陽性と判定された。

(2)　カテゴリー解析

1)　QTcF、QTcP、QTcB 及び QTcI

カテゴリー解析の結果、モキシフロキサシン 400 mg 投与群を含むすべての投与群で、投与後の QTcF の最大値が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。投与後の QTcF の最大値が 450 ms を超え 480 ms 以下であった被験者は、それぞれ AM-1977 225 mg 投与群で 2 例(3.5%)、450 mg 投与群で 1 例(1.8%)、750 mg 投与群で 2 例(3.4%)、プラセボ投与群で 1 例(1.7%)、モキシフロキサシン 400 mg 投与群で 4 例(6.9%)であった。このうち、AM-1977 225 mg 投与群 1 例の投与前の QTcF は 450 ms(480 ms 以下)を超えていたが、残りの被験者の投与前 QTcF は 450 ms 以下であった。

モキシフロキサシン 400 mg 投与群を含むすべての投与群で、投与後の QTcP 及び QTcI の最大値が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。各投与群で投与後の QTcP 及び QTcI の最大値が 450 ms を超え 480 ms 以下であった被験者数及び割合は QTcF と同様で

あった。QTcB については、各用量の AM-1977 及びプラセボ投与群で投与後の最大値が 480 ms を超えた被験者は認められなかったものの、モキシフロキサシン 400 mg 投与群で 2 例(3.4%)認められた。その他、各投与群で 450 ms を超え 480 ms 以下であった被験者が散見された。

2) ΔQTcF、ΔQTcP、ΔQTcB 及び ΔQTcI

モキシフロキサシン 400 mg 投与群を含むすべての投与群で、投与後の ΔQTcF の最大値が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。投与後の ΔQTcF の最大値が 30 ms を超え 60 ms 以下であった被験者は AM-1977 225 mg 投与群で 1 例(1.8%)認められたが、450 mg 投与群、750 mg 投与群及びプラセボ投与群では認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与群では、30 ms を超え 60 ms 以下であった被験者は 3 例(5.2%)であった。AM-1977 225 mg 投与群の 1 例及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群の 3 例はいずれも投与前の QTcF が 450 ms 以下であった。

モキシフロキサシン 400 mg 投与群を含むすべての投与群で、投与後の ΔQTcP、ΔQTcI 及び ΔQTcB の最大値が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。各投与群で投与後の ΔQTcP 及び ΔQTcI の最大値が 30 ms を超え 60 ms 以下であった被験者数及び割合は ΔQTcF と同様であった。ΔQTcB については、各投与群で投与後の最大値が 30 ms を超え 60 ms 以下であった被験者が散見された。

3) ΔΔQTcF、ΔΔQTcP、ΔΔQTcB 及び ΔΔQTcI

モキシフロキサシン 400 mg 投与群を含むすべての投与群で ΔΔQTcF、ΔΔQTcP、ΔΔQTcI 及び ΔΔQTcB の平均値が 20 ms を超えた時点はなかった。

(3) ΔΔ 心拍数、ΔΔRR、ΔΔPR、ΔΔQRS

AM-1977 225 mg、450 mg、750 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群で、ΔΔ 心拍数の平均値はそれぞれ−1.0～1.6 回/分、0.2～4.5 回/分、−0.1～4.7 回/分及び 0.1～3.8 回/分であった。ΔΔRR の平均値はそれぞれ−22.5～13.4 ms、−57.4～−2.0 ms、−62.3～3.6 ms 及び−57.9～0.3 ms であった。ΔΔPR の平均値はそれぞれ−3.0～1.4 ms、−3.6～0.0 ms、−5.4～−0.3 ms 及び−3.4～−0.4 ms であった。ΔΔQRS の平均値はそれぞれ−1.0～0.3 ms、−1.6～0.8 ms、−1.0～0.2 ms 及び−1.3～0.8 ms であった。

(4) 血漿中濃度と ΔΔQTcF、ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcB の関係

AM-1977 225 mg、450 mg、750 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg 単回投与時の AM-1977 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.15-4 に示した。

表 2.7.6.2.15-4　KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg 単回投与時の AM-1977 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ

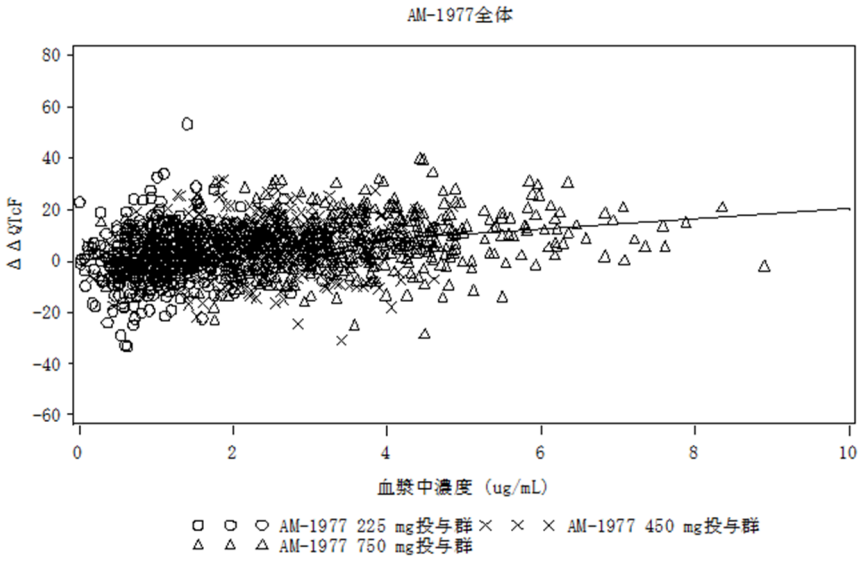
PK parameter		AM-1977 225 mg (n = 57)	AM-1977 450 mg (n = 57)	AM-1977 750 mg (n = 58)	MFLX 400 mg (n = 58)
C_{max}	μg/mL	1.91 ± 0.604	3.44 ± 0.649	5.45 ± 1.31	3.87 ± 1.11
t_{max}	h	2.08 ± 0.971	2.41 ± 0.992	2.98 ± 1.43	1.17 ± 0.994
K_{el}	1/h	0.0401 ± 0.00887	0.0349[a] ± 0.00585[a]	0.0311[b] ± 0.00636[b]	0.0578 ± 0.00796
$t_{1/2}$	h	18.5 ± 5.90	20.5[a] ± 3.88[a]	23.4[b] ± 5.81[b]	12.2 ± 1.62
AUC_{last}	μg·h/mL	23.9 ± 4.14	51.6 ± 8.00	84.4 ± 12.7	36.4 ± 4.04
AUC_{inf}	μg·h/mL	40.4 ± 9.08	95.0[a] ± 18.6[a]	168[b] ± 24.6[b]	48.7 ± 6.34

a : n = 54
b : n = 56
平均値 ± 標準偏差
(5.3.4.1-1 表 11.4.2-1 より)

線形回帰分析によって得られた AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係を図 2.7.6.2.15-2 に示した。

いずれかの用量の KRP-AM1977X が投与されたすべての被験者より得られた血漿サンプルを用い、血漿中 AM-1977 濃度と ΔΔQTcF との関係について線形回帰分析を行った結果、回帰係数は2.019であり、血漿中AM-1977濃度とΔΔQTcFとの間に正の相関が認められた。

図 2.7.6.2.15-2　AM-1977 の血漿中濃度と心電図パラメータの関係：ΔΔQTcF (X：通常軸)



(5.3.4.1-1 図 11.4.5-1 を改変)

血漿中 AM-1977 濃度と ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcB との間についても正の相関が認められた。また、血漿中モキシフロキサシン濃度と ΔΔQTcF、ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcB との間にも正の相関が認められた。

2.7.6.2.15.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.15.2.5.1 治験薬曝露状況

本試験では、被験者 60 例に各用量の 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 がそれぞれ単回経口投与された。各投与群の内訳はそれぞれ AM-1977 225 mg 投与群が 57 例、AM-1977 450 mg 投与群が 57 例、AM-1977 750 mg 投与群が 58 例、AM-1977 プラセボ投与群が 59 例、モキシフロキサシン 400 mg 投与群が 58 例であった。

2.7.6.2.15.2.5.2 有害事象

本試験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.2.15-5 に示した。

本試験で発現した有害事象の発現割合は、AM-1977 750 mg 投与群で 1.7%(1/58 例)、AM-1977 プラセボ投与群で 3.4%(2/59 例)、モキシフロキサシン 400 mg 投与群で 5.2%(3/58 例)であった。AM-1977 225 mg 投与群及び AM-1977 450 mg 投与群では有害事象は発現しなかった。

有害事象の内訳は AM-1977 750 mg 投与群で 2 件(心電図 QT 延長、蕁麻疹)、AM-1977 プラセボ投与群で 3 件(胃腸炎、鼻咽頭炎、ばら色粃糠疹)、モキシフロキサシン 400 mg 投与群で 3 件(発熱、腎結石症、接触性皮膚炎)であった。

重症度が高度の有害事象は腎結石症 1 例、中等度の有害事象は鼻咽頭炎、ばら色粃糠疹、接触性皮膚炎、蕁麻疹の各 1 例であり、この他の有害事象の重症度は軽度であった。転帰はいずれの有害事象も軽快又は回復した。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は AM-1977 750 mg 投与群で発現した心電図 QT 延長及び蕁麻疹であった。

表 2.7.6.2.15-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)

(1/2)

因果関係	因果関係を問わない														
投与群	AM-1977 225 mg 投与群 (N=57)			AM-1977 450 mg 投与群 (N=57)			AM-1977 750 mg 投与群 (N=58)			AM-1977 プラセボ 投与群 (N=59)			MFLX 400 mg 投与群 (N=58)		
事象名	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)
合計	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.7	2	3	3.4	3	3	5.2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.7	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図ＱＴ延長	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7
腎結石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	1	1	1.7	1	1	1.7
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7
ばら色粃糠疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J Ver.18.1

*1：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100

(5.3.4.1-1 表 14.3.1-2 より)

表 2.7.6.2.15-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(続き)

(2/2)

因果関係	因果関係が否定できない														
投与群	AM-1977 225 mg 投与群 (N=57)			AM-1977 450 mg 投与群 (N=57)			AM-1977 750 mg 投与群 (N=58)			AM-1977 プラセボ 投与群 (N=59)			MFLX 400 mg 投与群 (N=58)		
事象名	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現割合(%)
合計	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.7	0	0	0.0	---	---	---
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	---	---	---
心電図ＱＴ延長	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	---	---	---
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
腎結石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	---	---	---
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
ばら色粃糠疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	---	---	---
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.7	0	0	0.0	---	---	---

MedDRA/J Ver.18.1
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」
*1：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.4.1-1 表 14.3.1-2 より)

本試験では AM-1977 各投与群で重篤な有害事象は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与群 1 例に重篤な有害事象(腎結石症)が報告された。また、AM-1977 プラセボ投与群の 1 例が鼻咽頭炎及び胃腸炎により、別の 1 例がばら色粃糠疹により、それぞれ試験を中止した。

2.7.6.2.15.2.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.15.4 に示した。

(1) 死亡

死亡例は認められなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.15-6 に示した。

本試験では、モキシフロキサシン 400 mg 投与群の 1 例(被験者識別コード：T111-[redacted])に

有害事象として腎結石症が発現し、結石破砕術施行のために入院となり、重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.6.2.15-6　重篤な有害事象

被験者識別コード	人種	性別	年齢[*1](歳)	発現時投与群/用量	有害事象名(MedDRA基本語)[*2]	経過[*3]日数	持続[*4]日数	因果関係	重症度	重篤度	治験継続	転帰
T111-[redacted]	日本人	男	[redacted]	MFLX 400 mg	腎結石症	8	17	なし	高度	重篤である	中止	軽快

*1：同意取得時 *2：ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.18.1
*3：経過日数＝(発現日＋1)－各時期治験薬投与日 *4：持続日数＝(転帰日＋1)－発現日

(5.3.4.1-1 表 14.3.2-1 より)

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.15-7 に示した。

本試験では、AM-1977 プラセボ投与群の 1 例に鼻咽頭炎及び胃腸炎が発現した。また、AM-1977 プラセボ投与群の 1 例(被験者識別コード:T111-[redacted])にばら色粃糠疹が発現した。

これらの有害事象により、当該被験者での試験が中止されたため、他の重要な有害事象として取り扱われた。

表 2.7.6.2.15-7　他の重要な有害事象

被験者識別コード	人種	性別	年齢[*1](歳)	発現時投与群/用量	有害事象名(MedDRA基本語)[*2]	経過[*3]日数	持続[*4]日数	因果関係	重症度	重篤度	治験継続	転帰
T111-[redacted]	日本人	男	[redacted]	AM-1977 プラセボ	鼻咽頭炎	8	2	なし	中等度	重篤でない	中止	回復
					胃腸炎	8	3	なし	軽度	重篤でない	中止	回復
T111-[redacted]	日本人	男	[redacted]	AM-1977 プラセボ	ばら色粃糠疹	4	13	なし	中等度	重篤でない	中止	軽快

*1：同意取得時 *2：ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver.18.1
*3：経過日数＝(発現日＋1)－各時期治験薬投与日 *4：持続日数＝(転帰日＋1)－発現日

(5.3.4.1-1 表 14.3.2-1 より)

2.7.6.2.15.2.5.4　臨床検査値

AM-1977 各投与群及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群において、試験期間を通して臨床検値に臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.2.15.2.5.5　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

AM-1977 各投与群及びモキシフロキサシン 400 mg 投与群において、試験期間を通してバイタルサインに臨床上問題となる変動は認められなかった。

AM-1977 750 mg 投与群で心電図 QT 延長と判断された被験者は、投与後 12 時間の 12 誘導心電図検査で QTcF が高値(464 ms)であった。当該被験者は投与後 12 時間での QTcF 高値を除き、心血管系に関する自覚症状及び他覚所見並びに 12 誘導心電図検査の異常所見は認められなかった。その他の投与群では 12 誘導心電図検査で異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.15.3　結論

KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg 単回経口投与における QT/QTc 延長を ΔΔQTcF に基づき評価した結果、225 mg 投与が陰性、450 mg 投与が陽性と判定された。また、AM-1977 血漿中濃度と ΔΔQTcF の間に正の相関が認められた。

本剤はキノロン骨格を有することから潜在的な QT 延長リスクを無視することは出来ないものの、AM-1977経口剤75 mgを投与した場合のQT延長のリスクは低いと考えられた。一方、AM-1977注射剤 150 mg をローディングドーズした場合には、QT 延長のリスクは否定できないと考えられ、AM-1977 注射剤では、今後実施される試験で催不整脈イベントに関する情報を収集する必要があると考えられた。

2.7.6.2.15.4　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 腎結石症(症例報告書記載名：左腎結石)、発現日；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(モキシフロキサシン投与 7 日後)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：中止、転帰：軽快、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(17 日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：T111-[redacted]
投与群：モキシフロキサシン 400 mg 投与群
性別：男性、年齢：2[redacted]歳
合併症：なし

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
フロモックス	100 mg	3 回/日	14日後*	21日後*	有害事象 (腎結石症)
ウロカルン	225 mg	3 回/日	14日後*	21日後*	有害事象 (腎結石症)
ガスモチン	5 mg	3 回/日	14日後*	21日後*	有害事象 (腎結石症)
ボルタレンサポ	50 mg	頓用	13日後*	13日後*	有害事象 (腎結石症)
セフメタゾールナトリウム	1 g	1 回	13日後*	13日後*	有害事象 (腎結石症)

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
体外衝撃波結石破砕術	13日後*	13日後*	有害事象 (結石症)

他の有害事象：なし

経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に本試験への参加について文書による同意を行い、本試験の被験者として組み入れられた。

16日前* に第 1 期の治験薬投与、 8日前*　に第 2 期の治験薬投与を受け、 0日*　に第 3 期のモキシフロキサシン 400 mg の投与を受けた。

7日後*　に電話にて被験者より、腹痛、背部痛があるとの連絡を受け、予定していた治験実施

*(モキシフロキサシン投与後)新薬承認情報提供時に置き換えた。

施設への入所は取りやめ、他院受診を指示した。同日、試験中止とした。

8日後*　に電話にて被験者より、他院を受診し、腎結石と診断され、結石破砕術の可能な病院を紹介されて受診するとの連絡を受けた。

13日後* に電話にて被験者より、他院で結石破砕術のため、1泊2日の入院となったとの連絡を受け、重篤な有害事象とした。

26日後*　に中止時検査を実施した。また、診療情報提供書により、以下の情報を得た。

1週間前*　頃、左側腹部痛、肉眼的血尿出現。左腎結石の診断名により 13日後* 入院、同日、術前にボルタレン坐剤(50 mg)投与後、体外衝撃波結石破砕術施行(術施行中にセフメタゾールナトリウム1g点滴静注)し、 14日後* に退院となる。

17日後* 18:00 腹痛、背部痛消失

20日後* 近医受診。次回は　(約1箇月後)に受診予定。

23日後* 8:00 肉眼的血尿消失。

*(モキシフロキサシン投与後)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

腎結石の発症経過から、試験参加前より形成されていたと考えられるため、治験薬及び陽性対照薬投与との因果関係はないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

治験責任医師等の見解と同様の理由から、治験薬との因果関係はなしと判断した。

2.7.6.2.16　第 III 相検証試験(AMX-T301 試験、評価資料)

(5.3.5.A.1-1)

2.7.6.2.16.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.16-1 に示した。

表 2.7.6.2.16-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発の フェーズ	第 III 相
目的	市中肺炎患者を対象として、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の治癒率の非劣性を検証する。あわせて安全性及び薬物動態の検討も行う。
試験方法	デザイン：無作為化二重盲検並行群間比較試験 対象：日本人市中肺炎患者 被験者は、AM-1977 投与群又はレボフロキサシン投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられた。また、各投与群の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢及び体重を調整因子とする動的割付けを行った。 AM-1977 投与群の被験者には KRP-AM1977X 75 mg、レボフロキサシン投与群の被験者にはレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。 試験期間は、Visit 1(0 日)から Visit 4(14 日)又は中止 7 日後に規定されたすべての調査・観察・検査の実施終了日までとした。
被験者数(計画時)	AM-1977 投与群：125 例 レボフロキサシン投与群：125 例
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 80 歳未満の患者 (入院・外来は問わないが、症状・所見の詳細な観察が可能な患者) (2) 肺炎発症前 2 週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴がなく、急性に発症した患者 (3) 治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者 (4) 下記の 1)、2)の両方を満たす患者 1) 下記の項目から 1 項目以上を満たす ・咳嗽 ・膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化 ・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) ・呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つあるいはすべてが悪化 ・発熱 37°C 以上(腋窩計測) 2) 下記の項目中 1 項目以上を満たす

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">・CRP 陽性
・白血球増加(白血球 > 10,000/mm^3)又は桿状核球> 15%
・低酸素血症(PaO_2 < 60 Torr 又は SpO_2 < 90%)
(5) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本試験への参加が適切と判断された患者。ただし、20 歳未満の患者については代諾者からも文書同意が得られた患者</td></tr>
<tr><td rowspan="5">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg
(KRP-AM1977X 75 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0203</td></tr>
<tr><td>治験用レボフロキサシン錠 500 mg
(レボフロキサシン 500 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0203</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0203</td></tr>
<tr><td>治験用レボフロキサシン錠 500 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0203</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">有効性評価項目：
(1) 主要評価項目
治癒判定時(TOC)の治癒率(「治癒」と判定された被験者の割合)
Visit 4(14 日)又は中止 7 日後の臨床効果について、表 1 に従い、「治癒」「治癒せず」「判定不能」の 3 段階で判定した。また、症状の悪化又は不変により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「治癒せず」と判断した。</td></tr>
</table>

表 1　治癒判定基準

治癒	EOT 時に、症状・所見・胸部画像が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療(以下、後抗菌薬と略す)が不要であった場合 ＜補足＞ a. 下記の基準をすべてみたす場合を「治癒」とする。 ア)EOT 時に「有効」と判定された症例 イ)EOT 時以後、後抗菌薬が不要であった症例 ウ)体温、白血球数および CRP について、EOT 時と比べ、後抗菌薬が必要と判断されるほどの悪化項目が 1 項目もない症例 [1] エ)症状について、EOT 時と比べ改善傾向が持続、若しくは後抗菌薬が必要でないと判断される症例 [2] オ)胸部画像について、EOT と比べ、さらに改善している症例 [3] b. 胸部画像は、陰影の拡がりと濃度を基準にして判定する。
治癒せず	症状・所見・胸部画像が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合 ＜補足＞ a. 以下の基準のいずれかに該当する場合を「治療せず」とする。 ア)上記の「治癒」の判定基準(補足)ア)～オ)のすべてをみたせない症例 イ)当該疾患により死亡した症例
判定不能	下記の基準のいずれかに該当する場合 a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球または CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合 c. 症状・所見の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬(全身投与)が投与された場合

1: 体温、白血球数、CRP の悪化とは、数値上のわずかの上昇ではなく、明らかな悪化とする。
2: 症状改善については、完全消失を求めるものではなく、肺炎発症前の症状に回復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。
3: 胸部画像の改善については、完全消失を求めるものではない。今回の治療対象である新たな浸潤影あるいは浸潤影の悪化が、ある程度改善したが、器質化によってこれ以上の改善が望めない場合は、改善扱いとする。

(2)　副次評価項目

1)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合)

Visit 2(3 日)の臨床効果について、表 2 に従い、「早期治療効果あり」「早期治療効果なし」「判定不能」の 3 段階で判定した。「早期治療効果あり」の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例(4 日後以降の投与終了・継続とは無関係)とした。

また、投与開始前に比べて、投与 3 日後の CRP 値が上昇した症例や胸部 X 線が不変又は悪化した症例については、CRP や胸部 X 線所見が不変又は悪化にもかかわらず、臨床症状及び体温の改善がある場合は「早期治療効果あり」と判断した。CRP や胸部 X 線所見が不変又は悪化し、臨床症状及び体温が不変又は改善がない場合は、「早期治療効果なし」と判定し、被験者の安全を十分に考慮し、試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替えるなど治験責任医師等が適切に判断した。

表 2　早期薬効評価及び投与終了時判定基準

早期治療効果あり／有効	以下の a.をみたし、さらに b.または c.のいずれかをみたし、残り項目に悪化がない場合 a. 肺炎の症状・所見の消失あるいは改善 • 発熱、咳嗽、喀痰(量、性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音で判定する。 • 1 項目以上の症状・所見が改善すること。 • 試験開始時(組み入れ時)に有熱の症例では、発熱の改善を必須とする。 • 試験開始時(組み入れ時)の体温から低下していれば、37.0℃以上であっても発熱の改善と扱う。 b. 胸部画像におけるすべての異常所見が消失あるいは最悪時からの改善 • 陰影の拡がりと濃度を基準にして判定する。 c. 炎症所見が消失あるいは改善 • 白血球数 9,000 /mm^3 以下への改善若しくは CRP 最高値からの低下のいずれかをみたし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設での正常範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判定しない。
早期治療効果なし／無効	上記の「有効」の条件をみたさない場合
判定不能	以下の基準のいずれかに該当する場合 a. 投与終了時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球、CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

2)　投与終了時(EOT)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合)

Visit 3(7 日)又は中止時の臨床効果について、表 2 に従い、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で判定した。また、症状の悪化又は不変により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「無効」と判断した。

3)　微生物学的効果

- 被験者別の微生物学的効果

被験者ごとに、Visit 4(14 日)又は中止 7 日後において、表 3 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。「消失」又は「推定消失」と判定された被験者の割合を被験者別の菌消失率とした。

表 3　被験者別の微生物学的効果の判定

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合。

- 原因菌別の微生物学的効果

推定される原因菌ごとに、Visit 4(14 日)又は中止 7 日後において、表 4 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合を原因菌別の菌消失率とした。

表 4　原因菌別の微生物学的効果の判定基準

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合。

- MIC 別の菌消失率(「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合)

4) 症状・検査値の推移

自覚症状・他覚所見スコア及び臨床検査値(白血球数、CRP、プロカルシトニン)の推移

安全性評価項目：

有害事象：

自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

心電図パラメータ：

各規定日における心電図パラメータ

薬物動態評価項目：

Visit 2(3 日)から Visit 3(7 日)、又は中止時での血漿中 AM-1977 濃度

統計手法

有効性：

有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。

(1) 臨床効果

PPS 及び FAS を対象として、以下の解析を行った。

1) 主要評価項目：治癒判定時(TOC)の治癒率

投与群別に、治癒判定時(TOC)の臨床効果について被験者数を集計し、また治癒率 (%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。有効性の主たる解析対象集団である PPS でこの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 KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証された

と判断することとした。

2) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与群別に、投与 3 日後(早期薬効評価)の臨床効果について被験者数を集計し、また早期有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、早期有効率の差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

3) 投与終了時(EOT)の有効率

投与群別に、投与終了時(EOT)の臨床効果について被験者数を集計し、また有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、有効率の差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

BPPS 及び MFAS を対象として、投与群別に、原因菌別の臨床効果を解析した。

(2) 微生物学的効果

BPPS 及び MFAS を対象として、以下の解析を行った。

1) 被験者別の微生物学的効果

投与群別に、被験者別の微生物学的効果について被験者数を集計し、また消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

2) 原因菌別の微生物学的効果

投与群別に、原因菌別の微生物学的効果について菌数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

3) MIC 別の菌消失率

投与群別に、原因菌別、MIC 別の微生物学的効果について菌数を集計し、また消失率(%)を算出した。

(3) 症状・検査値の推移

PPS 及び FAS を対象として投与群別、検査時期別に、症状・検査値(定量)は要約統計量を算出し、症状・検査値(定性)は各項目の分類を集計した。

(4) 患者日誌

PPS 及び FAS を対象として投与群別、検査時期別に、最高体温(定量)は要約統計量を算出し、咳、痰、呼吸困難及び胸の痛み(定性)は各項目の分類を集計した。

(5) 原因菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

MFAS を対象として、原因菌と判断された菌について、原因菌別、抗菌薬別に投与群をまとめて MIC の頻度分布を集計した。あわせて MIC range を算出した。

投与開始日に MIC が測定された菌株数が試験全体で 10 株以上の原因菌についてのみ、原因菌別、抗菌薬別に MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出し

	た。 安全性： 有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。 心電図パラメータ： 投与群別、検査時期別に、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及びQTc(Framingham)の絶対値及びベースライン(投与開始日)からの変化量について、それぞれ要約統計量を算出した。また、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合(%)を集計した。 薬物動態： AM-1977 投与群を対象とし、各採血時の直近の治験薬投与からの時間に対する血漿中薬物濃度の散布図を作成した。

2.7.6.2.16.2　試験成績

2.7.6.2.16.2.1　被験者の内訳

試験期間中に試験を中止した被験者の試験中止に至った理由を表 2.7.6.2.16-2 に示した。

本試験では治験薬を無作為に割り付けられた被験者 277 例全例に治験薬が投与された(AM-1977 投与群 140 例、レボフロキサシン投与群 137 例)。このうち治験薬の投与を完了した被験者は AM-1977 投与群 125 例(89.3%)、レボフロキサシン投与群 118 例(86.1%)であり、中止した被験者は AM-1977 投与群 15 例(10.7%)、レボフロキサシン投与群 19 例(13.9%)であった。中止理由の内訳は、「治験対象として不適」が 13 例(AM-1977 投与群 7 例、レボフロキサシン投与群 6 例)と最も多く、次いで「症状の悪化又は不変」が 9 例(AM-1977 投与群 5 例、レボフロキサシン投与群 4 例)、「有害事象」が 6 例(AM-1977 投与群 0 例、レボフロキサシン投与群 6 例)、「被験者(又は代諾者)の申し出」が 2 例(AM-1977 投与群 1 例、レボフロキサシン投与群 1 例)、「その他」が 4 例(AM-1977 投与群 2 例、レボフロキサシン投与群 2 例)であった。

表 2.7.6.2.16-2　試験中止に至った理由

Treatment　Group	AM-1977	LVFX	All Subjects
Subject Randomized	140 ---	137 ---	277 ---
Subjects Who Received Study Drug	140 ---	137 ---	277 ---
Subjects Who Discontinued (%)	15 (10.7)	19 (13.9)	34 (12.3)
Adverse Event	0 ---	6 ---	6 ---
Recovery	0 ---	0 ---	0 ---
Progressive Disease	5 ---	4 ---	9 ---
Failure to Meet Randomization Criteria	7 ---	6 ---	13 ---
Lost to Follow-up	0 ---	0 ---	0 ---
Withdrawal by Subject	1 ---	1 ---	2 ---
Pregnancy	0 ---	0 ---	0 ---
Other	2 ---	2 ---	4 ---

中止割合(%) = (中止被験者数 ÷ 治験薬投与被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-1 表 10.1-1 より)

2.7.6.2.16.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.16-3 に示した。

表 2.7.6.2.16-3　解析対象集団の内訳

	AM-1977 投与群 N = 140	レボフロキサシン投与群 N = 137
FAS	131	126
MFAS	68	69
PPS	128	120
BPPS	67	65
安全性解析対象集団	140	137
心電図パラメータ 解析対象集団	140	137
薬物動態 解析対象集団	139	

N：割付被験者数

2.7.6.2.16.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS 及び BPPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.16-4 に示した。

PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた。PPS 採用被験者の男性の割合は、AM-1977 投与群で 50.8%(65/128 例)、レボフロキサシン投与群で 52.5%(63/120 例)であった。年齢の平均値は、AM-1977 投与群で 54.0 歳、レボフロキサシン投与群で 54.4 歳であった。肺炎の重症度は、AM-1977 投与群では軽症が 98.4%(126/128 例)、中等症が 1.6%(2/128 例)、レボフロキサシン投与群では軽症が 95.8%(114/119 例)、中等症が 4.2%(5/119 例)であり、両投与群ともに重症の被験者はいなかった。感染症診断名は、細菌性肺炎が AM-1977 投与群で 64.8%(83/128 例)、レボフロキサシン投与群で 65.8%(79/120 例)、マイコプラズマ肺炎が AM-1977 投与群で 28.9%(37/128 例)、レボフロキサシン投与群で 22.5%(27/120 例)、非定型肺炎が AM-1977 投与群で 5.5%(7/128 例)、レボフロキサシン投与群で 6.7%(8/120 例)、細菌性肺炎 + マイコプラズマ肺炎が AM-1977 投与群で 0.8%(1/128 例)、レボフロキサシン投与群で 5.0%(6/120 例)であった。

BPPS 採用被験者での人口統計学的及び他の基準値の特性は、PPS と同様であった。

表 2.7.6.2.16-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS

Treatment Group		PPS		BPPS	
		AM-1977	LVFX	AM-1977	LVFX
		(N= 128)	(N= 120)	(N= 67)	(N= 65)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	65 (50.8)	63 (52.5)	39 (58.2)	33 (50.8)
	Female	63 (49.2)	57 (47.5)	28 (41.8)	32 (49.2)
Age (years)[*1]	< 65	81 (63.3)	75 (62.5)	47 (70.1)	49 (75.4)
	65 <=	47 (36.7)	45 (37.5)	20 (29.9)	16 (24.6)
	Mean	54.0	54.4	50.0	50.3
	SD	15.7	17.5	16.9	17.3
	Min	16	16	16	16
	Median	55.5	60.0	49.0	55.0
	Max	76	79	76	79
Height (cm)[*2]	Mean	162.09	162.46	164.41	162.52
	SD	8.65	8.85	8.34	8.70
	Min	141.5	143.0	147.6	144.8
	Median	161.90	163.00	165.30	161.50
	Max	191.8	185.0	191.8	183.0
Weight (kg)[*2]	< 40	2 (1.6)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.1)
	40 <=, < 60	73 (57.0)	64 (53.3)	35 (52.2)	36 (55.4)
	60 <=, < 80	47 (36.7)	46 (38.3)	28 (41.8)	23 (35.4)
	80 <=	6 (4.7)	7 (5.8)	4 (6.0)	4 (6.2)
	Mean	58.83	58.79	61.29	58.98
	SD	11.98	13.34	11.99	13.91
	Min	39.0	28.7	42.0	28.7
	Median	58.05	58.75	59.40	59.00
	Max	98.0	116.0	98.0	116.0
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	100 (78.1)	95 (79.2)	53 (79.1)	54 (83.1)
	25.0 <=	28 (21.9)	25 (20.8)	14 (20.9)	11 (16.9)
	Mean	22.30	22.18	22.59	22.21
	SD	3.72	4.40	3.66	4.61
	Min	16.5	13.7	16.5	13.7
	Median	21.59	21.75	22.61	21.33
	Max	38.3	46.5	38.3	46.5
In/OutPatient	In	17 (13.3)	25 (20.8)	10 (14.9)	13 (20.0)
	Out	111 (86.7)	95 (79.2)	57 (85.1)	52 (80.0)
Diagnosis	Bacterial Pneumonia	83 (64.8)	79 (65.8)	29 (43.3)	32 (49.2)
	Mycoplasma Pneumonia	37 (28.9)	27 (22.5)	37 (55.2)	27 (41.5)
	Chlamydia Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Legionella Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Atypical Pneumonia[*4]	7 (5.5)	8 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bacterial + Mycoplasma Pneumonia	1 (0.8)	6 (5.0)	1 (1.5)	6 (9.2)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severity of Pneumonia	Mild	126 (98.4)	114 (95.8)	67 (100.0)	62 (96.9)
	Moderate	2 (1.6)	5 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.1)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.16-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(続き)

Treatment Group		PPS		BPPS	
		AM-1977	LVFX	AM-1977	LVFX
		(N= 128)	(N= 120)	(N= 67)	(N= 65)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PORT Score	1	43 (33.6)	34 (28.6)	32 (47.8)	20 (31.3)
	2	67 (52.3)	59 (49.6)	29 (43.3)	36 (56.3)
	3	16 (12.5)	21 (17.6)	6 (9.0)	6 (9.4)
	4	2 (1.6)	5 (4.2)	0 (0.0)	2 (3.1)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean	1.8	2.0	1.6	1.8
	SD	0.7	0.8	0.7	0.7
	Min	1	1	1	1
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	Max	4	4	3	4
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	100 (78.1)	99 (82.5)	51 (76.1)	51 (78.5)
	Yes	28 (21.9)	21 (17.5)	16 (23.9)	14 (21.5)
Complication	No	45 (35.2)	38 (31.7)	29 (43.3)	23 (35.4)
	Yes	83 (64.8)	82 (68.3)	38 (56.7)	42 (64.6)
Legionella pneumophila Antigen (Urine)	Negative	127 (100.0)	120 (100.0)	66 (100.0)	65 (100.0)
	Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Urine)	Negative	122 (95.3)	108 (90.0)	61 (91.0)	53 (81.5)
	Positive	6 (4.7)	12 (10.0)	6 (9.0)	12 (18.5)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mycoplasma pneumoniae Antigen (Swab)	Negative	114 (89.8)	104 (86.7)	53 (80.3)	49 (75.4)
	Positive	13 (10.2)	16 (13.3)	13 (19.7)	16 (24.6)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Sputum)	Negative	53 (79.1)	54 (79.4)	30 (68.2)	31 (68.9)
	Positive	14 (20.9)	14 (20.6)	14 (31.8)	14 (31.1)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dynamic Allocation Factors (Age * Weight[*2])	< 65 years and < 60 kg	49 (38.3)	39 (32.5)	25 (37.3)	26 (40.0)
	< 65 years and 60 <= kg	32 (25.0)	36 (30.0)	22 (32.8)	23 (35.4)
	65 <= years and < 60 kg	26 (20.3)	28 (23.3)	10 (14.9)	12 (18.5)
	65 <= years and 60 <= kg	21 (16.4)	17 (14.2)	10 (14.9)	4 (6.2)

(%) = (n ÷ N) × 100
*1：同意取得時
*2：投与開始時
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)2
*4：原因微生物を特定できなかったもの
(5.3.5.A.1-1 表 11.2-1 より)

2.7.6.2.16.2.4　原因菌の構成

BPPS 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、AM-1977 投与群で 67 例中 27 例、レボフロキサシン投与群で 65 例中 34 例であった。また、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により、*S. pneumoniae* 又は *M. pneumoniae* が同定された被験者は AM-1977 投与群で *S. pneumoniae* 5 例、*M. pneumoniae* 36 例[複数菌(3 菌種)感染被験者 1 例含む]、レボフロキサシン投与群で *S. pneumoniae* 7 例、*M. pneumoniae* 29 例[複数菌(2 菌種)感染 5 例含む]であった。

微生物学的検査、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のうち、単独菌感染の被験者は AM-1977 投与群で 67 例中 65 例(グラム陽性菌：14 例、グラム陰性菌：14 例、非定型菌：37 例)、レボフロキサシン投与群で 65 例中 56 例(グラム陽性菌：16 例、グラム陰性菌：12 例、非定型菌：28 例)と大部分を占めた。微生物学的検査、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主な原因菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. pneumoniae* であった。

2.7.6.2.16.2.5　原因菌の薬剤感受性

グラム陽性菌の検出数は 24 株(AM-1977 の MIC range：0.03～0.12 μg/mL)であり、主な菌種は *S. pneumoniae* 23 株(PSSP：14 株、PISP：8 株、PRSP：1 株)であった。*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は 0.03～0.12 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC は 0.5～1 μg/mL の範囲であった。

グラム陰性菌の検出数は 33 株(AM-1977 の MIC range：0.008～2 μg/mL)であり、主な菌種は *H. influenzae* 20 株(BLNAS：10 株、BLPAR：6 株、BLNAR：4 株)であった。*H. influenzae* に対する AM-1977 の MIC は 0.008～1 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC は 0.008～0.5 μg/mL であった。

非定型菌の検出数は 7 株であり、すべて *M. pneumoniae* であった。*M. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は 0.12～0.25 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC は 0.25～0.5 μg/mL であった。

2.7.6.2.16.2.6　有効性の結果

以下の項では、有効性の主たる解析対象集団である PPS 及び微生物学的 PPS 解析対象集団である BPPS の解析結果を示した。

2.7.6.2.16.2.6.1　臨床効果

(1)　治癒判定時(TOC)の治癒率(主要評価項目)

本試験での治癒判定時(TOC)の治癒率を表 2.7.6.2.16-5 に示した。

治癒判定時(TOC)の治癒率は、AM-1977 投与群で 92.8%[116/125 例(95%信頼区間：86.9%～96.2%)]、レボフロキサシン投与群で 92.3%[108/117 例(95%信頼区間：86.0%～95.9%)]であり、両投与群で高い治癒率を示した。

治癒率の投与群間差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)は 0.3%(−6.7%～7.4%)であった。投与群間差の両側 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 に対する KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証された。

表 2.7.6.2.16-5　治癒判定時(TOC)の臨床効果(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Cured	Not Cured	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	127	116	9	2	92.8	86.9	96.2	0.3	-6.7	7.4
LVFX	120	108	9	3	92.3	86.0	95.9			

*1：治癒率(%) = (各投与群の「治癒」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数) × 100
*2：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の群間差(AM-1977 − LVFX)
(5.3.5.A.1-1 表 11.4-1 より)

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.16-6 に示した。

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率は、AM-1977 投与群で 85.6%[107/125 例(78.4%～90.7%)]、レボフロキサシン投与群で 89.2%[107/120 例(82.3%～93.6%)]であり、早期有効率の群間差(AM-1977 投与群 − レボフロキサシン投与群)は−3.7%(95%信頼区間 : −12.1%～4.8%)であった。

表 2.7.6.2.16-6　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	127	107	18	2	85.6	78.4	90.7	-3.7	-12.1	4.8
LVFX	120	107	13	0	89.2	82.3	93.6			

*1：早期有効率(%) = (各投与群の「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100
*2：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の群間差(AM-1977 − LVFX)
(5.3.5.A.1-1 表 11.4-2 より)

(3)　投与終了時(EOT)の有効率

投与終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.16-7 に示した。

投与終了時(EOT)の有効率は、AM-1977 投与群で 96.0%[121/126 例(91.0%～98.3%)]、レボフロキサシン投与群で 95.8%[115/120 例(90.6%～98.2%)]であり、有効率の群間差(AM-1977 投与群 − レボフロキサシン投与群)は 0.2%(95%信頼区間 : −5.3%～6.1%)であった。

表 2.7.6.2.16-7　投与終了時(EOT)の有効率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	128	121	5	2	96.0	91.0	98.3	0.2	-5.3	6.1
LVFX	120	115	5	0	95.8	90.6	98.2			

*1：有効率(%) = (各投与群の「有効」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100
*2：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の群間差(AM-1977 − LVFX)
(5.3.5.A.1-1 表 11.4-3 より)

(4) 原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率

原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率は、原因菌が単独菌のグラム陽性菌であった被験者では AM-1977 投与群で 100.0%(14/14 例)、レボフロキサシン投与群で 93.8%(15/16 例)であり、グラム陰性菌であった被験者では AM-1977 投与群で 100.0%(14/14 例)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(12/12 例)であり、非定型菌であった被験者では AM-1977 投与群で 91.9%(34/37 例)、レボフロキサシン投与群で 92.9%(26/28 例)であった。また、原因菌が 2 菌種であった被験者では AM-1977 投与群で 100.0%(1/1 例)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(9/9 例)であり、3 菌種であった被験者では AM-1977 投与群で 100.0%(1/1 例)、レボフロキサシン投与群では該当する被験者はいなかった。

原因菌が特定された被験者のうち、治癒せずと判定された被験者は AM-1977 投与群で *M. pneumoniae* の 3 例、レボフロキサシン投与群で *M. pneumoniae* の 2 例、*S. pneumoniae*(PISP)の 1 例であった。

2.7.6.2.16.2.6.2　微生物学的効果

(1) 被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.16-8 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、AM-1977 投与群では 96.3%(26/27 例)、レボフロキサシン投与群では 100.0%(33/33 例)であった。微生物学的効果の評価の内訳は、AM-1977 投与群では 65 例中、消失が 7 例、推定消失が 19 例、存続が 1 例、判定不能が 38 例であった。また、レボフロキサシン投与群では 63 例中、消失が 4 例、推定消失が 29 例、判定不能が 30 例であった。

表 2.7.6.2.16-8　被験者別の微生物学的効果(BPPS)

Treatment Group	N	Bacteriological Effect					%*1	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
AM-1977	65	7	19	1	0	38	96.3	81.7	99.3
LVFX	63	4	29	0	0	30	100.0	89.6	100.0

*1：消失率(%) = (各投与群の「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷ 各投与群の「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-1 表 11.4-4 より)

(2) 原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、原因菌がグラム陽性菌であった被験者では AM-1977 投与群で 100.0%(10/10 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(12/12 株)であり、グラム陰性菌であった被験者では AM-1977 投与群で 94.1%(16/17 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(20/20 株)であり、嫌気性菌であった被験者ではレボフロキサシン投与群で 100.0%(1/1 株)、AM-1977 投与群では該当する被験者はいなかった。原因菌が非定型菌であった被験者では AM-1977 投与群で 100.0%(2/2 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(4/4 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち、存続と判定された原因菌は AM-1977 投与群の *H. influenzae* のみであった。推定存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

(3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率

本試験で特定された原因菌のうち消失と判定されなかった(原因菌の微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された)原因菌は、AM-1977 投与群の *H. influenzae* の 1 株(原因菌の微生物学的効果の判定：存続)のみであり、AM-1977 の本株に対する MIC 測定は未実施であった。

(4) 投与後出現菌の検出

投与後出現菌は AM-1977 投与群では検出されず、レボフロキサシン投与群の 3 例で検出された。レボフロキサシン投与群の 3 例で認められた投与後出現菌は *E. cloacae*、*S. aureus*(MSSA)及び *S. pneumoniae* であった。レボフロキサシンの *S. aureus*(MSSA)に対する MIC は 0.25 μg/mL であり、*E. cloacae* 及び *S. pneumoniae* に対する MIC 測定は未実施であった。

2.7.6.2.16.2.6.3　症状及び検査値の推移

両投与群ともに、症状及び検査値の平均値又は定性値は、すべての項目で投与 3 日後から低下又は改善し、投与終了 7 日後/中止 7 日後まで低下又は改善が維持された。

両投与群ともに、体温及び白血球数の平均値は投与 3 日後には基準値範囲内に低下し、投与終了 7 日後/中止 7 日後まで同程度の値を推移した。また、両投与群ともに、CRP 及びプロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後/中止 7 日後までには基準値範囲内を推移した。

2.7.6.2.16.2.6.4　患者日誌

両投与群ともに患者日誌による自覚症状の平均値は、すべての項目で投与 1 日後又は投与 2 日後から低下又は改善し、投与終了 7 日後/中止 7 日後まで低下又は改善が維持された。

2.7.6.2.16.2.6.5　投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者での治癒率

投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与され無効であった被験者での治癒率は、AM-1977 投与群で 92.9%(26/28 例)、レボフロキサシン投与群で 95.0%(19/20 例)であった。このうち、AM-1977 投与群での内訳は、経口マクロライド系抗菌薬の無効例で 92.9%(13/14 例)、経口セフェム系抗菌薬の無効例では 100%(8/8 例)、2 剤以上使用の無効例で 83.3%(5/6 例)、レボフロキサシン投与群での内訳は経口マクロライド系抗菌薬の無効例で 100.0%(8/8 例)、経口セフェム系抗菌薬の無効例では 83.3%(5/6 例)、注射剤セフェム系抗菌薬の無効例では 100.0%(2/2 例)、経口ペニシリン系抗菌薬の無効例では 100.0%(1/1 例)、2 剤以上使用の無効例で 100.0%(3/3 例)であった。

2.7.6.2.16.2.6.6　感染症診断名別の治癒率

感染症診断名別の治癒判定時(TOC)の治癒率は、細菌性肺炎が AM-1977 投与群で 92.5%(74/80 例)、レボフロキサシン投与群で 90.9%(70/77 例)、マイコプラズマ肺炎が AM-1977 投与群で 91.9%(34/37 例)、レボフロキサシン投与群で 96.3%(26/27 例)、非定型肺炎が AM-1977 投与群で 100.0%(7/7 例)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(7/7 例)、細菌性肺炎 + マイコプラズマ肺炎が AM-1977 投与群で 100.0%(1/1 例)、レボフロキサシン投与群で 83.3%(5/6 例)であった。

2.7.6.2.16.2.7　安全性の結果

2.7.6.2.16.2.7.1　治験薬曝露状況

治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.16-9 に示した。

安全性解析対象集団で治験薬を規定の 7 日間投与された被験者の割合は、AM-1977 投与群で 94.3%(132/140 例)、レボフロキサシン投与群で 91.2%(125/137 例)であった。

表 2.7.6.2.16-9　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団)

Treatment Group	AM-1977 (N= 140)	LVFX (N= 137)
Duration of Exposure	n (%)	n (%)
1 Day	2 (1.4)	2 (1.5)
2 Days	1 (0.7)	0 (0.0)
3 Days	0 (0.0)	4 (2.9)
4 Days	3 (2.1)	2 (1.5)
5 Days	0 (0.0)	1 (0.7)
6 Days	2 (1.4)	3 (2.2)
7 Days	132 (94.3)	125 (91.2)
Mean	6.8	6.7
SD	0.9	1.0
Min	1	1
Q1	7.0	7.0
Median	7.0	7.0
Q3	7.0	7.0
Max	7	7

n：該当被験者数
(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.A.1-1 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.16.2.7.2　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.16-10 に示した。

本試験で発現した有害事象の発現割合は AM-1977 投与群で 31.4%(44/140 例)、レボフロキサシン投与群で 35.8%(49/137 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 AM-1977 投与群で 17.9%(25/140 例)、レボフロキサシン投与群で 19.0%(26/137 例)であった。

表 2.7.6.2.16-10　有害事象の概要

Treatment Group	AM-1977 (N= 140)	LVFX (N= 137)
Reported Number of Adverse Events	61 ---	91 ---
Reported Number of Drug-related*1 AE	28 ---	38 ---
Subjects with Any AE	44 (31.4)	49 (35.8)
Subjects with Any Drug-related*1 AE	25 (17.9)	26 (19.0)
Subjects with Any Serious AE	2 (1.4)	4 (2.9)
Subjects with Any Drug-related*1 Serious AE	2 (1.4)	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to an AE	0 (0.0)	4 (2.9)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related*1 AE	0 (0.0)	3 (2.2)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.A.1-1 表 12.2-1 より)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.16-11 に示した。

2%以上の被験者に発現した有害事象は、AM-1977 投与群では好酸球数増加、白血球数減少が各 3.6%(5/140 例)、次いで下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2.1%(3/140 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、好酸球数増加、白血球数減少が各 2.1%(3/140 例)、下痢が 1.4%(2/140 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 0.7%(1/140 例)であった。

レボフロキサシン投与群では悪心が 5.8%(8/137 例)、次いで下痢が 2.9%(4/137 例)、腹部不快感、便秘、口腔ヘルペス、好酸球数増加、頭痛、発疹が各 2.2%(3/137 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、悪心が 4.4%(6/137 例)、下痢が 2.9%(4/137 例)、便秘、好酸球数増加、頭痛、発疹が各 1.5%(2/137 例)、腹部不快感、口腔ヘルペスが各 0.7%(1/137 例)であった。

表 2.7.6.2.16-11　有害事象の要約

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	AM-1977 (N= 140)			LVFX (N= 137)			AM-1977 (N= 140)			LVFX (N= 137)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	44	61	31.4	49	91	35.8	25	28	17.9	26	38	19.0
耳および迷路障害	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
回転性めまい	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼発疹	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	12	15	8.6	21	26	15.3	9	10	6.4	12	15	8.8
腹部不快感	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	1	1	0.7
上腹部痛	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
口唇炎	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
便秘	1	1	0.7	3	4	2.2	1	1	0.7	2	2	1.5
下痢	3	4	2.1	4	4	2.9	2	2	1.4	4	4	2.9
消化不良	1	2	0.7	0	0	0.0	1	2	0.7	0	0	0.0
胃炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
胃食道逆流性疾患	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉腫脹	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
舌炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	2	2	1.4	8	8	5.8	2	2	1.4	6	6	4.4
口内炎	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	1	1	0.7
軟便	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
肝機能異常	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
感染症および寄生虫症	5	5	3.6	10	11	7.3	1	1	0.7	1	1	0.7
気管支炎	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
歯肉炎	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
扁桃炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	1	1	0.7

表 2.7.6.2.16-11　有害事象の要約(続き)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	AM-1977 (N= 140)			LVFX (N= 137)			AM-1977 (N= 140)			LVFX (N= 137)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
転倒	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚創傷	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	17	18	12.1	13	17	9.5	9	9	6.4	10	12	7.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2.1	2	2	1.5	1	1	0.7	1	1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
血中尿酸増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
好酸球数増加	5	5	3.6	3	3	2.2	3	3	2.1	2	2	1.5
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中血陽性	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
肝機能検査異常	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
リンパ球数減少	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
白血球数減少	5	5	3.6	2	2	1.5	3	3	2.1	1	1	0.7
白血球数増加	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球百分率増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7
シスタチンＣ増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
腎機能検査異常	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
代謝および栄養障害	1	1	0.7	3	3	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0
脱水	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿病	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高カリウム血症	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	5	5	3.6	7	8	5.1	2	2	1.4	1	1	0.7
背部痛	2	2	1.4	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
筋肉痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
頚部痛	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
四肢痛	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
関節リウマチ	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
筋緊張	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系胸痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢不快感	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
神経系障害	3	3	2.1	4	5	2.9	1	1	0.7	3	3	2.2
浮動性めまい	2	2	1.4	2	2	1.5	0	0	0.0	1	1	0.7
頭痛	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	2	2	1.5
精神障害	2	2	1.4	2	3	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
譫妄	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	2	2	1.4	2	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
不正子宮出血	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	2.1	4	4	2.9	1	1	0.7	1	1	0.7
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喀血	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
鼻漏	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
器質化肺炎	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
口腔咽頭不快感	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.16-11　有害事象の要約(続き)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related*1 Adverse Events					
	AM-1977 (N= 140)			LVFX (N= 137)			AM-1977 (N= 140)			LVFX (N= 137)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3
皮膚および皮下組織障害	5	6	3.6	7	8	5.1	3	3	2.1	3	3	2.2
接触性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
薬疹	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
発疹	2	2	1.4	3	3	2.2	2	2	1.4	2	2	1.5
蕁麻疹	1	1	0.7	2	2	1.5	0	0	0.0	1	1	0.7
血管障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血管痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.18.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.A.1-1 表 14.3.1-2 より)

AM-1977 投与群では高度の有害事象が認められず、有害事象の重症度別の発現割合は中等度が 5.7%(8/140 例)、軽度が 27.1%(38/140 例)であった。レボフロキサシン投与群での有害事象の発現割合は、高度が 1.5%(2/137 例)、中等度が 7.3%(10/137 例)、軽度が 31.4%(43/137 例)であった。重症度が高度の有害事象の内訳は、肺炎、器質化肺炎が各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

両投与群ともに、いずれの背景因子(年齢、性別、体重等)も、各分類間で有害事象の発現頻度に特筆すべき差異は認められなかった。

2.7.6.2.16.2.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.16.4 に示した。

(1)　死亡

死亡例は認められなかった。

(2)　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.16-12 に示した。

本試験では重篤な有害事象が 6 例 6 件(AM-1977 投与群：器質化肺炎、回転性めまい各 1 例 1 件、レボフロキサシン投与群：肺炎 2 例 2 件、脱水、器質化肺炎 各 1 例 1 件)に認められた。AM-1977 投与群の器質化肺炎、回転性めまいは治験責任医師等により治験薬との因果関係はあるかもしれない、レボフロキサシン投与群の肺炎 2 件、脱水、器質化肺炎は治験薬と因果関係はなしと判断された。また、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

表 2.7.6.2.16-12　重篤な有害事象

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age[*1] (years)	Preferred Term for AE[*2]	Time to Onset in Days[*3]	Duration of AE (days)[*4]	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
AM-1977	T301-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	器質化肺炎	5	61	POSSIBLY RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	T301-[redacted]	JAPANESE	F	6[redacted]	回転性めまい	7	2	POSSIBLY RELATED	MODERATE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	肺炎	11	36	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	T301-[redacted]	JAPANESE	F	6[redacted]	脱水	3	2	NOT RELATED	MILD	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	T301-[redacted]	JAPANESE	M	2[redacted]	肺炎	3	14	NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	T301-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	器質化肺炎	8	33	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.18.0
*3：経過日数 =(発現日 + 1) − 投与開始日　*4：持続日数 =(転帰日 + 1) − 発現日
(5.3.5.A.1-1 表 14.3.2-1 より)

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.16-13 に示した。

他の重要な有害事象として、重篤な有害事象以外で治験薬投与の中止に至った有害事象は 3 例 3 件(腎機能検査異常、白血球数減少、蕁麻疹)で、いずれもレボフロキサシン投与群であった。蕁麻疹は治験責任医師等により治験薬との因果関係はあり、腎機能検査異常、白血球数減少は治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された。また、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

表 2.7.6.2.16-13　他の重要な有害事象

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age[*1] (years)	Preferred Term for AE[*2]	Time to Onset in Days[*3]	Duration of AE (days)[*4]	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
LVFX	T301-[redacted]	JAPANESE	F	7[redacted]	腎機能検査異常	3	4	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	T301-[redacted]	JAPANESE	F	4[redacted]	白血球数減少	4	8	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	T301-[redacted]	JAPANESE	M	4[redacted]	蕁麻疹	1	2	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.18.0
*3：経過日数 =(発現日 +1)− 投与開始日　*4：持続日数 =(転帰日 +1)− 発現日
(5.3.5.A.1-1 表 14.3.2-1 より)

2.7.6.2.16.2.7.4 臨床検査値

腎機能、肝機能及び糖代謝機能に関連する臨床検査項目、並びに白血球数を含めて、両投与群ともに試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、尿検査(定性)の顕著な変化は認められなかった。

臨床検査項目に関して、臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.16.2.7.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

試験期間を通して、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.16.2.8 心電図パラメータ

AM-1977 投与群の心電図パラメータ解析対象集団 140 例のうち、心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 132 例であった。

治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 131 例のうち、投与後に 450 ms 超 480 ms 以下となった 5 例であった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 131 例のうち 21 例であった。

レボフロキサシン投与群の心電図パラメータ解析対象集団 137 例のうち心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 131 例であった。

治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)が 500 ms を超えた被験者は認められず、480 ms 超 500 ms 以下の被験者が 1 例認められた。治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 128 例のうち投与後に 450 ms 超 480 ms 以下となった 4 例、ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 3 例のうち投与後に 480 ms 超 500 ms 以下となった 1 例であった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者が 1 例認められた。当該被験者の QTc(Fridericia)のベースライン値は 372 ms、投与 3 日後の測定値は 443 ms(ベースラインからの変化量：71 ms)であった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 128 例のうち 22 例であった。

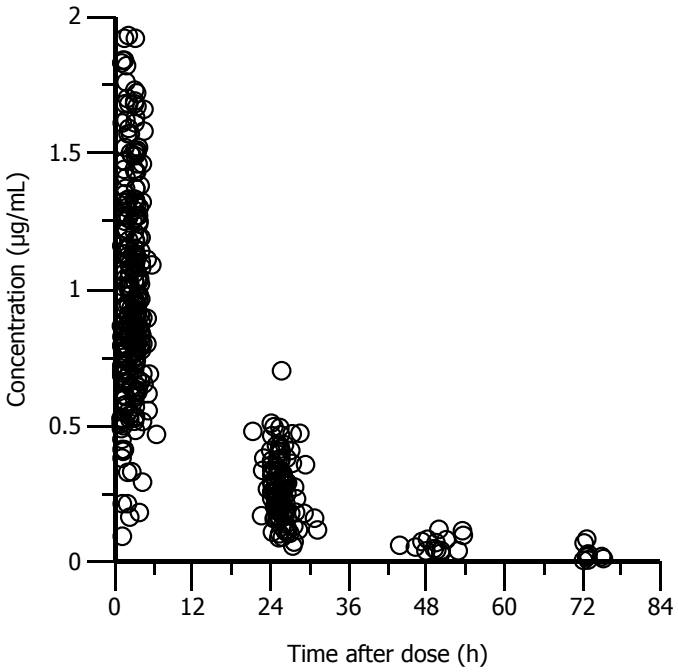
2.7.6.2.16.2.9　薬物動態の結果

KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図を図 2.7.6.2.16-1 に示した。

薬物解析対象集団 139 例のうち、ピーク、消失相及びトラフ値がすべて得られた被験者は 132 例であった。

Visit 2(3 日)から Visit 3(7 日)、又は中止時での血漿中 AM-1977 濃度は、ピークで 95.8～1930 ng/mL(最小値～最大値)、消失相で 183～1920 ng/mL、トラフ値で 7.55～702 ng/mL であった。

図 2.7.6.2.16-1　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図



(5.3.5.A.1-1　図 11.4-1 を改変)

2.7.6.2.16.3　結論

市中肺炎患者を対象に、治癒判定時(TOC)の治癒率を主要評価項目として、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証した。治癒判定時(TOC)の治癒率は、AM-1977 投与群で 92.8%、レボフロキサシン投与群で 92.3%と両投与群で高い治癒率を示した。治癒率の群間差(AM-1977 投与群 − レボフロキサシン投与群)の両側 95%信頼区間(−6.7%～7.4%)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 に対する KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証された。

本試験では、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与と比べ、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.16.4　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 器質化肺炎(症例報告書記載名：器質化肺炎)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 5 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(持続日数 61 日間)、治験薬との因果関係：あるかもしれない

被験者識別コード：T301-[redacted]
投与群：AM-1977 投与群
性別：男性、年齢：6[redacted]歳
合併症：なし

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ベネトリン	0.9 mL	3 回/日	1日目*	6日目*	原疾患
カルボシステイン	500 mg	3 回/日	1日目*	5日目*	原疾患
アンブロキソール塩酸塩徐放 OD	45 mg	1 回/日	1日目*	5日目*	原疾患
カロナール	400 mg	頓用	1日目*	3日目*	原疾患
クラリスロマイシン	200 mg	2 回/日	4日目*	8日目*	投与中止後の抗菌薬
ファモチジン D	20 mg	1 回/日	5日目*	13日目*	その他
ベネトリン	0.3 mL	1 回/日	7日目*	16日目*	原疾患
ユナシン S	3 g	3 回/日	4日目*	5日目*	投与中止後の抗菌薬
プレドニン〔水溶性〕	60 mg	1 回/日	5日目*	8日目*	有害事象(器質化肺炎)
フルマゼニル	0.5 mg	1 回	5日目*	5日目*	その他
ミダゾラム	10 mg	1 回	5日目*	5日目*	その他
セフトリアキソンナトリウム水和物	2 g	1 回/日	6日目*	8日目*	投与中止後の抗菌薬
ネオファーゲン	20 mL	1 回/日	8日目*	9日目*	有害事象(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)
プレドニゾロン	40 mg	1 回/日	9日目*	12日目*	有害事象(器質化肺炎)
アクトネル	17.5 mg	1 回	11日目*	11日目*	その他
プレドニゾロン	30 mg	1 回/日	13日目*	15日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニゾロン	20 mg	1 回/日	16日目*	18日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニゾロン	15 mg	1 回/日	19日目*	21日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニゾロン	10 mg	1 回/日	22日目*	30日目*	有害事象(器質化肺炎)
ウルソデオキシコール酸	200 mg	3 回/日	12日目*	29日目*	有害事象(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)
ウルソデオキシコール酸	100 mg	3 回/日	30日目*	37日目*	その他

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

薬剤名	1回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ネオファーゲン	20 mL	1回/日	12日目*	19日目*	有害事象 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)
プレドニゾロン	5 mg	1回/日	31日目*	37日目*	有害事象 (器質化肺炎)
プレドニゾロン	3 mg	1回/日	38日目*	51日目*	有害事象 (器質化肺炎)
プレドニゾロン	1 mg	1回/日	52日目*	65日目*	有害事象 (器質化肺炎)
ゾルピデム酒石酸塩 OD	5 mg	1回	7日目*	7日目*	有害事象 (不眠症)
キシロカイン	10 mL	1回	5日目*	5日目*	その他

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素療法	1日目*	Visit 4 以降も継続	原疾患
クーリング	3日目*	7日目*	原疾患

他の有害事象：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、口腔咽頭不快感、糖尿病、不眠症

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は細菌性肺炎と診断され入院し、試験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。

4日目*　、グラム染色法による検査では菌は消失し、CRPは低下していたが、症状及び発熱が持続していたため、治験責任医師等は症状の悪化又は不変と判断し試験を中止した。

5日目*　、リンパ球の著増が認められたことから、治験責任医師等は器質化肺炎と診断し、ユナシンSによる治療を終了し、ステロイド点滴による治療を開始した。9日目*　、症状が軽快傾向のため、ステロイド内服薬による治療に切り替えた。16日目*　、ステロイドによる治療開始以降は、呼吸状態も安定し、治療薬の投与量も徐々に低減し、酸素療法も終了した。20日目*　、症状が安定したため退院となった。

65日目*　、治験責任医師等はステロイド内服薬による治療を終了し、本事象が回復したと判断した。

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

細菌性肺炎に伴う二次的な器質化肺炎と考えているが、治験薬投与後に発現した事象のため、治験薬を含めて入院後に投与を開始した薬剤による薬剤性の器質化肺炎の可能性は否定できず、治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

治験薬の投与を中止後に発現し、加療により回復したとの報告である。しかし、抗菌薬不応の肺炎、細菌性肺炎による二次的な器質化肺炎又は薬剤による器質化肺炎のいずれの可能性も考えられる。このため、治験薬との因果関係は判定不能と判断した。

(2) 肺炎(症例報告書記載名：肺炎の悪化)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与11日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(持続日数36日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：T301-[redacted]
投与群：レボフロキサシン投与群
性別：男性、年齢：7[redacted]歳
合併症：2型糖尿病、高血圧、肺結核、脂質異常症、高尿酸血症、貧血

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ジャヌビア	25 mg	1回/日	Visit 1より前	Visit4 以降も継続	合併症(2型糖尿病)
エックスフォージ	1錠	1回/日	Visit 1より前	Visit4 以降も継続	合併症(高血圧)
フスコデ	3 mL	頓用	3日目*	Visit4 以降も継続	原疾患
センノシド	24 mg	1回/日	4日目*	27日目*	有害事象(便秘)
マキシピーム	1バイアル	3回/日	8日目*	10日目*	投与中止後の抗菌薬
ジスロマック	500 mg	1回/日	10日目*	12日目*	有害事象(肺炎)、投与中止後の抗菌薬
ナパ	0.5 g	頓用	9日目*	10日目*	原疾患
メロペネム	2バイアル	3回/日	11日目*	24日目*	有害事象(肺炎)、投与中止後の抗菌薬
生食	1バッグ	1回/日	11日目*	20日目*	有害事象(肺炎)、原疾患
ピコスルファートナトリウム水和物	15滴	頓用	13日目*	14日目*	有害事象(便秘)
ゾシン	1バイアル	3回/日	25日目*	39日目*	有害事象(肺炎)投与中止後の抗菌薬
オーグメンチン	4錠	4回/日	40日目*	59日目*	有害事象(肺炎)、投与中止後の抗菌薬
イオパーク350	1筒	1回	12日目*	12日目*	その他

併用療法：なし

他の有害事象：便秘

経過：
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は細菌性肺炎と診断され入院し、治験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。
3日目* に原疾患の咳の症状に対してフスコデによる治療を開始し、その後改善傾向であった

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

が、　8日目*　に症状の悪化又は不変のため試験の中止を治験責任医師等は判断し、マキシピームによる点滴治療を開始した。11日目*、白血球数及びCRPの悪化が認められ、マキシピームによる効果が乏しいと思われることからメロペネムによる点滴治療を開始した。12日目*、胸部CT検査により、左胸腔内に膿胸及び内部に出血を示唆する所見が認められた。19日目*に胸部X線検査を実施し、陰影の改善が認められた。24日目*にメロペネムによる点滴治療を終了し、25日目*にゾシンによる点滴治療を開始した。　38日目*　、胸部CT検査を実施し、左側の出血性膿胸を示唆する所見は縮小し改善傾向が認められた。39日目*ゾシンによる点滴治療を終了とし、40日目*よりオーグメンチンの投与を開始した。

46日目*に発熱はなく全身状態良好となり、肺炎は回復したと治験責任医師等は判断し退院となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

陳旧性肺結核の病変と腫瘤による悪化であるため治験薬との因果関係はないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

治験薬投与後に発現したとの報告であるが、合併症に陳旧性肺結核があり、膿胸の所見があると報告されている。膿胸を起こしやすい患者で膿胸が発現したことによるものと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(3) 脱水(症例報告書記載名：脱水の悪化)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与3日目)、重篤度：重篤である、重症度：軽度、治験薬投与：継続、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(持続日数2日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：T301-[redacted]
投与群：レボフロキサシン投与群
性別：女性、年齢：6[redacted]歳
合併症：喘息、アレルギー性鼻炎

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ユニフィルLA	200 mg	2回/日	Visit 1より前	Visit4 以降も継続	合併症(喘息)
アドエア	250 μg	2回/日	Visit 1より前	Visit4 以降も継続	合併症(喘息)
リンデロンA〔点眼・点鼻用〕	適量	2回/日	Visit 1より前	Visit4 以降も継続	合併症(アレルギー性鼻炎)
ソルデム3A	500 mL	2回/日	3日目*	6日目*	有害事象(脱水)、原疾患
ソルデム1	500 mL	1回	3日目*	3日目*	有害事象(脱水)
ヒルドイド	適量	適宜	3日目*	Visit4 以降も継続	その他

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素吸入	3日目*	7日目*	原疾患

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

他の有害事象：なし

経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は細菌性肺炎と診断され、本試験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。

3日目*　、被験者はVisit 2の評価のため治験実施施設を来院した。被験者は食事が摂れず、息切れがやや悪化したが喘鳴及び笛声音はなかった。また、胸部X線検査では新たな肺野に陰影の悪化はなく、両側下葉のさく状影の変化もなかった。しかし、脱水症状が著明であるため、被験者の安全性を考慮し入院が必要と治験責任医師等は判断した。

4日目*　、入院加療により、食事は摂れるようになり脱水は回復したと治験責任医師等は判断した。

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

肺炎により食事が摂れず脱水症に陥った。治験薬変更せずに補液のみで速やかに回復した。したがって治験薬との因果関係は否定できると判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

治験薬投与後に発現しているが、原疾患により食事が摂れないことにより発現し、治験薬投与継続中に回復していることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(4) 肺炎(症例報告書記載名：肺炎の悪化)、発現日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 3 日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：中止、転帰：軽快、転帰日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日(持続日数 14 日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：T301-[redacted]
投与群：レボフロキサシン投与群
性別：男性、年齢：2[redacted] 歳
合併症：なし

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
リカバリン	2 カプセル	3 回/日	1日目*	Visit4 以降も継続	原疾患
アンブロキソール 塩酸塩	1 錠	3 回/日	1日目*	Visit4 以降も継続	原疾患
シスダイン	2 錠	3 回/日	1日目*	Visit4 以降も継続	原疾患
レバミピド	1 錠	3 回/日	1日目*	Visit4 以降も継続	その他
ポビドンヨード ガーグル	適量	4 回/日	1日目*	Visit4 以降も継続	原疾患
スルバシリン	1.5 g	2 回/日	3日目*	3日目*	有害事象 (肺炎)、 投与中止後の 抗菌薬
エルタシン	1 アンプル	1 回/日	3日目*	4日目*	有害事象 (肺炎)、 投与中止後の 抗菌薬
リナセート	500 mL	2 回/日	3日目*	6日目*	その他
ナイロジン	1 アンプル	1 回/日	3日目*	Visit4 以降も継続	その他
ソセゴン	1 アンプル	頓用	3日目*	3日目*	有害事象 (肺炎)
ボルタレンサポ	25 mg	頓用	3日目*	8日目*	有害事象 (肺炎)
リプラス 3	500 mL	2 回/日	4日目*	5日目*	その他
ミノサイクリン塩酸塩	100 mg	2 回/日	4日目*	8日目*	有害事象 (肺炎)、 投与中止後の 抗菌薬
ネオファーゲン	2 アンプル	2 回/日	5日目*	14日目*	有害事象 (肝機能異常)
ボルタレンサポ	50 mg	頓用	6日目*	6日目*	有害事象 (肺炎)
ジスロマック	500 mg	1 回/日	6日目*	8日目*	有害事象 (肺炎)、 投与中止後の 抗菌薬
スルバシリン	1.5 g	3 回/日	4日目*	4日目*	有害事象 (肺炎)、 投与中止後の 抗菌薬
ブロムヘキシン塩酸塩	2 mL	1 回	3日目*	3日目*	有害事象 (肺炎)
メプチン吸入液	0.5 mL	1 回	3日目*	3日目*	有害事象 (肺炎)
ブロムヘキシン塩酸塩	2 mL	3 回/日	4日目*	6日目*	有害事象 (肺炎)

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
メプチン吸入液	0.5 mL	3回/日	4日目*	6日目*	有害事象(肺炎)
ブロムヘキシン塩酸塩	2 mL	2回/日	7日目*	7日目*	有害事象(肺炎)
メプチン吸入液	0.5 mL	2回/日	7日目*	7日目*	有害事象(肺炎)
ブロムヘキシン塩酸塩	2 mL	3回/日	8日目*	13日目*	有害事象(肺炎)
メプチン吸入液	0.5 mL	3回/日	8日目*	13日目*	有害事象(肺炎)
リナセート	500 mL	1回/日	7日目*	Visit4 以降も継続	その他
ミノサイクリン塩酸塩	100 mg	1回/日	9日目*	9日目*	有害事象(肺炎)、投与中止後の抗菌薬
ネオファーゲン	2アンプル	1回/日	15日目*	15日目*	有害事象(肝機能異常)
スルバシリン	1.5 g	3回/日	9日目*	9日目*	有害事象(肺炎)、投与中止後の抗菌薬
スルバシリン	1.5 g	4回/日	10日目*	14日目*	有害事象(肺炎)、投与中止後の抗菌薬
スルバシリン	1.5 g	2回/日	15日目*	15日目*	有害事象(肺炎)、投与中止後の抗菌薬
ボルタレンサポ	25 mg	頓用	15日目*	15日目*	有害事象(肺炎)

併用療法：なし

他の有害事象：血管痛、肝機能異常

経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は細菌性肺炎と診断され、本試験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。

3日目*　、被験者はVisit 2の評価のため治験実施施設に来院した。被験者は 2日目* から右側胸部の疼痛のため眠れず、食欲もないことを訴えた。胸部X線検査では、右肺下肺野の浸潤影の改善傾向はなく、CRPを含めた炎症所見が増悪していた。有害事象〔肺炎の悪化(症例報告書記載名)〕の発現により、試験を中止し入院による抗菌薬の点滴治療が必要と治験責任医師等は判断し、被験者は入院となった。

14日目* 、発熱はなかった。CT検査及び胸部X線検査を実施し、CT検査にて右肺S9-10の陰影は左側優位に変化しているが、胸膜直下炎症が持続している。しかしCRPを含めた炎症所見が改善しているため、治験責任医師等は退院可能と判断した。 16日目* 、発熱はなく本事象は軽快し退院となった。

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
治験薬の効果がなかったため肺炎が悪化したと考えられることから、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
治験薬投与後に発現したとの報告であるが、治験薬の投与中止後も転帰は未回復であった。治験責任医師等の見解と同様の理由から、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(5) 回転性めまい(症例報告書記載名：耳性めまい)、発現日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 7 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：継続、転帰：回復、転帰日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日(持続日数 2 日間)、治験薬との因果関係：あるかもしれない

被験者識別コード：T301-[redacted]
投与群：AM-1977 投与群
性別：女性、年齢：6[redacted]歳
合併症：なし

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
メジコンシロップ	6 mL	4 回/日	1日目*	3日目*	原疾患
カルボシステイン	500 mg	3 回/日	1日目*	3日目*	原疾患
カロナール	500 mg	頓用	1日目*	2日目*	原疾患
クラリチンレディタブ	10 mg	1 回/日	3日目*	6日目*	原疾患
リプラス 1	200 mL	1 回	7日目*	7日目*	その他
プリンペラン	10 mL	1 回	7日目*	7日目*	有害事象 (回転性めまい)
リプラス 3	500 mL	1 回	8日目*	8日目*	その他
トリノシン	60 mg	3 回/日	8日目*	Visit4 以降も継続	その他
メチコバール	500 μg	3 回/日	8日目*	Visit4 以降も継続	その他

併用療法：なし

他の有害事象：なし

経過：
20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、被験者はマイコプラズマ肺炎と診断され、本試験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。
7日目*　　、治験薬の投与が終了となった。入浴後より、浮動性めまい、嘔気を認め、救急外来を受診した。受診後、嘔吐を認め、プリンペランを投与された。神経所見及び脳神経所見に異常は認められず、回転性めまいと診断され経過観察のため、入院となった。
8日目*　、耳鼻科を受診し、内服薬を処方された。回転性めまいは消失し、退院となった。

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
過去にも同様の症状を認めているが、治験薬投与期間中に生じた事象であり、治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
治験薬投与後に発現し、翌日に回復したとの報告であるが、被験者はめまいの既往歴があり、本有害事象は患者素因による偶発的事象の可能性もある。既往歴と本有害事象の同質性を評価する情報に乏しいことから、治験薬との因果関係は判定不能と判断した。

(6) 器質化肺炎(症例報告書記載名：器質化肺炎の悪化)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与8日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：軽快、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(持続日数33日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：T301-[redacted]
投与群：レボフロキサシン投与群
性別：男性、年齢：6[redacted]歳
合併症：緊張性膀胱

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ソルデム1	500 mL	1回	8日目*	8日目*	その他
アドナ	50 mg	1回	8日目*	8日目*	その他
トラネキサム酸	1 g	1回	8日目*	8日目*	その他
モルヒネ塩酸塩水和物	5 mg	1回	8日目*	8日目*	その他
ロキソプロフェンナトリウム水和物	60 mg	1回	8日目*	8日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン〔水溶性〕	70 mg	1回	8日目*	8日目*	有害事象(器質化肺炎)
ソル・メルコート	1000 mg	1回/日	9日目*	11日目*	有害事象(器質化肺炎)
スルバシリン	3 g	3回/日	9日目*	9日目*	有害事象(器質化肺炎)
スルバシリン	3 g	4回/日	10日目*	14日目*	有害事象(器質化肺炎)
スルバシリン	3 g	3回/日	15日目*	15日目*	有害事象(器質化肺炎)
スルバシリン	3 g	5回/日	16日目*	16日目*	有害事象(器質化肺炎)
スルバシリン	3 g	3回/日	17日目*	17日目*	有害事象(器質化肺炎)
スルバシリン	3 g	2回/日	18日目*	18日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	9日目*	9日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	12日目*	12日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30 mg	1回/日	13日目*	13日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	14日目*	15日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30 mg	1回/日	14日目*	15日目*	有害事象(器質化肺炎)

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
プレドニン	35 mg	1回/日	16日目*	17日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	18日目*	19日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30 mg	1回/日	18日目*	19日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	20日目*	20日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	21日目*	24日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30 mg	1回/日	21日目*	24日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	25日目*	25日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	26日目*	29日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30 mg	1回/日	26日目*	29日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	30日目*	31日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	32日目*	34日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30 mg	1回/日	32日目*	34日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30 mg	1回/日	35日目*	35日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	35 mg	1回/日	36日目*	40日目*	有害事象(器質化肺炎)
プレドニン	30mg	1回/日	36日目*	40日目*	有害事象(器質化肺炎)
ランソプラゾール OD	15 mg	1回/日	9日目*	9日目*	その他
ランソプラゾール OD	15 mg	1回/日	11日目*	12日目*	その他
ランソプラゾール OD	15 mg	1回/日	14日目*	Visit4 以降も継続	その他
ベシケア	5 mg	1回/日	14日目*	Visit4 以降も継続	合併症(緊張性膀胱)
バクタ	1錠	1回/日	18日目*	34日目*	有害事象(器質化肺炎)
バクタ	1錠	1回/日	36日目*	40日目*	有害事象(器質化肺炎)
アモバンテス	7.5 mg	頓用	13日目*	Visit4 以降も継続	有害事象(不眠症)
ヒューマリン R	2-18 単位	1-3 回/日	8日目*	40日目*	その他

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素療法	8日目*	Visit 4 以降も継続	有害事象(器質化肺炎)

他の有害事象：譫妄、蕁麻疹、不眠症、紅斑、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、尿中蛋白陽性

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は市中肺炎(後に診断名を器質化肺炎へ変更)と診断され、本治験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。

8日目*　、被験者は試験の来院日のため治験実施施設に来院した。胸部X線検査により、器質化肺炎の悪化(症例報告書記載名)を認め、治験責任医師等は治験対象として不適として試験の中止を判断し、被験者は入院となった。

40日目*　　、入院加療により、胸部X線検査所見及び呼吸状態の改善が認められたため、治験責任医師等は器質化肺炎が軽快したと判断し、今後は通常診療にてフォローするため、試験としての追跡は終了とした。

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

器質化肺炎は試験開始当初から発現していたと考えられるため、因果関係はないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

治験薬投与後に発現したとの報告であるが、胸部レントゲンでは右肺のみに浸潤が見られ、治験薬が中止されステロイドの加療にても改善が見られずむしろ悪化傾向にあった。また、抗菌剤の加療により軽快していることから、治験薬が本有害事象を惹起したとは考えにくく、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

2.7.6.2.17　第 II 相探索的試験(AMX-T201 試験、評価資料)

(5.3.5.A.1-2)

2.7.6.2.17.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.17-1 に示した。

表 2.7.6.2.17-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20■ 年■ 月～20■ 年■ 月
開発のフェーズ	第 II 相
目的	市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。
試験方法	デザイン： ・ステップ A：非盲検非対照試験 ・ステップ B：無作為化二重盲検並行群間比較試験 対象：日本人市中肺炎患者 用法・用量： ・ステップ A： KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回経口投与 ・ステップ B： KRP-AM1977X 75 mg 又は KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回経口投与 治療期間： ・ステップ A：7 日間 ・ステップ B：7 日間 本試験はステップ A 及びステップ B で構成された。ステップ A にて非盲検下で KRP-AM1977X 75 mg を 7 日間投与したときの安全性及び有効性を検討し、医学専門家と治験依頼者によりステップ移行に問題ないと判断した後に、ステップ B に移行した。 ステップ B は二重盲検下で実施し、KRP-AM1977X 75 mg 又は KRP-AM1977X 150 mg を 7 日間投与した。KRP-AM1977X 75 mg 又は KRP-AM1977X 150 mg のいずれかを 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。また、各投与群の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢及び肺炎の重症度を割付因子とする動的割付を行った。
被験者数(計画時)	ステップ A：20 例 ステップ B：1 群 50 例、計 100 例
主な 組み入れ基準	(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満の日本人患者 (入院・外来及び性別は問わないが、症状・所見の詳細な観察が可能な患者) (2)　肺炎発症前 2 週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴がない患者で急性に発症したもの

<table>
<tr><td></td><td colspan="3">(3) 治験薬投与開始前48時間以内に撮影された胸部X線又はCT画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者
(4) 下記の2項目を満たす患者
1) 下記の項目から1項目以上を満たす
・ 咳
・ 膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化
・ 聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など)
・ 呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つあるいはすべてが悪化
・ 発熱37°C以上(腋窩計測)
2) 下記の項目中1項目以上を満たす
・ CRP 陽性
・ 白血球増加(白血球>10,000/mm^3)、又は桿状核球>15%、又は白血球減少(白血球<4,500/mm^3)
・ 低酸素血症(PaO_2<60Torr 又は SpO_2<90%)
(5) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本試験への参加が適切と判断される患者</td></tr>
<tr><td rowspan="4">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td colspan="2">治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>ステップA</td><td>KRP-AM1977X 錠 25 mg
(KRP-AM1977X 75 mg)1日1回投与</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ステップB</td><td>KRP-AM1977X 錠 25 mg
(KRP-AM1977X 75 mg)1日1回投与</td><td rowspan="2">S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 25 mg 及び
KRP-AM1977X 錠 100 mg
(KRP-AM1977X 150 mg)1日1回投与</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="3">ステップA：
(1) 主要評価項目
安全性評価：有害事象
自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図検査
(2) 副次評価項目
1) 治癒判定時の臨床効果(治癒率)
2) 投与終了時の臨床効果(有効率)
3) 投与3日後の臨床効果(早期有効率)
4) 微生物学的効果
5) 症状・検査値の推移
治癒判定、早期薬効評価判定、投与終了時判定の基準は2.7.6.2.16.1に記載した。</td></tr>
</table>

	ステップ B： (1) 主要評価項目 治癒判定時の臨床効果(治癒率) (2) 副次評価項目 1) 投与終了時の臨床効果(有効率) 2) 投与 3 日後の臨床効果(早期有効率) 3) 微生物学的効果 4) 症状・検査値の推移 治癒判定、早期薬効評価判定、投与終了時判定の基準は 2.7.6.2.16.1 に記載した。 (3) 安全性評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査
統計手法	有効性： 有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。 (1) 臨床効果 PPS 及び FAS を解析対象集団として、以下の統計解析を行った。 1) 治癒判定時の臨床効果(主要評価項目：ステップ B) 投与群別に、治癒判定時の臨床効果の頻度集計及び治癒率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 2) 投与終了時の臨床効果 投与群別に、投与終了時の臨床効果の頻度集計及び有効率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 3) 投与 3 日後の臨床効果 投与群別に、投与 3 日後の臨床効果の頻度集計及び早期有効率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 BPPS 及び MFAS を解析対象集団として、投与群別に、原因菌別の臨床効果を解析した。 (2) 微生物学的効果 BPPS 及び MFAS を解析対象集団として、以下の統計解析を行った。 1) 原因菌別の微生物学的効果 投与群別に、原因菌別の微生物学的効果の頻度集計及び消失率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 2) 被験者別の微生物学的効果 投与群別に、被験者別の微生物学的効果の頻度集計及び消失率を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 (3) 症状・検査値の推移の検討 PPS 及び FAS を解析対象集団として、症状・検査値の要約統計量を算出し、検査所見を集計した。

	(4) 患者日誌 PPS 及び FAS を解析対象集団として、自覚症状の定量値は、投与投与群別、調査時期別に要約統計量を算出し、自覚症状の定性値は、投与群別、調査時期別に、各項目の分類を集計すると共に各項目の分類を点数化し、要約統計量を算出した。 (5) 感染症迅速検査 PPS 及び FAS を解析対象集団として、投与群別、検査時期別に、肺炎球菌喀痰中抗原検査の分類を集計した。 (6) 各種抗菌薬に対する薬剤感受性 MFAS を解析対象集団として、原因菌別、抗菌薬別に、MIC 及び MIC range を算出した。また、10 株以上検出された原因菌については、MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。 心電図パラメータ： 投与群別、検査時期別に、RR、PR、QRS、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の絶対値及び絶対値のベースラインからの変化量について、それぞれ要約統計量を算出し、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)は、カテゴリー分類別に被験者数及び割合を算出した。 薬物動態： 投与群別に、採血直前の投与後時間に対する血漿中薬物濃度及び喀痰中薬物濃度の散布図をそれぞれ作成した。

2.7.6.2.17.2 試験成績

2.7.6.2.17.2.1 被験者の内訳

2.7.6.2.17.2.1.1 ステップ A

ステップ A の被験者の内訳を表 2.7.6.2.17-2 に示した。

割付被験者 20 例全例に治験薬が投与され、そのうち 18 例が試験を完了した。試験を中止した被験者 2 例の中止理由は、いずれも「治験対象として不適」であった。

表 2.7.6.2.17-2 被験者の内訳(ステップ A)

投与群	KRP-AM1977X	
割付被験者数	20	
治験薬投与被験者数	20	---
中止被験者数(%)	2	(10.0)
治癒又は症状の改善	0	---
症状の悪化又は不変	0	---
安全性に対する配慮	0	---
治験対象として不適	2	---
被験者の来院なし	0	---
被験者の申し出	0	---
被験者の妊娠	0	---
その他	0	---

中止割合(%) = (中止被験者数 ÷ 投与群別治験薬投与被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 10.1-1 より)

2.7.6.2.17.2.1.2　ステップ B

ステップ B の被験者の内訳を表 2.7.6.2.17-3 に示した。

無作為に割り付けられた被験者 109 例全例に治験薬が投与され、そのうち 98 例が試験を完了した。試験を中止した被験者 11 例の中止理由の内訳は、「治験対象として不適」が 4 例と最も多く、次いで「症状の悪化又は不変」及び「安全性に対する配慮」が各 3 例、「被験者の申し出」が 1 例であった。

表 2.7.6.2.17-3　被験者の内訳(ステップ B)

投与群	KRP-AM1977X 75 mg/日		KRP-AM1977X 150 mg/日		全体	
割付被験者数	54		55		109	
治験薬投与被験者数	54	---	55	---	109	---
中止被験者数(%)	4	(7.4)	7	(12.7)	11	(10.1)
治癒又は症状の改善	0	---	0	---	0	---
症状の悪化又は不変	2	---	1	---	3	---
安全性に対する配慮	1	---	2	---	3	---
治験対象として不適	1	---	3	---	4	---
被験者の来院なし	0	---	0	---	0	---
被験者の申し出	0	---	1	---	1	---
被験者の妊娠	0	---	0	---	0	---
その他	0	---	0	---	0	---

中止割合(%) = (中止被験者数 ÷ 投与群別治験薬投与被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 10.2-1 より)

2.7.6.2.17.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.17-4 に示した。

表 2.7.6.2.17-4　解析対象集団の内訳

	ステップ A	ステップ B	
	75 mg 投与群 N = 20	75 mg 投与群 N = 54	150 mg 投与群 N = 55
FAS	17	52	50
MFAS	11	30	25
PPS	17	51	47
BPPS	11	30	24
安全性解析対象集団	20	54	54
心電図パラメータ解析対象集団	20	54	54
薬物動態解析対象集団	20	54	54

N：割付被験者数

2.7.6.2.17.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.2.17.2.3.1 ステップ A

2.7.6.2.17.2.3.1.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

ステップ A の PPS 及び BPPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.17-5 に示した。

PPS 及び BPPS 採用被験者の男性の割合はそれぞれ 76.5%(13/17 例)及び 81.8%(9/11 例)であり、男性が多かった。年齢の平均値はそれぞれ 55.1 歳及び 57.2 歳、年齢別の内訳は 65 歳未満がそれぞれ 76.5%(13/17 例)及び 72.7%(8/11 例)、65 歳以上がそれぞれ 23.5%(4/17 例)及び 27.3%(3/11 例)であり、非高齢者の割合が高かった。肺炎の重症度は全例が軽症であり、そのうち細菌性肺炎と診断された被験者の割合は、それぞれ 82.4%(14/17 例)及び 72.7%(8/11 例)であった。その他、マイコプラズマ肺炎、レジオネラ肺炎、細菌性肺炎 + マイコプラズマ肺炎と診断された被験者がそれぞれ 1 例ずつであった。

BPPS 採用被験者での人口統計学的及び他の基準値の特性は、PPS と同様であった。

表 2.7.6.2.17-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(ステップ A)

項目	分類及び要約統計量	PPS	BPPS
		KRP-AM1977X 75 mg/日	KRP-AM1977X 75 mg/日
被験者数		17	11
性別	男	13 (76.5)	9 (81.8)
	女	4 (23.5)	2 (18.2)
年齢(歳)[*1]	＜65	13 (76.5)	8 (72.7)
	65≦	4 (23.5)	3 (27.3)
	平均値	55.1	57.2
	標準偏差	11.9	8.4
	最小値	25	42
	中央値	59.0	58.0
	最大値	69	69
身長(cm)	平均値	164.84	164.13
	標準偏差	6.40	6.90
	最小値	153.0	153.0
	中央値	165.00	165.00
	最大値	175.7	173.3
体重(kg)	≦40	1 (5.9)	0 (0.0)
	40＜ ≦60	10 (58.8)	6 (54.5)
	60＜ ≦80	5 (29.4)	5 (45.5)
	80＜	1 (5.9)	0 (0.0)
	平均値	62.21	59.95
	標準偏差	24.58	9.99
	最小値	39.9	41.4
	中央値	57.70	59.50
	最大値	149.8	71.8
BMI (kg/m^2)[*2]	＜25.0	13 (76.5)	8 (72.7)
	25.0≦	4 (23.5)	3 (27.3)
	平均値	22.87	22.20
	標準偏差	8.81	3.26
	最小値	14.1	16.7
	中央値	20.52	22.35
	最大値	54.3	26.9
感染症診断名	細菌性肺炎	14 (82.4)	8 (72.7)
	マイコプラズマ肺炎	1 (5.9)	1 (9.1)
	クラミジア肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
	レジオネラ肺炎	1 (5.9)	1 (9.1)
	細菌性肺炎+マイコプラズマ肺炎	1 (5.9)	1 (9.1)
	非定型肺炎[*3]	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.17-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(ステップ A)(続き)

項目	分類及び要約統計量	PPS	BPPS
		KRP-AM1977X 75 mg/日	KRP-AM1977X 75 mg/日
肺炎の重症度	軽症	17 (100.0)	11 (100.0)
	中等症	0 (0.0)	0 (0.0)
	重症	--- ---	--- ---
PORT スコア	1	2 (11.8)	1 (9.1)
	2	14 (82.4)	9 (81.8)
	3	1 (5.9)	1 (9.1)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均値	1.9	2.0
	標準偏差	0.4	0.4
	最小値	1	1
	中央値	2.0	2.0
	最大値	3	3
本治験薬投与直前7日間以内の化学療法の有無	なし	13 (76.5)	8 (72.7)
	あり	4 (23.5)	3 (27.3)
合併症の有無	なし	2 (11.8)	2 (18.2)
	あり	15 (88.2)	9 (81.8)
レジオネラ尿中抗原検査	陰性	16 (94.1)	10 (90.9)
	陽性	1 (5.9)	1 (9.1)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌尿中抗原検査	陰性	13 (76.5)	7 (63.6)
	陽性	4 (23.5)	4 (36.4)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコプラズマ咽頭ぬぐい液中抗原検査	陰性	15 (88.2)	9 (81.8)
	陽性	2 (11.8)	2 (18.2)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌喀痰中抗原検査	陰性	9 (75.0)	5 (62.5)
	陽性	3 (25.0)	3 (37.5)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)
入院・外来	入院	6 (35.3)	4 (36.4)
	外来	11 (64.7)	7 (63.6)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)

(%) = (該当被験者数÷各投与群の被験者数) × 100
*1：同意取得時　*2：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)2
*3：原因微生物を特定できなかったもの
(5.3.5.A.1-2 表 11.1-1 より)

2.7.6.2.17.2.3.1.2 原因菌の構成

BPPS 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 7 例で、いずれも単独菌感染であった。原因菌の内訳は、*S. pneumoniae* 3 例、*M. catarrhalis* 3 例、*H. influenza*e 1 例であり、*S. pneumoniae* のうち 1 例は penicillin-resistant *S. pneumonia*(PRSP)であった。

2.7.6.2.17.2.3.1.3 原因菌の薬剤感受性

原因菌としてグラム陽性菌及びグラム陰性菌が検出された菌株数はそれぞれ 3 株及び 4 株であり、これら原因菌に対する AM-1977 の MIC はそれぞれ 0.06～0.12 μg/mL 及び 0.004 以下～0.12 μg/mL であった。

2.7.6.2.17.2.3.2 ステップ B

2.7.6.2.17.2.3.2.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

ステップ B の PPS 及び BPPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.17-6 に示した。

PPS 採用被験者の男性の割合は、75 mg 投与群で 60.8%(31/51 例)、150 mg 投与群で 42.6%(20/47 例)であった。年齢の平均値は、75 mg 投与群で 55.5 歳、150 mg 投与群で 51.6 歳であった。肺炎の重症度は、75 mg 投与群で 51 例全例が軽症、150 mg 投与群では中等症 1 例(2.1%)を除き 46 例(97.9%)が軽症であった。

表 2.7.6.2.17-6　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(ステップ B)

項目	分類及び要約統計量	PPS		BPPS	
		KRP-AM1977X 75 mg/日	KRP-AM1977X 150 mg/日	KRP-AM1977X 75 mg/日	KRP-AM1977X 150 mg/日
被験者数		51	47	30	24
性別	男	31 (60.8)	20 (42.6)	17 (56.7)	12 (50.0)
	女	20 (39.2)	27 (57.4)	13 (43.3)	12 (50.0)
年齢(歳)[*1]	＜65	34 (66.7)	34 (72.3)	20 (66.7)	16 (66.7)
	65≦	17 (33.3)	13 (27.7)	10 (33.3)	8 (33.3)
	平均値	55.5	51.6	55.7	53.5
	標準偏差	13.8	15.5	14.3	16.2
	最小値	25	20	25	23
	中央値	61.0	55.0	61.5	61.0
	最大値	74	73	74	73
身長(cm)	平均値	165.17	161.97	165.18	164.23
	標準偏差	8.67	8.78	10.42	8.43
	最小値	134.8	143.1	134.8	150.0
	中央値	166.00	161.30	166.00	164.35
	最大値	185.0	185.0	185.0	185.0
体重(kg)	≦40	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (3.3)	1 (4.2)
	40＜ ≦60	24 (47.1)	29 (61.7)	16 (53.3)	14 (58.3)
	60＜ ≦80	24 (47.1)	15 (31.9)	12 (40.0)	8 (33.3)
	80＜	2 (3.9)	1 (2.1)	1 (3.3)	1 (4.2)
	平均値	59.86	57.23	59.70	58.31
	標準偏差	11.14	12.26	12.18	13.67
	最小値	29.5	39.8	29.5	40.0
	中央値	60.10	54.10	58.15	53.80
	最大値	82.4	106.0	82.4	106.0
BMI (kg/m^2)[*2]	＜25.0	45 (88.2)	39 (83.0)	26 (86.7)	19 (79.2)
	25.0≦	6 (11.8)	8 (17.0)	4 (13.3)	5 (20.8)
	平均値	21.83	21.78	21.74	21.56
	標準偏差	3.17	4.07	3.34	4.20
	最小値	16.2	15.7	16.2	15.7
	中央値	21.71	20.84	21.57	20.81
	最大値	29.9	32.4	29.9	31.0
感染症診断名	細菌性肺炎	47 (92.2)	36 (76.6)	28 (93.3)	20 (83.3)
	マイコプラズマ肺炎	1 (2.0)	4 (8.5)	1 (3.3)	4 (16.7)
	クラミジア肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	レジオネラ肺炎	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
	細菌性肺炎+マイコプラズマ肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非定型肺炎[*3]	2 (3.9)	7 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.17-6　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(ステップ B)(続き)

項目	分類及び要約統計量	PPS		BPPS	
		KRP-AM1977X 75 mg/日	KRP-AM1977X 150 mg/日	KRP-AM1977X 75 mg/日	KRP-AM1977X 150 mg/日
肺炎の重症度	軽症	51 (100.0)	46 (97.9)	30 (100.0)	24 (100.0)
	中等症	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重症	--- ---	--- ---	--- ---	--- ---
PORT スコア	1	17 (33.3)	18 (38.3)	9 (30.0)	7 (29.2)
	2	28 (54.9)	22 (46.8)	18 (60.0)	14 (58.3)
	3	6 (11.8)	6 (12.8)	3 (10.0)	3 (12.5)
	4	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均値	1.8	1.8	1.8	1.8
	標準偏差	0.6	0.7	0.6	0.6
	最小値	1	1	1	1
	中央値	2.0	2.0	2.0	2.0
	最大値	3	4	3	3
本治験薬投与直前7日間以内の化学療法の有無	なし	41 (80.4)	38 (80.9)	25 (83.3)	20 (83.3)
	あり	10 (19.6)	9 (19.1)	5 (16.7)	4 (16.7)
合併症の有無	なし	18 (35.3)	14 (29.8)	8 (26.7)	6 (25.0)
	あり	33 (64.7)	33 (70.2)	22 (73.3)	18 (75.0)
レジオネラ尿中抗原検査	陰性	50 (98.0)	47 (100.0)	29 (96.7)	24 (100.0)
	陽性	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌尿中抗原検査	陰性	44 (86.3)	40 (85.1)	23 (76.7)	17 (70.8)
	陽性	7 (13.7)	7 (14.9)	7 (23.3)	7 (29.2)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコプラズマ咽頭ぬぐい液中抗原検査	陰性	50 (98.0)	44 (95.7)	29 (96.7)	21 (91.3)
	陽性	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (3.3)	2 (8.7)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎球菌喀痰中抗原検査	陰性	19 (65.5)	19 (82.6)	13 (56.5)	13 (76.5)
	陽性	10 (34.5)	4 (17.4)	10 (43.5)	4 (23.5)
	判定不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
入院・外来	入院	14 (27.5)	9 (19.1)	10 (33.3)	7 (29.2)
	外来	37 (72.5)	38 (80.9)	20 (66.7)	17 (70.8)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(%) = (該当被験者数÷各投与群の被験者数) × 100
*1：同意取得時　　*2：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)^2
*3：原因微生物を特定できなかったもの
(5.3.5.A.1-2 表 11.2-1 より)

2.7.6.2.17.2.3.2.2　原因菌の構成

BPPS 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、75 mg 投与群で 26 例、150 mg 投与群で 17 例であり、75 mg 投与群の 3 例及び 150 mg 投与群の 1 例を除き、いずれも単独菌感染であった。単独菌感染の原因菌として最も多かったのは *H. influenzae* であり、75 mg 投与群で 12 例、150 mg 投与群で 7 例、うち Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant(BLNAR)は 75 mg 投与群で 9 例、150 mg 投与群 3 例から検出された。次いで多かったのは *S. pneumoniae* であり、75 mg 投与群で 9 例、150 mg 投与群で 6 例、うち PRSP は 150 mg 投与群で 1 例から検出された。*M. catarrhalis* は 150 mg 投与群で 1 例から検出された。また、複数菌感染の原因菌のうち 75 mg 投与群の 1 例は PRSP 及び BLNAR の 2 菌種、150 mg 投与群の 1 例は *M. catarrhalis* 及び BLNAR の 2 菌種であった。

2.7.6.2.17.2.3.2.3　原因菌の薬剤感受性

グラム陽性菌及びグラム陰性菌の検出数はそれぞれ 18 株及び 29 株であり、AM-1977 の MIC はそれぞれ 0.03～0.12 μg/mL 及び 0.015～4 μg/mL であった。

2.7.6.2.17.2.4　有効性の結果

以下の項では、有効性の主たる解析対象集団である PPS(臨床効果)及び BPPS(微生物学的効果)の解析結果を示した。

2.7.6.2.17.2.4.1　ステップ A

2.7.6.2.17.2.4.1.1　臨床効果

ステップ A の治癒判定時の臨床効果を表 2.7.6.2.17-7、投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.2.17-8、投与 3 日後の臨床効果を表 2.7.6.2.17-9 に示した。

75 mg 投与群の治癒判定時の臨床効果(治癒率)は 92.9%(13/14 例)(95%信頼区間:66.1%～99.8%)、投与終了時の臨床効果(有効率)は 100.0%(17/17 例)(95%信頼区間：80.5%～100.0%)、投与 3 日後の臨床効果(早期有効率)は 82.4%(14/17 例)(95%信頼区間：56.6%～96.2%)であった。

表 2.7.6.2.17-7　治癒判定時の臨床効果：PPS(ステップ A)

投与群	被験者数	臨床効果			治癒率(%)	両側95%信頼区間	
		治癒	治癒せず	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	17	13	1	3	92.9	66.1	99.8

治癒率(%) = (各投与群の「治癒」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.1-8 より)

表 2.7.6.2.17-8　投与終了時の臨床効果：PPS(ステップ A)

投与群	被験者数	臨床効果			有効率(%)	両側95%信頼区間	
		有効	無効	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	17	17	0	0	100.0	80.5	100.0

有効率(%) = (各投与群の「有効」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.1-9 より)

表 2.7.6.2.17-9　投与 3 日後の臨床効果：PPS(ステップ A)

投与群	被験者数	臨床効果			早期有効率(%)	両側95%信頼区間	
		早期治療効果あり	早期治療効果なし	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	17	14	3	0	82.4	56.6	96.2

早期有効率(%) = (各投与群の「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.1-10 より)

原因菌別の治癒判定時の臨床効果(治癒率)は、いずれの原因菌でも 100.0%であった。

2.7.6.2.17.2.4.1.2　微生物学的効果

(1)　被験者別の微生物学的効果

ステップ A の被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.17-10 に示した。

微生物学的効果が判定可能であった被験者 6 例全例が、「消失」又は「推定消失」と判定された。

表 2.7.6.2.17-10　被験者別の微生物学的効果：BPPS(ステップ A)

投与群	被験者数	微生物学的効果						消失率(%)	両側95%信頼区間	
		消失	推定消失	菌交代症	存続	推定存続	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	11	1	5	0	0	0	5	100.0	54.1	100.0

消失率(%) = (各投与群の「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「消失」、「推定消失」、「菌交代症」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.1-14 より)

(2)　原因菌別の微生物学的効果

原因菌がグラム陽性菌の 3 検体、グラム陰性菌の 4 検体のいずれもが、微生物学的効果が判定可能であり、「消失」又は「推定消失」と判定された。

2.7.6.2.17.2.4.1.3　症状及び検査値の推移

体温、白血球数の平均値は投与 3 日後までに低下し、また、呼吸数、CRP、プロカルシトニン及び各臨床症状スコアのうち、咳嗽、喀痰量、呼吸困難、胸痛及び胸部ラ音の平均値はいずれも投与 7 日後までに低下し、その後投与終了 7 日後まで維持されていた。

2.7.6.2.17.2.4.1.4　患者日誌

最高体温の平均値は、投与開始前の 37.91°C から投与 1 日後には 37.11°C と正常体温(37.0°C 以下)付近まで低下し、投与期間中、正常体温が維持されていた。患者日誌各スコア(痰の量、痰の性状、せきの程度、呼吸困難、胸の痛み)はいずれも投与 1 日後より 7 日後にかけて徐々に低下した。

2.7.6.2.17.2.4.1.5　感染症迅速検査

投与開始日より投与終了 7 日後にかけて、喀痰がある被験者数が 12 例から 5 例に減少した。投与開始日には 12 例中 3 例に *S. pneumoniae* が検出されたが、投与 3 日後には 10 例全例で陰性であり、その後、判定不能であった 1 例を除き、喀痰中に *S. pneumoniae* が検出された被験者は認めら

れなかった。

2.7.6.2.17.2.4.2　ステップ B

2.7.6.2.17.2.4.2.1　臨床効果

(1)　治癒判定時の臨床効果(治癒率：主要評価項目)

ステップ B の治癒判定時の臨床効果を表 2.7.6.2.17-11 に示した。

治癒判定時の臨床効果(治癒率)は、75 mg 投与群で 90.0%(45/50 例)(95%信頼区間：78.2%～96.7%)、150 mg 投与群で 97.8%(44/45 例)(95%信頼区間：88.2%～99.9%)であった。

表 2.7.6.2.17-11　治癒判定時の臨床効果：PPS(ステップ B)

投与群	被験者数	臨床効果			治癒率(%)	両側95%信頼区間	
		治癒	治癒せず	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	51	45	5	1	90.0	78.2	96.7
KRP-AM1977X 150 mg/日	47	44	1	2	97.8	88.2	99.9

治癒率(%) = (各投与群の「治癒」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.2-8 より)

(2)　投与終了時の臨床効果(有効率)

ステップ B の投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.2.17-12 に示した。

投与終了時の臨床効果(有効率)は、75 mg 投与群で 96.1%(49/51 例)(95%信頼区間：86.5%～99.5%)、150 mg/日群で 97.9%(46/47 例)(95%信頼区間：88.7%～99.9%)であった。

表 2.7.6.2.17-12　投与終了時の臨床効果：PPS(ステップ B)

投与群	被験者数	臨床効果			有効率(%)	両側95%信頼区間	
		有効	無効	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	51	49	2	0	96.1	86.5	99.5
KRP-AM1977X 150 mg/日	47	46	1	0	97.9	88.7	99.9

有効率(%) = (各投与群の「有効」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.2-9 より)

(3)　投与 3 日後の臨床効果(早期有効率)

ステップ B の投与 3 日後の臨床効果を表 2.7.6.2.17-13 に示した。

投与 3 日後の臨床効果(早期有効率)は、75 mg 投与群で 78.4%(40/51 例)(95%信頼区間：64.7%～88.7%)、150 mg 投与群で 87.2%(41/47 例)(95%信頼区間：74.3%～95.2%)であった。

表 2.7.6.2.17-13　投与 3 日後の臨床効果：PPS(ステップ B)

投与群	被験者数	臨床効果			早期有効率(%)	両側95%信頼区間	
		早期治療効果あり	早期治療効果なし	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	51	40	11	0	78.4	64.7	88.7
KRP-AM1977X 150 mg/日	47	41	6	0	87.2	74.3	95.2

早期有効率(%) = (各投与群の「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷ 各投与群の「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.2-10 より)

(4)　原因菌別の治癒判定時の臨床効果(治癒率)

原因菌別の治癒判定時の臨床効果(治癒率)は、単独菌感染のうち原因菌がグラム陽性菌であった被験者では、75 mg 投与群で 81.8%(9/11 例)、150 mg 投与群で 100.0%(9/9 例)であった。また、原因菌がグラム陰性菌であった被験者では、75 mg 投与群で 93.3%(14/15 例)、150 mg 投与群で 100.0%(14/14 例)であった。このうち 75 mg 投与群では、原因菌が *Streptococcus pyogenes* であった被験者 1 例で治癒せず、*S. pneumoniae* で治癒率 90.0%(9/10 例)であり、うち PSSP では 87.5%(7/8 例)であった。また、*H. influenzae* で治癒率は 91.7%(11/12 例)であり、うち BLNAR では 88.9%(8/9 例)であった。150 mg 投与群では、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*H. influenzae* を含む検出されたすべての原因菌で治癒率 100.0%(*S. pneumoniae* : 9/9 例、*M. catarrhalis* : 1/1 例、*H. influenzae* : 7/7 例)であった。75 mg 投与群で *Mycoplasma pneumoniae*(*M. pneumoniae*)、*Legionella pneumophila*(*L. pneumophila*)を検出した各 1 例及び複数菌感染を検出した 3 例、並びに 150 mg 投与群で *M. pneumoniae* を検出した 4 例についても全例が治癒した。

2.7.6.2.17.2.4.2.2　微生物学的効果

(1) 被験者別の微生物学的効果

ステップ B の被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.17-14 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、75 mg 投与群では、「判定不能」5 例、「存続」1 例を除いた残りの被験者 24 例全例が「消失」又は「推定消失」であり、96.0%(24/25 例)であった。150 mg 投与群では、「判定不能」8 例を除いた残りの被験者 16 例全例が「消失」又は「推定消失」であり、菌消失率は 100.0%(16/16 例)であった。

表 2.7.6.2.17-14　被験者別の微生物学的効果：BPPS(ステップ B)

投与群	被験者数	微生物学的効果						消失率(%)	両側95%信頼区間	
		消失	推定消失	菌交代症	存続	推定存続	判定不能		下限	上限
KRP-AM1977X 75 mg/日	30	4	20	0	1	0	5	96.0	79.6	99.9
KRP-AM1977X 150 mg/日	24	1	15	0	0	0	8	100.0	79.4	100.0

消失率(%) = (各投与群の「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者数 ÷ 各投与群の「消失」、「推定消失」、「菌交代症」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 11.2-14 より)

(2) 原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、グラム陽性菌が 75 mg 投与群で 90.9%(10/11 株)、150 mg 投与群で 100.0%(6/6 株)であった。また、グラム陰性菌では 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群のいずれも 100.0%(17/17 株及び 10/10 株)であった。そのうち *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する微生物学的効果は、75 mg 投与群、150 mg 投与群共に 100.0%(*S. pneumoniae*：75 mg 投与群 10/10 株、150 mg 投与群 6/6 株、*H. influenzae*：75 mg 投与群 14/14 株、150 mg 投与群 7/7 株)であった。

2.7.6.2.17.2.4.2.3　症状及び検査値の推移

75 mg 投与群、150 mg 投与群共に、体温、白血球数の平均値は投与 3 日後までに低下し、また、呼吸数、CRP、プロカルシトニン及び各臨床症状スコアのうち、咳嗽、喀痰量、呼吸困難、胸痛及び胸部ラ音の平均値はいずれも投与 7 日後までに低下し、その後投与終了 7 日後まで維持されていた。

2.7.6.2.17.2.4.2.4　患者日誌

最高体温の平均値は、75 mg 投与群で投与開始前の 37.69°C から投与 1 日後には 37.04°C、150 mg 投与群で投与開始前の 37.80°C から投与 1 日後には 37.14°C といずれも正常体温(37.0°C 以下)付近まで低下し、投与期間中、正常体温が維持されていた。

患者日誌各スコア(痰の量、痰の性状、せきの程度、呼吸困難、胸の痛み)はいずれも投与 1 日後より 7 日後にかけて徐々に低下した。

2.7.6.2.17.2.4.2.5　感染症迅速検査

75 mg 投与群で投与開始日より投与終了 7 日後にかけて、喀痰がある被験者数が 29 例から 6 例に減少した。投与開始日には 29 例中 10 例に *S. pneumoniae* が検出されたが、投与 7 日後には 13 例全例で陰性であり、その後、喀痰中に *S. pneumoniae* が検出された被験者は認められなかった。

150 mg 投与群で投与 3 日後より投与終了 7 日後にかけて、喀痰がある被験者数が 23 例から 2

例に減少した。投与開始日には 23 例中 4 例に *S. pneumoniae* が検出されたが、投与 3 日後に検出された被験者は 23 例中 1 例であり、投与終了 7 日後には 2 例全例で *S. pneumoniae* は陰性であった。

2.7.6.2.17.2.4.2.6 投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者での治癒率

本治験薬投与直前 7 日間以内に化学療法が実施されていた被験者を対象に KRP-AM1977X の臨床効果を検討した。本治験薬投与直前 7 日間以内に化学療法が実施されていた被験者は、75 mg 投与群で 19.6%(10/51 例)、150 mg 投与群で 19.1%(9/47 例)であった。投与直前 7 日間以内の化学療法で多かった抗菌薬の分類は、75 mg 投与群で経口マクロライド系抗菌薬が 9.8%(5/51 例)及び経口セフェム系抗菌薬が 5.9%(3/51 例)、150 mg 投与群で経口マクロライド系抗菌薬が 10.6%(5/47 例)及び経口セフェム系抗菌薬が 6.4%(3/47 例)であった。75 mg 投与群及び 150 mg 投与群の各 1 例の被験者で 2 剤が併用され、そのうち 1 例では経口マクロライド系抗菌薬と注射用セフェム系抗菌薬、残る 1 例は経口マクロライド系抗菌薬と注射用ホスホマイシン系抗菌薬であった。キノロン系抗菌薬が使用された被験者はいなかった。これらの被験者では、150 mg 投与群で判定不能であった 1 例を除き、75 mg 投与群、150 mg 投与群共に、治癒率は 100.0%(10/10 例及び 8/8 例)であった。

2.7.6.2.17.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.17.2.5.1　ステップ A

2.7.6.2.17.2.5.1.1　治験薬曝露状況

ステップ A の治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.17-15 に示した。

治験薬が割り付けられた被験者 20 例全例に治験薬が投与された。

安全性解析対象集団 20 例での治験薬の累積投与量の平均値は 513.8 mg であり、治験薬を規定の 7 日間服薬完了した被験者は 95.0%(治験薬投与期間の平均値：6.85 日)であった。

表 2.7.6.2.17-15　治験薬曝露状況：安全性解析対象集団(ステップ A)

投与群	KRP-AM1977X 75 mg/日 (N= 20)	
服薬日数[*1]	n	(%)
1日	0	(0.0)
2日	0	(0.0)
3日	0	(0.0)
4日	1	(5.0)
5日	0	(0.0)
6日	0	(0.0)
7日	19	(95.0)
累積投与量(mg)[*2]の要約統計量		
被験者数	20	
平均値	513.8	
標準偏差	50.3	
最小値	300	
25%点	525.0	
中央値	525.0	
75%点	525.0	
最大値	525	
治験薬投与期間(日)[*3]の要約統計量		
被験者数	20	
平均値	6.85	
標準偏差	0.67	
最小値	4.0	
25%点	7.00	
中央値	7.00	
75%点	7.00	
最大値	7.0	

n：該当被験者数
*1：KRP-AM1977X を 1 錠でも服薬した日を 1 日として集計する
*2：7 日間投与終了時又は中止時までに服薬した治験薬の累積投与量 = 規定 1 日投与量 × 服薬錠数の合計 ÷3 錠
*3：1 錠服薬時は「1/3 日」、2 錠服薬時は「2/3 日」として算出
(%) = (該当被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.17.2.5.1.2　有害事象

ステップ A で報告された有害事象の概要を表 2.7.6.2.17-16 に示した。

有害事象は 20 例中 7 例(35.0%)10 件に発現した。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 1 例 1 件であった。

表 2.7.6.2.17-16　有害事象の概要(ステップ A)

	KRP-AM1977X 75 mg/日	
被験者数	20	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現件数	10	---
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現件数	1	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	7	(35.0)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	1	(5.0)
重篤な有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	0	(0.0)
重篤な有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	0	(0.0)
有害事象 (因果関係を問わない) による投与中止被験者数(%)[*2]	0	(0.0)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) による投与中止被験者数(%)[*2]	0	(0.0)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：(%) = (発現被験者数又は投与中止被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 12.1-3 より)

ステップ A で認められた有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.17-17 に示した。

発現した有害事象の内訳は、便秘、気管支炎、感染性腸炎、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、喘息、喀血、口腔咽頭痛及びそう痒症が各 1 例 1 件であった。また、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はそう痒症(軽度)の 1 例 1 件であった。また、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はそう痒症(軽度)の 1 例 1 件であった。

表 2.7.6.2.17-17　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ A)

投与群	因果関係を問わない KRP-AM1977X 75 mg/日 (n= 20)			因果関係が否定できない[*1] KRP-AM1977X 75 mg/日 (n= 20)		
事象名	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)	発現被験者数	発現件数	[*2] 発現割合(%)
合計	7	10	35.0	1	1	5.0
胃腸障害	1	1	5.0	0	0	0.0
便秘	1	1	5.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	10.0	0	0	0.0
気管支炎	1	1	5.0	0	0	0.0
感染性腸炎	1	1	5.0	0	0	0.0
臨床検査	2	3	10.0	0	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	1	1	5.0	0	0	0.0
白血球数増加	1	1	5.0	0	0	0.0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1	1	5.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	3	10.0	0	0	0.0
喘息	1	1	5.0	0	0	0.0
喀血	1	1	5.0	0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	1	5.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	5.0	1	1	5.0
そう痒症	1	1	5.0	1	1	5.0

MedDRA/J ver.16.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 15.3.1-2 より)

重症度別の有害事象の内訳は、中等度が 3 例 3 件(気管支炎、感染性腸炎、尿中アルブミン/クレアチニン比増加)、軽度が 4 例 7 件(便秘、C-反応性蛋白増加、白血球数増加、喘息、喀血、口腔咽頭痛、そう痒症)であり、高度の有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.17.2.5.1.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡例は認められず、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象も認められなかった。

2.7.6.2.17.2.5.1.4　臨床検査値

試験期間を通して、臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、尿検査(定性)についても顕著な変化は認められなかった。

試験期間を通して、腎機能に関連する臨床検査項目である血中クレアチニン、BUN 及びシスタチン C が上昇する傾向は認められなかった。また、尿 NAG、尿 β_2 マイクログロブリン、尿アルブミン、尿 L-FABP 及び尿 KIM-1 については、被験者間のばらつきが大きかったものの、治験薬

投与開始前には高値であった。これら臨床検査値が治験薬投与後に低下する傾向が認められた。

試験期間を通して、肝機能に関連する臨床検査項目である AST、ALT、ALP、LDH 及び γ-GTP の平均値の変動は小さく、基準値内若しくは基準値上限付近を推移していた。

試験期間を通して、糖代謝機能に関連する検査項目である血糖、インスリン及び C-ペプタイドの平均値の変動は小さく、基準値内を推移していた。

各臨床検査項目で、治験薬との因果関係が否定できない異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.17.2.5.1.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

試験期間を通して、収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な変化は認められなかった。脈拍数及び体温の平均値は、投与開始日に目安値上限付近の高値を示したが、いずれも投与 3 日後には低下し、以後、目安値内で推移し変動は小さかった。

治験薬投与後に、12 誘導心電図検査で臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.17.2.5.2 ステップ B

2.7.6.2.17.2.5.2.1 治験薬曝露状況

ステップ B の治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.17-18 に示した。

治験薬が割り付けられた被験者 109 例全例に治験薬が投与された。そのうち、1 例の被験者では治験薬(150 mg)を服用した後、被験者の申し出により投与開始日当日に試験中止となったが、その後、被験者の意思により治験薬投与後の検査が一度も実施されなかったため、安全性解析対象集団から除外された。

安全性解析対象集団 108 例での治験薬の累積投与量の平均値は、75 mg 投与群で 509.3 mg、150 mg 投与群で 1027.8 mg、治験薬を規定の 7 日間服薬完了した被験者は、両投与群共に 94.4%(治験薬投与期間の平均値：75 mg 投与群 6.79 日、150 mg 投与群 6.85 日)であった。

表 2.7.6.2.17-18　治験薬曝露状況：安全性解析対象集団(ステップ B)

投与群	KRP-AM1977X 75 mg/日 (N= 54)		KRP-AM1977X 150 mg/日 (N= 54)	
服薬日数[*1]	n	(%)	n	(%)
1日	0	(0.0)	0	(0.0)
2日	0	(0.0)	0	(0.0)
3日	2	(3.7)	1	(1.9)
4日	1	(1.9)	0	(0.0)
5日	0	(0.0)	2	(3.7)
6日	0	(0.0)	0	(0.0)
7日	51	(94.4)	51	(94.4)
累積投与量(mg)[*2]の要約統計量				
被験者数	54		54	
平均値	509.3		1027.8	
標準偏差	64.1		98.4	
最小値	225		450	
25%点	525.0		1050.0	
中央値	525.0		1050.0	
75%点	525.0		1050.0	
最大値	525		1050	
治験薬投与期間(日)[*3]の要約統計量				
被験者数	54		54	
平均値	6.79		6.85	
標準偏差	0.85		0.66	
最小値	3.0		3.0	
25%点	7.00		7.00	
中央値	7.00		7.00	
75%点	7.00		7.00	
最大値	7.0		7.0	

n：該当被験者数
*1：KRP-AM1977X を 1 錠でも服薬した日を 1 日として集計する
*2：7 日間投与終了時又は中止時までに服薬した治験薬の累積投与量 = 規定 1 日投与量 × 服薬錠数の合計 ÷3 錠
*3：1 錠服薬時は「1/3 日」、2 錠服薬時は「2/3 日」として算出
(%) = (該当被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 12.2-1 より)

2.7.6.2.17.2.5.2.2　有害事象

ステップ B で報告された有害事象の概要を表 2.7.6.2.17-19 に示した。

発現した有害事象の発現割合は 75 mg 投与群で 29.6%(16/54 例)、150 mg 投与群で 37.0%(20/54 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 75 mg 投与群で 11.1%(6/54 例)、150 mg 投与群で 20.4%(11/54 例)であった。

表 2.7.6.2.17-19　有害事象の概要(ステップ B)

	KRP-AM1977X 75 mg/日		KRP-AM1977X 150 mg/日	
被験者数	54	---	54	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現件数	25	---	38	---
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現件数	7	---	14	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	16	(29.6)	20	(37.0)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	6	(11.1)	11	(20.4)
重篤な有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%)[*2]	0	(0.0)	2	(3.7)
重篤な有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) 発現被験者数(%)[*2]	0	(0.0)	1	(1.9)
有害事象 (因果関係を問わない) による投与中止被験者数(%)[*2]	1	(1.9)	1	(1.9)
有害事象 (因果関係が否定できない[*1]) による投与中止被験者数(%)[*2]	1	(1.9)	0	(0.0)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：(%) = (発現被験者数又は投与中止被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 12.2-3 より)

ステップ B で認められた有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.17-20 に示した。

75 mg 投与群で最も多く発現した有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5.6%(3/54 例)、次いで、血中ブドウ糖増加、不眠症、そう痒症が各 3.7%(2/54 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.6%(3/54 例)であった。一方、150 mg 投与群で多く発現した有害事象は便秘、悪心、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、蕁麻疹が各 3.7%(2/54 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された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、頭痛の各 1.9%(1/54 例)であった。

表 2.7.6.2.17-20　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ B)

投与群	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*1]					
	KRP-AM1977X 75 mg/日 (n= 54)			KRP-AM1977X 150 mg/日 (n= 54)			KRP-AM1977X 75 mg/日 (n= 54)			KRP-AM1977X 150 mg/日 (n= 54)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)
合計	16	25	29.6	20	38	37.0	6	7	11.1	11	14	20.4
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
白血球減少症	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
耳不快感	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
胃腸障害	2	2	3.7	5	6	9.3	0	0	0.0	1	1	1.9
上腹部痛	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	2	2	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
悪心	1	1	1.9	2	2	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.9	3	3	5.6	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
疼痛	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	3.7	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	8	12	14.8	8	13	14.8	5	6	9.3	6	9	11.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	5.6	1	1	1.9	3	3	5.6	1	1	1.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.9	2	2	3.7	1	1	1.9	1	1	1.9
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
血中ブドウ糖増加	2	2	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中インスリン増加	1	1	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
血中カリウム増加	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
血中トリグリセリド増加	1	1	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
血中尿酸増加	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	1.9	1	1	1.9	1	1	1.9	1	1	1.9
尿中血陽性	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
インスリンＣペプチド増加	1	1	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
肝機能検査異常	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
血小板数増加	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
尿中蛋白陽性	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.17-20　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ B)(続き)

投与群	因果関係を問わない						因果関係が否定できない[*1]					
	KRP-AM1977X 75 mg/日 (n= 54)			KRP-AM1977X 150 mg/日 (n= 54)			KRP-AM1977X 75 mg/日 (n= 54)			KRP-AM1977X 150 mg/日 (n= 54)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現割合[*2] (%)
筋骨格系および結合組織障害	2	2	3.7	1	2	1.9	1	1	1.9	0	0	0.0
関節痛	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
腱痛	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	3	4	5.6	0	0	0.0	1	1	1.9
頭痛	0	0	0.0	2	2	3.7	0	0	0.0	1	1	1.9
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	2	2	3.7	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	2	2	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
睡眠障害	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	3.7	2	2	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球性肺炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0
喀血	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	1	1	1.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	2	3.7	3	3	5.6	0	0	0.0	1	1	1.9
紅斑	0	0	0.0	1	1	1.9	0	0	0.0	1	1	1.9
そう痒症	2	2	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	3.7	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.16.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.5.A.1-2 表 15.3.1-7 より)

重症度別の内訳は、75 mg/日投与群では軽度が 27.8%(15/54 例)、中等度が 1.9%(1/54 例)、150 mg/日投与群では軽度が 33.3%(18/54 例)、中等度が 9.3%(5/54 例)であり、両投与群とも高度の有害事象は発現しなかった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は 75 mg/日投与群が 11.1%(6/54 例)、150 mg/日投与群が 20.4%(11/54 例)であり、150 mg/日投与群では 75 mg/日投与群と比較して発現割合が高かった。

2.7.6.2.17.2.5.2.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.17.4 に示した。

(1)　死亡

死亡例は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.17-21 に示した。

本試験で報告された死亡以外の重篤な有害事象は2例2件(好酸球性肺炎:T201B-[redacted]、白血球減少症:T201B-[redacted])発現し、いずれも 150 mg 投与群であった。いずれも入院が必要と判断された有害事象であり、障害若しくは先天異常等に該当する有害事象はなかった。またいずれも試験中止に至っており、入院加療により回復した。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た有害事象は、白血球減少症の1例1件であり、重症度は中等度であった。

表 2.7.6.2.17-21　重篤な有害事象

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (MedDRA基本語)	経過日数*3	持続日数*4	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰
AM-1977X 150 mg/日 投与群	T201B-[redacted]	日本人	女	2[redacted]	好酸球性肺炎	6	31	なし	中等度	重篤である	終了後に発現	回復
AM-1977X 150 mg/日 投与群	T201B-[redacted]	日本人	男	6[redacted]	白血球減少症	8	6	あり	中等度	重篤である	終了後に発現	回復

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver 16.0
*3：経過日数 =(発現日 + 1)- 投与開始日　*4：持続日数 =(転帰日 + 1)- 発現日
(5.3.5.A.1-2 表 15.3.2-1 より)

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.17-22 に示した。

本試験で認められた他の重要な有害事象は2例3件(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加:T201B-[redacted]、慢性閉塞性肺疾患:T201B-[redacted])発現した。内訳は、75 mg 投与群が1例(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)、150 mg 投与群が1例(慢性閉塞性肺疾患)であった。いずれも、試験中止に至った有害事象であった。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た有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の1例2件であり、治験薬服用開始後からの時間的経過から判断された。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は試験中止及び経過観察後、慢性閉塞性肺疾患は試験中止及び治療薬による処置後に回復した。

表 2.7.6.2.17-22　他の重要な有害事象

投与群	被験者識別コード	人種	性別	年齢*1 (歳)	有害事象名*2 (MedDRA基本語)	経過日数*3	持続日数*4	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰
AM-1977X 75 mg/日 投与群	T201B-[redacted]	日本人	男	[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	15	あり	軽度	重篤でない	中止	回復
AM-1977X 75 mg/日 投与群	T201B-[redacted]	日本人	男	[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	15	あり	軽度	重篤でない	中止	回復
AM-1977X 150 mg/日 投与群	T201B-[redacted]	日本人	男	[redacted]	慢性閉塞性肺疾患	3	7	なし	軽度	重篤でない	中止	回復

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) Ver 16.0
*3：経過日数 =(発現日 + 1)− 投与開始日　*4：持続日数 =(転帰日 + 1)− 発現日
(5.3.5.A.1-2 表 15.3.2-1 より)

2.7.6.2.17.2.5.2.4　臨床検査値

試験期間を通して、腎機能に関連する臨床検査値である血中クレアチニン、BUN 及びシスタチン C が上昇する傾向は認められなかった。また、尿 NAG、尿 β_2 マイクログロブリン、尿アルブミン、尿 L-FABP 及び尿 KIM-1 については、被験者間のばらつきが大きかったものの、治験薬投与開始前には高値であったこれら臨床検査値が治験薬投与後に低下する傾向が認められた。

試験期間を通して、肝機能に関連する臨床検査値である AST、ALT、ALP、LDH 及び γ-GTP の平均値の変動は小さく、基準値内若しくは基準値上限付近を推移していた。

試験期間を通して、糖代謝機能に関連する検査項目である血糖、インスリン及び C-ペプタイドの平均値の変動は小さく、基準値内を推移していた。

治験薬との因果関係が否定できない異常変動を示した臨床検査項目は 75 mg 投与群では ALT が 3 例、AST、γ-GTP、尿たん白定性が各 1 例、150 mg 投与群では血中クレアチニン、AST、ALT、γ-GTP、インスリン、C-ペプタイド、カリウム、トリグリセリド、血小板数、白血球数が各 1 例であった。このうち、白血球数(減少)は重篤な有害事象(白血球減少症)として報告された。

2.7.6.2.17.2.5.2.5　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

試験期間を通して、収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な変化は認められなかった。脈拍数及び体温の平均値は、投与開始日に目安値上限付近の高値を示したが、いずれも投与 3 日後には低下し、以後、目安値内を推移し変動は小さかった。

治験薬投与後に、12 誘導心電図検査で臨床上問題となる兆候は認められなかった。

2.7.6.2.17.2.6　心電図パラメータ

2.7.6.2.17.2.6.1　ステップ A

ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 18 例のうち、治験薬投与後の絶対値(最悪値)が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)でも同様であった。

ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 18 例のうち、投与 3 日後に治験薬投与後のベースラインからの変化量(最悪値)が 60 ms を超えた被験者が 1 例(66 ms)認められた。本被験者の QTc(Bazett)は 30 ms 以下(30 ms)、QTc(Framingham)は 60 ms を超えていた(69 ms)。

ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下かつ治験薬投与後の絶対値(最悪値)が 450 ms を超えた被験者は 18 例中 2 例(11.1%)、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下かつ治験薬投与後のベースラインからの変化量(最悪値)が 30 ms を超えた被験者は 18 例中 3 例(16.7%)であった。

2.7.6.2.17.2.6.2　ステップ B

75 mg 投与群で、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 52 例のうち、治験薬投与後の絶対値(最悪値)が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)でも同様であった。

75 mg 投与群の投与 7 日後に QTc(Fridericia)の絶対値(最悪値)が 480 ms を超え(486 ms)かつ治験薬投与後のベースラインからの変化量(最悪値)が 60 ms を超えた被験者が 52 例中 1 例(72 ms)に認められた。

75 mg 投与群の投与終了 7 日後に QTc(Fridericia)の治験薬投与後のベースラインからの変化量(最悪値)が 60 ms を超えた被験者が 52 例中 1 例(62 ms)に認められた。

75 mg 投与群で、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下かつ治験薬投与後の絶対値(最悪値)が 450 ms を超えた被験者は 52 例中 9 例(17.3%)、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下かつ治験薬投与後のベースラインからの変化量(最悪値)が 30 ms を超えた被験者は 52 例中 11 例(21.2%)であった。

150 mg 投与群で、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 48 例のうち、治験薬投与後の絶対値(最悪値)が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。

150 mg 投与群の中止時に QTc(Fridericia)の治験薬投与後のベースラインからの変化量(最悪値)が 60 ms を超えた被験者が 48 例中 1 例(63 ms)に認められた。

2.7.6.2.17.2.7　薬物動態の結果

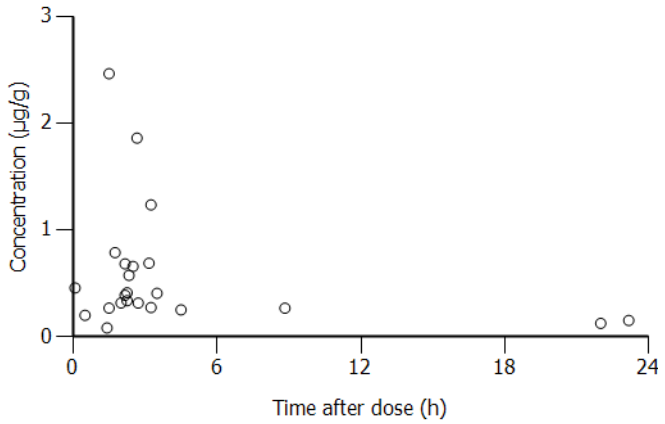
ステップ B で KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の喀痰中 AM-1977 濃度を図 2.7.6.2.17-1、KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の喀痰中 AM-1977 濃度を図 2.7.6.2.17-2 に示した。

治験薬投与被験者 109 例(75 mg 投与群：54 例、150 mg 投与群：55 例)のうち、150 mg 投与群で治験薬投与後に検査が一度も実施されなかった被験者 1 例を除いた 108 例(75 mg 投与群：54 例、150 mg 投与群：54 例)で、治験薬投与後の血漿中濃度測定のための採血が行われ、薬物動態解析対象集団とした。

Visit2(投与 3 日後)から Visit3(投与 7 日後)の間で、ピーク(投与後 1 時間～3 時間)、消失相(投与後 3 時間～12 時間)及びトラフ(投与後 24 時間～72 時間を目処)の 3 点を目安として採血を実施し、血漿中 AM-1977 濃度を測定した。また、喀痰が得られた被験者では、Visit1(0 日)投与後から Visit3(投与 7 日後)の間で 1 点喀痰を採取し、喀痰中 AM-1977 濃度を測定した。

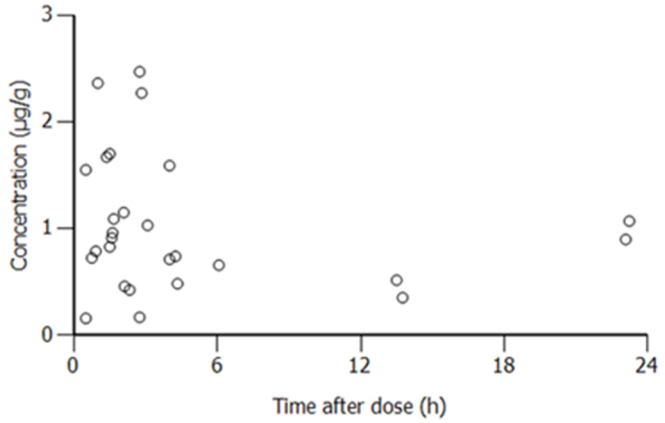
投与後 72 時間までの血漿中 AM-1977 濃度は、75 mg 投与群で 0.00518～1.90 μg/mL、150 mg 投与群では 0.0203～3.77 μg/mL(以上、最小値～最大値)であった。また、投与後 24 時間までの喀痰中 AM-1977 濃度は、75 mg 投与群で 0.0835～2.46 μg/g、150 mg 投与群では 0.158～2.47 μg/g(以上、最小値～最大値)であり、75 mg 投与群及び 150 mg 投与群の両投与群で、ほぼすべて(75 mg 投与群：23/24 検体、150 mg 投与群：27/27 検体)の濃度が市中肺炎の原因菌である S. pneumoniae 及び *H. influenzae* の MIC_{90}(0.12 μg/mL)を上回っていた。

図 2.7.6.2.17-1　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復投与時の喀痰中 AM-1977 濃度の散布図：薬物動態解析対象集団(n = 24)(ステップ B)



*Time after dose：各喀痰採取時の直近の治験薬投与からの時間
(5.3.5.A.1-2 図 11.2-9 より)

図 2.7.6.2.17-2　KRP-AM1977X 150 mg を 1 日 1 回反復投与時の喀痰中 AM-1977 濃度の散布図：薬物動態解析対象集団(n = 27)(ステップ B)



*Time after dose：各喀痰採取時の直近の治験薬投与からの時間
(5.3.5.A.1-2 図 11.2-10 より)

2.7.6.2.17.3　結論

市中肺炎患者を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 又は 150 mg を 7 日間経口投与した時の治癒率はいずれの用量でも 90%以上であり、150 mg 投与群では 75 mg 投与群より高かった。臨床効果はいずれの用量でも治療の早期から確認された。また、市中肺炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する臨床効果が期待された。

75 mg 投与群では安全性に大きな問題は認められなかった。150 mg 投与群では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として白血球減少症が 1 件発現した。

2.7.6.2.17.4　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 好酸球性肺炎(症例報告書記載名：好酸球性肺炎の増悪)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 6 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与；終了後に発現、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(31 日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：T201B-[redacted]
投与量：KRP-AM1977X 150 mg/日
性別：女性、年齢：2[redacted]歳
合併症：喘息、ざ瘡

併用薬：

薬剤名	1 日投与量	投与開始日	投与終了日	使用理由
ピドキサール	40 mg	Visit1 以前	5日目*	合併症
フラビタン	20 mg	Visit1 以前	5日目*	合併症
フルタイド：ディスカス	400 μg	Visit1 以前	5日目*	合併症
ホクナリン：テープ	2 mg	Visit1 以前	5日目*	合併症
メジコン	3 錠	1日目*	5日目*	原疾患
セフトリアキソンナトリウム水和物	2 瓶	6日目*	10日目*	有害事象 (好酸球性肺炎) 投与中止後の抗菌薬
コデインリン酸塩水和物 (1%以下)	6 g	6日目*	12日目*	原疾患
プリンペラン	1A	9日目*	9日目*	有害事象 (悪心)
ロキソニン	1 錠	8日目*	8日目*	有害事象 (胸痛)
ドルミカム	1A	10日目*	10日目*	その他 (検査時の鎮静)
MS 冷シップ	適量	8日目*	9日目*	有害事象 (筋骨格痛)
プレドニン	8 錠	11日目*	17日目*	有害事象 (好酸球性肺炎)
生食溶解液キット	1 キット	6日目*	10日目*	その他 (薬剤溶解の為)
生理食塩液	1 瓶	9日目*	9日目*	その他 (薬剤希釈)
ブロチゾラム OD	1 錠	11日目*	20日目*	有害事象 (睡眠障害)
プレドニン	6 錠	18日目*	36日目*	有害事象 (好酸球性肺炎)
カロナール	2 錠	12日目*	22日目*	有害事象 (背部痛)
生食	1A	10日目*	10日目*	その他 (薬剤希釈)

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素療法	9日目*	10日目*	有害事象 (好酸球性肺炎)

他の有害事象：頭痛、睡眠障害、悪心、胸痛、筋骨格痛、背部痛

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は細菌性肺炎と診断されたため本試験に組み入れられ、同日より治験薬の投与が開始された。 4日目* 、37.2℃の微熱があり、起きているときの咳が増加したため、 6日目* に被験者は本試験に規定されている来院日外で受診した。CRPは改善傾向であったが、白血球数の改善は認められず(いずれも院内検査結果、以下の臨床検査項目もすべて院内検査結果)、胸部X線画像の陰影は悪化傾向であった。また、自覚症状の咳を含む全身状態の悪化傾向も認められたことから、本人の希望も考慮した上、治験責任医師等は入院による加療が必要と判断し入院となった。同日に治験責任医師等は、本事象により試験の中止を決定し、セフトリアキソンナトリウム水和物を新たに投与した。9日目* 、白血球数及びCRPに変化ないものの、胸部X線画像では左上中肺野透過性の低下が認められ、陰影の範囲も拡大し悪化傾向であった。

入院後、3日目* に実施されたT-Spot検査結果陰性及び 7日目* の胃液検査での抗酸菌迅速検査結果陰性により結核の疑いは否定され、また 9日目* の検査結果からプロカルシトニン及びβ-Dグルカン値も陰性であり、真菌感染症についても否定された。これらの結果より、器質化肺炎又は好酸球性肺炎の可能性が疑われたことから、10日目*、気管支鏡検査(経気管支肺生検及び気管支肺胞洗浄)が施行された。気管支肺胞洗浄液中の総細胞数が多く、好酸球は92%と著明高値を示したことから、好酸球性肺炎の診断基準を満たし、診断名が細菌性肺炎から好酸球性肺炎に変更された。これに伴い、11日目* から好酸球性肺炎に対するプレドニゾロンの治療に変更された。

14日目*、胸部X線画像で左中肺野の浸潤影は残存していたが左肺野透過性は全体的に改善傾向であった。また、症状も改善傾向を示し、好酸球及びCRPは改善が認められたことから、プレドニゾロンによる治療効果ありと判断された。 17日目* 、胸部X線画像及び好酸球はさらに改善し、症状も改善傾向であったことから、18日目*からプレドニゾロンが減量された。 21日目* 、胸部X線画像の陰影はほぼ完全に消失し、好酸球も基準値内(基準値：0～400/μL)に改善したため、22日目*、退院とした。 36日目* 、胸部X線画像で明らかな網状影の出現はなく、咳症状は改善し、好酸球が基準値内で安定していることを合わせて、プレドニゾロンをさらに減量して経過観察とした。この時点をもって、治験責任医師等は、本事象(好酸球性肺炎)は回復したと判断した。

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

本事象は治験薬投与期間中の発現ではあるが、本治験薬の効果が期待できない対象外疾患であったと考えられる。よって、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は本治験薬投与後に発現し、本治験薬の投与中止及び加療により回復したとの報告であるが、原疾患が好酸球性肺炎であることから本治験薬の対象外疾患であり、本事象は原疾患の増悪であると考えられる。したがって、本治験薬が本事象を惹起したとは考えにくく、治験薬との因果関係はなしと判断した。

(2) 白血球減少症(症例報告書記載名：白血球減少症)、発現日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(治験薬投与 8 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与；終了後に発現、転帰：回復、転帰日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(6 日間)、治験薬との因果関係：あり

被験者識別コード：T201B-[redacted]
投与量：KRP-AM1977X 150 mg/日
性別：男性、年齢：6[redacted]歳
合併症：良性前立腺肥大症

併用薬：

薬剤名	1 日投与量	投与開始日	投与終了日	使用理由
カロナール	400 mg	1日目*	1日目*	原疾患
ジヒドロコデインリン酸塩(1%以下)	3.0 g	3日目*	8日目*	原疾患
ブロチン	4 mL	3日目*	8日目*	原疾患
単シロップ	8 mL	3日目*	8日目*	原疾患
ツロブテロール	2 mg	3日目*	8日目*	原疾患
ラクテック G	500 mL	8日目*	8日目*	有害事象(白血球減少症)
フィルグラスチム(遺伝子組換え)	75 μg	10日目*	12日目*	有害事象(白血球減少症)

併用療法：なし

他の有害事象：なし

経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は細菌性肺炎と診断されたため本試験に組み入れられ、同日より治験薬の投与が開始された。投与開始前の白血球数は 10700/μL(基準値：3300～9000/μL)であった。7日目* 、被験者から電話連絡により歩行困難な程の体力低下の訴えがあり、早期の診察を希望されたため、8日目* に受診し、本試験に規定されている投与 7 日後観察が予定より 1 日早く実施された。胸部 X 線検査では肺炎による浸潤陰影の改善を認めるも、発熱及び眩暈があり、また白血球数 1200/μL［基準値(院内検査)：3500～9800/μL)］及び好中球 47.0%(いずれも院内検査結果)と減少が認められたため、治験責任医師等は白血球減少症と診断し、入院による加療が必要と判断した。また、同日に治験責任医師等は、本事象による安全性に対する配慮から、試験の中止を決定した。10日目* にも白血球数 900/μL 及び好中球 29.0%(いずれも院内検査結果)と改善が認められなかったため、フィルグラスチムの投与が開始された。13日目* 、白血球数 5800/μL 及び好中球 55.0%(いずれも院内検査結果)まで改善したため、治験責任医師等は、白血球減少症は回復したと判断し、退院とした。15日目* の中止 7 日後観察の結果、治験責任医師等は、白血球数 3400/μL と退院日より低値であるものの、被験者の固有変動内であり、臨床的に問題とならない程度であると判断し、本事象の追跡を終了した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

本事象は治験薬投与後に発現しており、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

*(治験薬投与初日より)新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は、治験薬投与後に発現したとの報告であるが、治験薬最終投与後に被験者は加療により回復していることから、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

2.7.6.2.18　第 III 相一般臨床試験(AMX-T302 試験、評価資料)

(5.3.5.A.2-1)

2.7.6.2.18.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.18-1 に示した。

表 2.7.6.2.18-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20■ 年■月～20■ 年■月
開発の フェーズ	第 III 相
目的	呼吸器感染症患者を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人の慢性呼吸器病変の二次感染又は急性気管支炎患者 KRP-AM1977X 75 mg 1 回 1 錠を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。 規定日は投与開始日、投与 3 日後、投与終了時又は中止時、投与終了 7 日後又は中止 7 日後の 4 回とし、試験期間は、投与開始日から投与終了 7 日後又は中止 7 日後に規定されたすべての調査・観察・検査の実施終了日までとした。
被験者数 (計画時)	慢性呼吸器病変の二次感染：約 40 例 急性気管支炎：約 20 例
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上の患者 (入院・外来は問わないが、症状・所見の詳細な観察が可能な患者) (2) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本試験への参加が適切と判断された患者。ただし、20 歳未満の患者については代諾者からも文書同意が得られた患者 (3) 下記の基準を満たす患者(対象疾患ごとに確認した) ＜慢性呼吸器病変の二次感染＞ 1) COPD(慢性気管支炎・肺気腫)、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺線維症又は陳旧性肺結核と診断されている 2) 病歴や治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線画像等により急性気管支炎や肺炎を除外し、慢性呼吸器病変の存在が確認されている 3) 咳嗽若しくは喀痰の新たな出現、又は喀痰量の増加や膿性度の悪化 4) CRP 増加(≥0.7 mg/dL、又は施設基準値を超えるもの) 5) 下記のうち 1 項目以上を満たす - 膿性又は膿粘性痰が得られている。 - 発熱 37.0°C 以上(腋窩計測) - 白血球増加(≥8,000 /mm^3)

<table>
<tr><td></td><td>
- 呼吸困難の悪化又は全身倦怠感

＜急性気管支炎＞
1) 病歴や治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線画像等により肺炎や慢性呼吸器病変の二次感染を除外し、急性気管支炎と診断されている
2) 膿性又は膿粘性痰が得られている
3) 下記のうち 1 項目以上を満たす
- 発熱 38.0°C 以上(腋窩計測)
- 感染症迅速検査陽性(肺炎球菌又はマイコプラズマ)
- グラム染色による喀痰塗抹鏡検検査にて、下記のうち 1 項目以上を満たす。
原因菌と思われる細菌が観察されている。
好中球による貪食像又は好中球優位の細胞浸潤が認められている。
4) 下記のうち 1 項目以上を満たす。
- 白血球増加(≥8,000 /mm^3)
- CRP 増加(≥0.7 mg/dL、又は施設基準値を超えるもの)
</td></tr>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬、用量及び投与方法</th><th>製造番号</th></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg
(KRP-AM1977X 75 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
有効性評価項目(慢性呼吸器病変の二次感染)：
(1) 主要評価項目
治癒判定時(TOC)の治癒率(「治癒」と判定された被験者の割合)
(2) 副次評価項目
1) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合)
2) 投与終了時(EOT)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合)
3) 微生物学的効果
4) 症状・検査値の推移
自覚症状・他覚所見スコア及び臨書検査値(白血球数、CRP、プロカルシトニン)の推移

有効性評価項目(急性気管支炎)：
(1) 主要評価項目
投与終了時(EOT)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合)
(2) 副次評価項目
1) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合)
2) 治癒判定時(TOC)の治癒率(「治癒」と判定された被験者の割合)
3) 微生物学的効果
4) 症状・検査値の推移
自覚症状・他覚所見スコア及び臨書検査値(白血球数、CRP、プロ
</td></tr>
</table>

カルシトニン)の推移

[臨床効果判定基準(慢性呼吸器病変の二次感染)]

(1) 治癒判定時(TOC)の治癒率

Visit 4(14 日)又は中止 7 日後の臨床効果について、表 1 に従い、「治癒」「治癒せず」「判定不能」の 3 段階で判定した。また、症状の悪化又は不変により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「治癒せず」と判断した。

表 1　治癒判定基準

治癒	EOT 時に、症状・所見が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療（以下、後抗菌薬と略す）が不要であった場合 ＜補足＞ 下記の基準をすべてみたす場合を「治癒」とする。 ア）EOT 時に「有効」と判定された症例 イ）EOT 時以後、後抗菌薬が不要であった症例 ウ）体温、白血球数および CRP について、EOT 時と比べ、後抗菌薬が必要と判断されるほどの悪化項目が 1 項目もない症例* エ）症状は、EOT 時と比べ改善傾向が持続、若しくは後抗菌薬が必要でないと判断される症例**
治癒せず	症状・所見が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合 ＜補足＞ 下記の基準のいずれかに該当する場合を「治療せず」とする。 ア）上記の「治癒」の判定基準（補足）ア）～エ）のすべてをみたせない症例 イ）当該疾患により死亡した症例
判定不能	下記の基準のいずれかに該当する場合 a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球または CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合 c. 症状・所見の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬（全身投与）が投与された場合

*：体温、白血球数、CRP の悪化とは、数値上のわずかの上昇ではなく、明らかな悪化とする

**：症状改善については、完全消失を求めるものではなく、増悪前の症状に回復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。

(2) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率及び投与終了時(EOT)の有効率

早期薬効評価は、Visit 2(3 日)に臨床効果を表 2 に従い、「早期治療効果あり」「早期治療効果なし」「判定不能」の 3 段階で判定した。「早期治療効果あり」の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例(4 日後以降の投与終了・継続とは無関係)とした。また、投与開始前に比べて、投与 3 日後の CRP 値が上昇した症例については、CRP が不変又は悪化にもかかわらず、臨床症状及び体温の改善がある場合は「早期治療効果あり」、CRP が不変又は悪化し、臨床症状及び体温が不変又は改善がない場合は、「早期治療効果なし」と判定し、被験者の安全を十分に考慮し、試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替えるなど治験責任医師等が適切に判断した。なお、適切な代替の抗菌薬治療を開始する前に、微生物学的評価のための検体を採取した。

EOT は、Visit 3(7 日)又は中止時に臨床効果を表 2 に従い、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で判定する。また、症状の悪化又は不変によ

り試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「無効」と判断した。

表 2　早期薬効評価及び投与終了時(EOT)判定基準

早期治療効果あり／有効	下記の a.及び b.をみたす場合 a. 症状・所見の消失あるいは改善 • 咳嗽、喀痰（量、性状）、発熱、呼吸困難、全身倦怠感など、試験開始時（組み入れ時）の症状・所見の改善の程度で判定する。 • 咳嗽又は喀痰の改善は必須とする。 • 試験開始時（組み入れ時）に咳嗽、喀痰以外の症状・所見がある場合、1 項目以上の症状・所見が改善する。 • 試験開始時（組み入れ時）に有熱の症例では、発熱の改善を必須とする。 • 試験開始時（組み入れ時）の体温から低下していれば、37.0℃以上であっても発熱の改善と扱う。 b. 炎症所見が消失あるいは改善 • 白血球数 8,000 /mm^3 以下への改善若しくは CRP 最高値からの低下のいずれかをみたし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設での正常範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判定しない。
早期治療効果なし／無効	上記の「有効」の条件をみたさない場合
判定不能	下記の基準のいずれかに該当する場合 a. 投与終了時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球、CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

[臨床効果判定基準(急性気管支炎)]

(1) 投与終了時(EOT)の有効率及び投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与終了時(EOT)は、Visit 3(7 日)又は中止時に臨床効果を表 3 に従い、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で測定した。また、症状の悪化又は不変 [中止基準(3)] により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「無効」とした。

早期薬効評価は、Visit 2(3 日)に臨床効果を表 3 に従い、「早期治療効果あり」「早期治療効果なし」「判定不能」の 3 段階で判定した。「早期治療効果あり」の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例(4 日後以降の投与終了・継続とは無関係)とした。また、投与開始前に比べて、投与 3 日後の CRP 値が上昇した症例については、CRP が不変又は悪化にもかかわらず、臨床症状及び体温の改善がある場合は「早期治療効果あり」、CRP が不変又は悪化し、臨床症状及び体温が不変又は改善がない場合は、「早期治療効果なし」と判定し、被験者の安全を十分に考慮し、試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替えるなど治験責任医師等が適切に判断した。なお、適切な代替の抗菌薬治療を開始する前に、微生物学的評価のための検体を採取した。

表 3　投与終了時(EOT)及び早期薬効評価判定基準

早期治療効果あり／有効	下記の a.及び b.をみたす場合 a. 症状・所見の消失あるいは改善 • 咳嗽、喀痰（量、性状）、発熱において、試験開始時（組み入れ時）の症状・所見の改善の程度で判定する。 • 咳嗽又は喀痰の改善は必須とする。 • 試験開始時（組み入れ時）に有熱の症例では、発熱の改善を必須とする。 • 試験開始時（組み入れ時）の体温から低下していれば、37.0℃以上であっても発熱の改善と扱う。 b. 炎症所見が消失あるいは改善 • 白血球数 8,000 /mm^3 以下への改善若しくは CRP 最高値からの低下のいずれかをみたし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設での正常範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判定しない。
早期治療効果なし／無効	上記の「有効」の条件をみたさない場合
判定不能	下記の基準のいずれかに該当する場合 a. 投与終了時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球、CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

(2)　治癒判定時(TOC)の治癒率

Visit 4(14 日)又は中止 7 日後の臨床効果について、表 4 に従い、「治癒」「治癒せず」「判定不能」の 3 段階で判定した。また、症状の悪化又は不変により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「治癒せず」と判断した。

表 4　治癒判定基準

治癒	EOT 時に、症状・所見が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療（以下、後抗菌薬と略す）が不要であった場合 ＜補足＞ 下記の基準をすべてみたす場合を「治癒」とする。 ア）EOT 時に「有効」と判定された症例 イ）EOT 時以後、後抗菌薬が不要であった症例 ウ）体温、白血球数および CRP について、EOT 時と比べ、後抗菌薬が必要と判断されるほどの悪化項目が 1 項目もない症例* エ）症状は、EOT 時と比べ改善傾向が持続、若しくは後抗菌薬が必要でないと判断される症例**
治癒せず	症状・所見が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合 ＜補足＞ 下記の基準のいずれかに該当する場合を「治療せず」とする。 ア）上記の「治癒」の判定基準（補足）ア）～エ）のすべてをみたせない症例 イ）当該疾患により死亡した症例
判定不能	下記の基準のいずれかに該当する場合 a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球または CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合 c. 症状・所見の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬（全身投与）が投与された場合

* ：体温、白血球数、CRP の悪化とは、数値上のわずかの上昇ではなく、明らかな悪化とする。

** ：症状改善については、完全消失を求めるものではなく、急性気管支炎発症前の症状に回復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。

[微生物学的効果判定基準(慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎)]

(1) 被験者別の微生物学的効果

被験者ごとに、Visit 4(14 日)又は中止 7 日後において、表 5 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。「消失」又は「推定消失」と判定された被験者の割合を被験者別の菌消失率とした。

表 5　被験者別の微生物学的効果の判定

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合。

(2) 原因菌別の微生物学的効果

推定される原因菌ごとに、Visit 4(14 日)又は中止 7 日後において、表 6 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合を原因菌別の菌消失率とした。

表 6　原因菌別の微生物学的効果の判定基準

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	微生物学的検査は実施されたが、原因菌が分離または推定できなかった。あるいは、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなどの場合。

安全性評価項目：

有害事象：

自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

	心電図パラメータ： 各規定日における心電図パラメータ 薬物動態評価項目： Visit 1(0 日)から Visit 3(7 日)、又は中止時での血漿及び喀痰中 AM-1977 濃度
統計手法	有効性： 有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。 (1) 臨床効果 PPS 及び FAS を対象として、以下の解析を行った。 1) 治癒判定時(TOC)の治癒率 対象疾患別に、治癒判定時(TOC)の臨床効果について、被験者数を集計し、治癒率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 2) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率 対象疾患別に、投与 3 日後の早期治療効果について、被験者数を集計し、早期有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 3) 投与終了時(EOT)の有効率 対象疾患別に、投与終了時(EOT)の臨床効果について、被験者数を集計し、有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 BPPS 及び MFAS を対象として、対象疾患別、原因菌別の臨床効果の解析を行った。 (2) 微生物学的効果 BPPS 及び MFAS を対象として、以下の解析を行った。 1) 被験者別の微生物学的効果 対象疾患別に、被験者別の微生物学的効果について被験者数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 2) 原因菌別の微生物学的効果 対象疾患別に、原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率 対象疾患別に、原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)別、MIC 別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)を算出した。 (3) 症状・検査値の推移 PPS 及び FAS を対象として、対象疾患別、検査時期別に、症状及び検査値(定量)は要約統計量を算出し、症状及び検査値(定性)は各項目の分類を集計した。 (4) 原因菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性 MFAS を対象として、投与開始日に原因菌と判断された菌について、原因菌別、抗菌薬別に、対象疾患をまとめて MIC の菌株数を集計した。

	あわせて MIC range を算出した。また、MIC が測定された菌株数(判定不能を除く)が試験全体で 10 株以上のものについて、原因菌別、抗菌薬別に、MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した。 安全性： 有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。 心電図パラメータ： 検査時期別に、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の絶対値及びベースライン(投与開始日)からの変化量について、それぞれ要約統計量を算出した。また、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合(%)を集計した。 薬物動態： 各採血時の直近の治験薬投与からの時間に対する血漿中 AM-1977 濃度又は喀痰中 AM-1977 濃度の関係について散布図を作成した。また、ピーク採取時の喀痰/血漿中 AM-1977 濃度比について、要約統計量を算出した。

2.7.6.2.18.2　試験成績

2.7.6.2.18.2.1　被験者の内訳

試験期間中に試験を中止した被験者の試験中止に至った理由を表 2.7.6.2.18-2 に示した。

本試験では、53 例の被験者(慢性呼吸器病変の二次感染 38 例、急性気管支炎 13 例、その他 2 例)が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。このうち試験を完了した被験者は 50 例(慢性呼吸器病変の二次感染 35 例、急性気管支炎 13 例、その他 2 例)であり、試験を中止した被験者は慢性呼吸器病変の二次感染の 3 例(7.9%)であった。中止理由の内訳は、「症状の悪化又は不変」が 2 例、「治癒又は症状の改善」が 1 例であった。

表 2.7.6.2.18-2　試験中止に至った理由

Infectious Disease	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Acute Bronchitis	Others	All Subjects
Subjects Enrolled	38 ---	13 ---	2 ---	53 ---
Subjects Who Received Study Drug	38 ---	13 ---	2 ---	53 ---
Subjects Who Discontinued (%)	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
Adverse Event	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Recovery	1 ---	0 ---	0 ---	1 ---
Progressive Disease	2 ---	0 ---	0 ---	2 ---
Screen Failure	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Lost to Follow-up	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Withdrawal by Subject	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Pregnancy	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Other	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---

中止割合 (%)＝(中止被験者数÷治験薬投与被験者数)×100

(5.3.5.A.2-1 表 10.1-1 より)

2.7.6.2.18.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.18-3 に示した。

表 2.7.6.2.18-3　解析対象集団の内訳

	慢性呼吸器病原の二次感染 N = 38	急性気管支炎 N = 13	その他 N = 2	全体 N = 53
FAS	38	13	0	51
MFAS	30	10	0	40
PPS	38	13	0	51
BPPS	30	10	0	40
安全性解析対象集団	38	13	2	53
心電図パラメータ解析対象集団	38	13	2	53
薬物動態解析対象集団	38	13	2	53

N：割付被験者数

2.7.6.2.18.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.18-4(PPS)、表 2.7.6.2.18-5(BPPS)に示した。

PPS 採用被験者の男性の割合は、慢性呼吸器病変の二次感染で 78.9%(30/38 例)、急性気管支炎で 46.2%(6/13 例)、全体では 70.6%(36/51 例)であった。年齢の平均値は、慢性呼吸器病変の二次感染で 74.2 歳、急性気管支炎で 52.5 歳、全体では 68.7 歳であった。慢性呼吸器病変の二次感染の主な基礎疾患名は、COPD が 24 例、気管支拡張症が 6 例、陳旧性肺結核が 3 例であり、その他に COPD+気管支拡張症、COPD+陳旧性肺結核、気管支拡張症+肺線維症、COPD+びまん性汎細気管支炎+気管支拡張症、COPD+気管支拡張症+陳旧性肺結核が各 1 例であった。

本治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬治療が実施されていた被験者は、慢性呼吸器病変の二次感染で認められず、急性気管支炎で 4 例(30.8%)であった。抗菌薬治療の内訳は、3 例が経口マクロライド系抗菌薬、1 例が経口セフェム系抗菌薬で、2 剤以上の使用はなかった。

BPPS 採用被験者での人口統計学的及び他の基準値の特性は、PPS と同様であった。慢性呼吸器病変の二次感染の基礎疾患名は、COPD が 18 例、気管支拡張症が 6 例、陳旧性肺結核が 2 例、そ

の他に COPD+陳旧性肺結核、気管支拡張症+肺線維症、COPD+びまん性汎細気管支炎+気管支拡張症、COPD+気管支拡張症+陳旧性肺結核が各 1 例であった。

表 2.7.6.2.18-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS

Infectious Disease		PPS			
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Acute Bronchitis	Others	All Subjects
		(N= 38)	(N= 13)	(N= 0)	(N= 51)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	30 (78.9)	6 (46.2)	0 (---)	36 (70.6)
	Female	8 (21.1)	7 (53.8)	0 (---)	15 (29.4)
Age (years)[*1]	< 65	5 (13.2)	8 (61.5)	0 (---)	13 (25.5)
	65 <=	33 (86.8)	5 (38.5)	0 (---)	38 (74.5)
	Mean	74.2	52.5	.	68.7
	SD	8.2	20.6	.	15.6
	Min	53	22	.	22
	Median	75.0	47.0	.	74.0
	Max	88	78	.	88
Height (cm)[*2]	Mean	160.56	162.25	.	160.99
	SD	6.86	11.88	.	8.32
	Min	143.0	140.0	.	140.0
	Median	160.75	164.50	.	161.00
	Max	172.0	181.2	.	181.2
Weight (kg)[*2]	< 40	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (---)	3 (5.9)
	40 <=, < 60	20 (52.6)	6 (46.2)	0 (---)	26 (51.0)
	60 <=, < 80	15 (39.5)	6 (46.2)	0 (---)	21 (41.2)
	80 <=	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (---)	1 (2.0)
	Mean	54.80	63.62	.	57.05
	SD	10.52	13.24	.	11.79
	Min	31.5	43.0	.	31.5
	Median	55.45	60.20	.	56.30
	Max	71.7	89.8	.	89.8
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	35 (92.1)	8 (61.5)	0 (---)	43 (84.3)
	25.0 <=	3 (7.9)	5 (38.5)	0 (---)	8 (15.7)
	Mean	21.14	24.00	.	21.87
	SD	3.26	3.10	.	3.43
	Min	13.7	19.4	.	13.7
	Median	21.38	24.27	.	22.16
	Max	29.3	29.0	.	29.3
Smoking History	No	9 (23.7)	7 (53.8)	0 (---)	16 (31.4)
	Yes	29 (76.3)	6 (46.2)	0 (---)	35 (68.6)
In/OutPatient	In	6 (15.8)	0 (0.0)	0 (---)	6 (11.8)
	Out	32 (84.2)	13 (100.0)	0 (---)	45 (88.2)
Infectious Disease Underlying Disease	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	38 (100.0)	0 (0.0)	0 (---)	38 (74.5)
	COPD	24 (63.2)	0 (0.0)	0 (---)	24 (63.2)
	Bronchiectasis	6 (15.8)	0 (0.0)	0 (---)	6 (15.8)
	Old Pulmonary Tuberculosis	3 (7.9)	0 (0.0)	0 (---)	3 (7.9)
	COPD ＋Bronchiectasis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (---)	1 (2.6)
	COPD ＋Old Pulmonary Tuberculosis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (---)	1 (2.6)
	Bronchiectasis ＋Pulmonary Fibrosis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (---)	1 (2.6)
	COPD ＋Diffuse Panbronchiolitis ＋Bronchiectasis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (---)	1 (2.6)
	COPD ＋Bronchiectasis ＋Old Pulmonary Tuberculosis	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (---)	1 (2.6)
	Acute Bronchitis	0 (0.0)	13 (100.0)	0 (---)	13 (25.5)
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.18-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS(続き)

Infectious Disease		PPS			
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Acute Bronchitis	Others	All Subjects
		(N= 38)	(N= 13)	(N= 0)	(N= 51)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	38 (100.0)	9 (69.2)	0 (---)	47 (92.2)
	Yes	0 (0.0)	4 (30.8)	0 (---)	4 (7.8)
Complication	No	3 (7.9)	5 (38.5)	0 (---)	8 (15.7)
	Yes	35 (92.1)	8 (61.5)	0 (---)	43 (84.3)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Urine)	Negative	36 (97.3)	13 (100.0)	0 (---)	49 (98.0)
	Positive	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (---)	1 (2.0)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)
Mycoplasma pneumoniae Antigen (Swab)	Negative	37 (97.4)	10 (83.3)	0 (---)	47 (94.0)
	Positive	1 (2.6)	2 (16.7)	0 (---)	3 (6.0)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Sputum)	Negative	31 (91.2)	12 (100.0)	0 (---)	43 (93.5)
	Positive	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (---)	3 (6.5)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)

(%) = (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.A.2-1 表 11.2-1 より)

表 2.7.6.2.18-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：BPPS

Infectious Disease		BPPS			
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Acute Bronchitis	Others	All Subjects
		(N= 30)	(N= 10)	(N= 0)	(N= 40)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	22 (73.3)	5 (50.0)	0 (---)	27 (67.5)
	Female	8 (26.7)	5 (50.0)	0 (---)	13 (32.5)
Age (years)[*1]	< 65	4 (13.3)	5 (50.0)	0 (---)	9 (22.5)
	65 <=	26 (86.7)	5 (50.0)	0 (---)	31 (77.5)
	Mean	74.4	57.2	.	70.1
	SD	8.0	21.0	.	14.3
	Min	56	22	.	22
	Median	75.0	66.0	.	74.0
	Max	88	78	.	88
Height (cm)[*2]	Mean	160.46	161.08	.	160.62
	SD	7.56	12.88	.	8.99
	Min	143.0	140.0	.	140.0
	Median	161.45	162.75	.	161.45
	Max	172.0	181.2	.	181.2
Weight (kg)[*2]	< 40	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (---)	2 (5.0)
	40 <=, < 60	16 (53.3)	5 (50.0)	0 (---)	21 (52.5)
	60 <=, < 80	12 (40.0)	4 (40.0)	0 (---)	16 (40.0)
	80 <=	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (---)	1 (2.5)
	Mean	54.60	64.59	.	57.10
	SD	10.65	14.38	.	12.30
	Min	31.5	43.0	.	31.5
	Median	55.90	61.95	.	56.55
	Max	71.7	89.8	.	89.8
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	28 (93.3)	5 (50.0)	0 (---)	33 (82.5)
	25.0 <=	2 (6.7)	5 (50.0)	0 (---)	7 (17.5)
	Mean	21.06	24.65	.	21.96
	SD	3.17	3.01	.	3.47
	Min	15.4	19.4	.	15.4
	Median	21.54	24.78	.	22.28
	Max	29.3	29.0	.	29.3
Smoking History	No	9 (30.0)	5 (50.0)	0 (---)	14 (35.0)
	Yes	21 (70.0)	5 (50.0)	0 (---)	26 (65.0)
In/OutPatient	In	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (---)	4 (10.0)
	Out	26 (86.7)	10 (100.0)	0 (---)	36 (90.0)
Infectious Disease Underlying Disease	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	30 (100.0)	0 (0.0)	0 (---)	30 (75.0)
	COPD	18 (60.0)	0 (0.0)	0 (---)	18 (60.0)
	Bronchiectasis	6 (20.0)	0 (0.0)	0 (---)	6 (20.0)
	Old Pulmonary Tuberculosis	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (---)	2 (6.7)
	COPD + Bronchiectasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)
	COPD + Old Pulmonary Tuberculosis	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (---)	1 (3.3)
	Bronchiectasis + Pulmonary Fibrosis	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (---)	1 (3.3)
	COPD + Diffuse Panbronchiolitis + Bronchiectasis	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (---)	1 (3.3)
	COPD + Bronchiectasis + Old Pulmonary Tuberculosis	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (---)	1 (3.3)
	Acute Bronchitis	0 (0.0)	10 (100.0)	0 (---)	10 (25.0)
	Others	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.18-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：BPPS(続き)

Infectious Disease		BPPS			
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Acute Bronchitis	Others	All Subjects
		(N= 30)	(N= 10)	(N= 0)	(N= 40)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	30 (100.0)	7 (70.0)	0 (---)	37 (92.5)
	Yes	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (---)	3 (7.5)
Complication	No	2 (6.7)	3 (30.0)	0 (---)	5 (12.5)
	Yes	28 (93.3)	7 (70.0)	0 (---)	35 (87.5)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Urine)	Negative	28 (96.6)	10 (100.0)	0 (---)	38 (97.4)
	Positive	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (---)	1 (2.6)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)
Mycoplasma pneumoniae Antigen (Swab)	Negative	29 (96.7)	8 (80.0)	0 (---)	37 (92.5)
	Positive	1 (3.3)	2 (20.0)	0 (---)	3 (7.5)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Sputum)	Negative	25 (89.3)	10 (100.0)	0 (---)	35 (92.1)
	Positive	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (---)	3 (7.9)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (---)	0 (0.0)

(%) = (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.A.2-1 表 11.2-2 より)

2.7.6.2.18.2.4　原因菌の構成

慢性呼吸器病変の二次感染の被験者では、BPPS 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 30 例中 29 例、さらに感染症迅速検査又は免疫血清学検査により原因菌が特定された被験者は 2 例であった。単独菌感染の被験者は 24 例で、原因菌は *M. catarrhalis* 7 例、*H. influenzae* 6 例(BLNAR 2 例、BLNAS 1 例、耐性不明 3 例)、*S. pneumoniae* (PSSP) 2 例などであった。複数菌感染の被験者は 2 菌種感染が 6 例であった。

急性気管支炎の被験者では、BPPS 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 10 例中 8 例、さらに感染症迅速検査又は免疫血清学検査により原因菌が特定された被験者は 2 例であった。単独菌感染の被験者は 8 例で、原因菌は *M. catarrhalis* 3 例、*M. pneumoniae* 2 例などであった。複数菌感染の被験者は 2 菌種感染が 2 例であった。

2.7.6.2.18.2.5　原因菌の薬剤感受性

グラム陰性菌の検出数は 32 株(AM-1977 の MIC range：0.03～>16 μg/mL)であり、主な菌種は *M. catarrhalis* の 13 株、*H. influenzae* の 8 株(BLNAS：4 株、BLNAR：3 株、BLPAR：1 株)であった。*M. catarrhalis* に対する AM-1977 の MIC range は 0.03～0.25 μg/mL の範囲にあり、MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった。

グラム陽性菌の検出数は 8 株(AM-1977 の MIC range：0.03～0.5 μg/mL)であり、主な菌種は *S. pneumoniae* の 4 株(PSSP：4 株)、*S. aureus* の 3 株(MRSA：1 株、MSSA：2 株)であった。

2.7.6.2.18.2.6　有効性の結果

本項では、臨床効果の主たる解析対象集団である PPS(臨床効果)及び BPPS(微生物学的効果)の解析結果を、慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎に分けて示した。

2.7.6.2.18.2.6.1　慢性呼吸器病変の二次感染

2.7.6.2.18.2.6.1.1　臨床効果

(1)　治癒判定時(TOC)の治癒率(主要評価項目)

治癒判定時(TOC)の治癒率を表 2.7.6.2.18-6 に示した。

治癒判定時(TOC)の治癒率は、86.8%[33/38 例(95%信頼区間：72.7%～94.2%]であった。

表 2.7.6.2.18-6　治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS)：慢性呼吸器病変の二次感染

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Cured	Not Cured	Indeter-minate		Lower	Upper
38	33	5	0	86.8	72.7	94.2

*1：治癒率(%)＝(「治癒」と判定された被験者数 ÷
「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-1 より)

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.18-7 に示した。

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率は、86.8%[33/38 例(95%信頼区間:72.7%～94.2%)]であった。

表 2.7.6.2.18-7　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)：慢性呼吸器病変の二次感染

N	Category of Improvement			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
38	33	5	0	86.8	72.7	94.2

*1：早期有効率(%)＝(「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-2 より)

(3)　投与終了時(EOT)の有効率

投与終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.18-8 に示した。

投与終了時(EOT)の有効率は、92.1%[35/38 例(95%信頼区間：79.2%～97.3%)]であった。

表 2.7.6.2.18-8　投与終了時(EOT)の有効率(PPS)：慢性呼吸器病変の二次感染

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
38	35	3	0	92.1	79.2	97.3

*1：有効率(%)＝(「有効」と判定された被験者数 ÷
「有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-3 より)

(4) 原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率

原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率は、原因菌がグラム陽性菌であった被験者で 66.7%(2/3 例)、グラム陰性菌であった被験者で 89.5%(17/19 例)、嫌気性菌であった被験者で 100.0%(1/1 例)、非定型菌であった被験者で 100.0%(1/1 例)、2 菌種であった被験者で 66.7%(4/6 例)であった。

原因菌が特定された被験者のうち「無効」と判定された被験者は、原因菌がグラム陽性菌の 1 例、グラム陰性菌の 2 例、2 菌種の 2 例であった。

2.7.6.2.18.2.6.1.2　微生物学的効果

(1) 被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.18-9 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、84.0%(21/25 例)であった。被験者別の微生物学的効果の内訳は、26 例中、消失が 10 例、推定消失が 11 例、存続が 4 例、判定不能が 1 例で、推定存続と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.18-9　被験者別の微生物学的効果(BPPS) ：慢性呼吸器病変の二次感染

N	Bacteriological Effect					%[*1]	95% CI	
	Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
26	10	11	4	0	1	84.0	65.3	93.6

*1：消失率(%)＝(「消失」又は「推定消失」と判定された菌数÷「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された菌数)×100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-4 より)

(2) 原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、グラム陽性菌が 100.0%(7/7 株)、グラム陰性菌が 85.7%(18/21 株)、嫌気性菌が 0.0%(0/1 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち存続と判定された原因菌は、グラム陰性菌の *H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*Pseudomonas* sp.が各 1 株、嫌気性菌の *P. melaninogenica* が 1 株であった。推定存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

(3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率

本試験で特定された原因菌のうち、消失と判定されなかった(原因菌の微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された)原因菌に対する AM-1977 の MIC は、*M. catarrhalis* が 0.12 μg/mL、*Pseudomonas* sp.が 2 μg/mL、*H. influenzae* は測定不能、*P. melaninogenica* は MIC 測定が未実施であった。

(4) 投与後出現菌の検出

投与後出現菌は、慢性呼吸器病変の二次感染の 4 例の被験者で検出された。検出された投与後出現菌は、*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* が 2 株(MIC：いずれも 0.5 μg/mL)、*A. baumannii* が 2 株(MIC：いずれも 0.5 μg/mL)、*S. aureus* (MRSA)が 1 株(MIC：0.25 μg/mL)及び *Enterobacteriaceae* (MIC：>16 μg/mL)が 1 株であった。

2.7.6.2.18.2.6.1.3　症状及び検査値の推移

臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でも投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。

白血球数は、ベースラインで高値を示す被験者が多く、平均値は基準値の上限を超えていたが、投与 3 日後から基準値内に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後に基準値範囲近くに至った。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了時には基準値範囲内に至った。

2.7.6.2.18.2.6.2　急性気管支炎

2.7.6.2.18.2.6.2.1　臨床効果

(1)　投与終了時(EOT)の有効率(主要評価項目)

投与終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.18-10 に示した。

投与終了時(EOT)の有効率は、92.3%[12/13 例(95%信頼区間：66.7%～98.6%)]であった。

表 2.7.6.2.18-10　投与終了時(EOT)の有効率(PPS)：急性気管支炎

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
13	12	1	0	92.3	66.7	98.6

*1：有効率(%)＝(「有効」と判定された被験者数 ÷
「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-7 より)

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.18-11 に示した。

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率は、69.2%[9/13 例(95%信頼区間：42.4%～87.3%)]であった。

表 2.7.6.2.18-11　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)：急性気管支炎

N	Category of Improvement			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
13	9	4	0	69.2	42.4	87.3

*1：早期有効率(%)＝(「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-8 より)

(3)　治癒判定時(TOC)の治癒率

治癒判定時(TOC)の治癒率を表 2.7.6.2.18-12 に示した。

治癒判定時(TOC)の治癒率は、92.3%[12/13 例(95%信頼区間：66.7%～98.6%)]であった。

表 2.7.6.2.18-12　治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS)：急性気管支炎

N	Clinical Efficacy			%[*1]	95% CI	
	Cured	Not Cured	Indeter-minate		Lower	Upper
13	12	1	0	92.3	66.7	98.6

*1：治癒率(%)＝(「治癒」と判定された被験者数 ÷
「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-9 より)

(4)　原因菌別の投与終了時(EOT)の有効率

原因菌別の投与終了時(EOT)の有効率は、原因菌がグラム陰性菌であった被験者で 100.0%(6/6 例)、非定型菌であった被験者で 50.0%(1/2 例)、2 菌種であった被験者で 100.0%(2/2 例)であった。原因菌がグラム陽性菌及び嫌気性菌であった被験者はいなかった。

原因菌が特定された被験者のうち「無効」と判定された被験者は、原因菌が非定型菌の 1 例のみであった。

2.7.6.2.18.2.6.2.2　投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者での投与終了時(EOT)の有効率

投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者での、投与終了時(EOT)の有効率は 75.0%(3/4 例)であった。抗菌薬の分類別の有効率は、経口マクロライド系抗菌薬が 66.7%(2/3 例)、経口セフェム系抗菌薬が 100.0%(1/1 例)であった。

2.7.6.2.18.2.6.2.3　微生物学的効果

(1)　被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.18-13 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、75.0%(6/8 例)であった。被験者別の微生物学的効果の内訳は、10 例中、消失が 0 例、推定消失が 6 例、存続が 2 例、判定不能が 2 例であった。

表 2.7.6.2.18-13　被験者別の微生物学的効果(BPPS)：急性気管支炎

N	Bacteriological Effect					%[*1]	95% CI	
	Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
10	0	6	2	0	2	75.0	40.9	92.9

*1：消失率(%)＝(「消失」又は「推定消失」と判定された菌数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された菌数)×100

(5.3.5.A.2-1 表 11.4-10 より)

(2)　原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、グラム陰性菌が 80.0%(8/10 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち存続と判定された原因菌は、グラム陰性菌の *H. parahaemolyticus*、*M. catarrhalis* が各 1 株であった。推定存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

(3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率

本試験で特定された原因菌のうち、消失と判定されなかった(原因菌の微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された)原因菌に対する AM-1977 の MIC は、*H. parahaemolyticus* が 8 μg/mL、*M. catarrhalis* が 0.06 μg/mL であった。

(4) 投与後出現菌の検出

投与後出現菌は検出されなかった。

2.7.6.2.18.2.6.2.4　症状及び検査値の推移

臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でもおおむね投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。

白血球数は、ベースラインで高値を示す被験者が多く、平均値は基準値の上限を超えていたが、投与 3 日後から基準値内に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了時には基準値範囲内に至った。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後に基準値範囲内に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。

2.7.6.2.18.2.7　安全性の結果

2.7.6.2.18.2.7.1　治験薬曝露状況

治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.18-14 に示した。

安全性解析対象集団 53 例での治験薬投与期間の平均値は、6.8 日であった。

表 2.7.6.2.18-14　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団)

	(N= 53)
Duration of Exposure*1	n (%)
1 Day	0 (0.0)
2 Days	0 (0.0)
3 Days	1 (1.9)
4 Days	0 (0.0)
5 Days	0 (0.0)
6 Days	4 (7.5)
7 Days	48 (90.6)
Mean	6.8
SD	0.6
Min	3
Q1	7.0
Median	7.0
Q3	7.0
Max	7

n：該当被験者数

*1：治験薬を服薬した日を1日として集計する

(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.A-2-1 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.18.2.7.2　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.18-15 に示した。

本試験における有害事象の発現割合は 30.2%(16/53 例)であり、このうち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 9.4%(5/53)例であった。

死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止はなかった。

表 2.7.6.2.18-15　有害事象の概要

	(N= 53)
Reported Number of Adverse Events	21 ---
Reported Number of Drug-related*1 AE	5 ---
Subjects with Any AE	16 (30.2)
Subjects with Any Drug-related*1 AE	5 (9.4)
Subjects with Any Serious AE	0 (0.0)
Subjects with Any Drug-related*1 Serious AE	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to an AE	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related*1 AE	0 (0.0)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.A.2-1 表 12.2-1 より)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.18-16 に示した。

2%以上の被験者に発現した有害事象は悪心、好酸球数増加及び背部痛で、発現割合は各 3.8%(2/53 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は好酸球数増加で、その発現割合は 1.9%(1/53 例)であった。

表 2.7.6.2.18-16　有害事象の要約

	Adverse Events (N=53)			Drug-related[*1] Adverse Events (N=53)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	16	21	30.2	5	5	9.4
胃腸障害	5	6	9.4	2	2	3.8
腹部膨満	1	1	1.9	1	1	1.9
下痢	1	1	1.9	1	1	1.9
悪心	2	2	3.8	0	0	0.0
肛門出血	1	1	1.9	0	0	0.0
軟便	1	1	1.9	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3	3.8	1	1	1.9
倦怠感	1	1	1.9	1	1	1.9
末梢性浮腫	1	1	1.9	0	0	0.0
乾燥症	1	1	1.9	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	2	2	3.8	0	0	0.0
胃腸炎	1	1	1.9	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	1.9	0	0	0.0
臨床検査	4	4	7.5	2	2	3.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.9	0	0	0.0
好酸球数増加	2	2	3.8	1	1	1.9
尿中血陽性	1	1	1.9	1	1	1.9
筋骨格系および結合組織障害	3	3	5.7	0	0	0.0
背部痛	2	2	3.8	0	0	0.0
関節腫脹	1	1	1.9	0	0	0.0
精神障害	1	1	1.9	0	0	0.0
不眠症	1	1	1.9	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1.9	0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	1	1.9	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.9	0	0	0.0
そう痒症	1	1	1.9	0	0	0.0

MedDRA/J ver.18.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.A-2-1 表 14.3.1-2 より)

高度の有害事象は認められず、中等度の有害事象が 3.8%(2/53 例)、軽度の有害事象が 26.4%(14/53 例)の被験者に発現した。中等度の有害事象の内訳は、慢性閉塞性肺疾患、そう痒症が各 1 例であった。

いずれの背景因子(年齢、性別、体重等)も、各分類間で有害事象の発現頻度に特筆すべき差異は認められなかった。

2.7.6.2.18.2.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.18.2.7.4　臨床検査値

腎機能、肝機能及び糖代謝機能に関連する臨床検査項目、並びに白血球数を含めて、両投与群ともに試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、尿検査(定性)の顕著な変化は

認められなかった。

臨床検査項目に関して、臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.18.2.7.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサインに関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

12 誘導心電図検査では、合併症として心房細動を有する 1 例の被験者で試験期間を通して心房細動が認められたが、それ以外には臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.18.2.8 心電図パラメータ

心電図パラメータ解析対象集団 53 例のうち、心電図パラメータのベースライン(投与開始日)及び投与後の値が共に得られた被験者は 49 例であった。

治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)に QTc(Fridericia)最大値が 500 ms を超えた被験者は認められず、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 超 480 ms 以下で治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)最大値が 480 ms を超えた被験者が 1 例のみ認められた。また、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 48 例のうち、治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は 5 例(10.4%)で、QTc(Fridericia)最大値は 451～472 ms の範囲にあった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの最大変化量が 60 ms を超えた被験者が 1 例(最大変化量 70 ms)認められた。本被験者は急性気管支炎の 29 歳の男性で、合併症はなかった(付録 16.2.4-1、付録 16.2.4-2)。本被験者の QTc(Fridericia)はベースラインで 352 ms であり、投与後の QTc(Fridericia)最大値は投与 3 日後で 422 ms であった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 48 例のうち 10 例(20.8%)であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 1 例のベースラインからの変化量の最大値は 30 ms 以下であった。

2.7.6.2.18.2.9 薬物動態の結果

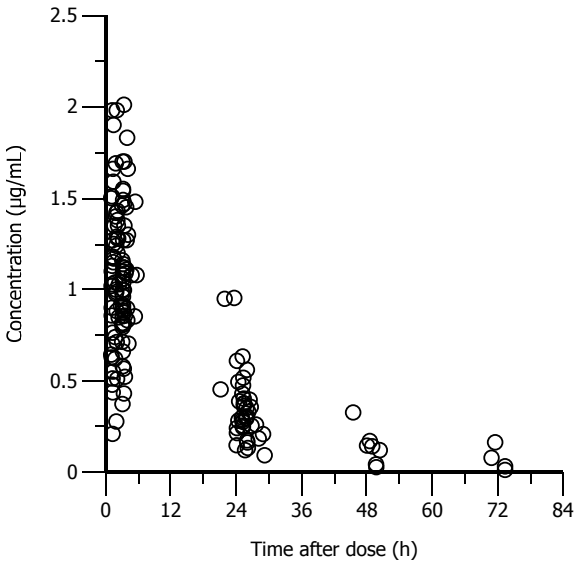
KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度を直前の投与からの時間に対してプロットした散布図を図 2.7.6.2.18-1 に、同じく喀痰中 AM-1977 濃度の散布図を図 2.7.6.2.18-2 に示した。また、喀痰/血漿中 AM-1977 濃度比を表 2.7.6.2.18-17 に示した。

薬物濃度測定のための採血は、Visit 1(0 日)から Visit 3(7 日)又は中止時の間で、ピーク(治験薬投与後 1～3 時間)、消失相(治験薬投与後 3～12 時間)及びトラフ(治験薬投与直前又は投与後 24 時間以降)の 3 時点で行うこととした。その結果、51 例の被験者でピーク、消失相及びトラフの 3 時点での血漿中濃度値が得られ、2 例の被験者ではトラフの値が得られず、ピーク及び消失相の 2 時点の値のみとなった。喀痰については、39 例の被験者から検体が得られ、このうち 36 例の被験者はピーク時点、3 例の被験者では消失相での検体であった。

Visit 1(0 日)から Visit 3(7 日)又は中止時の血漿中 AM-1977 濃度は、ピークで 0.212～1.98 μg/mL(最小値～最大値の範囲、以下同様)、消失相で 0.375～2.01 μg/mL、トラフで 0.0153～0.955 μg/mL であった。BLQ の検体はなかった。

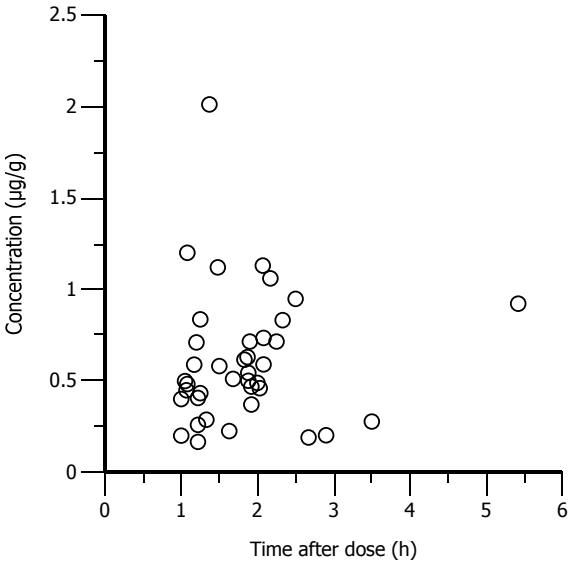
ピークにおける喀痰中 AM-1977 濃度は 0.167～2.01 μg/g(最小値～最大値の範囲)であった。BLQ の検体はなかった。喀痰/血漿中 AM-1977 濃度比は 0.613 ± 0.289(平均値±標準偏差)であった。

図 2.7.6.2.18-1　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの
血漿中 AM-1977 濃度の散布図



(5.3.5.A.2-1 図 11.4-1 より)

図 2.7.6.2.18-2　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 より)

表 2.7.6.2.18-17　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口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 より)

2.7.6.2.18.3　結論

呼吸器感染症(慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎)患者を対象に、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回 7 日間投与の有効性を検討した。慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目とした治癒判定時(TOC)の治癒率は 86.8%、また急性気管支炎では、主要評価項目とした投与終了時(EOT)の有効率は 92.3%であり、いずれの対象疾患でも高い有効性を示した。

本試験では、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.19　第 III 相検証試験(AMX-T303 試験、評価資料)

(5.3.5.B.1-1)

2.7.6.2.19.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.19-1 に示した。

表 2.7.6.2.19-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	副鼻腔炎患者を対象としてレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効率[投与終了時(EOT)]の非劣性を検証する。あわせて安全性及び薬物動態の検討も行う。
試験方法	デザイン：無作為化二重盲検並行群間比較試験 対象：日本人副鼻腔炎患者 被験者は、AM-1977 投与群又はレボフロキサシン投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられた。また、各投与群の被験者背景を可能な限り均一とするため、自覚症状・他覚所見スコア及び体重を調整因子とし、動的割付けを行った。 AM-1977 投与群では KRP-AM1977X 75 mg、レボフロキサシン投与群では治験用レボフロキサシン 500 mg を、1 日 1 回経口投与した。投与期間は 7 日間とし、Visit 1(0 日)当日から Visit 3(7 日)前日の朝までとした。 試験期間は、Visit 1(0 日)から Visit 4(14 日)又は中止 7 日後に規定されたすべての調査・観察・検査の実施終了日までとした。
被験者数(計画時)	AM-1977 投与群：125 例 レボフロキサシン投与群：125 例
主な組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上 80 歳未満の患者 (2) Visit 1(0 日)に下記症状・所見基準をすべて満たし、細菌感染症としての炎症の存在が明確な患者 1) 鼻粘膜に発赤を認める 2) 鼻漏又は後鼻漏が膿性又は粘膿性を示す 3) X 線検査又は CT 検査で副鼻腔に病的陰影を認める[Visit 1(0 日)前日の結果も使用可とする] (3) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本試験への参加が適切と判断される患者。ただし、20 歳未満の患者については代諾者からも文書同意が得られた患者

<table>
<tr><td>治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td></td><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg
(KRP-AM1977X 75 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0204</td></tr>
<tr><td></td><td>治験用レボフロキサシン錠 500 mg
(レボフロキサシン 500 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0204</td></tr>
<tr><td></td><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0204</td></tr>
<tr><td></td><td>治験用レボフロキサシン錠 500 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0204</td></tr>
</table>

評価項目

有効性評価項目：

(1) 主要評価項目

投与終了時(EOT)の有効率(「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合)

[臨床効果判定基準]

Visit 1(0 日)及び Visit 3(7 日)又は中止時の自覚症状・他覚所見を表 1 に従いスコア化した。次に、そのスコアを用いて表 2 に従い、Visit 1(0 日)から Visit 3(7 日)又は中止時の自覚症状、他覚所見の推移を判定した。さらに表 2 の判定区分を用いて表 3 に従い自覚症状・他覚所見それぞれの改善度をもとめ、投与終了時の臨床効果を「著効」「有効」「やや有効」「無効」の 4 段階で判定した(表 4)。

表 1　自覚症状・他覚所見スコア

	スコア	3	2	1	0
自覚症状	鼻漏	高度 ： 始終鼻をかむ	中等度 ： よく鼻をかむ	軽度 ： 1 日 1-2 回鼻をかむ	なし
	後鼻漏	高度 ： つねにある	中等度 ： 時にある	軽度 ： 1 日 2-3 回気付く	なし
	鼻閉	高度 ： 全く通らない	中等度 ： よくつまる	軽度 ： つまるが気にならない	なし
	疼痛	高度 ： 激しい	中等度 ： たびたび起こる	軽度 ： 時々気になる程度の痛み	なし
他覚所見	鼻粘膜の発赤	高度	中等度	軽度	なし
	鼻粘膜の浮腫・腫脹	高度	中等度	軽度	なし
	鼻汁量	多量	中等量	少量	なし
	後鼻漏	多量	中等量	少量	なし

表 2　投与前と各 Visit の自覚症状、他覚所見の推移の判定

推移の判定区分 『投与前』→『各 Visit』	
消失	3→0、　2→0、　1→0
改善	3→2、　3→1、　2→1
不変	3→3、　2→2、　1→1
悪化	2→3、　1→2、　1→3 0→1、　0→2、　0→3

表 3　自覚症状・他覚所見改善度

改善度　（自覚症状・他覚所見）	
著明改善	有症状項目の 2/3 以上が消失し、他の項目全てが改善を示したもの。
改善	有症状項目の 2/3 以上が消失または改善し、かつ上記の著明改善の規定にあわないもの。ただし、有症状項目が 1 項目の場合、2 段階以上改善したもの。
軽度改善	有症状項目の 2/3 未満が消失または改善を示したもの。
不変	全ての項目で改善、消失を認めなかったもの。また、1 項目でも悪化した場合は不変とする。

表 4　臨床効果判定

臨床効果		自覚症状			
		著明改善	改善	軽度改善	不変
他覚所見	著明改善	著効		有効	
	改善		有効		
	軽度改善	有効	やや有効		
	不変			無効	

【付則(臨床効果)】

鼻漏・後鼻漏(自覚)あるいは鼻汁量(他覚)が消失していない場合、著効と判定されても有効とした。

(2)　副次評価項目

1)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合)

Visit 1(0 日)及び Visit 2(3 日)の自覚症状・他覚所見を表 1 に従いスコア化した。次に、そのスコアを用いて表 2 に従い、Visit 1(0 日)から Visit 2(3 日)の自覚症状、他覚所見の推移を判定した。さらに表 2 の判定区分を用いて表 3 に従い自覚症状･他覚所見それぞれの改善度をもとめ、投与 3 日後の臨床効果を「著効」「有効」「やや有効」「無効」の 4 段階で判定した(表 4)。

2) 投与終了 7 日後の再燃率(「やや有効」又は「無効」と判定された被験者の割合)

EOT の臨床効果より、「著効」及び「有効」と判定された被験者において、Visit 1(0 日)及び Visit 4(14 日)又は中止 7 日後の自覚症状・他覚所見を表 1 に従いスコア化した。次に、そのスコアを用いて表 2 に従い、Visit 1(0 日)から Visit 4(14 日)又は中止 7 日後の自覚症状、他覚所見の推移の判定を行った。さらに表 2 の判定区分を用いて表 3 に従い自覚症状・他覚所見それぞれの改善度をもとめたうえで臨床効果を「著効」「有効」「やや有効」「無効」の 4 段階で判定した(表 4)。「著効」「有効」を「再燃なし」、「やや有効」「無効」を「再燃あり」とした。なお、治験薬投与後あるいは投与中止後に抗菌薬を使用した場合には「判定不能」とした。

3) 微生物学的効果

- 被験者別の微生物学的効果

被験者ごとに Visit 3(7 日)又は中止時に、表 5 に従い、「消失」「推定消失」「菌交代症」「存続」「推定存続」「判定不能」の 6 段階で判定した。「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者の割合を被験者別の菌消失率とした。

表 5　被験者別の微生物学的効果の判定基準

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
菌交代症	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の当該抗菌薬に感受性を示さない新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合。

- 原因菌別の微生物学的効果

特定された原因菌について、Visit 3(7 日)又は中止時に、表 6 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合を原因菌別の菌消失率とした。

表 6　原因菌別の微生物学的効果の判定基準

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	微生物学的検査は実施されたが、原因菌が分離または推定できなかった。あるいは、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなどの場合。

- 原因菌別・MIC 別の菌消失率

「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合を原因菌別・MIC 別の菌消失率とした。

4)　症状・検査値の推移

自覚症状・他覚所見スコア及び臨床検査値(白血球数、CRP)の推移

安全性評価項目：有害事象

自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

心電図パラメータ：

各 Visit における心電図パラメータ

薬物動態評価項目：

AM-1977 投与群を対象とした Visit 2(3 日)から Visit 3(7 日)、又は中止時での血漿中 AM-1977 濃度

統計手法

有効性：

有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。

(1)　臨床効果

PPS 及び FAS を対象として、以下の解析を行った。

1)　主要評価項目：投与終了時(EOT)の有効率

投与群別に、投与終了時(EOT)の臨床効果について被験者数を集計し、有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、有効率の差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)及びその両側 95%信頼区間を算出した。有効性の主たる解析対象集団である PPS でこの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 KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証されたと判断することとした。

2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与群別に、投与 3 日後の臨床効果について被験者数を集計し、早期有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、早期有効率の差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)及びその両側

95%信頼区間を算出した。

3) 投与終了 7 日後の再燃率

投与群別に、投与終了 7 日後又は中止 7 日後の再燃の有無について被験者数を集計し、再燃率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、再燃率の差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

BPPS 及び MFAS を対象として、投与群別、原因菌(微生物学的検査、感染症迅速検査により特定された原因菌)別の臨床効果の解析を行った。

(2) 微生物学的効果

BPPS 及び MFAS を対象として、以下の解析を行った。

1) 被験者別の微生物学的効果

投与群別に、被験者別の微生物学的効果について被験者数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

2) 原因菌別の微生物学的効果

投与群別に、原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率

投与群別に、原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)別、MIC 別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)を算出した。

(3) 症状・検査値の推移

PPS 及び FAS を対象として、投与群別、検査時期別に、症状及び検査値(定量)は要約統計量を算出し、症状及び検査値(定性)は各項目の分類を集計した。

(4) 原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

MFAS を対象として、原因菌別、抗菌薬別に、投与群をまとめて MIC 別の菌株数を集計した。あわせて MIC range を算出した。また、投与開始日に検出された原因菌のうち、MIC が測定された菌株数(判定不能を除く)が試験全体で 10 株以上のものについて、原因菌別、抗菌薬別に MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した。

安全性：

有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。

	心電図パラメータ： 投与群別、検査時期別に、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及びQTc(Framingham)の絶対値及びベースライン(投与開始日)からの変化量について、それぞれ要約統計量を算出した。また、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合(%)を集計した。 薬物動態： AM-1977 投与群を対象として、各採血時の直近の治験薬投与からの時間に対する血漿中濃度の散布図を作成した。

2.7.6.2.19.2　試験成績

2.7.6.2.19.2.1　被験者の内訳

試験期間中に試験を中止した被験者の試験中止に至った理由を表 2.7.6.2.19-2 に示した。

本試験では無作為に割り付けられた被験者 279 例全例(AM-1977 投与群：140 例、レボフロキサシン投与群：139 例)に治験薬が投与され、このうち 258 例(AM-1977 投与群：132 例、レボフロキサシン投与群：126 例)が試験を完了した。試験を中止した被験者は AM-1977 投与群 8 例(5.7%)、レボフロキサシン投与群 13 例(9.4%)であった。中止理由の内訳は、「被験者(又は代諾者)の申し出」が 7 例(AM-1977 投与群：2 例、レボフロキサシン投与群：5 例)と最も多く、次いで「有害事象の発現」が 6 例(AM-1977 投与群：4 例、レボフロキサシン投与群：2 例)、「症状の悪化又は不変」が 4 例(AM-1977 投与群：1 例、レボフロキサシン投与群：3 例)、「治験対象として不適」が 1 例(AM-1977 投与群：0 例、レボフロキサシン投与群：1 例)、「その他」が 3 例(AM-1977 投与群：1 例、レボフロキサシン投与群：2 例)であった。

表 2.7.6.2.19-2　試験中止に至った理由

Treatment Group	AM-1977	LVFX	All Subjects
Subject Randomized	140 ---	139 ---	279 ---
Subjects Who Received Study Drug	140 ---	139 ---	279 ---
Subjects Who Discontinued (%)	8 (5.7)	13 (9.4)	21 (7.5)
Adverse Event	4 ---	2 ---	6 ---
Recovery	0 ---	0 ---	0 ---
Progressive Disease	1 ---	3 ---	4 ---
Failure to Meet Randomization Criteria	0 ---	1 ---	1 ---
Lost to Follow-up	0 ---	0 ---	0 ---
Withdrawal by Subject	2 ---	5 ---	7 ---
Pregnancy	0 ---	0 ---	0 ---
Other	1 ---	2 ---	3 ---

中止割合 (%) = (中止被験者数 ÷ 治験薬投与被験者数) × 100

(5.3.5.B.1-1 表 10.1-1 より)

2.7.6.2.19.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.19-3 に示した。

表 2.7.6.2.19-3　解析対象集団の内訳

	AM-1977 群 N = 140	レボフロキサシン群 N = 139
FAS	140	138
MFAS	68	71
PPS	138	130
BPPS	68	70
安全性解析対象集団	140	139
心電図パラメータ 解析対象集団	140	138
薬物動態 解析対象集団	140	

N：割付被験者数

2.7.6.2.19.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS 及び BPPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.19-4 に示した。

PPS 採用被験者の男性の割合は、AM-1977 投与群で 39.9%(55/138 例)、レボフロキサシン投与群で 43.1%(56/130 例)であった。年齢の平均値は AM-1977 投与群で 38.3 歳、レボフロキサシン投与群で 40.0 歳であった。感染症診断名は、急性副鼻腔炎が AM-1977 投与群で 89.1%(123/138 例)、レボフロキサシン投与群で 87.7%(114/130 例)と大部分を占め、慢性副鼻腔炎急性増悪は AM-1977 投与群で 10.9%(15/138 例)、レボフロキサシン投与群で 12.3%(16/130 例)であった。副鼻腔炎の重症度は、AM-1977 投与群では中等症が 83 例(60.1%)、重症が 55 例(39.9%)、レボフロキサシン投与群では中等症が 63 例(48.5%)、重症が 67 例(51.5%)で、両投与群ともに軽症の被験者はいなかった。本治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬治療が実施されていた被験者は、AM-1977 投与群で 1.4%(2/138 例)、レボフロキサシン投与群で 1.5%(2/130 例)であった。抗菌薬治療の内訳は、AM-1977 投与群では 2 例とも経口マクロライド系抗菌薬であり、レボフロキサシン投与群では 1 例が経口セフェム系抗菌薬、1 例が 2 剤以上使用であった。PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた。

BPPS 採用被験者での人口統計学的及び他の基準値の特性は、PPS と同様であった。

表 2.7.6.2.19-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS

Treatment Group		PPS		BPPS	
		AM-1977	LVFX	AM-1977	LVFX
		(N=138)	(N=130)	(N=68)	(N=70)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	55 (39.9)	56 (43.1)	26 (38.2)	27 (38.6)
	Female	83 (60.1)	74 (56.9)	42 (61.8)	43 (61.4)
Age (years)[*1]	< 65	129 (93.5)	119 (91.5)	64 (94.1)	63 (90.0)
	65 <=	9 (6.5)	11 (8.5)	4 (5.9)	7 (10.0)
	Mean	38.3	40.0	38.0	39.3
	SD	14.0	13.3	14.0	13.5
	Min	16	17	16	20
	Median	36.0	37.0	36.0	37.0
	Max	77	75	72	73
Height (cm)[*2]	Mean	163.22	164.25	163.20	164.08
	SD	8.87	8.73	8.29	8.80
	Min	134.0	142.4	147.3	149.0
	Median	162.00	164.05	162.05	163.65
	Max	181.0	188.0	181.0	188.0
Weight (kg)[*2]	< 40	1 (0.7)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.4)
	40 <=, < 60	70 (50.7)	65 (50.0)	38 (55.9)	37 (52.9)
	60 <=, < 80	54 (39.1)	46 (35.4)	24 (35.3)	22 (31.4)
	80 <=	13 (9.4)	16 (12.3)	6 (8.8)	10 (14.3)
	Mean	60.82	61.25	59.58	61.34
	SD	12.55	12.78	11.71	12.96
	Min	38.3	36.0	40.0	39.6
	Median	59.15	59.00	56.50	57.75
	Max	98.0	96.0	90.3	95.0
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	103 (74.6)	99 (76.2)	53 (77.9)	52 (74.3)
	25.0 <=	35 (25.4)	31 (23.8)	15 (22.1)	18 (25.7)
	Mean	22.69	22.59	22.27	22.64
	SD	3.52	3.72	3.47	3.57
	Min	16.0	14.1	16.0	17.7
	Median	22.14	21.84	21.66	21.79
	Max	32.4	35.2	31.4	31.3
Infectious Disease	Acute Sinusitis	123 (89.1)	114 (87.7)	61 (89.7)	60 (85.7)
	Acute Exacerbation of Chronic Sinusitis	15 (10.9)	16 (12.3)	7 (10.3)	10 (14.3)

表 2.7.6.2.19-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS 及び BPPS(続き)

Treatment Group		PPS		BPPS	
		AM-1977	LVFX	AM-1977	LVFX
		(N=138)	(N=130)	(N=68)	(N=70)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Severity of Infection	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	83 (60.1)	63 (48.5)	35 (51.5)	27 (38.6)
	Severe	55 (39.9)	67 (51.5)	33 (48.5)	43 (61.4)
Infection Site	Maxillary Sinus	123 (89.1)	113 (86.9)	62 (91.2)	62 (88.6)
	Ethmoid Sinus	64 (46.4)	70 (53.8)	33 (48.5)	38 (54.3)
	Frontal Sinus	13 (9.4)	16 (12.3)	8 (11.8)	11 (15.7)
	Sphenoid Sinus	3 (2.2)	2 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)
Observation Side*2	Left	64 (46.4)	65 (50.0)	29 (42.6)	32 (45.7)
	Right	74 (53.6)	65 (50.0)	39 (57.4)	38 (54.3)
Score for Subjective Symptoms and Objective Findings*2	<= 14	57 (41.3)	56 (43.1)	24 (35.3)	25 (35.7)
	15 <=	81 (58.7)	74 (56.9)	44 (64.7)	45 (64.3)
	Mean	15.1	15.5	15.5	16.1
	SD	3.1	3.8	2.9	3.9
	Min	7	7	9	7
	Median	15.0	15.0	15.5	16.0
	Max	22	24	22	24
Detection of Streptococcus pneumoniae Antigen	Negative	118 (85.5)	110 (84.6)	48 (70.6)	50 (71.4)
	Positive	20 (14.5)	20 (15.4)	20 (29.4)	20 (28.6)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	136 (98.6)	128 (98.5)	67 (98.5)	68 (97.1)
	Yes	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.9)
Complication	No	59 (42.8)	51 (39.2)	30 (44.1)	29 (41.4)
	Yes	79 (57.2)	79 (60.8)	38 (55.9)	41 (58.6)

(%) = (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.B.1-1 表 11.2-1 より)

2.7.6.2.19.2.4　原因菌の構成

BPPS 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、AM-1977 投与群で 68 例中 65 例、レボフロキサシン投与群で 70 例中 67 例であった。このうち、単独菌感染の被験者は AM-1977 投与群で 47 例、レボフロキサシン投与群で 47 例と大部分を占め、複数菌(2 菌種)感染の被験者は AM-1977 投与群で 12 例、レボフロキサシン投与群で 18 例、複数菌(3 菌種)感染の被験者は AM-1977 投与群で 5 例、レボフロキサシン投与群で 2 例、複数菌(4 菌種)感染の被験者は AM-1977 投与群で 1 例、レボフロキサシン投与群で 0 例であった。微生物学的検査により特定された主な原因菌は、AM-1977 投与群では、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*P. micros* であり、レボフロキサシン投与群では、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*P. micros* であった。

BPPS のうち *S. pneumoniae* に対する感染症迅速検査により原因菌が特定された被験者は、AM-1977 投与群及びレボフロキサシン投与群でそれぞれ 3 例であった。

2.7.6.2.19.2.5　原因菌の薬剤感受性

グラム陽性菌の検出数は 74 株(AM-1977 の MIC range : ≤0.008～>64 μg/mL)であり、主な菌種は *S. aureus* の 31 株(MRSA : 3 株、MSSA : 28 株)、*S. pneumoniae* の 27 株(PSSP : 16 株、PISP : 5 株、PRSP : 6 株)であった。*S. aureus* に対する AM-1977 の MIC は原因菌のメチシリン耐性化の有無に関わらず≤0.008～0.5 μg/mL の範囲であり、本治験の対照薬であるレボフロキサシンの MIC range 0.12～>16 μg/mL より低い範囲であった。また、AM-1977 の MIC_{90} は 0.12 μg/mL であり、今回検討した抗菌薬の中で最も低値で、グラム陽性菌に対して良好な抗菌活性を示した。*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は原因菌のペニシリン耐性化の有無に関わらず 0.015～0.06 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC range 0.5～1 μg/mL より低い範囲であった。また、AM-1977 の MIC_{90} は 0.06 μg/mL であり、今回検討したその他の抗菌薬に比べて同様か低かった。他の特定されたグラム陽性菌についても、AM-1977 の MIC range は他の抗菌薬に比べて同様か低かった。

グラム陰性菌の検出数は 66 株(AM-1977 の MIC range : ≤0.004～>64 μg/mL)であり、主な菌種は *H. influenzae* の 30 株(BLNAS : 19 株、BLNAR : 6 株、BLPAR : 5 株)であった。*H. influenzae* に対する AM-1977 の MIC は、0.015～0.12 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC range 0.008～0.03 μg/mL に比べやや劣るが、低値を示した。AM-1977 の MIC_{90} は 0.06 μg/mL、レボフロキサシンの MIC_{90} は 0.03 μg/mL であった。

嫌気性菌の検出数は 33 株(AM-1977 の MIC range : ≤0.015～>32 μg/mL)であり、主な菌種は *P. micros* の 12 株であった。*P. micros* に対する AM-1977 の MIC は 0.25～4 μg/mL の範囲であり、レボフロキサシンの MIC range 0.12～4 μg/mL とほぼ同様であった。AM-1977 の MIC_{90} は 4 μg/mL、レボフロキサシンの MIC_{90} は 2 μg/mL であった。

2.7.6.2.19.2.6　有効性の結果

以下の項では、有効性の主たる解析対象集団である PPS(臨床効果)及び BPPS(微生物学的効果)の解析結果を示した。

2.7.6.2.19.2.6.1　臨床効果

(1)　投与終了時(EOT)の有効率(主要評価項目)

投与終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.19-5 に示した。

投与終了時(EOT)の有効率は、AM-1977 投与群で 84.8%[117/138 例(95%信頼区間 : 77.9%～89.8%)]、レボフロキサシン投与群で 84.6%[110/130 例(95%信頼区間 : 77.4%～89.8%)]で

あった。

有効率の群間差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)は−0.1%(95%信頼区間：−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 に対する KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証された。

投与終了時(EOT)に「著効」と判定された被験者の割合(著効率)は、AM-1977 投与群で 29.0%(40/138 例)、レボフロキサシン投与群で 25.4%(33/130 例)であった。

表 2.7.6.2.19-5　投与終了時(EOT)の有効率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy					%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	138	40	77	18	3	0	84.8	77.9	89.8	-0.1	-8.8	8.6
LVFX	130	33	77	16	4	0	84.6	77.4	89.8			

*1：有効率(%)＝(各投与群の「著効」又は「有効」と判定された被験者数÷
各投与群の「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100
*2：動的割付因子(自覚症状・他覚所見スコア×体重)についてMantel-Haenszel法により調整した
有効率の群間差(AM-1977-LVFX)

(5.3.5.B.1-1 表 11.4-1 より)

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.19-6 に示した。

投与 3 日後の早期有効率は、AM-1977 投与群で 41.3%[57/138 例(95%信頼区間：33.4%～49.6%)]、レボフロキサシン投与群で 56.6%[73/129 例(95%信頼区間：48.0%～64.8%)]であり、早期有効率の群間差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)は−15.4%(95%信頼区間：−26.8%～−3.4%)であった。

表 2.7.6.2.19-6　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy					%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	138	6	51	59	22	0	41.3	33.4	49.6	-15.4	-26.8	-3.4
LVFX	130	10	63	44	12	1	56.6	48.0	64.8			

*1：早期有効率(%)＝(各投与群の「著効」又は「有効」と判定された被験者数÷
各投与群の「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100
*2：動的割付因子(自覚症状・他覚所見スコア×体重)についてMantel-Haenszel法により調整した
早期有効率の群間差(AM-1977-LVFX)

(5.3.5.B.1-1 表 11.4-2 より)

(3)　投与終了 7 日後又は中止 7 日後の再燃率

投与終了 7 日後又は中止 7 日後の再燃率を表 2.7.6.2.19-7 に示した。

投与終了 7 日後又は中止 7 日後の再燃率は、AM-1977 投与群で 4.5%[5/112 例(95%信頼区間：1.9%～10.0%)]、レボフロキサシン投与群で 5.6%[6/107 例(95%信頼区間：2.6%～11.7%)]であり、再燃率の群間差(AM-1977 投与群 － レボフロキサシン投与群)は−1.1%(95%信頼区間：−7.7%～5.2%)であった。

表 2.7.6.2.19-7　投与終了 7 日後又は中止 7 日後の再燃率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy					%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	112	66	41	3	2	0	4.5	1.9	10.0	-1.1	-7.7	5.2
LVFX	108	65	36	5	1	1	5.6	2.6	11.7			

*1：再燃率(%)＝(各投与群の「やや有効」又は「無効」と判定された被験者数÷
各投与群の「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100
*2：動的割付因子(自覚症状・他覚所見スコア×体重)についてMantel-Haenszel法により調整した
再燃率の群間差(AM-1977-LVFX)

(5.3.5.B.1-1 表 11.4-3 より)

(4)　原因菌別の投与終了時(EOT)の有効率

原因菌別の投与終了時(EOT)の有効率は、原因菌が単独菌のグラム陽性菌であった被験者では、AM-1977 投与群で 87.5%(21/24 例)、レボフロキサシン投与群で 87.0%(20/23 例)、グラム陰性菌であった被験者では、AM-1977 投与群で 88.0%(22/25 例)、レボフロキサシン投与群で 88.9%(16/18 例)、嫌気性菌であった被験者では AM-1977 投与群で 100%(1/1 例)、レボフロキサシン投与群で 77.8%(7/9 例)であった。また、原因菌が 2 菌種であった被験者では AM-1977 投与群で 91.7%(11/12 例)、レボフロキサシン投与群で 83.3%(15/18 例)、3 菌種であった被験者では AM-1977 投与群で 80.0%(4/5 例)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(2/2 例)、4 菌種であった被験者では AM-1977 投与群で 100.0%(1/1 例)で、レボフロキサシン投与群では該当する被験者はいなかった。

原因菌が特定された被験者のうち「無効」と判定された被験者は、AM-1977 投与群では認められず、レボフロキサシン投与群では原因菌がグラム陽性菌の 1 例、グラム陰性菌の 1 例、2 菌種の 2 例、合計 4 例であった。

2.7.6.2.19.2.6.2　微生物学的効果

(1)　被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.19-8 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、AM-1977 投与群では 92.3%(60/65 例)、レボフロキサシン投与群では 95.5%(64/67 例)であった。被験者別の微生物学的効果は、AM-1977 投与群では 68 例中、消失が 11 例、推定消失が 49 例、存続が 5 例、判定不能が 3 例で、菌交代症及び推定存続と判定された被験者はいなかった。レボフロキサシン投与群では 70 例中、消失が 21 例、推定消失が 40 例、菌交代症が 3 例、存続が 3 例、判定不能が 3 例で、推定存続と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.19-8　被験者別の微生物学的効果(BPPS)

Treatment Group	N	Bacteriological Effect						%[*1]	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Microbial Substitution	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
AM-1977	68	11	49	0	5	0	3	92.3	83.2	96.7
LVFX	70	21	40	3	3	0	3	95.5	87.6	98.5

*1：消失率(%)=(各投与群の「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者数÷
各投与群の「消失」、「推定消失」、「菌交代症」、「存続」
又は「推定存続」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.B.1-1 表 11.4-4 より)

(2)　原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、グラム陽性菌が AM-1977 投与群で 100.0%(37/37 株)、レボフロキサシン投与群で 97.2%(35/36 株)、グラム陰性菌が AM-1977 投与群で 91.4%(32/35 株)、レボフロキサシン投与群で 93.8%(30/32 株)、嫌気性菌が AM-1977 投与群で 83.3%(15/18 株)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(21/21 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち存続と判定された原因菌は、AM-1977 投与群では、グラム陰性菌 3 株(*B. cepacia* 2 株、*S. marcescens* 1 株)及び嫌気性菌 3 株(*P. micros* 2 株、*P. intermedia* 1 株)、レボフロキサシン投与群では、グラム陽性菌 1 株[*S. aureus* (MSSA) 1 株]及びグラム陰性菌 2 株(*B. cepacia* 2 株)であった。推定存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

(3)　原因菌別・MIC 別の菌消失率

本試験で特定された原因菌のうち消失と判定されなかった(原因菌の微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された)原因菌は、AM-1977 投与群でグラム陰性菌の *B. cepacia* 2 株、*S. marcescens* 1 株、嫌気性菌の *P. micros* 2 株、*P. intermedia* 1 株であった。AM-1977 のこれらの株に対する MIC は *B. cepacia* がいずれも 8 μg/mL、*S. marcescens* が 1 μg/mL、*P. micros* が 1 μg/mL 及び 4 μg/mL、*P. intermedia* が 1 μg/mL であった。レボフロキサシン投与群で消失と判定されなかった原因菌は、グラム陽性菌の *S. aureus* (MSSA) 1 株、グラム陰性菌の *B. cepacia* 2 株で、レボフロキサシンのこれらの株に対する MIC は *S. aureus* (MSSA)が 8 μg/mL、*B. cepacia* が 0.25 μg/mL 及び 16 μg/mL であった。

(4)　投与後出現菌の検出

投与後出現菌は、AM-1977 投与群の 1 例、レボフロキサシン投与群の 5 例で検出された。AM-1977 投与群の 1 例で検出された投与後出現菌は *Corynebacterium* sp. (MIC：0.5 μg/mL)、*S. aureus* (MSSA)(MIC：0.12 μg/mL)及び *M. catarrhalis* (MIC：0.12 μg/mL)であった。レボフロキサシン投与群の 5 例で検出された投与後出現菌は *Prevotella* sp. (MIC：8 μg/mL)、*S. pneumoniae* (PSSP) (MIC：1 μg/mL)、*P. melaninogenica* (MIC：8 μg/mL)、*P. micros* (MIC：2 μg/mL)が各 1 例、*P. micros* (MIC：4 μg/mL)及び *P. endodontalis* (MIC：測定不能)が 1 例であった。このうち、レボフロキサシン投与群の 3 例(*P. melaninogenica*、*P. micros*、*P. micros* 及び *P. endodontalis*)は菌交代症と判定された。

2.7.6.2.19.2.6.3　症状及び検査値の推移

両投与群ともに、自覚症状・他覚所見スコアの平均値は、すべての項目で投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで低下が維持された。

両投与群ともに、白血球数の平均値はベースラインから投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで基準値範囲内を推移していたが、ベースラインの白血球数が高値を示す被験者が多く、白血球数の平均値は投与 3 日後に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。両投与群ともに、CRP の平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了時(EOT)には基準値範囲内に低下した。

2.7.6.2.19.2.7　安全性の結果

2.7.6.2.19.2.7.1　治験薬曝露状況

治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.19-9 に示した。

安全性解析対象集団での治験薬投与期間の平均値は、AM-1977 投与群で 6.9 日、レボフロキサシン投与群で 6.7 日であった。

表 2.7.6.2.19-9　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団)

Treatment Group	AM-1977 (N=140)	LVFX (N=139)
Duration of Exposure	n (%)	n (%)
1 Day	0 (0.0)	2 (1.4)
2 Days	0 (0.0)	2 (1.4)
3 Days	1 (0.7)	2 (1.4)
4 Days	1 (0.7)	3 (2.2)
5 Days	2 (1.4)	0 (0.0)
6 Days	0 (0.0)	0 (0.0)
7 Days	136 (97.1)	130 (93.5)
Mean	6.9	6.7
SD	0.5	1.1
Min	3	1
Q1	7.0	7.0
Median	7.0	7.0
Q3	7.0	7.0
Max	7	7

n：該当被験者数

(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.B.1-1 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.19.2.7.2　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.19-10 に示した。

本試験での有害事象の発現割合は AM-1977 投与群で 20.0%(28/140 例)、レボフロキサシン投与群で 22.3%(31/139 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 AM-1977 投与群で 5.7%(8/140 例)、レボフロキサシン投与群で 10.1%(14/139 例)であった。

表 2.7.6.2.19-10　有害事象の概要

Treatment Group	AM-1977 (N=140)	LVFX (N=139)
Reported Number of Adverse Events	31 ---	42 ---
Reported Number of Drug-related*1 AE	9 ---	18 ---
Subjects with Any AE	28 (20.0)	31 (22.3)
Subjects with Any Drug-related*1 AE	8 (5.7)	14 (10.1)
Subjects with Any Serious AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with Any Drug-related*1 Serious AE	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to an AE	2 (1.4)	2 (1.4)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related*1 AE	2 (1.4)	2 (1.4)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.B.1-1 表 12.2-1 より)

有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.19-11 に示した。

2%以上の被験者に発現した有害事象は、AM-1977 投与群では咽頭炎、好酸球数増加、尿中ケトン体陽性であり、発現割合は各 2.1%(3/140 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、好酸球数増加 2.1%(3/140 例)のみであった。レボフロキサシン投与群では腹部不快感、嘔吐、咽頭炎、頭痛であり、発現割合は各 2.2%(3/139 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、腹部不快感、嘔吐が各 2.2%(3/139 例)、頭痛 1.4%(2/139 例)であった。

表 2.7.6.2.19-11　有害事象の要約

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	AM-1977 (N=140)			LVFX (N=139)			AM-1977 (N=140)			LVFX (N=139)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
Total	28	31	20.0	31	42	22.3	8	9	5.7	14	18	10.1
耳および迷路障害	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頭位性回転性めまい	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
耳管狭窄	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	1.4	9	10	6.5	1	1	0.7	8	9	5.8
腹部不快感	0	0	0.0	3	3	2.2	0	0	0.0	3	3	2.2
腹痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
アフタ性口内炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
嘔吐	0	0	0.0	3	3	2.2	0	0	0.0	3	3	2.2
軟便	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位腫脹	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	8	8	5.7	8	8	5.8	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	2	2	1.4	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭炎	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	3	3	2.1	3	3	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻ヘルペス	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
処置によるめまい	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	15	16	10.7	11	12	7.9	6	7	4.3	6	6	4.3
血中ビリルビン増加	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血中インスリン増加	2	2	1.4	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7
血中カリウム増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
血中トリグリセリド増加	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿酸増加	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図T波逆転	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	3	3	2.1	1	1	0.7	3	3	2.1	1	1	0.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7
白血球数減少	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7
尿中ケトン体陽性	3	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	1.4	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
筋肉痛	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋膜疼痛症候群	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	4	4	2.9	0	0	0.0	2	2	1.4
頭痛	0	0	0.0	3	3	2.2	0	0	0.0	2	2	1.4
感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
喘息	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
全身性皮疹	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7

MedDRA/J ver.18.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.B.1-1 表 14.3.1-2 より)

有害事象の重症度別の発現割合は、AM-1977 投与群では高度の有害事象は認められず、中等度が 6.4%(9/140 例)、軽度が 14.3%(20/140 例)であった。レボフロキサシン投与群では、高度が 0.7%(1/139 例)、中等度が 10.8%(15/139 例)、軽度が 14.4%(20/139 例)であった。重症度が高度の有害事象は、レボフロキサシン投与群の 1 例に発現した筋膜疼痛症候群のみであり、治験薬との因

果関係はなしと治験責任医師等により判断された。

両投与群ともに、いずれの背景因子(年齢、性別、体重等)についても、各分類間で有害事象の発現頻度に特筆すべき差異は認められなかった。

2.7.6.2.19.2.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡例は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.19-12 に示した。

他の重要な有害事象として、治験薬投与の中止に至った有害事象が 4 例 5 件(AM-1977 投与群：喘息、白血球数減少、レボフロキサシン投与群：全身性皮疹、頭痛、嘔吐)、重症度が高度の有害事象が 1 例 1 件(レボフロキサシン投与群:筋膜疼痛症候群)に認められた。

表 2.7.6.2.19-12　他の重要な有害事象

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age[*1] (years)	Preferred Term for AE[*2]	Time to Onset in Days[*3]	Duration of AE (days)[*4]	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
AM-1977	T303-[redacted]	JAPANESE	F	2[redacted]	喘息	4	14	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	T303-[redacted]	JAPANESE	F	5[redacted]	白血球数減少	4	23	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
LVFX	T303-[redacted]	JAPANESE	F	6[redacted]	全身性皮疹	1	2	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	T303-[redacted]	JAPANESE	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
	T303-[redacted]	JAPANESE	M	3[redacted]	筋膜疼痛症候群	10	34	NOT RELATED	SEVERE	N	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING

*1：同意取得時 *2：ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.18.0
*3：経過日数＝(発現日＋1)－投与開始日 *4：持続日数＝(転帰日＋1)－発現日

(5.3.5.B.1-1 表 14.3.2-1 より)

2.7.6.2.19.2.7.4 臨床検査値

腎機能、肝機能及び糖代謝機能に関連する臨床検査項目、並びに白血球数を含めて、両投与群ともに試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、尿検査(定性)の顕著な変化は認められなかった。

臨床検査項目に関して、臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.19.2.7.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

試験期間を通して、両投与群ともにバイタルサインに関して臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

12 誘導心電図検査では、AM-1977 投与群では、試験期間を通して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。レボフロキサシン投与群の 1 例において、治験薬投与後に臨床上問題となる異常所見(陰性 T 波)が認められたが、追跡調査で回復が確認された。

2.7.6.2.19.2.8 心電図パラメータ

AM-1977 投与群において、QTc(Fridericia)のベースライン値が 450 ms 超 480 ms 以下(464 ms)であった 1 例で、投与 3 日後に QTc(Fridericia)が 500 ms 超となった(505 ms)。ベースラインが 450 ms 以下であった被験者 139 例のうち、治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は 1 例(450 ms 超 480 ms 以下)であった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 60 ms を超えた被験者はいなかった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 139 例のうち 15 例及びベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 1 例であった。

レボフロキサシン投与群において、治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)が 480 ms を超えた被験者はいなかった。治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下であった被験者 133 例のうち、投与後に 450 ms 超 480 ms 以下となった 4 例であった。

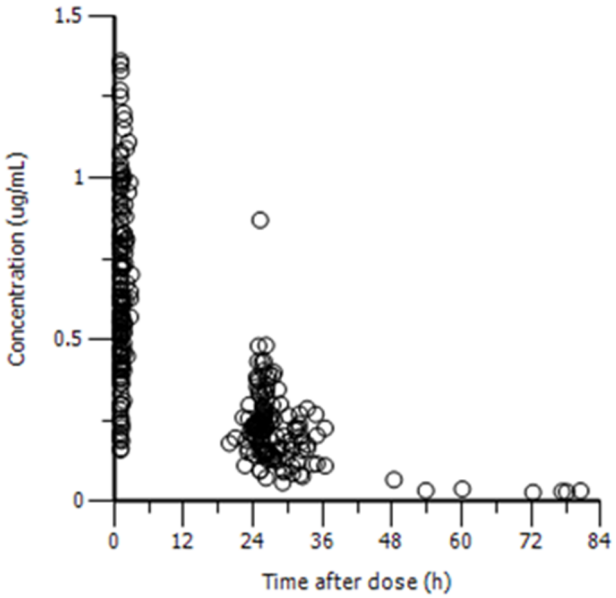
治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 60 ms を超えた被験者はいなかった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 133 例のうち 8 例であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 2 例のベースラインからの変化量の最大値は 30 ms 以下であった。

2.7.6.2.19.2.9 薬物動態の結果

KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図を図 2.7.6.2.19-1 に示した。

AM-1977 投与群 140 例における、Visit 2(3 日)から Visit 3(7 日)、又は中止時での血漿中 AM-1977 濃度は、ピーク値(投与後 1～3 時間)が 0.159～1.36 μg/mL(最小値～最大値)、トラフ値(投与開始直前又は投与終了後 24 時間より後)が 0.0281～0.869 μg/mL(最小値～最大値)であった。定量下限未満の検体はなかった。

図 2.7.6.2.19-1　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの
血漿中 AM-1977 濃度の散布図



(5.3.5.B.1-1 図 11.4-1 より)

2.7.6.2.19.3　結論

副鼻腔炎患者を対象に、投与終了時(EOT)の有効率を主要評価項目としてレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証した。投与終了時(EOT)の有効率は、AM-1977 投与群で 84.8%、レボフロキサシン投与群で 84.6%と両投与群で高い有効率を示した。また、群間差(AM-1977 投与群 − レボフロキサシン投与群)の両側 95%信頼区間(−8.8%～8.6%)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 に対する KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証された。

本試験では、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与と比べ、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.20　第 III 相一般臨床試験(AMX-T304 試験、評価資料)

(5.3.5.B.2-1)

2.7.6.2.20.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.20-1 に示した。

表 2.7.6.2.20-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人の中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎患者 KRP-AM1977X 錠 75 mg 1 回 1 錠を 1 日 1 回 7 日間経口投与した。ただし、7 日間投与により改善傾向がみられ治験薬が有効に作用しつつあり、継続投与すべきと治験責任医師等が判断する場合には、最長 7 日間(全体の投与期間として最長 14 日間)まで治験薬の投与延長を可能とした。 規定日は投与開始日、投与 3 日後、投与終了時又は中止時、投与終了 7 日後又は中止 7 日後の 4 回とし、試験期間は、投与開始日から投与終了 7 日後又は中止 7 日後に規定されたすべての調査・観察・検査の実施終了日までとした。治験責任医師等の判断により、投与期間が 7 日間を超える場合は、投与 7 日後の規定日を追加した。
被験者数(計画時)	70 例(各疾患 15 例以上)
主な組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上の患者 (2) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本試験への参加が適切と判断される患者。ただし、20 歳未満の患者については代諾者からも文書同意が得られた患者 (3) 治験薬投与開始日に下記症状・所見基準をすべて満たし、細菌感染症としての炎症の存在が明確な患者(対象疾患別に確認した) 1) 中耳炎 - 耳漏、鼓膜の発赤又は膨隆(貯留分泌物)を認める 2) 扁桃炎(扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む) - 扁桃炎では、扁桃の発赤及び膿苔又は膿栓を認める - 扁桃周囲炎では、扁桃周囲の腫脹を伴う発赤を認める(膿苔・膿栓の有無は問わない) - 扁桃周囲膿瘍では、扁桃周囲の腫脹を伴う発赤及び膿汁を伴う膿苔又

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">は膿栓を認める
3) 咽頭・喉頭炎(咽頭炎のみも含む)
- 咽頭痛(嚥下痛を含む)を認める
- 咽頭の発赤又は腫脹を認める
- 咽頭の膿汁、膿苔、膿栓のいずれかを認める
- 咽頭・喉頭炎では、上記の基準に加え、嗄声を認める</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977X 錠 75 mg
(KRP-AM1977X 75 mg)
1 日 1 回投与</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">有効性評価項目：
(1) 主要評価項目
投与終了時(EOT)の有効率(「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合)
(2) 副次評価項目
1) 投与 3 日後(早期薬効評価)の改善率(「著明改善」又は「改善」と判定された被験者の割合)
2) 投与終了 7 日後の有効率(「著効」又は「有効」と判定された被験者の割合)

下記の臨床効果判定基準に基づいて治験責任医師等が投与終了時(EOT)の有効率、投与 3 日後(早期薬効評価)の改善率及び投与終了 7 日後の有効率を判定した。

[臨床効果判定基準]
1. 中耳炎
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)の自覚症状・他覚所見スコアから表 1 又は表 2 に従い症状スコアを算出し、投与開始日と投与 3 日後、投与終了時(中止時)又は投与終了 7 日後(中止 7 日後)の症状スコアの差を実数化し、表 3 にて改善度の判定を行った。さらに改善度を用いて、投与終了時(中止時)及び投与終了 7 日後(中止 7 日後)の臨床効果を表 4 に従い「著効」「有効」「やや有効」「無効」の 4 段階で判定した。</td></tr>
</table>

表 1　自覚症状・他覚所見スコア(急性中耳炎)

スコア	3	2	1	0
耳痛		高度～中等度（+++ ～ ++）	軽度（+）	なし（−）
耳閉塞感		高度～中等度（+++ ～ ++）	軽度（+）	なし（−）
鼓膜（鼓室粘膜）発赤	高度（+++）	中等度（++）	軽度（+）	なし（−）
中耳分泌物量	多量（+++）	中等量（++）	少量（+）	なし（−）

$$\text{症状スコア} = \frac{\text{耳痛} + \text{耳閉塞感} + \text{鼓膜（鼓室粘膜）発赤}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌物量}$$

表 2　自覚症状・他覚所見スコア(慢性中耳炎の急性増悪)

スコア	3	2	1	0
耳閉塞感		高度～中等度（+++ ～ ++）	軽度（+）	なし（−）
鼓膜（鼓室粘膜）発赤	高度（+++）	中等度（++）	軽度（+）	なし（−）
中耳分泌物量	多量（+++）	中等量（++）	少量（+）	なし（−）
中耳分泌物性状	膿性（+++）	粘膿性（++）	粘・漿液性（+）	なし（−）

$$\text{症状スコア} = \frac{\text{耳閉塞感} + \text{鼓膜（鼓室粘膜）発赤} + \text{中耳分泌物性状}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌物量}$$

表 3　改善度判定(中耳炎)

[投与 3 日後改善度] = [投与前：症状スコア] − [投与 3 日後：症状スコア]
[投与終了時改善度] = [投与前：症状スコア] − [投与終了後：症状スコア]
[投与終了 7 日後改善度] = [投与前：症状スコア] − [投与終了 7 日後：症状スコア]

実数	改善度
4 点以上	著明改善　I
3 点以上～4 点未満	改善　II
1 点以上～3 点未満	やや改善　III
1 点未満	改善せず　IV

表 4　臨床効果(中耳炎)※1※2

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">改善度</td><td colspan="4">投与 3 日後</td></tr>
<tr><td>I</td><td>II</td><td>III</td><td>IV</td></tr>
<tr><td rowspan="4">投与終了時／投与終了 7 日後</td><td>I</td><td colspan="2">著効</td><td colspan="2" rowspan="2">有効</td></tr>
<tr><td>II</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>III</td><td colspan="4">やや有効</td></tr>
<tr><td>IV</td><td colspan="4">無効</td></tr>
</table>

※1 付則(臨床判定)
有効あるいはそれ以下と判定された症例であっても、投与終了時／投与終了 7 日後に評価項目のすべてが消失していれば著効とした。
やや有効あるいはそれ以下と判定された症例であっても、投与終了時／投与終了 7 日後に中耳分泌物が消失していれば、他の評価項目が残っていても有効とした。
著効と判定された症例であっても中耳分泌物が残っていれば有効とした。
※2 注意
中止例で投与 3 日後の改善度のみの場合、投与 3 日後の改善度を投与終了時の改善度として採用した。
投与 3 日後の観察がなく投与終了時／投与終了 7 日後のみの場合、改善度から臨床効果を判定した。
著明改善、改善→有効、やや改善→やや有効、改善せず→無効

2. 扁桃炎及び咽頭・喉頭炎

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)の自覚症状・他覚所見のスコアから表 5 又は表 7 に従い症状スコアを算出した。表 6 又は表 8 に従い重症度判定を行い、表 9 にて改善度の判定を行った。さらに改善度を用いて表 10 に従い、投与終了時(中止時)及び投与終了 7 日後(中止 7 日後)の臨床効果を「著効」「有効」「やや有効」「無効」の 4 段階で判定した。

表 5　自覚症状・他覚所見スコア(扁桃炎)

<table>
<tr><th>スコア</th><th>3</th><th>2</th><th>1</th><th>0</th></tr>
<tr><td>咽頭痛</td><td rowspan="2">高度</td><td rowspan="2">中等度</td><td rowspan="2">軽度</td><td rowspan="2">なし</td></tr>
<tr><td>発赤</td></tr>
<tr><td>膿苔、膿栓</td><td></td><td>高度</td><td>中等度、軽度</td><td>なし</td></tr>
</table>

表 6　重症度(扁桃炎)

重症度	+++	++	+	±	-
合計スコア	8-6	5-3	2-1※1	1※2	0

表 5 のスコアリングから合計スコアを基に重症度判定を行った。
※1：膿苔又は膿栓のみ、あるいは咽頭痛のみの場合「+」
※2：発赤のみの場合「±」

表 7　自覚症状・他覚所見スコア(咽頭・喉頭炎)

スコア	3	2	1	0
咽頭痛	高度	中等度	軽度	なし
発赤				
膿汁、膿苔、膿栓		高度	中等度、軽度	なし

表 8　重症度(咽頭・喉頭炎)

重症度	+++	++	+	±	-
合計スコア	8-6	5-3	2-1※1	1※2	0

表 7 のスコアリングから合計スコアを基に重症度判定を行った。
※1：膿汁、膿苔又は膿栓のみ、あるいは咽頭痛のみの場合「+」
※2：発赤のみの場合「±」

表 9　改善度判定(扁桃炎／咽頭・喉頭炎)

		投与 3 日後／投与終了時／投与終了 7 日後				
		+++	++	+	±	-
投与前	+++		やや改善		改善	著明改善
	++			不変		
	+					

表 10　臨床効果(扁桃炎／咽頭・喉頭炎)

		投与終了時／投与終了 7 日後			
		著明改善	改善	やや改善	不変
投与3日後	著明改善	著効	有効	やや有効	無効
	改善				
	やや改善				
	不変				

3) 微生物学的効果

- 被験者別の微生物学的効果

被験者ごとに投与終了時又は中止時に、表 11 に従い、「消失」「推定消失」「菌交代症」「存続」「推定存続」「判定不能」の 6 段階で治験責任医師等が判定した。「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者の割合を被験者別の菌消失率とした。

表 11　被験者別の微生物学的効果の判定基準

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
菌交代症	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の当該抗菌薬に感受性を示さない新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合。

- 原因菌別の微生物学的効果

特定された原因菌について、投与終了時又は中止時に、表 12 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合を原因菌別の菌消失率とした。

表 12　原因菌別の微生物学的効果の判定基準

判定	定義
消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合。
推定消失	治療によって臨床症状が改善または消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
判定不能	微生物学的検査は実施されたが、原因菌が分離または推定できなかった。あるいは、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなどの場合。

- 原因菌別・MIC 別の菌消失率

「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合を原因菌別・MIC 別の菌消失率とした。

	4) 症状・検査値の推移 自覚症状・他覚所見スコア及び臨床検査値(白血球数、CRP)の推移 安全性評価項目： 有害事象：自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査 心電図パラメータ： 各規定日における心電図パラメータ 薬物動態評価項目： 投与 3 日後から投与終了時又は中止時における血漿中 AM-1977 濃度
統計手法	有効性： 有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。 (1) 臨床効果 PPS 及び FAS を対象として、以下の解析を行った。 1) 主要評価項目：投与終了時(EOT)の有効率 全体及び対象疾患別に、投与終了時(EOT)の臨床効果について被験者数を集計し、有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 2) 投与 3 日後(早期薬効評価)の改善率 全体及び対象疾患別に、投与 3 日後の改善度について被験者数を集計し、改善率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 3) 投与終了 7 日後又は中止 7 日後の有効率 全体及び対象疾患別に、投与終了 7 日後又は中止 7 日後の臨床効果について、被験者数を集計し、有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 BPPS 及び MFAS を対象として、全体及び対象疾患別、原因菌(微生物学的検査､感染症迅速検査により特定された原因菌)別の臨床効果の解析を行った。 (2) 微生物学的効果 BPPS 及び MFAS を対象として、以下の解析を行った。 1) 被験者別の微生物学的効果 全体及び対象疾患別に、被験者別の微生物学的効果について被験者数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 2) 原因菌別の微生物学的効果 全体及び対象疾患別に､原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。 3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率 全体及び対象疾患別に､原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)別、MIC 別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)を

	算出した。 (3) 症状・検査値の推移 PPS 及び FAS を対象として、自覚症状・他覚所見スコア及び臨床検査値の要約統計量を算出した。 (4) 原因菌(微生物学的検査により特定された原因菌)の各種抗菌薬に対する薬剤感受性 MFAS を対象として、原因菌別、抗菌薬別に、対象疾患をまとめて MIC 別の菌株数を集計した。あわせて MIC range を算出した。また、投与開始日に検出された原因菌のうち、MIC が測定された菌株数(判定不能を除く)が試験全体で 10 株以上のものについて、原因菌別、抗菌薬別に MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した。 安全性： 有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は、検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。 心電図パラメータ： 検査時期別に、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の絶対値及びベースライン(投与開始日)からの変化量について、それぞれ要約統計量を算出した。また、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合(%)を集計した。 薬物動態： 各採血時の直近の治験薬投与からの時間に対する血漿中濃度の散布図を作成した。

2.7.6.2.20.2　試験成績

2.7.6.2.20.2.1　被験者の内訳

試験期間中に試験を中止した被験者の試験中止に至った理由を表 2.7.6.2.20-2 に示した。

本試験では、71 例(中耳炎：17 例、扁桃炎：28 例、咽頭・喉頭炎：26 例)の被験者が組み入れられた。中耳炎の被験者では、急性中耳炎が 13 例、慢性中耳炎の急性増悪が 3 例であった。組み入れられた被験者のうち、70 例(中耳炎：16 例、扁桃炎：28 例、咽頭・喉頭炎：26 例)の被験者に治験薬が投与された。中耳炎の 1 例は、治験薬投与前に被験者の申し出により試験を中止したため、未投与であった。治験薬を投与された被験者のうち試験を完了したのは 63 例(90.0%)[中耳炎：14 例(87.5%)、扁桃炎：26 例(92.9%)、咽頭・喉頭炎：23 例(88.5%)]であり、中止した被験者は 7 例(10.0%)[中耳炎：2 例(12.5%)、扁桃炎：2 例(7.1%)、咽頭・喉頭炎：3 例(11.5%)]であった。中止理由の内訳は、「有害事象の発現」が 3 例(中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎で各 1 例)と最も多く、次いで「被験者(又は代諾者)の申し出」が 2 例(中耳炎、咽頭・喉頭炎で各 1 例)、「症状の悪化又は不変」が 2 例(扁桃炎、咽頭・喉頭炎で各 1 例)であった。

表 2.7.6.2.20-2　試験中止に至った理由

Infectious Disease	Otitis Media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis	All Subjects
Subjects Enrolled	17 ---	28 ---	26 ---	71 ---
Subjects Who Received Study Drug	16 ---	28 ---	26 ---	70 ---
Subjects Who Discontinued (%)	2 (12.5)	2 (7.1)	3 (11.5)	7 (10.0)
Adverse Event	1 ---	1 ---	1 ---	3 ---
Recovery	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Progressive Disease	0 ---	1 ---	1 ---	2 ---
Screen Failure	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Lost to Follow-up	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Withdrawal by Subject	1 ---	0 ---	1 ---	2 ---
Pregnancy	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Other	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---

中止割合 (%) = (中止被験者数 ÷ 治験薬投与被験者数) × 100

(5.3.5.B.2-1 表 10.1-1 より)

2.7.6.2.20.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.20-3 に示した。

表 2.7.6.2.20-3　解析対象集団の内訳

	中耳炎 N = 16	扁桃炎 N = 28	咽頭・喉頭炎 N = 26	全体 N = 70
FAS	16	28	26	70
MFAS	8	26	24	58
PPS	14	28	24	66
BPPS	8	26	22	56
安全性解析対象集団	70			
心電図パラメータ 解析対象集団	70			
薬物動態 解析対象集団	69			

N：治験薬投与被験者数

2.7.6.2.20.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.20-4(PPS)、表 2.7.6.2.20-5(BPPS)に示した。

PPS 採用被験者の男性の割合は、中耳炎では 42.9%(6/14 例)、扁桃炎では 50.0%(14/28 例)、咽頭・喉頭炎では 33.3%(8/24 例)、全体では 42.4%(28/66 例)であった。年齢の平均値は、中耳炎では 42.4 歳、扁桃炎では 35.0 歳、咽頭・喉頭炎では 45.4 歳、全体では 40.4 歳であった。感染症診断名は、急性中耳炎が 18.2%(12/66 例)、慢性中耳炎の急性増悪が 3.0%(2/66 例)、扁桃炎が 39.4%(26/66 例)、扁桃周囲炎が 1.5%(1/66 例)、扁桃周囲膿瘍が 1.5%(1/66 例)、咽頭・喉頭炎が 22.7%(15/66 例)、咽頭炎が 13.6%(9/66 例)であった。感染症重症度は、中耳炎では中等症が 6 例(42.9%)、重症が 8 例(57.1%)、扁桃炎では中等症が 23 例(82.1%)、重症が 5 例(17.9%)、咽頭・喉頭炎では中等症が 24 例(100%)、全体では中等症が 53 例(80.3%)、重症が 13 例(19.7%)であり、いずれの対象疾患でも軽症の被験者はいなかった。本治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬治療が実施されていた被験者の割合は、中耳炎では 7.1%(1/14 例)、扁桃炎では 17.9%(5/28 例)、咽頭・喉頭炎では 4.2%(1/24 例)、全体では 10.6%(7/66 例)であった。その内訳は、中耳炎では経口セフェム系抗菌薬が 1 例、扁桃

炎では経口セフェム系抗菌薬が 3 例、経口ペニシリン系抗菌薬及び経口マクロライド系抗菌薬が各 1 例、咽頭・喉頭炎では経口ペニシリン系抗菌薬が 1 例であり、2 剤以上の使用はなかった。

BPPS 採用被験者の人口統計学的基準値の特性は、PPS と同様であった。

表 2.7.6.2.20-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS

Infectious Disease		PPS			
		Otitis Media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis	All Subjects
		(N=14)	(N=28)	(N=24)	(N=66)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	6 (42.9)	14 (50.0)	8 (33.3)	28 (42.4)
	Female	8 (57.1)	14 (50.0)	16 (66.7)	38 (57.6)
Age (years)[*1]	< 65	10 (71.4)	28 (100.0)	20 (83.3)	58 (87.9)
	65 <=	4 (28.6)	0 (0.0)	4 (16.7)	8 (12.1)
	Mean	42.4	35.0	45.4	40.4
	SD	22.8	10.9	15.6	16.2
	Min	17	20	21	17
	Median	37.0	34.0	42.5	38.5
	Max	71	63	69	71
Height (cm)[*2]	Mean	161.89	164.32	161.52	162.79
	SD	10.07	9.06	7.63	8.76
	Min	148.0	150.9	149.4	148.0
	Median	162.55	162.90	160.30	162.20
	Max	176.5	184.2	178.0	184.2
Weight (kg)[*2]	< 40	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
	40 <=, < 60	6 (42.9)	15 (53.6)	14 (58.3)	35 (53.0)
	60 <=, < 80	6 (42.9)	10 (35.7)	9 (37.5)	25 (37.9)
	80 <=	1 (7.1)	3 (10.7)	1 (4.2)	5 (7.6)
	Mean	58.69	60.25	57.63	58.97
	SD	12.45	12.22	11.48	11.88
	Min	36.8	40.9	43.1	36.8
	Median	59.00	57.60	56.00	58.00
	Max	89.7	85.0	86.8	89.7
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	11 (78.6)	23 (82.1)	20 (83.3)	54 (81.8)
	25.0 <=	3 (21.4)	5 (17.9)	4 (16.7)	12 (18.2)
	Mean	22.24	22.24	21.95	22.13
	SD	3.30	3.79	3.10	3.40
	Min	15.7	17.4	16.8	15.7
	Median	21.66	21.68	21.43	21.58
	Max	28.8	34.4	28.3	34.4
Infectious Disease	Acute Otitis Media	12 (85.7)	---	---	12 (18.2)
	Acute Exacerbation of Chronic Otitis Media	2 (14.3)	---	---	2 (3.0)
	Tonsillitis	---	26 (92.9)	---	26 (39.4)
	Peritonsillitis	---	1 (3.6)	---	1 (1.5)
	Peritonsillar Abscess	---	1 (3.6)	---	1 (1.5)
	Laryngopharyngitis	---	---	15 (62.5)	15 (22.7)
	Pharyngitis	---	---	9 (37.5)	9 (13.6)
Severity of Infection	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	6 (42.9)	23 (82.1)	24 (100.0)	53 (80.3)
	Severe	8 (57.1)	5 (17.9)	0 (0.0)	13 (19.7)
Observation Side[*2]	Left	8 (57.1)	---	---	8 (12.1)
	Right	6 (42.9)	---	---	6 (9.1)

表 2.7.6.2.20-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：PPS (続き)

Infectious Disease		PPS			
		Otitis Media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis	All Subjects
		(N=14)	(N=28)	(N=24)	(N=66)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Score for Subjective Symptoms and Objective Findings*2	Mean	7.9	5.8	5.9	6.3
	SD	1.3	1.0	0.8	1.3
	Min	6	3	5	3
	Median	8.0	6.0	6.0	6.0
	Max	10	7	8	10
Detection of Streptococcus pneumoniae Antigen	Negative	13 (92.9)	---	21 (87.5)	34 (51.5)
	Positive	1 (7.1)	---	3 (12.5)	4 (6.1)
	Indeterminate	0 (0.0)	---	0 (0.0)	0 (0.0)
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	13 (92.9)	23 (82.1)	23 (95.8)	59 (89.4)
	Yes	1 (7.1)	5 (17.9)	1 (4.2)	7 (10.6)
Complication	No	4 (28.6)	8 (28.6)	5 (20.8)	17 (25.8)
	Yes	10 (71.4)	20 (71.4)	19 (79.2)	49 (74.2)

(%) = (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.B.2-1 表 11.2-1 より)

表 2.7.6.2.20-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：BPPS

Infectious Disease		BPPS			
		Otitis Media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis	All Subjects
		(N=8)	(N=26)	(N=22)	(N=56)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	3 (37.5)	14 (53.8)	7 (31.8)	24 (42.9)
	Female	5 (62.5)	12 (46.2)	15 (68.2)	32 (57.1)
Age (years)[*1]	< 65	5 (62.5)	26 (100.0)	18 (81.8)	49 (87.5)
	65 <=	3 (37.5)	0 (0.0)	4 (18.2)	7 (12.5)
	Mean	42.8	34.1	45.3	39.7
	SD	21.7	10.4	15.7	15.2
	Min	20	20	21	20
	Median	37.0	32.0	42.5	38.5
	Max	71	63	69	71
Height (cm)[*2]	Mean	162.90	165.02	161.41	163.30
	SD	9.39	9.02	7.92	8.66
	Min	149.5	150.9	149.4	149.4
	Median	162.55	163.70	160.30	162.65
	Max	176.5	184.2	178.0	184.2
Weight (kg)[*2]	< 40	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
	40 <=, < 60	4 (50.0)	13 (50.0)	13 (59.1)	30 (53.6)
	60 <=, < 80	2 (25.0)	10 (38.5)	8 (36.4)	20 (35.7)
	80 <=	1 (12.5)	3 (11.5)	1 (4.5)	5 (8.9)
	Mean	58.49	61.55	57.59	59.56
	SD	15.87	11.69	11.87	12.31
	Min	36.8	40.9	43.1	36.8
	Median	56.55	59.30	56.00	58.00
	Max	89.7	85.0	86.8	89.7
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	7 (87.5)	21 (80.8)	19 (86.4)	47 (83.9)
	25.0 <=	1 (12.5)	5 (19.2)	3 (13.6)	9 (16.1)
	Mean	21.69	22.56	21.94	22.19
	SD	3.60	3.74	3.10	3.43
	Min	15.7	17.4	16.8	15.7
	Median	21.40	21.83	21.43	21.68
	Max	28.8	34.4	28.3	34.4
Infectious Disease	Acute Otitis Media	7 (87.5)	---	---	7 (12.5)
	Acute Exacerbation of Chronic Otitis Media	1 (12.5)	---	---	1 (1.8)
	Tonsillitis	---	24 (92.3)	---	24 (42.9)
	Peritonsillitis	---	1 (3.8)	---	1 (1.8)
	Peritonsillar Abscess	---	1 (3.8)	---	1 (1.8)
	Laryngopharyngitis	---	---	15 (68.2)	15 (26.8)
	Pharyngitis	---	---	7 (31.8)	7 (12.5)
Severity of Infection	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	4 (50.0)	21 (80.8)	22 (100.0)	47 (83.9)
	Severe	4 (50.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	9 (16.1)
Observation Side[*2]	Left	5 (62.5)	---	---	5 (8.9)
	Right	3 (37.5)	---	---	3 (5.4)

表 2.7.6.2.20-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：BPPS(続き)

Infectious Disease		BPPS			
		Otitis Media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis	All Subjects
		(N=8)	(N=26)	(N=22)	(N=56)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Score for Subjective Symptoms and Objective Findings*2	Mean	7.9	5.8	6.0	6.2
	SD	1.5	1.1	0.8	1.2
	Min	6	3	5	3
	Median	8.0	6.0	6.0	6.0
	Max	10	7	8	10
Detection of Streptococcus pneumoniae Antigen	Negative	7 (87.5)	---	19 (86.4)	26 (46.4)
	Positive	1 (12.5)	---	3 (13.6)	4 (7.1)
	Indeterminate	0 (0.0)	---	0 (0.0)	0 (0.0)
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	7 (87.5)	21 (80.8)	21 (95.5)	49 (87.5)
	Yes	1 (12.5)	5 (19.2)	1 (4.5)	7 (12.5)
Complication	No	2 (25.0)	8 (30.8)	5 (22.7)	15 (26.8)
	Yes	6 (75.0)	18 (69.2)	17 (77.3)	41 (73.2)

(%) = (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.B.2-1 表 11.2-2 より)

2.7.6.2.20.2.4　原因菌の構成

BPPS 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、中耳炎で 8 例中 7 例、扁桃炎で 26 例中 26 例、咽頭・喉頭炎で 22 例中 21 例、全体で 56 例中 54 例であった。このうち、単独菌感染は中耳炎で 5 例、扁桃炎で 5 例、咽頭・喉頭炎で 13 例、全体で 23 例、複数菌(2 菌種)感染は中耳炎で 2 例、扁桃炎で 15 例、咽頭・喉頭炎で 5 例、全体で 22 例、複数菌(3 菌種)感染は扁桃炎で 1 例、咽頭・喉頭炎で 2 例、全体で 3 例、複数菌(4 菌種)感染は扁桃炎で 3 例、咽頭・喉頭炎で 1 例、全体で 4 例、複数菌(5 菌種)感染は扁桃炎で 2 例、全体で 2 例であった。さらに、感染症迅速検査により 2 例で原因菌(単独菌)が特定された。

主な原因菌は、グラム陽性菌では *S. aureus*、グラム陰性菌では *H. influenzae*、嫌気性菌では *P. intermedia* 及び *P. melaninogenica* であった。

2.7.6.2.20.2.5　原因菌の薬剤感受性

グラム陽性菌の検出数は 44 株(AM-1977 の MIC range：≤0.008～0.5 μg/mL)であり、検出された主な菌種は、*S. aureus* 26 株(MSSA：24 株)であった。*S. aureus* に対する AM-1977 の MIC は≤0.008～0.5 μg/mL の範囲にあり、同系薬であるレボフロキサシンの MIC range 0.12～16 μg/mL より低い範囲を示した。また、*S. aureus* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.25 μg/mL で、今回検討した抗菌薬の中で最も低値であった。他の特定されたグラム陽性菌に対する AM-1977 の MIC range は他の抗菌薬に比べて、おおむね同様か低い範囲を示した。

グラム陰性菌の検出数は 16 株(AM-1977 の MIC range：0.03～4 μg/mL)であり、検出された主な菌種は、*H. influenzae* 10 株であった。*H. influenzae* に対する AM-1977 の MIC は 0.03～0.5 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC range 0.015～0.5 μg/mL と同様かやや高い範囲を示した。

また、*H. influenzae* に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった。他の特定されたグラム陰性菌に対する AM-1977 の MIC range は他の抗菌薬に比べてやや高いものもあるが、低い範囲を示した。

嫌気性菌の検出数は 29 株(AM-1977 の MIC range：0.12～4 μg/mL)であり、主な菌種は *P. intermedia* 8 株及び *P. melaninogenica* 6 株であった。嫌気性菌に対する AM-1977 の MIC range はレボフロキサシンの MIC range 0.12～>32 μg/mL より低い範囲を示した。また、嫌気性菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 2 μg/mL で、今回検討した抗菌薬の中でシタフロキサシンに次いで低値であった。

2.7.6.2.20.2.6　有効性の結果

以下の項では、有効性の主たる解析対象集団である PPS(臨床効果)及び BPPS(微生物学的効果)の解析結果を示した。

2.7.6.2.20.2.6.1　臨床効果

(1) 投与終了時(EOT)の有効率(主要評価項目)

投与終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.20-6 に示した。

投与終了時(EOT)の有効率は、全体で 90.9%[60/66 例(95%信頼区間：81.6%～95.8%)]であった。対象疾患別では、中耳炎で 92.9%[13/14 例(95%信頼区間：68.5%～98.7%)]、扁桃炎で 89.3%[25/28 例(95%信頼区間：72.8%～96.3%)]、咽頭・喉頭炎で 91.7%[22/24 例(95%信頼区間：74.2%～97.7%)]であった。また、投与終了時(EOT)に「著効」と判定された被験者の割合(著効率)は、全体で 57.6%(38/66 例)、中耳炎で 57.1%(8/14 例)、扁桃炎で 64.3%(18/28 例)、咽頭・喉頭炎で 50.0%(12/24 例)であった。

表 2.7.6.2.20-6　投与終了時(EOT)の有効率(PPS)

Infectious Disease	N	Clinical Efficacy					% *1	95% CI	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeter-minate		Lower	Upper
All Subjects	66	38	22	5	1	0	90.9	81.6	95.8
Otitis Media	14	8	5	1	0	0	92.9	68.5	98.7
Acute Otitis Media	12	6	5	1	0	0	91.7	64.6	98.5
Acute Exacerbation of Chronic Otitis Media	2	2	0	0	0	0	100.0	34.2	100.0
Tonsillitis	28	18	7	2	1	0	89.3	72.8	96.3
Laryngopharyngitis	24	12	10	2	0	0	91.7	74.2	97.7

*1：有効率(%)＝(「著効」又は「有効」と判定された被験者数÷
「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100
(5.3.5.B.2-1 表 11.4-1 より)

(2) 投与 3 日後(早期薬効評価)の改善率

投与 3 日後(早期薬効評価)の改善率を表 2.7.6.2.20-7 に示した。

投与 3 日後の改善率は、全体で 21.2%[14/66 例(95%信頼区間：13.1%～32.5%)]であった。対象疾患別では、中耳炎で 14.3%[2/14 例(95%信頼区間：4.0%～39.9%)]、扁桃炎で 25.0%[7/28 例 (95%信頼区間：12.7%～43.4%)]、咽頭・喉頭炎で 20.8%[5/24 例(95%信頼区間：9.2%～40.5%)]であった。

表 2.7.6.2.20-7　投与 3 日後(早期薬効評価)の改善率(PPS)

Infectious Disease	N	Category of Improvement					%[*1]	95% CI	
		Excellent	Improved	Slightly Improved	Unchanged	Indeter-minate		Lower	Upper
All Subjects	66	1	13	46	6	0	21.2	13.1	32.5
Otitis Media	14	0	2	10	2	0	14.3	4.0	39.9
Acute Otitis Media	12	0	2	9	1	0	16.7	4.7	44.8
Acute Exacerbation of Chronic Otitis Media	2	0	0	1	1	0	0.0	0.0	65.8
Tonsillitis	28	1	6	19	2	0	25.0	12.7	43.4
Laryngopharyngitis	24	0	5	17	2	0	20.8	9.2	40.5

*1：改善率(%)＝(「著明改善」又は「改善」と判定された被験者数÷
「著明改善」、「改善」、「やや改善」又は「改善せず」と判定された被験者数)×100
(5.3.5.B.2-1 表 11.4-2 より)

(3)　投与終了 7 日後又は中止 7 日後の有効率

本試験での投与終了 7 日後又は中止 7 日後の有効率を表 2.7.6.2.20-8 に示した。

投与終了 7 日後又は中止 7 日後の有効率は、全体で 91.8%[56/61 例(95%信頼区間：82.2%～96.4%)]であった。対象疾患別では、中耳炎で 100.0%[13/13 例(95%信頼区間：77.2%～100.0%)]、扁桃炎で 84.6%[22/26 例(95%信頼区間：66.5%～93.8%)]、咽頭・喉頭炎で 95.5%[21/22 例(95%信頼区間：78.2%～99.2%)]であった。

表 2.7.6.2.20-8　投与終了 7 日後又は中止 7 日後の有効率(PPS)

Infectious Disease	N	Clinical Efficacy					%[*1]	95% CI	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeter-minate		Lower	Upper
All Subjects	61	42	14	5	0	0	91.8	82.2	96.4
Otitis Media	13	11	2	0	0	0	100.0	77.2	100.0
Acute Otitis Media	11	9	2	0	0	0	100.0	74.1	100.0
Acute Exacerbation of Chronic Otitis Media	2	2	0	0	0	0	100.0	34.2	100.0
Tonsillitis	26	18	4	4	0	0	84.6	66.5	93.8
Laryngopharyngitis	22	13	8	1	0	0	95.5	78.2	99.2

*1：有効率(%)＝(「著効」又は「有効」と判定された被験者数÷
「著効」、「有効」、「やや有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100
(5.3.5.B.2-1 表 11.4-3 より)

(4)　原因菌別の投与終了時(EOT)の有効率

原因菌別の投与終了時(EOT)の有効率は、原因菌がグラム陽性菌 1 菌種であった被験者では、全体で 92.3%(12/13 例)、中耳炎で 100.0%(3/3 例)、扁桃炎で 100.0%(3/3 例)、咽頭・喉頭炎で 85.7%(6/7 例)、グラム陰性菌 1 菌種であった被験者では、全体で 100.0%(9/9 例)、中耳炎で 100.0%(2/2 例)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(7/7 例)、嫌気性菌 1 菌種であった被験者では、全体で 66.7%(2/3 例)、中耳炎で 100.0%(1/1 例)、扁桃炎で 50.0%(1/2 例)であった。原因菌が 2 菌種であった被験者では、全体で 90.9%(20/22 例)、中耳炎で 50.0%(1/2 例)、扁桃炎で 93.3%(14/15 例)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(5/5 例)、3 菌種では全体で 66.7%(2/3 例)、扁桃炎で 100.0%(1/1 例)、咽頭・喉頭炎で 50.0%(1/2 例)、4 菌種では全体で 75.0%(3/4 例)、

扁桃炎で 66.7%(2/3 例)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(1/1 例)、5 菌種では全体で 100.0%(2/2 例)、扁桃炎で 100.0%(2/2 例)であった。

原因菌が特定された被験者のうち「無効」と判定された被験者は、扁桃炎で原因菌が 4 菌種の 1 例のみであった。

2.7.6.2.20.2.6.2　微生物学的効果

(1) 被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.20-9 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、全体で 98.1%(53/54 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)であった。

被験者別の微生物学的効果は、全体では 56 例中、消失が 4 例、推定消失が 49 例、存続が 1 例、判定不能が 2 例で、菌交代症又は推定存続と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.20-9　被験者別の微生物学的効果(BPPS)

Infectious Disease	N	Bacteriological Effect						%[*1]	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Microbial Substitution	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
All Subjects	56	4	49	0	1	0	2	98.1	90.2	99.7
Otitis Media	8	3	4	0	0	0	1	100.0	64.6	100.0
Acute Otitis Media	7	3	3	0	0	0	1	100.0	61.0	100.0
Acute Exacerbation of Chronic Otitis Media	1	0	1	0	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Tonsillitis	26	0	25	0	1	0	0	96.2	81.1	99.3
Laryngopharyngitis	22	1	20	0	0	0	1	100.0	84.5	100.0

*1：消失率(%)=(「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者数÷
「消失」、「推定消失」、「菌交代症」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.B.2-1 表 11.4-4 より)

(2) 原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、グラム陽性菌ではいずれの対象疾患でも 100.0%(全体：42/42 株、中耳炎：5/5 株、扁桃炎：24/24 株、咽頭・喉頭炎 13/13 株)、グラム陰性菌ではいずれの対象疾患でも 100.0%(全体：25/25 株、中耳炎：3/3 株、扁桃炎：11/11 株、咽頭・喉頭炎 11/11 株)、嫌気性菌では全体で 97.1%(34/35 株)、中耳炎で 100.0%(1/1 株)、扁桃炎で 96.0%(24/25 株)、咽頭・喉頭炎で 100.0%(9/9 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち存続と判定された原因菌は、扁桃炎患者でみられた嫌気性菌 1 株(*P. micros*)のみであった。推定存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

(3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率

本試験で特定された原因菌のうち消失と判定されなかった(原因菌の微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された)原因菌は、扁桃炎患者でみられた *P. micros*(原因菌の微生物学的効果の判定：存続)1 株のみであり、AM-1977 の本株に対する MIC は 2 μg/mL であった。

(4) 投与後出現菌の検出

投与後出現菌は、中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎の各 1 例で検出された。検出された投与後出現菌は、中耳炎では *H. influenzae* (BLNAR) (MIC：0.06 μg/mL)、扁桃炎では *P. melaninogenica* (MIC：1 μg/mL)、咽頭・喉頭炎では *Veillonella* sp. (MIC：4 μg/mL)及び *Prevotella* sp. (MIC：2 μg/mL)であった。

2.7.6.2.20.2.6.3　症状及び検査値の推移

中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎で、自覚症状・他覚所見スコアの平均値は、すべての項目で投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで低下が維持された。

いずれの対象疾患でも、白血球数の平均値は、投与開始日に基準値上限付近の高値であったが、投与 3 日後には基準値範囲内の中央付近まで低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。

CRP の平均値は、急性中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎では投与開始日に基準値を超えていたが、いずれの対象疾患でも投与 3 日後から低下し、投与終了時(EOT)には基準値範囲内に至った。

2.7.6.2.20.2.6.4　その他の結果

扁桃炎患者を個別にみると、扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍の被験者各 1 例では、投与終了時の臨床効果はそれぞれ有効及び著効で、原因菌別及び被験者別の微生物学的効果はいずれも推定消失であった。

2.7.6.2.20.2.7　安全性の結果

2.7.6.2.20.2.7.1　治験薬曝露状況

治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.20-10 に示した。

安全性解析対象集団での治験薬投与期間の平均値は、8.0 日であった。

表 2.7.6.2.20-10　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団)

	(N=70)
Duration of Exposure*1	n (%)
1 Day	2 (2.9)
2 Days	0 (0.0)
3 Days	1 (1.4)
4 Days	1 (1.4)
5 Days	0 (0.0)
6 Days	1 (1.4)
7 Days	46 (65.7)
8 Days	0 (0.0)
9 Days	1 (1.4)
10 Days	4 (5.7)
11 Days	6 (8.6)
12 Days	3 (4.3)
13 Days	0 (0.0)
14 Days	5 (7.1)
Mean	8.0
SD	2.7
Min	1
Q1	7.0
Median	7.0
Q3	10.0
Max	14

n：該当被験者数

*1：治験薬を服薬した日を1日として集計する

(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.B.2-1 表 12.1-1 より)

2.7.6.2.20.2.7.2　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.20-11 に示した。

本試験での有害事象の発現割合は 24.3%(17/70 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 8.6%(6/70 例)であった。

表 2.7.6.2.20-11　有害事象の概要

	(N=70)
Reported Number of Adverse Events	20 ---
Reported Number of Drug-related*1 AE	6 ---
Subjects with Any AE	17 (24.3)
Subjects with Any Drug-related*1 AE	6 (8.6)
Subjects with Any Serious AE	0 (0.0)
Subjects with Any Drug-related*1 Serious AE	0 (0.0)
Subjects Who Discontinued due to an AE	2 (2.9)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related*1 AE	1 (1.4)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.B.2-1 表 12.2-1 より)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.20-12 に示した。

2%以上の被験者に発現した有害事象は、下痢、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性であり、発現割合は各 2.9%(2/70 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、下痢が 2.9%(2/70 例)、血中ビリルビン増加が 1.4%(1/70 例)であった。

表 2.7.6.2.20-12　有害事象の要約

	Adverse Events (N=70)			Drug-related*1 Adverse Events (N=70)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3
Total	17	20	24.3	6	6	8.6
眼障害	1	1	1.4	0	0	0.0
睫毛乱生	1	1	1.4	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	4.3	2	2	2.9
便秘	1	1	1.4	0	0	0.0
下痢	2	2	2.9	2	2	2.9
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.4	1	1	1.4
異常感	1	1	1.4	1	1	1.4
感染症および寄生虫症	3	4	4.3	1	1	1.4
鼻咽頭炎	1	1	1.4	0	0	0.0
咽頭炎	1	1	1.4	0	0	0.0
口腔ヘルペス	1	1	1.4	0	0	0.0
真菌性耳感染	1	1	1.4	1	1	1.4
臨床検査	9	11	12.9	2	2	2.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.4	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	1	1	1.4	0	0	0.0
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1	1	1.4	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	2	2	2.9	1	1	1.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	1.4	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	1	1	1.4	1	1	1.4
白血球数減少	1	1	1.4	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	2	2	2.9	0	0	0.0
尿中ケトン体陽性	1	1	1.4	0	0	0.0

MedDRA/J ver.18.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.B.2-1 表 14.3.1-2 より)

有害事象の重症度別の発現割合は、高度の有害事象は認められず、中等度が 8.6%(6/70 例)、軽度が 17.1%(12/70 例)であった。

背景因子別の有害事象発現頻度では、いずれの背景因子(年齢、性別、体重等)についても、各分類間で有害事象の発現頻度に特筆すべき差異は認められなかった。

2.7.6.2.20.2.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

死亡例は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.20-13 に示した。

他の重要な有害事象として、試験の中止に至った有害事象が 2 例 2 件(異常感、口腔ヘルペス)に認められた。重症度が高度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.20-13　他の重要な有害事象

Study Drug	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age[*1] (years)	Preferred Term for AE[*2]	Time to Onset in Days[*3]	Duration of AE (days)[*4]	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
KRP-AM1977X 75 mg	T304[redacted]	JAPANESE	F	4[redacted]	異常感	1	8	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	T304[redacted]	JAPANESE	F	5[redacted]	口腔ヘルペス	4	20	NOT RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

*1：同意取得時 *2：ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.18.0
*3：経過日数＝(発現日＋1)－投与開始日 *4：持続日数＝(転帰日＋1)－発現日

(5.3.5.B.2-1 表 14.3.2-1 より)

2.7.6.2.20.2.7.4 臨床検査値

腎機能、肝機能及び糖代謝機能に関連する臨床検査項目、並びに白血球数を含めて、試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、尿検査(定性)の顕著な変化は認められなかった。

臨床検査項目に関して、臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.20.2.7.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

試験期間を通して、バイタルサインに関して臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

12 誘導心電図検査では、試験期間を通して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.20.2.8 心電図パラメータ

治験薬投与後の QTc(Fridericia)最大値が 500 ms を超えたのは、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 超 480 ms 以下であった被験者 1 例のみであった。本被験者の QTc(Fridericia)はベースラインで 463 ms であり、投与後の QTc(Fridericia)最大値は投与終了時(EOT)の 505 ms であった。ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 超 480 ms 以下で治験薬投与後の QTc(Fridericia)最大値が 480 ms を超えた被験者は、前述の 500 ms を超えた 1 例を除いていなかった。ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 68 例のうち、治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は 2 例(2.9%)で、QTc(Fridericia)最大値はそれぞれ 456 ms 及び 452 ms であった。

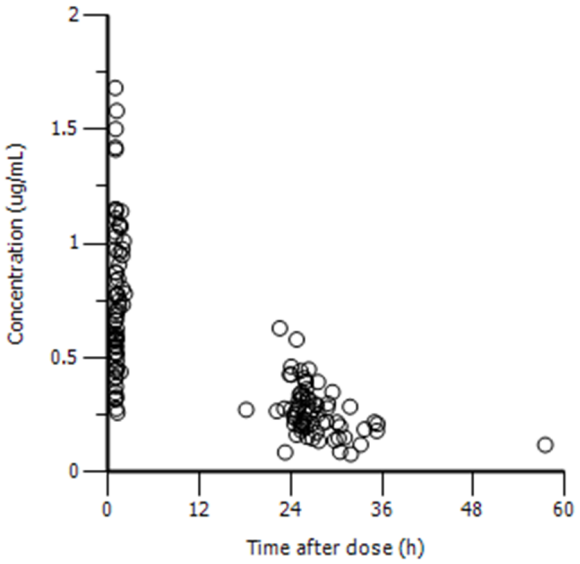
治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの最大変化量が 60 ms を超えた被験者はいなかった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの最大変化量が 30 ms 超 60 ms 以下であった被験者は、QTc(Fridericia)最大値が 500 ms を超えた被験者 1 例(最大変化量 42 ms)のほか、ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下の被験者 68 例のうち 11 例(16.2%)であった。

2.7.6.2.20.2.9 薬物動態の結果

KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図を図 2.7.6.2.20-1 に示した。

投与 3 日後から投与終了時又は中止時での血漿中 AM-1977 濃度は、ピーク値(投与後 1～3 時間)が 0.260～1.68 μg/mL(最小値～最大値)、トラフ値(投与開始直前又は投与終了後 24 時間より後)が 0.0785～0.629 μg/mL (最小値～最大値)であった。定量下限未満の検体はなかった。

図 2.7.6.2.20-1　KRP-AM1977X 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの
血漿中 AM-1977 濃度の散布図



(5.3.5.B.2-1 図 11.4-1 より)

2.7.6.2.20.3　結論

耳鼻咽喉科領域感染症(中耳炎、扁桃炎又は咽頭・喉頭炎)患者を対象に、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効性を検討した。投与終了時(EOT)の有効率は、全体で 90.9%、中耳炎で 92.9%、扁桃炎で 89.3%、咽頭・喉頭炎で 91.7%であり、いずれの対象疾患でも高い有効率を示した

KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.21　第 I 相臨床薬理試験(AMY-I101 試験、参考資料)

(5.3.5.4-1)

2.7.6.2.21.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.21-1 に示した。

表 2.7.6.2.21-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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–
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による単回投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度、並びに尿中の AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。
試験方法	デザイン： ・ステップ 1～6：群用量漸増試験 ・ステップ 1：非盲検非対照試験 ・ステップ 2～6：単盲検プラセボ対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間：1 日間 用法・用量： ・ステップ 1： KRP-AM1977Y 50 mg ・ステップ 2～6： KRP-AM1977Y 100、200、400、600、800 mg 又はプラセボ KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤プラセボを使用し、点滴静注により単回投与(点滴時間：ステップ 1～4 は 1 時間、ステップ 5 は 1.5 時間、ステップ 6 は 2 時間) 低用量のステップ 1 から開始し、それぞれ別の被験者で安全性を確認しながら、ステップ 6 までの投与量の高い、次のステップへと順次移行した。
被験者数(計画時)	ステップ 1：3 例(KRP-AM1977Y 投与群 3 例) ステップ 2～6：各ステップ 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例) 合計 43 例。
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者

<table>
<tr><td rowspan="3">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg
(KRP-AM1977Y 50、100、200、400、600、800 mg)
1 日 1 回点滴静注</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回点滴静注</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
安全性評価：有害事象
自覚症状・他覚所見、身体検査、眼科検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、心電図パラメータ、結晶尿、臨床検査

副次評価項目：
薬物動態に関する評価：
(1) 血漿中 AM-1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ
(2) 尿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物の濃度推移及び薬物動態パラメータ</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">薬物動態：
(1) 血漿中濃度
AM-1977 の血漿中濃度から投与群別、採血時期別に、また AM-1977 及びその代謝物 AM2012-008 の尿中濃度から投与群別、採尿時期別にそれぞれ要約統計量を算出した。
(2) 薬物動態パラメータ
被験者別に、ノンコンパートメント法を用いて以下の薬物動態パラメータを求め、投与群別にこれらの要約統計量をそれぞれ算出した。
算出した薬物動態パラメータ：
AM-1977 の C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{last}、AUC_{inf}、Vd、CL、CLr、AM-1977、AM2012-008 及びその合計の%UR
(3) 用量比例性
100～400 mg の用量範囲で、パワーモデル式 [$Y = \alpha D^{\beta}$(Y：薬物動態パラメータ、D：用量)]を用いて AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性を評価した。
安全性：
有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、眼科検査、12 誘導心電図検査及び結晶尿は異常所見の有無を集計した。心電図パラメータは要約統計量を算出すると共に、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合を集計した。</td></tr>
</table>

2.7.6.2.21.2 試験成績

2.7.6.2.21.2.1 被験者の内訳

ステップ 1 では､3 例の被験者に治験薬が投与された｡ステップ 2～6 では各 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例)の被験者に治験薬が割り当てられ、すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者の 43 例のうち、完了被験者は 42 例、中止被験者は 1 例であった。

治験薬投与被験者 43 例全例を安全性の解析対象とし､KRP-AM1977Y 投与被験者 33 例のうち試験を中止した被験者 1 例を除く 32 例を薬物動態の解析対象とした。

2.7.6.2.21.2.2 薬物動態の結果

KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.21-2 に示した。

健康成人男性に KRP-AM1977Y を 100 mg、200 mg 及び 400 mg の用量でそれぞれ 1 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は、投与開始後 0.860～1.00 時間でそれぞれ 1.09、2.91 及び 3.45 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 12.7、39.8 及び 68.8 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 15.7、18.0 及び 19.2 時間であった。

KRP-AM1977Y を 600 mg の用量で 1.5 時間かけて単回点滴静注したとき､血漿中 AM-1977 は、投与開始後 1.51 時間で 5.07 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 113 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 18.7 時間であった。

KRP-AM1977Y を 800 mg の用量で 2 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は、投与開始後 2.00 時間で 6.64 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 148 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 18.3 時間であった。

KRP-AM1977Y を 100、200、400、600 及び 800 mg の用量で単回点滴静注したとき、投与開始後 72 時間までの AM-1977 の尿中排泄率はそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、AM2012-008 の尿中排泄率はそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であった。これらの合計の投与開始後 72 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 44.6%､41.7%､41.7%､35.8%及び 33.8%であった。

KRP-AM1977Y 100～800 mg の用量範囲で、C_{max} 及び AUC_{last} は用量の増加に伴い増加した。点滴時間が 1 時間と同一である KRP-AM1977Y 100～400 mg の用量範囲で､C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性をパワーモデルにより解析した結果、C_{max} 及び AUC_{last} を対数変換した後の一次式の傾き β の 95%信頼区間はそれぞれ 0.483～1.26 及び 0.970～1.48 であり、いずれも 1 を含んでいた。

表 2.7.6.2.21-2　KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 2～6)

Pharmacokinetic parameter		100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	400 mg (n = 5)	600 mg (n = 6)	800 mg (n = 6)
C_{max}	μg/mL	1.09 ± 0.325	2.91 ± 0.705	3.45 ± 0.545	5.07 ± 1.03	6.64 ± 0.729
AUC_{last}	μg･h/mL	12.7 ± 1.01	39.8 ± 9.88	68.8 ± 8.72	113 ± 15.2	148 ± 22.2
AUC_{inf}	μg･h/mL	13.2 ± 1.08	42.4 ± 10.7	74.1 ± 9.63	121 ± 17.3	160 ± 32.3
t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.00 ± 0.122	0.860 ± 0.201	1.51 ± 0.121	2.00 ± 0.122
$t_{1/2}$	h	15.7 ± 0.956	18.0 ± 1.49	19.2 ± 2.21	18.7 ± 0.955	18.3 ± 3.85
Kel	1/h	0.0444 ± 0.00269	0.0388 ± 0.00317	0.0364 ± 0.00396	0.0372 ± 0.00187	0.0391 ± 0.00684
Vd	L	172 ± 16.9	127 ± 23.5	151 ± 19.1	135 ± 16.6	132 ± 8.41
CL	L/h	7.62 ± 0.620	4.96 ± 1.16	5.47 ± 0.636	5.04 ± 0.730	5.15 ± 0.860
CLr	L/h	0.717 ± 0.117	0.858 ± 0.114	0.910 ± 0.0503	0.989 ± 0.113	0.964 ± 0.259
%UR of AM-1977	%	9.13 ± 1.52	16.8 ± 3.35	15.7 ± 2.44	18.5 ± 3.28	17.3 ± 2.95
%UR of AM2012-008	%	35.4 ± 2.88	24.9 ± 3.59	26.0 ± 6.48	17.3 ± 2.48	16.5 ± 3.06
Total %UR	%	44.6 ± 3.94	41.7 ± 1.11	41.7 ± 4.73	35.8 ± 4.87	33.8 ± 3.47

平均値 ± 標準偏差を示す。点滴時間：100～400 mg は 1 時間、600 mg は 1.5 時間、800 mg は 2 時間
(5.3.5.4-1 表 11.4.2-2 より)

2.7.6.2.21.2.3　安全性の結果

治験薬が投与された被験者 43 例(KRP-AM1977Y 投与群 33 例、プラセボ投与群 10 例)で、有害事象が 22 例 50 件(このうち、プラセボ投与群で 3 例 3 件)に認められた。自覚症状・他覚所見として、KRP-AM1977Y 600 mg 投与群で起立性低血圧が 1 例 1 件、800 mg 投与群で体位性めまいが 1 例 1 件認められ、重症度は中等度と判断された。これらの症状は、処置(臥位、下肢挙上による安静)後に回復した。その他の事象はいずれも軽度であり、臨床上特に問題となるものはなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 15 例 27 件に認められた。その内訳は、自覚症状・他覚所見では、KRP-AM1977Y 600 mg 投与時に起立性低血圧が 1 例 1 件、800 mg 投与時に体位性めまい、紅斑、そう痒症及び倦怠感が各 1 例 1 件であった。バイタルサインでは心拍数増加が 1 例 1 件、臨床検査ではフィブリン D ダイマー増加が 6 例 6 件、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 4 例 4 件、血中クレアチニン増加が 3 例 3 件、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中尿素増加、血中インスリン増加、尿中クレアチニン減少、腎クレアチニンクリアランス減少、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加及び尿中白血球陽性が各 1 例 1 件であった。

本試験では重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

バイタルサイン及び臨床検査では、顕著な異常変動は認められなかった。

身体検査及び心電図検査に関する有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。

身体検査に関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

QT、QTc(Bazett)、QTc(Fridericia)パラメータの測定値及びベースラインからの変化量に、各投与群及び各検査時期で特記すべき傾向はみられなかった。

KRP-AM1977Y 800 mg 投与群で実施された眼科検査で、有害事象は発現しなかった。プラセボ投与群の被験者 1 例で、試験期間を通して異常所見が認められた以外には、眼科検査に関して、臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

尿中に AM-1977 由来結晶は観察されなかった。

2.7.6.2.21.3 結論

KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg を単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は点滴終了時でそれぞれ 1.09、2.91、3.45、5.07 及び 6.64 μg/mL のピーク濃度に達した後、15.7～19.2 時間の半減期で消失した。AUC_{last} はそれぞれ 12.7、39.8、68.8、113 及び 148 μg·h/mL であった。投与開始後 72 時間までの AM-1977 の尿中排泄率はそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、AM2012-008 の尿中排泄率はそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であった。これらの合計の投与開始後 72 時間までの尿中排泄率は 33.8%～44.6%であった。KRP-AM1977Y 100～800 mg の用量範囲で、AM-1977 の血漿中濃度は用量の増加に伴い増加した。

検討した最大用量である 800 mg まで、KRP-AM1977Y の安全性に大きな問題はなく、忍容性が確認された。

2.7.6.2.22　第 I 相臨床薬理試験(AMY-I102 試験、参考資料)

(5.3.5.4-2)

2.7.6.2.22.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.22-1 に示した。

表 2.7.6.2.22-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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–
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による反復投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度及び AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。
試験方法	デザイン：単盲検プラセボ対照群用量漸増 対象：日本人健康成人男性 投与期間：7 日間 用法・用量： ・ステップ 1： KRP-AM1977Y 200 mg(200 mg 投与群)又はプラセボ(プラセボ投与群) 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ・ステップ 2： KRP-AM1977Y 400 mg(400 mg 投与群)又はプラセボ(プラセボ投与群) 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ・ステップ 3： KRP-AM1977Y 400 mg(400 mg LD 投与群)又はプラセボ(プラセボ投与群) 点滴静注により、1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降 1 日 1 回 6 日間投与 いずれも KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤プラセボを使用し、点滴時間は 1 回 1 時間とした。 低用量のステップ 1 から開始し、それぞれ別の被験者で安全性を確認しながら次のステップへと順次移行した。
被験者数(計画時)	ステップ 1～3：各ステップ 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例)
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者

<table>
<tr><td rowspan="3">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg
(KRP-AM1977Y 200、400 mg)
1 日 1 回点滴静注、
ただしステップ 3 の 1 日目のみ 1 日 2 回点滴静注</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回点滴静注、
ただしステップ 3 の 1 日目のみ 1 日 2 回点滴静注</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
安全性評価：有害事象
自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、心電図パラメータ、エコー検査(治験薬投与血管周辺部位)、眼科検査

副次評価項目：
薬物動態に関する評価：
(1) 血漿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)の濃度推移及び薬物動態パラメータ
(2) 尿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)の濃度推移及び薬物動態パラメータ</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">薬物動態：
AM-1977 及び AM2012-008 について、投与群別、時期別に、血漿中及び尿中濃度の要約統計量を算出した。また、ノンコンパートメント法を用いて以下の薬物動態パラメータを求め、投与群別に要約統計量を算出した。
(1) 血漿中薬物動態
1 日目：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、kel、AUC_t、AUC_{last}
ステップ 3 では、1 回目投与と 2 回目投与後のいずれかで血漿中濃度が最高値となった値を C_{max} とし、直前の投与開始時間から C_{max} が得られた時間までの経過時間を t_{max} とした。ステップ 3 の 1 日目の $t_{1/2}$ 及び Kel は算出しなかった。
7 日目：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_t、AUC_{last} 、AUC_{inf}、Racc_C_{max}、Racc_AUC_t、C_{max} Ratio、AUC Ratio、AM2012-008 Ratio

(2) 尿中排泄
1～7 日目投与後 72 時間まで(9 日間)：
累積尿中排泄率[%UR(AM-1977)、%UR(AM2012-008)、%UR(Total)]
1 日目及び 7 日目：
腎クリアランス[CLr(AM-1977)、CLr(AM2012-008)]
安全性：
有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、眼科検査、エコー検査、12 誘導心電図検</td></tr>
</table>

	査及び結晶尿は異常所見の有無を集計した。心電図パラメータは要約統計量を算出すると共に、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合を集計した。

2.7.6.2.22.2　試験成績

2.7.6.2.22.2.1　被験者の内訳

ステップ 1～3 で、各 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例)の被験者に治験薬が割り当てられ、すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者 24 例のうち、完了被験者は 22 例、中止被験者はステップ 1(200 mg 投与群)及びステップ 3(400 mg LD 投与群)の各 1 例であった。

治験薬投与被験者 24 例全例を安全性の解析対象とし、KRP-AM1977Y 投与被験者 18 例のうち試験を中止した被験者 2 例を除く 16 例を薬物動態の解析対象とした。

2.7.6.2.22.2.2　薬物動態の結果

(1) AM-1977

KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.22-2 に示した。

1) KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間、点滴静注により反復投与したとき、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 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ t_{max} 0.950 及び 1.13 時間で、2.16 及び 4.44 μg/mL の C_{max} に達した後、12.5 及び 17.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 17.8 及び 51.6 μg·h/mL であった。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ t_{max} 0.950 及び 1.13 時間で、2.80 及び 7.93 μg/mL の C_{max} に達した後、15.7 及び 24.1 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 33.8 及び 114 μg·h/mL 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 1.32 及び 1.84、Racc_AUC_t は 1.91 及び 2.22 であった。
2) KRP-AM1977Y 400 mg を 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、点滴静注により反復投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、400 mg を 1 日 1 回 7 日間、点滴静注したときと比較して、より速やかに一定となり、AM-1977 の血漿中濃度は 2 日目投与前までに定常状態に達した。1 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、t_{max} 0.970 時間で 5.32 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 70.1 μg·h/mL であった。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、t_{max} 1.37 時間で 5.95 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 93.4 μg·h/mL であった。1 日目に対する 7 日目のパラメータの比を示す C_{max} Ratio 及び AUC Ratio は 1.13 及び 1.34 であり、1 日目と 7 日目の C_{max} 及び AUC_t は近似していた。また、400 mg LD 投与群の 2 日目の投与前及び投与開始後 1 時間の AM-1977 の血漿中濃度はそれぞれ 2.62 及び 6.38 μg/mL であり、7 日目の投与前及び投与開始後 1 時間の血漿中濃度(それぞれ 2.45 及び 5.81 μg/mL)と同様の値を示した。
3) 200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群の投与期間を含む 9 日間の AM-1977 の累積尿中排泄率は、それぞれ 14.8%、22.1%及び 19.9%であった。

表 2.7.6.2.22-2　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 1～3)

DAY	Pharmacokinetic parameter		200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	C_{max}	μg/mL	2.16 ± 0.526	4.44 ± 1.45	5.32 ± 0.797
	t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.13 ± 0.429	0.970 ± 0.0447
	$t_{1/2}$	h	12.5 ± 1.36	17.3 ± 2.30	NC
	Kel	1/h	0.0559 ± 0.00628	0.0406 ± 0.00462	NC
	AUC_t	μg･h/mL	17.8 ± 2.14	51.6 ± 10.0	70.1 ± 7.99
	CLr	L/h	1.17 ± 0.240	0.878 ± 0.132	1.15 ± 0.184
7	C_{max}	μg/mL	2.80 ± 0.645	7.93 ± 1.76	5.95 ± 0.941
	t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.13 ± 0.429	1.37 ± 0.575
	$t_{1/2}$	h	15.7 ± 1.38	24.1 ± 1.14	21.8 ± 1.39
	Kel	1/h	0.0445 ± 0.00409	0.0288 ± 0.00130	0.0319 ± 0.00198
	AUC_t	μg･h/mL	33.8 ± 3.72	114 ± 17.7	93.4 ± 9.64
	AUC_{inf}	μg･h/mL	54.8 ± 6.58	233 ± 36.5	184 ± 25.6
	CLr	L/h	0.920 ± 0.333	0.796 ± 0.0596	0.902 ± 0.118
	%UR	%	14.8 ± 2.78	22.1 ± 3.26	19.9 ± 1.24
	Racc_Cmax	-	1.32 ± 0.224	1.84 ± 0.272	NC
	Racc_AUC_t	-	1.91 ± 0.164	2.22 ± 0.175	NC
	C_{max} Ratio	-	NC	NC	1.13 ± 0.224
	AUC Ratio	-	NC	NC	1.34 ± 0.112

Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(ステップ 1 及び 2)、
Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 1 及び 2)、
C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(ステップ 3)、
AUC_t Ratio = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 3)
点滴時間：1 時間、平均値 ± 標準偏差を示す。NC：算出せず
(5.3.5.4-2 表 11.4.3-1 より)

(2)　AM-1977 代謝物(AM2012-008)

KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.22-3 に示した。

1) KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間、点滴静注により反復投与したとき、7 日目における AM2012-008 の血漿中濃度は、それぞれ t_{max} 3.60 及び 4.16 時間で、0.138 及び 0.201 μg/mL の C_{max} に達した後、24.6 及び 42.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 2.57 及び 4.31 μg·h/mL であった。Racc_C_{max} は 1.03 及び 1.01、Racc_AUC_t は 1.23 及び 1.38 であった。
2) KRP-AM1977Y 400 mg を 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、点滴静注により反復投与したとき、7 日目における AM2012-008 の血漿中濃度は t_{max} 2.17 時間で、0.207 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 4.46 μg·h/mL であった。C_{max} Ratio は 0.800、AUC Ratio は 0.897 であった。
3) 200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群での血漿中代謝物の存在割合を示す AM2012-008 Ratio は、1 日目でそれぞれ 11.4%、6.34%及び 7.35%、7 日目ではそれぞれ 7.71%、4.03%及び 5.04%であった。
4) 200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM2012-008 がそれぞれ 22.4%、16.2%及び 15.6%、AM-1977 及び AM2012-008 の合計がそれぞれ 37.2%、38.3%及び 35.5%であった。

表 2.7.6.2.22-3　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ(ステップ 1～3)

DAY	Pharmacokinetic parameter		200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	C_{max}	μg/mL	0.135 ± 0.0280	0.202 ± 0.0443	0.261 ± 0.0349
	t_{max}	h	2.60 ± 0.548	2.83 ± 0.983	2.00 ± 0.00
	$t_{1/2}$	h	15.9 ± 1.32	22.2 ± 5.50	NC
	Kel	1/h	0.0439 ± 0.00388	0.0328 ± 0.00790	NC
	AUC_t	μg･h/mL	2.09 ± 0.458	3.12 ± 0.506	4.98 ± 0.427
	CLr	L/h	17.8 ± 2.94	13.8 ± 2.00	12.9 ± 1.05
	AM2012-008 Ratio	%	11.4 ± 1.78	6.34 ± 0.979	7.35 ± 1.27
7	C_{max}	μg/mL	0.138 ± 0.0269	0.201 ± 0.0323	0.207 ± 0.0347
	t_{max}	h	3.60 ± 2.51	4.16 ± 2.87	2.17 ± 2.19
	$t_{1/2}$	h	24.6 ± 2.67	42.2 ± 6.31	46.8 ± 8.07
	Kel	1/h	0.0285 ± 0.00310	0.0167 ± 0.00251	0.0152 ± 0.00278
	AUC_t	μg･h/mL	2.57 ± 0.503	4.31 ± 0.758	4.46 ± 0.662
	AUC_{inf}	μg･h/mL	5.27 ± 0.952	14.5 ± 1.93	15.9 ± 3.54
	CLr	L/h	14.9 ± 4.41	12.8 ± 2.13	11.4 ± 1.73
	%UR	%	22.4 ± 1.36	16.2 ± 1.05	15.6 ± 3.52
	Total %UR	%	37.2 ± 3.02	38.3 ± 2.51	35.5 ± 4.39
	AM2012-008 Ratio	%	7.71 ± 1.19	4.03 ± 0.523	5.04 ± 0.901
	Racc_Cmax	-	1.03 ± 0.0237	1.01 ± 0.162	NC
	Racc_AUC_t	-	1.23 ± 0.0767	1.38 ± 0.120	NC
	C_{max} Ratio	-	NC	NC	0.800 ± 0.128
	AUC Ratio	-	NC	NC	0.897 ± 0.108

Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}1 日目の C_{max}(ステップ 1 及び 2)、
Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 1 及び 2)、
C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(ステップ 3)、
AUC_t Ratio = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 3)、
AM2012-008 Ratio = (AM2012-008 の AUC_t /399.36)/(AM-1977 の AUC_t/439.43 + AM2012-008 の AUC_t/399.36) × 100(%)(式中の数値 439.43 及び 399.36 は、それぞれ AM-1977 及び AM2012-008 の分子量を示す)。
点滴時間：1 時間、平均値 ± 標準偏差を示す。NC：算出せず。
(5.3.5.4-2 表 11.4.3-2 より)

2.7.6.2.22.2.3　安全性の結果

(1) 安全性解析対象被験者 24 例のうち、ステップ 1～3 で発現した有害事象は 20 例 63 件であった。その投与群別の被験者数の内訳は、200 mg 投与群が 6 例、400 mg 投与群が 4 例、400 mg LD 投与群が 6 例、ステップ 1～3 のプラセボ投与群が 4 例であった。

(2) 自覚症状・他覚所見に関する有害事象が、200 mg 投与群で 6 例中 1 例 3 件、400 mg 投与群で 6 例中 1 例 1 件、400 mg LD 投与群で 6 例中 4 例 8 件、ステップ 1～3 のプラセボ投与群で 6 例中 1 例 2 件にそれぞれ発現した。臨床検査に関する有害事象が、200 mg 投与群で 6 例中 3 例 3 件、400 mg 投与群で 6 例中 4 例 16 件、400 mg LD 投与群で 6 例中 6 例 18 件、ステップ 1～3 のプラセボ投与群で 6 例中 3 例 4 件にそれぞれ発現した。エコー検査に関する有害事象が、200 mg 投与群で 5 例中 5 例 6 件、ステップ 1 のプラセボ投与群で 2 例中 2 例 2 件にそれぞれに発現した。

(3) いずれかの投与群で 2 例以上の被験者で発現した有害事象は、200 mg 投与群で血管穿刺部位血栓が 5 例、400 mg 投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例、血中クレアチニン増加が 2 例、400 mg LD 投与群で血中クレアチニン増加が 6 例、凝固時間延長が 6 例、体位性めまいが 3 例にそれ

ぞれ認められた。プラセボ投与群では、血管穿刺部位血栓が 2 例に認められ、いずれもステップ 1 で発現した。血中クレアチニン増加、凝固時間延長及び体位性めまいについては、治験責任医師等は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

(4) 重症度が高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象として、400 mg LD 投与群で体位性めまいが 1 例発現し、安静処置(臥位、下肢挙上とした安静)後に回復した。その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

(5) 死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。投与中止に至った重要な有害事象として、200 mg 投与群で発疹が 1 例、400 mg LD 投与群で体位性めまいが 1 例にそれぞれ発現した。

(6) 臨床検査では、血中クレアチニンが、いずれの KRP-AM1977Y 投与群でも、投与開始後 24 時間以降、1 日目投与前値に比べ上昇し、投与期間中、同レベルを推移した後、投与終了後 7 日目の事後検査時までに回復していた。これに対して、シスタチン C には、試験期間を通して臨床上問題となる変化は認められず、eGFR(Cr)を除くその他の腎機能関連検査の項目にも変化はなかった。血糖関連検査値(血糖、インスリン、C-ペプタイド、グルカゴン)に臨床上問題となる変化は認められなかった。また、血液凝固系・線溶系検査では 400 mg 及び 400 mg LD 投与群で反復投与開始後にトロンボテスト(TT)の検査値が 1 日目投与前値に比べ減少し、1 日目投与後 12 時間又は 2 日目投与前で最低となった後、反復投与期間中を含めて、事後検査時までに漸次回復した。200 mg 投与群及びプラセボ投与群では、TT の検査値に変化はなかった。その他の凝固系・線溶系の検査項目では、いずれの投与群でも臨床上問題となる変化は認められなかった。

(7) 身体検査、バイタルサイン及び心電図検査に関する有害事象は、いずれの投与群でも発現しなかった。また、いずれの投与群でも、QT、QTc(Bazett)及び QTc(Fridericia)の検査値が 500 m 秒を超えた被験者、並びにベースラインからの変化量が 60 m 秒を超えた被験者はいなかった。

(8) ステップ 3 で実施された眼科検査で、400 mg LD 投与群及びプラセボ投与群に有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.22.3　結論

KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg の 1 日 1 回 7 日間の反復投与では、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。これに対し、KRP-AM1977Y 400 mg を 1 日目に 1 日 2 回負荷投与した後、2 日目以降 1 日 1 回 6 日間、反復投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値はより速やかに一定となり、血漿中濃度は 2 日目投与前までに定常状態に到達した。200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群での血漿中代謝物 AM2012-008 の存在割合は、1 日目でそれぞれ 11.4%、6.34%及び 7.35%、7 日目ではそれぞれ 7.71%、4.03%及び 5.04%であった。200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 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 がそれぞれ 14.8%、22.1%及び 19.9%、AM2012-008 がそれぞれ 22.4%、16.2%及び 15.6%、AM-1977 及び AM2012-008 の合計がそれぞれ 37.2%、38.3%及び 35.5%であった。

本試験では、20 例 63 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度は、中等度が 1 例 1 件(体位性めまい)で認められた以外は、すべて軽度であった。試験を中止するに至った有害事象のうち、400 mg LD 投与群で発現した体位性めまい、並びに 200 mg 投与群で発現した発疹は、いずれも速やかに回復し可逆的であった。臨床検査の有害事象として血中クレアチニン増加及び凝固時間延長が認められたものの、安全性に重大な懸念を示すものではなかった。以上のことから、検討した用法・用量で、KRP-AM1977Y の安全性に大きな問題はないことが確認された。

2.7.6.2.23　第 II 相探索的試験(AMY-I201 試験、参考資料)

(5.3.5.4-3)

本項では、有効性の統計手法及び結果の記載を省略した。

2.7.6.2.23.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.23-1 に示した。

表 2.7.6.2.23-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 II 相
目的	軽症から重症の市中肺炎患者を対象として、KRP-AM1977Y 75 mg 及び 150 mg(各用量とも投与開始日は倍量投与)点滴静脈内投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて、血漿中及び喀痰中 AM-1977 濃度を測定し、薬物濃度の検討も行う。
試験方法	デザイン：無作為化非盲検並行群間比較試験 対象：日本人市中肺炎患者 投与期間：7 日間～14 日間 用法・用量： KRP-AM1977Y 75 mg 投与群(75 mg 投与群)及び KRP-AM1977Y 150 mg 投与群(150 mg 投与群)ともに、KRP-AM1977Y 注射剤 75 mg を生理食塩液で希釈した投与薬液(投与薬液濃度：75 mg 投与群は 0.75 mg/mL、150 mg 投与群は 1.50 mg/mL)を下記に示した投与量に従い、100 mL あたり約 1 時間かけて(約 30 分以内の点滴は避けた)点滴静注した。 〈投与量〉 - 75 mg 投与群 試験開始日：KRP-AM1977Y 150 mg/日(投与薬液量：200 mL) 投与 2 日目以降：KRP-AM1977Y 75 mg/日(投与薬液量：100 mL) - 150 mg 投与群 試験開始日：KRP-AM1977Y 300 mg/日(投与薬液量：200 mL) 投与 2 日目以降：KRP-AM1977Y 150 mg/日(投与薬液量：100 mL) 被験者は 75 mg 投与群又は 150 mg 投与群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り当てられた。また、各投与群の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢及び肺炎の重症度を割付因子として動的割付を行った。 本試験は各投与群で投与薬液の調製方法や投与薬液量が異なり、盲検性を確保することが困難であることから、非盲検試験として実施した。このため、治験責任医師等に割付け結果が明らかになり、効果判定にバイアスがかかる可能性があることから、本試験では第三者から構成された評価判定委員会を設置し、PROBE 法により盲検化されたデータを用いて臨床効果及び微生物学的効果を評価した。

<table>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="2">80 例(75 mg 投与群 40 例、150 mg 投与群 40 例)</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">(1) 年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者
(2) 肺炎発症前 2 週間以内に、入院歴、長期療養施設入所歴及び介護施設入所歴がない患者で急性に発症し、治験責任医師等が入院加療を必要と判断した患者
(3) 治験薬投与開始前48時間以内に撮影された胸部X線又はCT画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者
(4) 下記の 2 項目を満たす患者
1) 下記の項目から 1 項目以上を満たす
・咳
・膿性痰、若しくは喀痰の膿性度の悪化
・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など)
・呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つ若しくはすべてが悪化
・発熱 37℃以上(腋窩計測)
2) 下記の項目中 1 項目以上を満たす
・CRP 陽性
・白血球増加(白血球 ＞10,000 /mm^3)、又は桿状核球 ＞15%、又は白血球減少(白血球 ＜4,500 /mm^3)
・低酸素血症(PaO_2 ＜ 60 Torr 又は SpO_2 ＜ 90%)
(5) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本試験への参加が適切と判断される患者</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 75 mg
(KRP-AM1977Y 75、150 mg、
ただし試験開始日は KRP-AM1977Y 150、300 mg)
1 日 1 回点滴静注</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">有効性評価項目：
(1) 主要評価項目
評価判定委員会による治癒判定時(TOC)の臨床効果
(2) 副次評価項目
1) 評価判定委員会による投与 3 日後(早期薬効評価)の臨床効果
2) 評価判定委員会による投与終了時(EOT)の臨床効果
3) 評価判定委員会による微生物学的効果
4) 治験責任医師等による治癒判定時(TOC)の臨床効果
5) 症状・検査値の推移
安全性評価項目：
有害事象：</td></tr>
</table>

	自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査 心電図パラメータ： 各規定日における心電図パラメータ 薬物動態評価項目： 血漿中薬物濃度： 投与 3 日後から投与終了時又は中止時の血漿中 AM-1977 濃度 喀痰中薬物濃度： 投与開始日の治験薬投与後から投与終了時又は中止時の喀痰中 AM-1977 濃度
統計手法 (安全性、心電図パラメータ)	安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。 心電図パラメータ： 投与群別、検査時期別に、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の絶対値及び絶対値のベースライン(投与開始日)からの変化量について、それぞれ要約統計量を算出した。また、カテゴリー分類別に被験者数及び割合を集計した。

2.7.6.2.23.2　試験成績

2.7.6.2.23.2.1　被験者の内訳

本試験では無作為に割り付けられた被験者 84 例全例に治験薬が投与され、そのうち 73 例が試験を完了した。試験を中止した被験者 11 例の中止理由の内訳は、「安全性に対する配慮」が 4 例と最も多く、次いで「治験対象として不適」が 3 例、「被験者の申し出」が 2 例、「症状の悪化又は不変」及び「その他」が各 1 例であった。

治験薬が投与された被験者 84 例全例(75 mg 投与群：42 例、150 mg 投与群：42 例)で安全性に関する調査が行われ、安全性解析対象集団として採用した。

2.7.6.2.23.2.2　安全性の結果

- 本試験で発現した有害事象の発現割合は 75 mg 投与群で 66.7%(28/42 例)、150 mg 投与群で 64.3%(27/42 例)であり、このうち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 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。発現した有害事象及び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に各投与群で大きな差は認められなかった。
- 2 例以上発現した有害事象は、75 mg 投与群では、便秘、頭痛が各 3 例、次いで上腹部痛、下痢、軟便、注射部位疼痛、注射部位腫脹、血管穿刺部位疼痛、血管穿刺部位紅斑、肺炎、血中クレアチニン増加、紅斑が各 2 例であった。150 mg 投与群では、便秘が 4 例、注射部位腫脹、不眠症が各 3 例、注射部位紅斑、注射部位疼痛、穿刺部位疼痛が各 2 例であった。
- 有害事象の重症度別の内訳は、75 mg 投与群では高度が 4.8%(2/42 例)、中等度が 19.0%(8/42 例)、軽度が 59.5%(25/42 例)であった。重症度が高度の有害事象の内訳は、慢性心不全、心膜炎、肺炎、出血性脳梗塞、胸膜炎が各 1 例であった。このうち、治験薬

との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、胸膜炎の 1 例であった。150 mg 投与群では高度が 2.4%(1/42 例)、中等度が 9.5%(4/42 例)、軽度が 54.8%(23/42 例)であった。重症度が高度の有害事象の内訳は、肛門膿瘍の 1 例であり、治験薬との因果関係はなしと治験責任医師等により判断された。発現した有害事象の重症度別の発現割合に各投与群で大きな差は認められなかった。

- 死亡例は認められなかった。
- 重篤な有害事象は 5 例 7 件(75 mg 投与群：肺炎 2 件、第 7 脳神経麻痺、慢性心不全、出血性脳梗塞、心膜炎、150 mg 投与群：肛門膿瘍)に認められた。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、転帰は回復又は軽快であった。
- 試験中止に至った有害事象は、75 mg 投与群で第 7 脳神経麻痺(重篤な有害事象として報告)、肝障害の各 1 例 1 件、150 mg 投与群の好中球数減少、蕁麻疹の各 1 例 1 件であった。第 7 脳神経麻痺以外の有害事象は治験薬との因果関係があるかもしれないと治験責任医師等により判断され、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であった。
- 腎機能に関連する臨床検査値である BUN、血中クレアチニン、シスタチン C の平均値は、試験期間を通して 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群ともに、基準値内で推移し、上昇する傾向は認められなかった。また、腎の器質的障害マーカーである尿 NAG、尿 β_2-マイクログロブリン、尿アルブミンの臨床検査値の平均値は、各投与群ともに治験薬投与開始前には基準値より高値を示したが、投与 7 日後に基準値付近に低下する傾向が認められた。
- 肝機能に関連する臨床検査値では、試験期間を通して 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群ともに AST、ALT、ALP、LDH の平均値の変動は小さく、基準値内を推移していた。γ-GTP(男性)の平均値は基準値上限付近を推移し、γ-GTP(女性)は治験薬投与開始前に基準値より高値を示したものの、顕著に上昇する傾向は認められなかった。
- 糖代謝に関連する臨床検査値では、各投与群ともに、血糖及び C-ペプタイドの平均値は治験薬投与開始前に基準値より高値を示したが、投与 3 日後以降の平均値は基準値内に低下した。インスリンの平均値は、各投与群で試験期間を通して変動は小さく、基準値内であった。また、点滴終了直前に、血糖の著しい低下は認められなかった。
- 白血球数の平均値は治験薬投与開始前に原疾患に伴い基準値より高値を示したが、治験薬投与により、速やかに基準値内へ低下し、投与終了 7 日後である TOC まで持続した。治験薬投与終了時である EOT と、各被験者の通常時の白血球数に近い値と考えられる投与終了 7 日後の TOC を比較しても、各投与群とも白血球数の上昇傾向は認められなかった。
- その他の臨床検査項目では、試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値及び尿検査(定性)の変動は小さく顕著な変化は認められなかった。
- 臨床検査項目に関して臨床的に問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。
- バイタルサインに関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。
- 12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.23.2.3 心電図パラメータの結果

- 75 mg 投与群の心電図パラメータ解析対象集団 41 例のうち、心電図パラメータのベースライン及び投与後の値がともに得られた被験者は 36 例であった。QTc(Fridericia)が治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)に 480 ms を超えた被験者は認められなかった。
- 治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値に移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 33 例のうち最大値が 450 ms 超 480 ms 以下に変化した 2 例であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 3 例では、ベースラインより高い値に移行した被験者は認められなかった。
- 治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。
- 治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 33 例のうち 5 例であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 3 例はすべてベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 以下であった。

- 150 mg 投与群の心電図パラメータ解析対象集団 42 例のうち心電図パラメータのベースライン及び投与後の値がともに得られた被験者は 37 例であった。QTc(Fridericia)が治験薬投与期間中に 480 ms を超えた被験者は認められなかった。
- 治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値に移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 36 例のうち最大値が 450 ms 超 480 ms 以下に変化した 1 例のみであった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 1 例の治験薬投与期間中の最大値は 450 ms 以下であった。
- 治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。
- 治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 36 例のうち 4 例であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 1 例のベースラインからの変化量の最大値は 30 ms 以下であった。

2.7.6.2.23.3 結論

安全性及び心電図パラメータについて、75 mg 投与群及び 150 mg 投与群ともに大きな問題は認められなかった。