# 審議結果報告書

令和2年11月6日 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[ 販 売 名 ] ラスビック点滴静注キット150 mg [ 一 般 名 ] ラスクフロキサシン塩酸塩

[申請者名] 杏林製薬株式会社 [申請年月日] 令和元年10月25日

## [審議結果]

令和2年10月30日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認 して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することと された。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査 期間は残余期間(令和9年9月19日まで)、製剤は劇薬に該当するとされた。

## 「承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和 2 年 10 月 12 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ラスビック点滴静注キット 150 mg

「一般名] ラスクフロキサシン塩酸塩

 [申 請 者]
 杏林製薬株式会社

 「申請年月日]
 令和元年10月25日

[剤形・含量] 1 バイアル中にラスクフロキサシン塩酸塩 162.5 mg (ラスクフロキサシンと

して 150 mg) を含有する注射剤

「申請区分」 医療用医薬品(3)新投与経路医薬品

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審查第四部

## 「審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

## 「効能又は効果]

#### <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

## <適応症>

肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染

## [用法及び用量]

通常、成人にはラスクフロキサシンとして、投与初日に 300 mg を、投与 2 日目以降は 150 mg を 1 日 1 回点滴静注する。

# [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

#### 審査報告(1)

令和2年8月24日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

#### 申請品目

[販 売 名] ラスビック点滴静注キット 150 mg

「一般名] ラスクフロキサシン塩酸塩

[申 請 者] 杏林製薬株式会社

[申請年月日] 令和元年 10 月 25 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にラスクフロキサシン塩酸塩 162.5 mg (ラスクフロキサシンと

して 150 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ベイヨネラ属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

<適応症>

肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはラスクフロキサシンとして初日 300 mg (2 キット)、以降 150 mg (1 キット)を1日1回、1キット約60分(30分以内は避ける)かけて点滴静注する。

## [目 次]

 [略語等一覧] 別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ラスクフロキサシン塩酸塩は、杏林製薬株式会社により創製されたニューキノロン系抗菌薬であり、 細菌の DNA 複製に必須な酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV に対する高い阻害活性を有すると考えられている。本邦において、ラスクフロキサシン塩酸塩を有効成分として含有する経口剤が、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎に対して 2019 年 9 月に承認された。

本剤は、呼吸器感染症に対して使用可能な注射剤として開発され、入院加療が必要と判断された呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請が行われた。なお、ラスクフロキサシンは、2020年8月現在、海外において開発及び承認はされていない。

#### 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

#### 2.1 原薬

原薬として使用されているラスクフロキサシン塩酸塩は、申請者が製造販売している「ラスビック錠75 mg」で用いられている原薬と同一であり、本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

## 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 162.5 mg (ラスクフロキサシンとして 150 mg) を含有する注射剤である。 製剤には、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

また、注入針入り支持筒付きプラスチック製容器に塩化マグネシウム、トロメタモール、塩化ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が充てんされた用時希釈用の専用希釈液が添付されており、本剤はコンビネーション製品(キット製品)に該当する。

## 2.2.2 製造方法

-- -- -- -- -- -- -- -- -- クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表 1、表 2)。

- 重要品質特性の特定
- ケ陥モード影響解析による品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表1 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法

表 2 専用希釈液の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
	,

## 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(液体クロマトグラフィー及び紫外可視光吸収スペクトル)、pH、純度試験[類縁物質(液体クロマトグラフィー)]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法(液体クロマトグラフィー)が設定されている。

専用希釈液の規格及び試験方法として、性状、確認試験[ナトリウム塩(炎色反応)、塩化物(沈殿 反応)、 及び 及び (呈色反応)]、浸透圧比、pH、エンドトキシン、採取容 量、不溶性異物、不溶性微粒子及び無菌が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

専用希釈液の安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、 専用希釈液は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	25 ± 2℃	60 ± 5%RH	遮光フィルムで覆われた ガラスバイアル+	36 カ月
加速試験	パイロット3ロット	40 ± 2℃	75 ± 5%RH	■ ゴム栓+アルミニ ウムキャップ	6 カ月

表 4 専用希釈液の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	. 25 ± 2℃	60 ± 5%RH	低密度ポリエチレン容器 + ゴム栓+脱	3.6 カ月
	パイロット 3 ロット 実生産 ■ ロット <sup>1)</sup>	40 ± 2℃	75 ± 5%RH	酸素剤及び酸素検知剤+ ■ ■ ■ 製袋	6 カ月
加速試験	実生産 3 ロット <sup>1)</sup>	40 ± 2℃	75 ± 5%RH	低密度ポリエチレン容器 + ■ゴム栓+脱酸素剤及び 酸素検知剤+ ■製袋	6 力月

以上より、安定性データに基づいた本剤の有効期間について、製剤はガラスバイアルに充てんし、これを ゴム栓及びアルミニウムキャップで密栓したものを遮光フィルムにて包装し、また、専用希釈液は低密度ポリエチレン容器に充てんし、 ゴム栓で密栓しポリエステルフィルムシールをゴム栓に溶着し、さらに、これらを脱酸素剤及び酸素検知剤とともに 製袋に入れたとき、室温保存にて36カ月と設定された。

#### 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は初回承認申請時に評価済みであり [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]、本申請に際し、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験が新たに提出された。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表 5 のとおりである。

表 5 菌種略語一覧

	~ 0
略語	学名
B. fragilis	Bacteroides fragilis
B. thetaiotaomicron	Bacteroides thetaiotaomicron
E. aerogenes	Enterobacter aerogenes
E. cloacae	Enterobacter cloacae
E. casseliflavus	Enterococcus casseliflavus
E. faecalis	Enterococcus faecalis
E. faecium	Enterococcus faecium
E. coli	Escherichia coli
F. necrophorum	Fusobacterium necrophorum
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
H. influenzae	Haemophilus influenzae
K. oxytoca	Klebsiella oxytoca
K. planticola	Klebsiella planticola
K. pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
L. pneumophila	Legionella pneumophila
M. catarrhalis	Moraxella catarrhalis
M. pneumoniae	Mycoplasma pneumoniae
P. asaccharolyticus	Peptostreptococcus asaccharolyticus
P. magnus	Peptostreptococcus magnus
P. micros	Peptostreptococcus micros

略語	学名
P. endodontalis	Porphyromonas endodontalis
P. bivia	Prevotella bivia
P. buccae	Prevotella buccae
P. intermedia	Prevotella intermedia
P. melaninogenica	Prevotella melaninogenica
P. oralis	Prevotella oralis
S. epidermidis	Staphylococcus epidermidis
S. lentus	Staphylococcus lentus
S. lugdunensis	Staphylococcus lugdunensis
S. saprophyticus	Staphylococcus saprophyticus
S. agalactiae	Streptococcus agalactiae
S. anginosus	Streptococcus anginosus
S. constellatus	Streptococcus constellatus
S. intermedius	Streptococcus intermedius
S. mitis	Streptococcus mitis
S. oralis	Streptococcus oralis
S. parasanguinis	Streptococcus parasanguinis
S. pneumoniae	Streptococcus pneumoniae
S. pyogenes	Streptococcus pyogenes
S. sanguinis	Streptococcus sanguinis

## 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 臨床試験における国内臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1)

国内第Ⅱ相試験(AMY-I201 試験)及び国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)における、呼吸器感染症患者由来<sup>2)</sup> の臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性が微量液体希釈法<sup>3)</sup> により検討され、結果(適応菌種)は表 6~表 8 のとおりであった。

<sup>&</sup>lt;sup>2)</sup> 【AMY-I201 試験及び AMY-I301 試験の検体】

好気性培養: 市中肺炎患者の喀痰(吸引痰を含む)、非定型菌(マイコプラズマ): 市中肺炎患者の喀痰 【AMY-I302 試験の検体】

好気性培養:慢性呼吸器病変の二次感染患者の喀痰(吸引痰を含む)、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍患者の下気道からのカテーテル 吸引痰、気管支鏡下吸引痰、気管支鏡下洗浄液

嫌気性培養: 誤嚥性肺炎及び肺化膿・肺膿瘍患者の下気道からのカテーテル吸引痰、気管支鏡下吸引痰、気管支鏡下洗浄液 非定型菌(マイコプラズマ): 慢性呼吸器病変の二次感染患者の喀痰

<sup>3)</sup> 好気性菌及び嫌気性菌には CLSI に準じた微量液体希釈法、マイコプラズマには Yamaguchi らの方法(Antimicrob Agents and Chemother. 2000; 44: 1381-2)に準じた微量液体希釈法が用いられた。

表 6 好気性菌 (分離年 2014~2017年) に対する抗菌活性

MIC <sub>50/90</sub> (検討株数が 10 未満の場合は範囲 <sup>a)</sup> ) (μg/mL)									
検討株	株数	本薬	LVFX	PZFX	MEPM	AZM	CTRX	TAZ/ PIPC <sup>b)</sup>	SBT/ ABPC <sup>c)</sup>
MRSA <sup>d)</sup>	1	0.5	>16	>16	2	>64	32	64	16
MSSA <sup>d)</sup>	10	0.015/ 0.12	0.25/8	0.25/8	≤0.06/ 0.12	2/>64	4/4	1/2	0.12/4
Alpha- Streptococcus	3	0.06 - 0.5	1 - 16	4 ->16	≤0.008 - 0.12	0.06 - 8	0.03 - 0.25	0.06 - 2	0.06 - 1
S. agalactiae	2	0.06 - 0.5	1 ->16	2 ->16	0.03 - 0.06	0.12	0.06 - 0.12	0.25 - 0.5	0 12
S. constellatus	3	0.03 - 0.06	0.12 - 0.5	1 - 2	≤0.008 - 0.06	0.015 - 1	0.015 - 0.25	≤0.008 - 0.12	0.015 - 0.06
S. intermedius	1	0.015	0.25	0.5	≤0.008	0.03	≤0.008	≤0.008	≤0.008
S. mitis	9	0.03 - 0.25	1 - 16	2 ->16	0.015 - 0 25	0.06 - 8	0.015 - 0.5	0.03 - 4	0.03 - 1
S. oralis	2	0.03 - 0.06	1	4	≤0.008 - 1	4 - 8	0.03 - 8	0.06 - 4	0.06 - 16
S. parasanguinis	1	0.5	16	>16	≤0.008	4	0.015	0.06	0.06
S. sanguinis	1	0.03	0.5	2	≤0.008	4	0.015	0.06	0.06
PISP <sup>e)</sup>	13	0.06/ 0.12	1/ 1	2/2	0.12/ 0.5	>16/>16	0.5/ 0.5	1/2	1/2
PRSP <sup>e)</sup>	8	0.06 - 0.12	1 - 2	2 - 4	0.25 - 1	1 ->16	0.5 - 1	2 - 4	2 - 4
PSSP <sup>e)</sup>	47	0.06/ 0.12	1/1	2/4	0.015/ 0.015	>16/>16	0 25/ 0.5	0.03/ 0.06	0.06/ 0.06
E. casseliflavus	1	0.25	2	4	2	4	64	16	1
M. catarrhalis	17	0.06/ 0.12	0.03/ 0.06	0.03/ 0.06	≤0.06/≤0.06	≤0.06/≤0.06	0.5/ 1	≤0.06/≤0.06	0.12/ 0.25
E. coli	4	0.06 - 0.12	0.015 - 0.03	0.015 - 0.03	≤0.06	4 - 8	≤0.06	1 - 2	1 - 2
K. oxytoca	1	0.25	0.06	0.03	≤0.06	16	≤0.06	2	16
K. planticola	1	0.5	0.06	0.03	≤0.06	16	≤0.06	4	4
K. pneumonia subsp.pneumoniae	8	0 12 - 2	0.03 - 0.5	0.015 - 0.5	≤0.06	2 - 32	≤0.06 - 0.25	0.5 - 32	2 - 32
BLNAR <sup>f)</sup>	17	0.06/ 0.12	0.015/ 0.03	0.03/ 0.03	0.25/1	1/2	0 12/ 0.25	≤0.06/ 0.25	4/8
BLNAS <sup>f)</sup>	22	0.06/ 0.06	0.015/ 0.03	0.015/ 0.03	0.06/ 0.12	1/1	≤0.008/ 0.06	≤0.06/≤0.06	0.25/1
BLPAR <sup>f)</sup>	10	0.03/ 0.06	0.015/ 0.03	0.015/ 0.03	0.06/ 0.5	1/1	0.06/ 0.25	≤0.06/≤0.06	8/8

FAS のうち、原因菌が特定された被験者由来の臨床分離株に対して薬剤感受性測定が実施された。

- a) 1株は個別値。
- b) PIPC の MIC。TAZ は固定濃度(4  $\mu$ g/mL)で検討された。c)ABPC の MIC。SBT:ABPC 配合比は 1:2。
- d) MRSA はオキサシリンの MIC が 4 μg/mL 以上、MSSA はオキサシリンの MIC が 2 μg/mL 以下。
- e) PSSP はベンジルペニシリンの MIC が 0.06 µg/mL 以下、PISP はベンジルペニシリンの MIC が 0.12 µg/mL 以上 1 µg/mL 以下、PRSP はベンジルペニシリンの MIC が 2 μg/mL 以上。
- f) BLNAS はアンピシリンの MIC が 1 μg/mL 以下、BLNAR 及び BLPAR はアンピシリンの MIC が 2 μg/mL 以上。

表 7 嫌気性菌 (分離年 2014~2017 年) に対する抗菌活性

			双 / 州 >	似主国 (万十年)	- 2014 <sup></sup> 201	/平/に刈りる	加加西伯江			
	株			MIC <sub>50/90</sub> (	検討株数が	10 未満の場合	は範囲 <sup>a)</sup> )	(µg/mL)		
検討株	数	本薬	LVFX	MEPM	AZM	CTRX	TAZ/ PIPC <sup>b)</sup>	SBT/ ABPC c)	CLDM	MNZ
P. micros	3	0.25 - 32	0.25 - 32	≤0.06	1 ->16	≤0.06 - 0 25	≤0.06	≤0.06	0.25 - 8	1 - 2
Veillonella sp.	10	2/8	8/8	0.25/ 0.5	4/ 16	1/8	16/32	0.5/ 1	≤0.03/0.06	4/8
B. fragilis	1	1	2	16	>16	16	4	8	1	4
Bacteroides sp.	2	0.25	1	≤0.06	0.5 - 1	0.25	≤0.06	≤0.06	≤0.03	0.25
Prevotella sp.	6	0.12 - 8	1 - 32	≤0.06	1 ->16	≤0.06 - 8	≤0.06	≤0.06 - 0.25	≤0.03 ->64	≤0.03 - 0.5
P. buccae	2	0.5 - 1	1	≤0.06 - 0.12	1 ->16	0.5 - 128	≤0.06	0 25 - 4	≤0.03 ->64	1
P. intermedia	3	0.12 - 1	0.5 - 4	≤0.06	0.12 - 0.5	0 12 - 8	≤0.06	≤0.06 - 2	≤0.03	0.5 - 1
P. melaninogenica	2	0.12	0.25 - 0.5	≤0.06	1 - 2	0 25 - 8	≤0.06	≤0.06 - 1	≤0.03 - 0.12	0.06 - 0.25
P. oralis	1	0.25	1	≤0.06	0.5	2	≤0.06	2	≤0.03	0.5
F. necrophorum	1	0.12	0.5	≤0.06	0.25	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
F. nucleatum	3	0.06 - 0.12	0.5	≤0.06	0.12 - 0.5	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.03 - 0.06	≤0.03

FAS のうち、原因菌が特定された被験者由来の臨床分離株に対して薬剤感受性測定が実施された。

- a) 1株は個別値。
- b) PIPC の MIC。TAZ は固定濃度 (4 μg/mL) で検討された。
- c) ABPC の MIC。SBT:ABPC 配合比は1:2。

表 8 M. pneumoniae (分離年 2014~2017 年) に対する抗菌活性

		* * · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		, ,					
検討株	株		$MIC_{50.90}$ (µg/mL)						
1央司4本	数	本薬	LVFX	PZFX	AZM				
M. pneumoniae	10	0 12/ 0.25	0.5/ 0.5	8/8	0.00025/16				

FAS のうち、原因菌が特定された被験者由来の臨床分離株に対して薬剤感受性測定が実施された。

## 3.1.2 シミュレーションモデル<sup>4)</sup> による in vitro 殺菌作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

S. pneumoniae (野生株、parC 変異株及び gyrA 変異株各 1 株)を 5%馬溶血液添加 cation-adjusted Mueller Hinton broth(CAMHB)で 2 時間前培養し、その後、ヒトに本薬 75 mg 又は LVFX 500 mg を単回経口投与した際の血漿中濃度と同じ濃度の推移となるように培地へ薬剤を灌流しながら本培養を行ったときの生菌数が経時的に評価された。本薬投与時のシミュレーションでは、いずれの菌株においても、シミュレーション開始 3 時間後までに菌量は検出限界以下となり、24 時間後まで再増殖は認められなかった。LVFX 投与時のシミュレーションでは、野生株において本薬と同様の傾向を示したが、parC 変異株及びgyrA 変異株においてはシミュレーション開始 8 時間後までに 3 log CFU/mL 以上の菌量減少が認められたものの、24 時間後には約 8 log CFU/mL まで再増殖した。

LVFX 投与時のシミュレーション開始 24 時間後の菌株(再増殖株)を用いて、CLSI に準拠した微量液体希釈法により MIC が検討された。本薬の MIC は、再増殖株で 0.5 µg/mL、parC 変異株及び gyrA 変異株で 0.125 µg/mL、LVFX の MIC は、再増殖株で 16 µg/mL、parC 変異株及び gyrA 変異株で 2 µg/mL であった。また、再増殖株の parC 及び gyrA 遺伝子の変異部位が解析され、parC 変異株から選択された菌株では GyrA の 81 番目の Ser が Tyr に、gyrA 変異株から選択された菌株では ParC の 79 番目の Ser が Tyr に変異していた。

ヒトに本薬 300 mg 又は LVFX 500 mg を単回静脈内投与した際の血漿中濃度を再現した *in vitro* モデルを用いて、S. pneumoniae(野生株、parC 変異株、gyrA 変異株及び parC gyrA 二重変異株 各 1 株)に対する被験薬の殺菌作用が検討された。本薬投与時のシミュレーションでは、いずれの菌株においても、シミュレーション開始 2~6 時間後までに菌量は検出限界以下となり、24 時間後まで再増殖は認められなかった。 LVFX 投与時のシミュレーションでは、野生株において本薬と同様の傾向を示したが、parC 変異株及び gyrA 変異株においてはシミュレーション開始 6 時間後までに 3 log CFU/mL 以上の菌量減少が認められたものの、24 時間後には約 4 log CFU/mL 以上まで再増殖した。gyrA parC 二重変異株において菌量の減少は認められなかった。

LVFX 投与時のシミュレーション開始 24 時間後の菌株(再増殖株)を用いて、CLSI に準拠した微量液体希釈法により MIC が検討された。本薬の MIC は、再増殖株で 0.5 µg/mL、parC 変異株で 0.125 µg/mL、gyrA 変異株で 0.06 µg/mL、parC gyrA 二重変異株で 0.5 µg/mL、LVFX の MIC は、再増殖株で 16 µg/mL、parC 変異株及び gyrA 変異株で 2 µg/mL、parC gyrA 二重変異株で 16 µg/mL であった。また、再増殖株の parC 及び gyrA 遺伝子の変異部位が解析され、parC 変異株から選択された菌株では GyrA の 81 番目の Ser が Phe に、gyrA 変異株から選択された菌株では ParC の 79 番目の Ser が Tyr に変異していた。

#### 3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-1)

本剤の不純物 (物質A\*) について、安全性確認の閾値を超えている<sup>5)</sup> ことから、心血管系に対する影響が検討された (表 9)。

\*新薬承認情報提供時に置き換えた。

<sup>4)</sup> J Infect Chemother 2003; 9: 210-4

<sup>5) 「</sup>新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 B)

表 9 不純物 ( 物質A\* ) の安全性薬理試験の概要

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与濃度	投与経路	特記所見
心血管系	ヒト胎児由来腎臓細胞 (各群5標本)	hERG 電流	30、100、300 μmol/L	in vitro	溶媒及び不純物 ( 物質A* ) 30、100、300 μmol/L の hERG 電 流抑制率の平均はそれぞれ 6.0、 13.5、29.2、47.1%

申請者は、心血管系に対する不純物( 物質A\* )の影響について以下のように説明している。

本薬の hERG 電流抑制作用の  $IC_{50}$  は 241  $\mu$ mol/L(106  $\mu$ g/mL)であった [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]。不純物(物質A\*)の hERG 電流に対する影響は本薬と同程度であり、本剤に含まれる不純物(物質A\*)の最大含量は、本薬の含量より少ない(0.4%)ことから、本剤の QT 間隔延長リスクに対する不純物(物質A\*)の影響は小さいと考える。

\*新薬承認情報提供時に置き換えた。

#### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の抗菌活性について

機構は、以下の検討、国内臨床分離株に対する抗菌活性(3.1.1 参照)及びラスビック錠75 mg の承認申請時に提出された *in vitro* 抗菌活性に関する資料等[ラスビック錠75 mg 審査報告書(令和元年8月5日付け)]を踏まえ、非臨床薬理の観点から、本剤の申請適応菌種に対する本薬の抗菌活性は示されていると考える。なお、本剤の臨床使用時の有効性及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.2 及び7.R.5 項に記載する。

## 3.R.1.1 抗菌活性の経年変化及び本薬の耐性プロファイルについて

申請者は、本薬の抗菌活性の経年変化及び本薬の耐性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬の抗菌活性の経年変化について、ラスビック錠 75 mg の承認申請時に得られていた臨床分離株に対する抗菌活性と本剤の臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性が確認され(表 10)、本剤の臨床試験において分離されず経年変化の検討ができなかったエンテロバクター属、レジオネラ・ニューモフィラ及びポルフィロモナス属を除き、経年変化は認められていない。

表 10 臨床分離株に対する本薬の抗菌活性

菌種	分離年	由来	測定法	株数	MIC <sub>50/90</sub> a) (μg/mL)
	2005 – 2009	A	A	26	0.015/ 0.015
10	2013 – 2016	В	В	54	0.03/ 0.12
MSSA <sup>b)</sup>	2014 - 2015	Α	В	30	0.015/ 0.015
	2014 - 2017	С	В	10	0.015/ 0.12
C: d: d:-	2005 - 2009	A	A	26	0.06/ 0.25
S.epidermidis	2014 - 2015	Α .	В	30	0.03/ 0.12
S. lentus	2013 - 2016	В	В	2	0.03
S. lugdunensis	2013 – 2016	В	В	4	0.03
S. saprophyticus	2005 – 2009 .	Α	Α.	9	0.015 - 0.125
Alpha-Streptococcus	2013 - 2016	В	В	1	0.12
Alpha-sirepiococcus	2014 - 2017	С	В	3	0.06 - 0.5
Beta-Streptococcus	. 2013 – 2016	В	В	6	0.015 - 0.06
Group G-Streptococcus	2013 – 2016	В	В	5	0.03 - 0.06
	2005 – 2009	Α	A	26	0.03/ 0.5
S. agalactiae	2013 – 2016	В	В	3	0.06 - 0.5
5. agaiacitae	2014 – 2015	Α	В	30	0.06/ 0.5
	2014 – 2017	C	В	2	0.06 - 0.5
S. anginosus	2008 – 2014	Α	В	20	0.06/ 0.25
5. unginosus	2010 – 2015	Α	A	30	≤0.06 / ≤0.06
·	2008 - 2014	A	В	20	0.06/ 0.06
S. constellatus	2010 - 2015	A	A	30	≤0.06 / ≤0.06
	2014 – 2017	С	В	3	0.03 - 0.06

	分離年	由来	測定法	株数	MIC <sub>50/90</sub> <sup>a)</sup> (μg/mL)
	2008 - 2014	A	В	20	0.06/ 0.12
S. intermedius	2010 – 2015	A	A	30	≤0.06 / ≤0.06
a	2014 – 2017	C	В	1	0.015
S. mitis	2014 – 2017 2014 – 2017	C C	В	9	0.03 - 0.25
S. oralis S. parasanguis	2014 – 2017	C	B B	1	0.03 – 0.06 0.5
5. parasanguis	2005 – 2009	A	A	26	0.015/ 0.06
S. pyogenes	2013 – 2016	В	В	9	0.06 - 0.12
	2014 - 2015	A	В	30	0.03/ 0.06
S. sanguis	2014 - 2017	C	В	1	0.03
PISP <sup>c)</sup>	2013 – 2016	В	В	14	0.03/ 0.06
1101	2014 – 2017	C	В	13	0.06/ 0.12
	2005 – 2009	A	В	22	0.06/ 0.06
PRSP <sup>c)</sup>	2013 – 2016	В	B B	10 30	0.06/ 0.06
	2014 – 2015 2014 – 2017	A C	В	8	0.06/ 0.06 0.06 - 0.12
	2005 – 2009	A	В	26	0.06/0.06
	2013 – 2016	В	В	51	0.06/ 0.12
PSSP <sup>c)</sup>	2014 – 2015	A	В	30	0.06/ 0.06
	2014 – 2017	С	В	47	0.06/ 0.12
E. casseliflavus	2014 - 2017	С	В	1	0.25
	2005 - 2009	A	A	26	0.06/ 0.5
E. faecalis	2013 – 2016	В	В	2	0.12
	2014 – 2015	A	В	30	0.06/ 0.12
E. faecium	2005 – 2009	A	A	26	1/2
	2005 – 2009	A	A	26	0.06/ 0.06 0.12/ 0.12
M. catarrhalis	2013 – 2016 2014 – 2015	B A	B B	45 30	0.12/ 0.12
	2014 - 2013	C	В	17	0.06/ 0.12
	2005 – 2009	A	A	26	0.125/ 16
	2013 – 2016	В	В	2	0.12
E. coli	2014 – 2015	A	В	30	0.25/>16
	2014 - 2017	С	В	4	0.06 - 0.12
	2005 - 2009	A	A	26	0.25/4
K. oxytoca	2013 – 2016	В	В	1	0.25
	2014 – 2017	C	В	1	0.25
K. planticola	2014 – 2017	C	В	1	0.5
K. pneumoniae subsp. ozaenae	2013 – 2016	В	В	1	>16
V manuscria	2005 – 2009 2014 – 2015	A A	A B	26 30	0.25/ 0.5 0.25/ 0.25
K. pneumoniae subsp. pneumoniae	2014 - 2013	B	В	4	0.25 - 0.5
subsp. pheumoniae	2014 – 2017	C	В	8	0.12 – 2
Enterobacter spp.	2014 – 2015	A	В	30	0.25/ 0.25
	2005 - 2009	A	A	26	0.25/ 0.5
E. aerogenes	2013 - 2016	В	В	5	0.25 - 0.5
E. cloacae	2005 - 2009	A	A	26	0.25/64
	2013 – 2016	В	В	3	0.12 - 0.5
H. influenzae <sup>d)</sup>	2005 – 2009	A	В	26	0.015/ 0.06
DIMARe)	2013 - 2016	В	В	29	0.06/ 0.12
BLNAR <sup>e)</sup>	2014 - 2015	A	В	30	0.03/ 0.06
	2014 – 2017 2013 – 2016	C B	В	17 44	0.06/ 0.12 0.03/ 0.06
BLNAS <sup>e)</sup>	2013 - 2016 2014 - 2015	A	B B	30	0.03/ 0.06
DENTAG	2014 – 2017	C	В	22	0.06/ 0.06
	2013 – 2016	В	В	17	0.06/ 0.12
BLPAR <sup>e)</sup>	2014 – 2017	C	В	10	0.03/ 0.06
L. pneumophila	1994 – 2014	A	C	85	0.03/ 0.06
P. asaccharolyticus	2008 - 2014	A	В	19	0.25/2
P. magnus	2008 - 2014	A	В	23	1/4
1. mugnus	2013 – 2016	В	В	1	8
	2008 - 2014	A	В	23	0.25/ 2
P. micros	2010 – 2015	A	A	30	1/1
	2013 - 2016	В	В	16	0.25/4
	2014 – 2017	C	В	3	0.25 - 32
Vaillanalla spp	2008 – 2014	A B	B B	20	2/ 8 0.25 – 4
Veillonella spp.	2013 – 2016 2014 – 2017	С	В	10	2/8
		C	В	2	0.25
Racteroides snn	2014 - 2017			. 4	0.43
Bacteroides spp.	2014 – 2017 2008 – 2014			50	1/4
Bacteroides spp. B. fragilis	2014 - 2017 2008 - 2014 2014 - 2017	A C	B B	50 1	1/4

菌種	分離年	由来	測定法	株数	$MIC_{50/90}^{a)}$ (µg/mL)
Duanatalla ann	2013 - 2016	В	В	4	0.12 - 1
Prevotella spp.	2014 - 2017	C	В	6	0.12 - 8
P. bivia	2008 - 2014	Α	В	47	1/2
P. buccae	2013 - 2016	В	В	1	0.5
F. buccae	2014 - 2017	C	В	2	0.5 - 1
	2008 - 2014	Α	В	39	0.12/ 0.5
P. intermedia	2013 - 2016	В	В	16	0.12/1
	2014 - 2017	C	В	3	0.12 - 1
	2008 - 2014	A	В	21	0.25/ 0.5
P. melaninogenica	2013 - 2016	В	В	7	0.25 - 0.5
	2014 - 2017	C	В	2	0.12
P. oralis	2014 - 2017	C	В	1	0.25
P. endodontalis	2013 - 2016	В	В	2	0.06 - 0.12
E a conomb comm	2008 - 2014	Α	В	5	0.06 - 2
F. necrophorum	2014 - 2017	C	В	1	0.12
	2008 - 2014	A	В	16	0.06/1
F nucleatum	2010 - 2015	A	A	30	0.25/ 0.25
r. nucleatum	2013 - 2016	В	В	1	0.06
	2014 - 2017	C	В	3	0.06 - 0.12
	2013	Α	D	50	0.12/ 0.25
M. pneumoniae	2013 - 2016	В	D	7	0.12 - 0.25
	2014 - 2017	C	D	10	0.12/ 0.25

- a) 検討株数が10未満の場合はMIC範囲、1株の場合は個別値。
- b) MSSA はオキサシリンの MIC が 2  $\mu$ g/mL 以下又は 4  $\mu$ g/mL 未満。
- c) PSSP はベンジルペニシリンの MIC が 0.06 μg/mL 以下又は 2 μg/mL 未満、PISP はベンジルペニシリンの MIC が 0.12 μg/mL 以上 1 μg/mL 以下、PRSP はベンジルペニシリンの MIC が 2 μg/mL 以上。
- d) アンピシリン感受性株(アンピシリンの MIC が  $4\,\mu g/mL$  未満) $2\,$ 株、アンピシリン低感受性株(アンピシリンの MIC が  $4\,\mu g/mL$  以上) $24\,$ 株。
- e) BLNAS はアンピシリンの MIC が 1  $\mu$ g/mL 以下、BLNAR 及び BLPAR はアンピシリンの MIC が 2  $\mu$ g/mL 以上。

#### 由来:

- A) 国内感染症患者由来の臨床分離株 [ラスビック錠  $75\,\mathrm{mg}$  審査報告書(令和元年  $8\,\mathrm{月}\,5\,\mathrm{日付け)$ 、ラスビック錠 CTD 4.2.1.1-10]。
- B) ラスビック錠 75 mg の臨床試験 (AMX-T201、AMX-T301、AMX-T302、AMX-T303、AMX-T304 試験) における臨床分離株 [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)、ラスビック錠 CTD 5.3.5.3-2]。
- C) 本剤の臨床試験 (AMY-I201、AMY-I301、AMY-I302 試験) における臨床分離株。

#### 測定法

A) CLSI の標準法に準拠又は一部改変した寒天平板希釈法

- B) CLSI の標準法に準拠又は一部改変した微量液体希釈法
- C) レジオネラ用培地を用いた微量液体希釈法
- D) Yamaguchi らの方法 (Antimicrob Agents and Chemother. 2000; 44: 1381-2) に準じた微量液体希釈法

また、本薬の耐性プロファイルについて、ラスビック錠 75 mg の承認申請時以降、文献<sup>6)</sup> (Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e01971-17.) が報告されているが、本剤の有効性を否定する内容ではなかった。機構は、本剤の臨床試験において分離されず経年変化の検討ができなかったエンテロバクター属、レジオネラ・ニューモフィラ及びポルフィロモナス属を除き、非臨床薬理の観点から、本薬の申請適応菌種に対する本薬の抗菌活性に経年変化を示す傾向は認められていないことを確認した。ただし、抗菌活性に関する情報は、本剤の有効性に関する重要な情報であることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

\_

 $<sup>^{6}</sup>$  キノロン系抗菌薬の標的酵素をコードする遺伝子(parC 又は gyrA)のキノロン耐性決定領域に点変異を有する S. pneumoniae 第一段階変異株を、MIC の  $2\sim16$  倍濃度の各種キノロン系抗菌薬存在下で 3 日間培養し、菌量を指標として耐性菌出現頻度が検討された。本薬存在下での培養による耐性菌出現頻度は、LVFX 及び GRNX よりも低く、MFLX と同程度であった。また、LVFX、GRNX 及び MFLX 存在下での培養により得られた耐性菌の MIC は培養前の  $16\sim32$  倍に上昇したのに対し、本薬では  $2\sim4$  倍の上昇にとどまった。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験は初回承認申請時に評価済みであり [ラスビック錠 75 mg 審査報告書 (令和元年 8月5日付け)]、本申請に際し、本薬の局所刺激性試験、代謝物の遺伝毒性試験及び不純物の毒性試験の成績が新たに提出された。

#### 5.1 局所刺激性試験

ウサギを用いた筋肉内投与時の局所刺激性試験が実施された(表 11)。その結果、本薬 0.2 w/v%及び 0.4 w/v%濃度いずれも刺激性を有すると判断された。また、ラット及びイヌを用いた静脈内経路における本薬の 2 週間反復投与毒性試験の投与部位では、臨床使用濃度(1.5 mg/mL)を上回る濃度(ラット 10 mg/mL、イヌ 15 mg/mL)で局所刺激性を有しないことから [ラスビック錠 75mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]、安全性上の懸念は低いと判断された。

表 11 局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所刺激性試験	雄ウサギ (JW)	本薬 0.2w/v%又は 0.4 w/v%液 1 mL を外側広筋に単回投与	刺激性スコア 0.2w/v%:グレード 2 <sup>a)</sup> 0.4w/v%:グレード 3 <sup>b)</sup> 回復性あり	4.2.3.6-1

a) 投与2日後及び14日後の局所刺激性の判定結果がいずれも0.425w/v%酢酸と比較して弱いが、いずれかの判定結果が生理食 塩液と比較して強い。

#### 5.2 その他の試験

#### 5.2.1 代謝物の毒性評価

日本人健康被験者に本薬を1日1回、7日間反復静脈内投与した際の、代謝物(AM2012-008)の曝露量が総曝露量の10%程度であったことから(6.2.1 参照)、AM2012-008 について、ラットを用いた皮下経路による小核試験が実施され、小核誘発性は陰性と判断された(表 12)。

表 12 AM2012-008 遺伝毒性試験成績の概略

		5X 12 /A	MIZUIZ-UUU JEL K	大学   エ D-/40公分が200/ ヘン DATE			_
試	験の種類	試験系	代謝 活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	-
in vivo	ラット 小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0 <sup>a)</sup> 、10、20、30 mg/kg/日(皮下、 2·回)	陰性	4.2.3.7.5-1	

a) 溶媒:塩化マグネシウム含有生理食塩液

#### 5.2.2 不純物の毒性評価

本剤の不純物 (物質A\*) について、安全性確認の閾値を超えている <sup>5)</sup> ことから、一般毒性評価及び遺伝毒性評価が実施された。

b) 投与2日後及び14日後の局所刺激性の判定結果がいずれも1.7w/v%酢酸と比較して弱いが、いずれかの判定結果が0.425w/v% 酢酸と比較して、同じか強い。

## 5.2.2.1 一般毒性評価

本薬に 物質A\* を2.5%添加した被験物質を用いたラット静脈内投与による2週間反復投与毒性試験が実施され、 物質A\* に起因する新たな毒性所見は認められなかった(表 13)。

表 13 物質A* 反復静脈内投与毒性試験成績の
--------------------------

	A TO PORT - DEBINATION OF PARTY AND THE PROPERTY PARTY AND THE PARTY AND								
試験系	投与	投与	用量	主な所見	無毒性量	添付資料			
政教术	経路	期間・	(mg/kg)	土な別元	(mg/kg)	CTD			
			0 a) 、	本薬					
雌雄		2 週間	本薬:10、30	≥10:盲腸重量高値		*			
ラット	静脈内	(1回/	本薬/物質A*		_	4.2.3.7.6-1			
(SD)		日)	: 10/0.25	本薬/物質A*					
			30/0.75	≧10/0.25:盲腸重量高値					

a) 溶媒:トロメタモール加塩化マグネシウム含有生理食塩液

#### 5.2.2.2 遺伝毒性評価

物質A\* について、in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames 試験)及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(ほ乳類細胞染色体異常試験)、in vivo 試験としてラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験における骨髄小核試験及び gpt delta トランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験が実施された(表 14)。細菌を用いた復帰突然変異試験では菌の生育阻害が認められた。ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験は陽性であったが、その他の遺伝毒性試験は陰性であったことから、

物質A\* の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 14 物質A\* 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
		大腸菌:	S9-	0 <sup>a)</sup> 、0.0313、0.0625、0.125、0.25、0.5、1、2 µg/plate		
		WP2uvrA	S9+	0 <sup>a)</sup> 、0.0313、0.0625、0.125、0.25、 0.5、1、2 μg/plate		
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌:	S9-	0°) 、0.00195、0.00391、0.00781、 0.0156、0.0313、0.0625、0.125 μg/plate	<b>陰性</b>	4.2.3.7.6-2
	Allies pvæ	TA98、TA1535、 TA1537	S9+	0 <sup>a)</sup> 、0.00195、0.00391、0.00781、 0.0156、0.0313、0.0625、0.125 μg/plate		4.2.3.7.0-2
		ネズミチフス菌:	S9-	0 <sup>a)</sup> 、0.00049、0.00098、0.00195、 0.00391、0.00781、0.0156、0.0313 μg/plate		
		TA100	S9+	0 <sup>a)</sup> 、0.00195、0.00391、0.00781、 0.0156、0.0313、0.0625、0.125 μg/plate		
			S9+ (6 時間)	0 <sup>a)</sup> 、20、40、70、80 μg/mL		
	ほ乳類細胞染色 体異常試験	CHL/IU 細胞	S9- (ó 時間)	0 <sup>a)</sup> 、20、40、50、60 μg/mL	陽性	4.2.3.7.6-3
	·		S9一 (24 時間)	0 <sup>a)</sup> 、5、15、25、30、35 μg/mL		
	ラット 小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0 <sup>5</sup> 、本薬/物質A*:10/0.25、 30/0.75 (静脈内、14 日間)	陰性	4.2.3.7.6-1
	げっ歯類遺伝子 突然変異試験	雄 gpt delta ラット [F344/NSlc-Tg (gpt delta)] 肝臓、骨髄		0 <sup>c)</sup> 、2.5、5、10 mg/kg/日(静脈 内、28 日間)	陰性	4.2.3.7.6-5

a) 溶媒: DMSO、b) 溶媒: トロメタモール加塩化マグネシウム含有生理食塩液、c) 溶媒: 塩化マグネシウム含有生理食塩液液 \*新薬承認情報提供時に置き換えた。

#### 5.R 機構における審査の概略

機構は、新たに提出された毒性試験の成績から、本剤の静脈内経路における臨床使用に際し毒性学的観点から特段の問題はないと判断した。

# 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

## 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 及び AMY-I302 試験)において、製造販売予定製剤と同一処方の製剤が用いられた。

血漿中及び尿中の本薬及び AM2012-008 (主要代謝物) の濃度測定には、液体クロマトグラフィー蛍 光検出法 (定量下限 血漿及び喀痰中: 5.00 ng/mL、尿中: 0.500 μg/mL) が用いられた。

## 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者を対象とした第 I 相試験及び PPK 解析の結果、PPK/PD 解析の結果が提出された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、本薬の投与量及び濃度はラスクフロキサシンとして示す。

#### 6.2.1 健康被験者における検討

## 6.2.1.1 第 I 相試験 (単回投与試験) (CTD 5.3.3.1-1: AMY-I101 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

日本人健康被験者 (PK 評価例数: 32 例)を対象に、本薬を空腹時に単回静脈内投与したときの本薬の血漿中 PK が検討された。結果は、表 15 のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は、100~800 mg の用量範囲で用量比例性を示した。また、投与開始から 72 時間後までの本薬及び AM2012-008 の累積尿中排泄率は、100 mg 投与時で 9.13%及び 35.4%、200 mg 投与時で 16.8%及び 24.9%、400 mg 投与時で 15.7%及び 26.0%、600 mg 投与時で 18.5%及び 17.3%、800 mg 投与時で 17.3%及び 16.5%であった。

投与量 (mg)	投与時間 (分)	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (L/h)		
50	60 '	3	0.56±0.16	6.11±1.17	6.57±1.36	0.95 [0.50, 0.97]	13.0±1.3	7.84±1.64		
100	60	6	1.09±0.33	12.7±1.01	13.2±1.08	0.95 [0.95, 0.95]	15.7±1.0	7.62±0.62		
200	60	6	2.91±0.71	39.8±9.88	42.4±10.7	0.95 [0.95, 1.25]	18.0±1.5	4.96±1.16		
400	60	5	3.45±0.55	68.8±8.72	74.1±9.63	0.95 [0.50, 0.95]	19.2±2.2	5.47±0.64		
600	90	6	5.07±1.03	113±15.2	121±17.3	1.45 [1.45, 1.75]	18.7±1.0	5.04±0.73		
800	120	6	6.64±0.73	148±22.2	160±32.3	1.95 [1.95, 2.25]	18.3±3.9	5.15±0.86		
TT 16 (de 1 17)	244 to 24									

表 15 本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

## 

日本人健康被験者(PK 評価例数: 16 例)を対象に、本薬  $200 \,\mathrm{mg}$  若しくは  $400 \,\mathrm{mg}$  を QD7 日間又は本薬  $400 \,\mathrm{mg}$  を 1 日目 BID、 $2\sim7$  日目 QD(以下、「 $400 \,\mathrm{mg}$  LD」)、1 回 1 時間かけて反復静脈内投与したときの本薬及び AM2012-008 の血漿中 PK が検討され、結果は表  $16 \,\mathrm{o}$  とおりであった。また、投与終了後 2 日目までの本薬及び AM2012-008 の累積尿中排泄率は、 $200 \,\mathrm{mg}$  投与時で 14.8%及び 22.4%、 $400 \,\mathrm{mg}$  投与時で 22.1%及び 16.2%、 $400 \,\mathrm{mg}$  LD 投与時で 19.9%及び 15.6%であった。

平均値±標準偏差

a) 中央値「範囲]

表 16 本薬を反復静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定対象	測定日	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	С <sub>24 h</sub> (µg/mL)	AUC <sub>tau</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> a) (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
	- 本本	1	5	2.16±0.53	0.34±0.04	17.8±2.14	0.95 [0.95, 0.95]	12.5±1.4
200	本薬	7	5	2.80±0.65	0.85±0.12	33.8±3.72	0.95 [0.95, 0.95]	15.7±1.4
200	AM2012-008	1	5	0.14±0.03	0.05±0.01	2.09±0.46	3.00 [2.00, 3.00]	15.9±1.3
	AIVI2012-008	7	5	0.14±0.03	0.07±0.01	2.57±0.50	3.00 [2.00, 8.00]	24.6±2.7
	本薬	1	6	4.44±1.45	1.31±0.32	51.6±10.0	0.95 [0.95, 2.00]	17.3±2.3
400		7	6	7.93±1.76	3.35±0.52	114±17.7	0.95 [0.95, 2.00]	24.1 ± 1.1
400		1	6	0.20±0.04	$0.09 \pm 0.02$	3.12±0.51	2.50 [2.00, 4.00]	22.2±5.5
	AIVI2012-006	7	6	$0.20 \pm 0.03$	0.17±0.03	4.31±0.76	4.00 [0.95, 8.00]	42.2±6.3
	本薬	1	5	5.32±0.80	2.62±0.25	70.1±7.99	0.95 [0.95, 1.05]	_
400 LD <sup>b)</sup>	4 架	7	5	5.95±0.94	2.76±0.41	93.4±9.64	0.95 [0.95, 2.00]	21.8±1.4
400 LD	AM2012-008	1	5	0.26±0.03	0.20±0.02	4.98±0.43	2.00 [2.00, 2.00]	_
	AIVI2012-006	7	5	$0.21 \pm 0.03$	0.17±0.03	4.46±0.66	0.95 [0.95, 6.00]	46.8±8.1

平均值 # 標準偏差、一: 未算出

# 6.2.1.3 第 I 相試験(単回及び反復投与試験) (CTD 5.3.3.1-3: AMY-I103 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~)

日本人健康被験者(PK 評価例数: 18 例)を対象に、本薬 150 mg 若しくは 300 mg を単回、又は 1 日目に本薬 300 mg、 $2\sim7$  日目に本薬 150 mg を QD、いずれも 150 mg あたり 60 分かけて反復静脈内投与したときの本薬及び AM2012-008 の血漿中 PK が検討され、結果は表 17 及び表 18 のとおりであった。1日目に本薬 300 mg、 $2\sim7$  日目に本薬 150 mg を QD 反復静脈内投与したときの  $2\sim7$  日目の本薬の  $C_{trough}$ は、 $0.771\sim0.915$   $\mu g/mL$  と概ね一定であった。

表 17 本薬を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定対象	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg•h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
150	本薬	6	2.10±0.59	22.4±4.52	23.3±4.87	1.00 [1.00, 1.00]	15.4±1.6
130	AM2012-008	6	$0.12 \pm 0.01$	3.47±0.29	3.78±0.32	1.25 [2.00, 6.00]	20.1±2.3
300	本薬	6	2.99±0.27	49.4±6.30	51.7±6.74	2.00 [2.00, 2.00]	15.9±0.9
	AM2012-008	6	$0.20\pm0.02$	5.88±0.57	6.68±0.72	2.25 [2.00, 4.00]	23.6±1.7

平均値±標準偏差

表 18 本薬を反復静脈内投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定対象	測定日	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>24 h</sub> (µg/mL)	AUC <sub>tau</sub> (μg•h/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
	本薬 <sub>b)</sub>	1	6	3.00±0.50	0.85±0.15	32.5±5.35	2.00 [2.00, 2.00]	18.5±1.9
300/150 <sup>b)</sup>		7	5	$2.92 \pm 0.38$	1.01±0.28	35.4±8.28	1.00 [1.00, 1.00]	22.0±2.6
300/130	AM2012-008	1	6	0.16±0.03	0.09±0.01	2.74±0.35	2.75 [2.00, 6.00]	25.2±7.2
		7	- 5	0.12±0.02	0.08±0.02	2.48±0.37	1.50 [1.00, 2.00]	33.2±4.3

平均値±標準偏差

#### 6.2.2 PPK解析及び曝露-反応解析

#### 6.2.2.1 PPK 解析(参考 CTD 5.3.3.5-1)

本薬の経口剤及び注射剤が用いられた臨床試験 15 試験 $^{1}$  から得られた血漿中 PK データ (969 例、4,633 測定点)を用いて、PPK 解析 (使用ソフトウェア: Phoenix NLME 8.0) が実施された。最終モデル

a) 中央値[範囲]、b) 400 mgを1日目 BID、2~7日目 QD 投与

a) 中央値 [範囲]

a) 中央値 [範囲]、b) 1 日目に本薬 300 mg、2~7 日目に本薬 150 mg を QD 投与

<sup>&</sup>lt;sup>7)</sup> 健康成人を対象とした臨床試験(AMX-T103 試験、AMX-T112 試験、AMY-I101 試験、AMY-I102 試験及び AMY-I103 試験)、腎機能低下者を対象とした臨床試験(AMX-T105 試験)、肝機能障害患者を対象とした臨床試験(AMX-T106 試験)、市中肺炎患者を対象とした臨床試験(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMY-I201 試験及び AMY-I301 試験)、呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験(AMX-T302 試験及び AMY-I302 試験)、副鼻腔炎患者を対象とした臨床試験(AMX-T303 試験)及び耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験(AMX-T304 試験)

は、1 コンパートメントモデルに Mechanism-based inactivation (MBI) による CL の時間依存的変化を考慮した非線形モデルで記述された。

CL に対して体重、 $CL_{cr}$ 及び肝機能障害 $^{8)}$ の有無が、分布容積に対して体重及び年齢がそれぞれ共変量として選択された $^{9)}$ 。呼吸器感染症患者に 1 日目に本薬  $300\,\mathrm{mg}$ 、2 日目以降に本薬  $150\,\mathrm{mg}$  を QD 反復静脈内投与したときの、最終モデルを用いて推定された PK パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19 最終モデルを用いて推定された呼吸器感染症患者における本薬の PK パラメータ

- 大力							
投与日数	C <sub>trough</sub> (µg/mL)	$C_{max}$ (µg/mL)	AUC <sub>tau</sub> (μg·h/mL)				
投与1日目	-	$4.19 \pm 1.11$	$65.0 \pm 18.6$				
投与7日目	$0.97 \pm 0.41$	$3.19\pm0.93$	$46.7 \pm 15.2$				

平均值 ± 標準偏差、一:未算出

## 6.2.2.2 曝露-反応解析(参考 CTD 5.3.5.3-2)

キノロン系抗菌薬の有効性と相関する PK/PD パラメータとして、 $AUC_{0-24}$ /MIC が報告されていること (Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-34、Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-96 等)、本薬の非臨床試験においても有効性と fAUC/MIC の高い相関性が確認されていること [ラスビック錠 75 mg 審査報告書 (令和元年 8 月 5 日付け)] から、臨床試験における、本薬の曝露量と有効性との関連について、 $AUC_{0-24}$ /MIC と菌消失率を用いて検討された。

投与初日に本剤 150 mg、投与 2 日目以降は本剤 75 mg 又は投与初日に本剤 300 mg、投与 2 日目以降は本剤 150 mg が投与され、原因菌の薬剤感受性が測定された呼吸器感染症患者から得られたデータを用いて、PPK モデル (6.2.2.1) に基づき推定された血漿中の本薬の  $AUC_{0.24}$  と原因菌に対する本薬の MIC から、 $AUC_{0.24}$  MIC が算出された。 $AUC_{0.24}$  MIC ごとの菌消失率は表 20 のとおりであった。 $AUC_{0.24}$  MIC >15 が達成された場合に、80%以上の菌消失率が得られることが示唆されたことから、本剤のターゲット値は  $AUC_{0.24}$  MIC >15 と推定された、と申請者は説明している。

表 20 AUC<sub>0-24</sub>/MIC ごとの菌消失率 a)

AUC <sub>0-24</sub> /MIC <sup>b)</sup>	15 以下	15 超 100 以下	100超 200以下	200超 300以下	300 超
菌消失率	66.7 (6/9)	83.3 (10/12)	100 (13/13)	100 (20/20)	98.1 (103/105)

<sup>% (</sup>菌株数)

## 6.R 機構における審査の概略

#### 6.R.1 用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の用法・用量を、投与初日に 300 mg、投与 2 日目以降は 150 mg を QD 投与と設定した根拠について、以下のように説明している。

a) 投与最終日における菌消失率

b) AUC<sub>0-24</sub>は、投与最終日における投与後 0~24 時間の濃度(推定値)から算出された。

<sup>8)</sup> Child-Pugh 分類 A 及び B に該当する肝機能障害を有する場合を、肝機能障害ありとして設定した。

 $<sup>^9</sup>$ )検討された共変量候補は以下のとおり。CL に対して、年齢、体重、投与前の  $CL_{cr}$ 、血清クレアチニン値から算出した eGFR、血清シスタチン C 濃度から算出した eGFR、投与前の AST 値、投与前の ALT 値、投与前の  $\gamma$ -GTP 値、投与前の ALP 値、投与前の  $CL_{cr}$  に、投与前の  $CL_{cr}$  に、投与前の  $CL_{cr}$  に、投与前の  $CL_{cr}$  に、投与前の  $CL_{cr}$  に CYP3A4 阻害薬(クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、プランルカスト水和物)の併用の有無、肝機能障害の有無及び腎機能障害の有無。分布 容積に対して、年齢、体重、性別。CYP3A4 阻害薬(クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、プランルカスト水和物)の併用の有無、肝機能障害の有無及び腎機能障害の有無、食事の有無。 CYP3A4 阻害薬(クラリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ブランルカスト水和物)の併用の有無、肝機能障害の有無及び腎機能障害の有無、食事の有無。 CYP3A4 阻害薬(クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ブランルカスト水和物)の併用の有無、食事の有無。

国内第Ⅱ相試験 (AMY-I201 試験) における本薬の用法・用量は、以下の検討に基づき、投与初日に本薬 150 mg、投与 2 日目以降は 75 mg を QD (以下、「150/75 mg 投与」) 又は投与初日に本薬 300 mg、投与 2 日目以降は 150 mg を QD (以下、「300/150 mg 投与」) と設定した。

- ・ 呼吸器感染症の主な原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌及びモラクセラ菌に対する本薬の MIC<sub>90</sub> はいずれも 0.06 μg/mL であること [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]、本薬 75 mg QD 静脈内投与した時の投与初日の AUC<sub>0-24</sub><sup>10)</sup> は 8.24 μg·h/mL (推定値) であることから、AUC<sub>0-24</sub>/MIC は 137 と算出された。これは、他のフルオロキノロン系抗菌薬の AUC/MIC の目標値と報告されている肺炎球菌感染患者で 30 超、グラム陰性菌等の感染患者で 100~125 以上 (Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-34、Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-96 等) を超えていることから、本薬 75 mg QD 投与により有効性が期待できると考えた。
- ・ また、投与初日に本薬 150 mg、投与 2 日目以降は 75 mg を QD 静脈内投与したときの投与初日の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、投与 7 日目と同程度であることが推定された  $^{10)}$  ことから、本剤が確実な初期 治療効果が期待される注射剤の抗菌薬であることを踏まえ、投与初日に本薬 150 mg、投与 2 日目以降は 75 mg を QD 投与することと設定した。
- ・ なお、有効性及び安全性の用量反応性の探索的な検討のために、高用量群(300/150 mg 投与)を設定した。

国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)における本剤の用法・用量は、以下の検討に基づき、投与初日に本剤 300 mg、投与 2 日目以降は 150 mg を QD と設定し、有効性は期待でき、安全性は許容可能であるとの結果が得られた(7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

- ・ 国内第 II 相試験 (AMY-I201 試験) において、主要評価項目である PPS における治癒判定時(治験 薬投与終了7日後)の臨床効果(治癒率)は、本薬150/75 mg 投与群90.6% (29/32 例)、本薬300/150 mg 投与群94.4% (34/36 例) であり (7.1.1 参照)、副次評価項目である PPS における治験薬投与開始3 日目の臨床効果(早期有効率<sup>11)12)</sup>) は本薬150/75 mg 投与群75.8% (25/33 例)、本薬300/150 mg 投与群92.3% (36/39 例)であったことから、300/150 mg 投与において治療早期から臨床効果が期待できると考えたこと、副作用の発現割合は、本薬150/75 mg 投与群33.3% (14/42 例)、300/150 mg 投与群28.6% (12/42 例)と両用量群で同程度であった (7.1.1 参照)こと。
- ・ AMY-I201 試験における本薬 150/75 mg 投与群及び本薬 300/150 mg 投与群の PK パラメータを PPK モデルに基づき推定し、PK/PD パラメータの検討を行ったところ、本薬 300/150 mg 投与時において、MIC が 0.5 μg/mL の場合 <sup>13)</sup> に、AUC<sub>0-24</sub>/MIC は投与 1 日目で 123.2、投与最終日で 86.8、C<sub>max</sub>/MIC は投与 1 日目で 8.56、投与最終日で 6.46 と算出され、これらは、他のフルオロキノロン系抗菌薬の AUC/MIC の目標値と報告されている肺炎球菌感染患者で 30 超、グラム陰性菌等の感染患者で 100

<sup>10)</sup> 第 I 相試験(AMY-I101 試験及び AMY-I102 試験)から得られた血漿中 PK データを用いて PBPK 解析を行った。

<sup>11)</sup> 臨床効果は、早期治療効果あり、早期治療効果なし、判定不能の3段階で判定され、FAS では全体集団における「早期治療効果あり」の被験者の割合が有効率とされ、PPS では、「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に対する「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合が早期有効率とされた。

早期治療効果あり:肺炎の症状・所見が消失又は改善し、胸部画像所見又は炎症所見(白血球数又は CRP)が消失又は改善した場合。 早期治療効果なし:早期治療効果ありの条件を満たさない場合。

判定不能:症状・所見の情報が欠如、体温、白血球数又は CRP の悪化の原因が原疾患以外である明確な理由がある場合。

 $<sup>^{12)}</sup>$  FAS における治験薬投与開始 3 日目の臨床効果(早期有効率)は、本剤 150/75 mg 群 78.9%(30/38 例)、本剤 300/150 mg 群 92.5%(37/40 例)であった。

 $<sup>^{13}</sup>$  注射剤の抗菌薬は、肺炎桿菌や嫌気性菌に対しても多く使用されることが考えられることから、肺炎桿菌、プレボテラ属、フソバクテリウム属の  $MIC_{90}$ が  $0.5\sim1~\mu$ g/mL であること[ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]を参考に設定された。

~125 以上(Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-34、Clin Microbiol Infect. 2001; 7: 589-96 等)、及びキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の発現抑制に係る  $C_{max}/MIC$  の目標値として報告されている、 *S. pneumoniae* では 5、グラム陰性菌では 8~10(Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 253-60、Clin Infect Dis 2001; 33: S233-7)に近似していると考えたこと。

耐性菌発現リスクについて、以下の検討に基づき、投与初日に本剤 300 mg、投与 2 日目以降は 150 mg を QD 投与することによる耐性菌選択のリスクは低いと考えた。

- キノロン系抗菌薬に対する耐性菌の発現抑制に係る  $C_{max}/MIC$  の目標値として、S. pneumoniae では 5、グラム陰性菌では 8~10 と報告されている(Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 253-60、Clin Infect Dis 2001; 33: S233-7)。本剤の臨床試験(AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)の 300/150 mg 投与群において、S. pneumoniae が分離され  $C_{max}/MIC$  が算出された 32 例(32 株)全例で、投与初日及び投与最終日いずれも  $C_{max}/MIC>5$  であり、申請適応菌種全体では 98 例 148 株のうち、 $C_{max}/MIC>8$  を満たした菌株の割合は、投与初日では 87.8%(130/148 株)、投与最終日では 89.2%(132/148 株)であった。
- ・ 本剤の臨床試験 (AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験) の 300/150 mg 投与群において、*S. pneumoniae* が原因菌とされた 33 例の C<sub>trough</sub> 14) は 0.933 μg/mL であり、*S. pneumoniae* に対する本薬の MPC (耐性菌出現阻止濃度) 0.125 μg/mL [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)] を超えていた。

機構は、本薬の経口剤であるラスビック錠 75 mg の用法・用量設定においては、国内第 II 相試験 (AMX-T201 試験) で、本薬 75 mg 及び本薬 150 mg の有効性に大きな差はなかったものの、安全性については、本薬 75 mg 投与群と比較して、本薬 150 mg 投与群で副作用の発現割合が高く、因果関係が否定できない重篤な有害事象(白血球減少症)が 1 例報告されたことから、国内第 III 相試験における用法・用量を75 mg QD 投与と設定したと申請者が説明していること [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)] に関連して、本剤の申請用法・用量を投与初日に 300 mg、投与 2 日目以降は 150 mg を QD 投与と設定したことの適切性について説明を求めた。

申請者は、以下の理由から、本剤の申請用法・用量について安全性の観点から大きな懸念はないと考えると説明した。

- ・ 国内第Ⅱ相試験 (AMY-I201 試験) において、本薬 150/75 mg 投与群及び本薬 300/150 mg 投与群で有害事象及び副作用の発現状況に差がなかったこと (7.1 参照)、及び本薬 300/150 mg 投与群において好中球数減少 (治験薬投与開始前: 4392/μL、投与開始3日後:1024/μL)による投薬中止が1例に認められたが、処置等を必要とせず速やかに改善したことから、国内第Ⅲ相試験 (AMY-I301 試験及びAMY-I302 試験)において、本剤 300/150 mg 投与を選択した。
- ・ 国内第Ⅲ相臨床試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)において、本剤を申請用法・用量で投 与した時の安全性に大きな懸念は認められず、また、白血球数及び好中球数への影響に関しても対 照薬のLVFX及び本薬の経口剤と比較して大きな差異はなかった(7.2.1、7.2.2、7.R.3.2 参照)。

<sup>14)</sup> 投与2日目以降の最低濃度推定値から算出された。

機構は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、本剤の有効性及び安全性、並びに本剤の用法・用量については、7.R.1、7.R.2、7.R.3 及び7.R.6 に記載する。

#### 6.R.2 QT 間隔延長リスクについて

申請者は、本剤の QT 間隔延長リスクについて、以下のように説明している。

本薬の経口剤を用いて実施された QT/QTc 評価試験(AMX-T111 試験) $^{15)}$  において、QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与群との差(以下、「 $\Delta\Delta$ QTcF」)の最小二乗平均の片側 95%信頼 区間の上限が 10~ms を上回った最小投与量における本薬の  $C_{max}$  は  $3.44\pm0.65~\mu g/mL$  であった [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]。

本薬を申請用法・用量で静脈内投与したときの本薬の  $C_{max}$  は、呼吸器感染症患者において投与初日  $4.19\pm1.11$  及び定常状態  $3.19\pm0.93$   $\mu g/mL$ (推定値)であり(6.2.2.1 参照)、QT/QTc 試験(AMX-T111 試験)において  $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を上回ったときの  $C_{max}$  と同程度の曝露量となることから、本剤投与時の QT 間隔延長の可能性は否定できない。

機構は、以下のように考える。

本剤を申請用法・用量で投与した場合に、QT/QTc 評価試験 (AMX-T111 試験) において ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を上回ったときの本薬の曝露量 (C<sub>max</sub>) と同程度の曝露量となることから、本剤の QT 間隔延長リスクについて、国内第Ⅲ相試験の結果も踏まえて 7.R.3.3 に記載する。

#### 6.R.3 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、本薬は主に CYP3A4 により代謝されること [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)] を踏まえ、肝機能障害患者における本剤投与時の PK 及び安全性について、以下のように説明している。

肝機能障害被験者に対する本剤の投与経験はないが、PPK モデルを用いたシミュレーションにより、中等度及び重度の肝機能障害患者に本剤を申請用法・用量で投与した場合の本薬の PK パラメータは、肝機能が正常な患者と比較して、投与7日目の本薬の C<sub>max</sub>が、中等度の肝機能障害患者で 1.6 倍、重度の肝機能障害患者で 4.2 倍と推定された<sup>16)</sup>。当該推定については、肝機能障害の程度別の CYP3A4 含量の差異のみを考慮したものであるものの、重度の肝機能障害患者については本薬の曝露量の相当の増大が予測され、QT 間隔延長のリスクが高くなる可能性があることから、本剤の投与を禁忌と設定した。一方、中等度の肝機能障害患者については、大幅な QT 間隔延長リスクの増加には至らないと考えること

 $<sup>^{15)}</sup>$  日本人健康被験者 (PK 評価例数: 59 例) を対象に、本薬 225、450 又は 750 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として実施された。本薬 225、450 又は 750 mg 投与時におけるベースラインからの QTcF 間隔の変化量は、投与 3 時間後に最大値を示し、プラセボ投与時との差の最小二乗平均 (95%信頼区間の上限値) は、それぞれ、5 1 (7.3)、8.2 (10.4)、12.6 (14.8) ms であり、95%信頼区間の上限値は、450 及び 750 mg 投与時で 10 ms を上回った [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]。

<sup>16)</sup> 中等度及び重度の肝機能障害患者に本剤を申請用法・用量で投与した場合の本薬の PK パラメータは、本薬の全身 CL を以下のように 仮定した PPK モデルを用いて推定された。

<sup>・</sup>健康成人と比較して、Child-Pugh 分類 B の患者では CYP3A4 含量は約 39%、Child-Pugh 分類 C の患者では CYP3A4 含量は約 25%に低下することが報告されている (Clin Pharmacokinet 2010; 49: 189-206.) こと、本薬 100 mg を単回静脈内投与したときの本薬の尿中排泄率は 9.13% (6.2.1.1) であり、本薬の全身 CL クリアランスに対する肝 CL の寄与は 0.909 と考えられることから、中等度及び重度肝障害患者における本薬の全身 CL は、健康成人と比較して 44.6%及び 31.8%に低下する。

から禁忌とする必要はないものの、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において 注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

中等度及び重度の肝機能障害患者における本剤投与時の PK パラメータの推定に際して、CYP3A4 含量以外の肝機能障害の程度によるその他の変動因子の影響等は考慮されておらず、また当該推定値の妥当性の評価も行われていないことから、当該推定値の妥当性は不明であると考える。しかしながら、本薬は主に CYP3A4 により代謝されること、肝機能障害被験者に本薬の経口剤を投与した場合、肝機能障害の程度に伴い本薬の PK パラメータ (Cmax 及び AUC) が上昇する傾向が認められていたこと [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)] 等を踏まえると、肝機能障害の程度の悪化と共に本薬の血漿中曝露量が増加する可能性を考慮し、注意喚起を検討することは適切であると考える。また、以下の検討を踏まえると、重度の肝機能障害患者は禁忌とし、中等度の肝機能障害患者は特定の背景を有する患者において注意喚起を行うという申請者の方針は受入れ可能である。

・ 肝機能障害被験者に本薬を単回経口投与したときの PK パラメータは、表 21 のとおりであり [ラスビック錠 75 mg 審査報告書 (令和元年 8 月 5 日付け)]、中等度の肝機能障害を有する被験者では、肝機能正常被験者よりも高い傾向が認められた。そのため、本薬の経口剤の添付文書においては、中等度の肝機能障害を有する患者及び投与経験のない重度の肝機能障害を有する患者について、慎重投与の項で血漿中の本薬濃度が上昇する可能性がある旨の注意喚起がされていること [ラスビック錠 75 mg 添付文書 (2020 年 1 月改訂 (第 3 版))]。また、肝機能障害被験者に本剤を静脈内投与した場合の PK パラメータは得られていないが、本薬のバイオアベイラビリティは約 95% 17) であること等を踏まえると、本剤の静脈内投与時においても血漿中本薬濃度が上昇する可能性があること。

表 21 肝機能障害被験者に本薬 75 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ

試験名	肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)
AMX-T103	正常	6	$0.57 \pm 0.18$	$7.96\pm0.73$
AMX-T106	中等度	2	0.73, 1 32	11.5, 22.5

平均値±標準偏差又は個別値

QT/QTc 試験(AMX-T111 試験)において  $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が  $10\,\mathrm{ms}$  を上回ったときの  $C_{\mathrm{max}}$  は、本薬の経口剤を承認用法・用量で反復投与したときの  $C_{\mathrm{max}}$  の  $3\,\mathrm{fe}$  以上 $^{18)}$  であったのに対して、本剤を申請用法・用量で投与したときの  $C_{\mathrm{max}}$  とは同程度( $6.R.2\,\mathrm{参照}$ ) であり、本薬の経口剤と比較して本剤投与時において、より QT 間隔延長のリスクが高いことが懸念されること。

ただし、肝機能障害患者に対する本剤投与時の PK パラメータの情報は得られておらず、安全性情報は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

<sup>&</sup>lt;sup>17)</sup> 健康成人に対して本薬の経口剤 150 mg を単回経口投与した試験(AMX-T103 試験)の PK パラメータ [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)] と本剤 150 mg を単回静脈内投与した時の PK パラメータ(6.2.1.3 参照)を用いて、血漿中の本薬の AUC<sub>last</sub> から算出した。

 $<sup>^{18)}</sup>$  本薬の経口剤を呼吸器感染症患者又は耳鼻咽喉科領域感染症患者に承認用法・用量(75 mg QD)で反復投与したときの定常状態の血漿中本薬の $C_{max}$ の平均値生標準偏差は、それぞれ  $1.056\pm0.303$ 、 $0.859\pm0.239\,\mu g/mL$  であり[ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]、これと比較して、QT/QTc 試験(AMX-T111 試験)において  $\Delta\Delta$ QTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10~ms を上回ったときの本薬の $C_{max}$ ( $3.44\pm0.65\,\mu g/mL$ )(6.R.2)は、それぞれ 3.26~G6、4.00~G7 であった。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する主な資料として、表22に示す臨床試験成績が提出された。

表 22 主な臨床試験の概要

		,	~	P P P P P P P P P P P P P P P P P P P	
資料 区分	試験名 (実施地域・相)	対象	投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
	AMY-I201 試験 (国内・II)	市中肺炎患者	①42 例 ②42 例	①1 日目:本薬 150 mg を QD 静脈内投与 2~7 日目(最大 14 日目まで):本薬 75 mg を QD 静脈内投与 ②1 日目:本薬 300 mg を QD 静脈内投与 2~7 日目(最大 14 日目まで):本薬 150 mg を QD 静脈内	有効性 安全性 PK
評価	AMY-I301 試験 (国内・III)	市中肺炎患者	①143 例 ②143 例	①1 日目:本剤 300 mg を QD 静脈内投与 2~7 日目(最大 14 日目まで):本剤 150 mg を QD 静脈内投与 ②LVFX 500 mg を QD 7~14 日間静脈内投与	有効性 安全性 PK
	AMY-I302 試験 (国内・III)	慢性呼吸器病変の 二次感染、誤嚥性 肺炎、肺化膿症、 肺膿瘍患者	78 例	1 日目:本剤 300 mg を QD 静脈内投与 2~7 日目(最大 14 日目まで):本剤 150 mg を QD 静脈内投与	有効性 安全性 PK

## 7.1 第Ⅱ相試験

## 7.1.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2: AMY-I201 試験 < 20 年 月 ~ 20

20 歳以上 80 歳未満の市中肺炎患者 [目標例数 80 例(各群 40 例)]を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 38 施設で実施された。本試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

- ・ 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
- ・ 治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線画像又は 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
- 肺炎の臨床症状及び所見<sup>19)</sup>を有する患者

用法・用量は、本薬 150/75 mg 群は 1 日目に本薬 150 mg 及び 2~7 日目に本薬 75 mg を QD、本薬 300/150 mg 群は 1 日目に本薬 300 mg 及び 2~7 日目に本薬 150 mg を QD、いずれも投与初日は約 120 分 (60 分以内は避ける)、2 日目以降は約 60 分 (30 分以内は避ける)かけて静脈内投与することと設定された。なお、7 日間の治験薬投与により改善傾向が認められ、治験薬が有効に作用しつつあり投与を継続すべきと治験責任医師等が判断した場合には最大 14 日間まで治験薬の投与が可能とされた。

無作為化され、治験薬が投与された 84 例(本薬 150/75 mg 群 42 例、本薬 300/150 mg 群 42 例)が安全性解析対象集団であり、このうち本試験の対象疾患(市中肺炎)ではないとされた 6 例を除く 78 例(本薬 150/75 mg 群 38 例、本薬 300/150 mg 群 40 例)が FAS であった。FAS のうち 6 例(併用禁止治療の実施 5 例、除外基準に該当 1 例)を除く 72 例(本薬 150/75 mg 群 33 例、本薬 300/150 mg 群 39 例)が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

 <sup>(9)</sup> 次の1)及び2)を満たす患者。1)以下の項目のうち1項目以上を有する[①咳嗽、②膿性痰又は喀痰の膿性度の悪化、③聴打診上の異常所見、④呼吸困難又は頻呼吸の悪化、⑤発熱 37°C以上(腋窩)]、2)以下の項目のうち1項目以上を満たす[①CRP陽性、②白血球増加(白血球 > 10,000/mm³)、桿状核球 > 15%、又は白血球減少(白血球 < 4,500/mm³) (③低酸素血症(PaO<sub>2</sub> < 60 Torr 又は SpO<sub>2</sub> < 90%)]</li>

有効性について、主要評価項目である PPS における治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の臨床効果(治癒率 $^{20)}$ )は、本薬 150/75 mg 群 90.6%(29/32 例)及び本薬 300/150 mg 群 94.4%(34/36 例)であった。

有害事象は、本薬 150/75 mg 群 66.7%(28/42 例)及び本薬 300/150 mg 群 64.3%(27/42 例)、副作用  $^{21)}$  は、本薬 150/75 mg 群 33.3%(14/42 例)及び本薬 300/150 mg 群 28.6%(12/42 例)に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害	<b>事</b> 象	副行	作用
	本薬 150/75 mg 群 (42 例)	本薬 300/150 mg 群 (42 例)	本薬 150/75 mg 群 (42 例)	本薬 300/150 mg 群 (42 例)
全体	28 (66.7)	27 (64.3)	14 (33.3)	12 (28.6)
上腹部痛	2 (4.8)	0	1 (2.4)	0
便秘	3 (7.1)	4 (9.5)	1 (2.4)	0
下痢	2 (4.8)	0	1 (2.4)	0
軟便	2 (4.8)	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (2.4)
注射部位紅斑	1 (2.4)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)
注射部位疼痛	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (4.8)	2 (4.8)
注射部位腫脹	2 (4.8)	3 (7.1)	1 (2.4)	3 (7.1)
穿刺部位疼痛	1 (2.4)	2 (4.8)	0	1 (2.4)
血管穿刺部位疼痛	2 (4.8)	0 (0)	1 (2.4)	0
血管穿刺部位紅斑	2 (4.8)	1 (2.4)	0	0
肺炎	2 (4.8)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2 (4.8)	0	2 (4.8)	0
頭痛	3 (7.1)	1 (2.4)	0	0
不眠症	1 (2.4)	3 (7.1)	0	1 (2.4)
紅斑	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	0

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬 150/75 mg 群で 4 例 [肺炎 2 例、第 7 脳神経麻痺、慢性心不全、出血性脳梗塞及び心膜炎各 1 例(重複あり)]及び本薬 300/150 mg 群で 1 例(肛門膿瘍)に認められ、いずれも治験薬との因果関連は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

中止に至った有害事象は、本薬 150/75 mg 群で 2 例 (第 7 脳神経麻痺及び肝障害) 及び本薬 300/150 mg 群で 2 例 (好中球数減少及び蕁麻疹) に認められ、肝障害、好中球数減少及び蕁麻疹は治験薬との因果 関係は否定されず、転帰は軽快又は回復であった。

## 7.2 第Ⅲ相試験

## 7.2.1 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-1: AMY-I301 試験<20mm 年 月~20mm 年 月 月~)

16 歳以上 79 歳以下の市中肺炎患者 [目標例数 280 例(本剤群 140 例及び LVFX 群 140 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、LVFX を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 88 施設で実施された。本試験の主な選択基準は以下のとおりであった。

<sup>&</sup>lt;sup>20)</sup> 臨床効果は治癒、治癒せず又は判定不能の3段階で判定され、FASでは集団全体における「治癒」の被験者の割合が治癒率とされ、PPSでは「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者に対する「治癒」の被験者の割合が治癒率とされた。

治癒:投与終了時に症状・所見・胸部画像所見が消失又は改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療が不要であった場合 治癒せず:症状・所見・胸部画像が不変又は悪化し、代替の抗菌薬治療を必要とした場合

判定不能:症状・所見の情報が欠如、体温、白血球数又は CRP の悪化の原因が原疾患以外である明確な理由がある、症状・所見の消失 又は改善が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の全身投与が行われた場合

<sup>21)</sup> 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

- ・ 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く、急性に発症し、 治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者
- ・ 治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線画像又は 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
- · 肺炎の臨床症状及び所見<sup>22)</sup> を有する患者

用法・用量は、本剤群は1日目に本剤300 mg 及び2~7日目に本剤150 mg を QD、投与初日は約120分(60分以内は避ける)、2日目以降は約60分(30分以内は避ける)かけて静脈内投与、LVFX群はLVFX500 mg を QD7日間、約60分(30分以内は避ける)かけて静脈内投与することと設定された。なお、7日間の治験薬投与により改善傾向が認められ、治験薬が有効に作用しつつあると治験責任医師等が判断した場合には最大14日間まで治験薬の投与が可能とされた。

無作為化され、治験薬が投与された 286 例(本剤群 143 例及び LVFX 群 143 例)が安全性解析対象集団であり、このうち本試験の対象疾患(市中肺炎)ではないとされた 5 例を除く 281 例(本剤群 139 例、LVFX 群 142 例)が FAS であった。FAS のうち 14 例(治験薬の投与量不足<sup>23)</sup>9 例、併用禁止薬使用 2 例、市中肺炎ではないとされた 2 例、治験手順不遵守 1 例)を除く 267 例(本剤群 133 例、LVFX 群 134 例)が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である PPS における治癒判定時(治験薬投与終了 7 日後)の臨床効果 (治癒率  $^{20)}$ )は、本剤群 95.2%(119/125 例)及び LVFX 群 90.0%(108/120 例)であった。群間差 [95% 信頼区間]は 5.3 [-1.7, 12.4]%であり、95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性マージン (-10%)を上回ったことから、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。

有害事象は、本剤群 53.8% (77/143 例) 及び LVFX 群 55.2% (79/143 例)、副作用は、本剤群 25.9% (37/143 例) 及び LVFX 群 36.4% (52/143 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 24 のとおりであった。

\_

<sup>22)</sup> 次の1) 及び2) を満たす患者。1) 以下の項目のうち1項目以上を有する[①咳嗽、②膿性痰又は喀痰の膿性度の悪化、③聴打診上の異常所見、④呼吸困難又は頻呼吸が悪化、⑤発熱 37° C以上(腋窩)]、2) 以下の項目のうち1項目以上を満たす[①CRP 陽性、②白血球増加(白血球 > 10,000/mm³) 又は桿状核球 > 15%、③低酸素血症(PaO<sub>2</sub> < 60 Torr 又は SpO<sub>2</sub> < 90%)]</p>

<sup>23)</sup> ①投与開始日から投与2日後までの投与量が規定された投与量の75%未満、又は②規定された投与回数の75%未満

表 24 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

32 24 V · Y 4 UN - U / AFF C 2 PI (S)		事事象	副作用		
	本剤群	LVFX 群	本剤群	LVFX 群	
	(143 例)	(143 例)	(143 例)	(143 例)	
全体	77 (53.8)	79 (55.2)	37 (25.9)	52 (36.4)	
便秘	12 (8.4)	9 (63)	1 (0.7)	5 (3.5)	
下痢	9 (6.3)	7 (49)	7 (4.9)	6 (4.2)	
悪心	3 (2.1)	3 (21)	2 (1.4)	3 (2.1)	
嘔吐	2 (1.4)	3 (21)	1 (0.7)	1 (0.7)	
投与部位反応	0	3 (21)	0	3 (2.1)	
注射部位紅斑	6 (4.2)	10 (7.0)	4 (2.8)	9 (6.3)	
注射部位疼痛	4 (2.8)	3 (21)	2 (1.4)	1 (0.7)	
注射部位静脈炎	5 (3.5)	10 (7.0)	5 (3.5)	10 (7.0)	
投与部位そう痒感	0	4 (2.8)	0	3 (2.1)	
注射部位反応	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	
肝機能異常	3 (2.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	
鼻咽頭炎	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.8)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	
血中カリウム増加	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	
好酸球数増加	2 (1.4)	7 (49)	2 (1.4)	6 (4.2)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	
好中球数減少	5 (3.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	
背部痛	2 (1.4)	0	0	0	
浮動性めまい	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	
頭痛	3 (2.1)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	
不眠症	3 (2.1)	6 (42)	0	0	
腎機能障害	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0	
鼻出血	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	
気胸	2 (1.4)	0	0	0	
器質化肺炎	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	
接触性皮膚炎	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	
紅斑	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)	
発疹	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	
蕁麻疹	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	
静脈炎 (水)	0	4 (2.8)	0	4 (2.8)	

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 2 例(上気道の炎症及び気胸各 1 例)、LVFX 群 3 例(誤嚥性肺炎、胆管結石、低ナトリウム血症各 1 例)に認められ、低ナトリウム血症は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 6 例(肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、気胸、湿疹及び器質化肺炎各 1 例)、LVFX 群 11 例(静脈炎 3 例、紅斑 2 例、注射部位静脈炎、肝機能異常、注射部位紅斑、感染性皮膚嚢腫及び器質化肺炎、誤嚥性肺炎各 1 例)であった。本剤群 4 例(肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、湿疹各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復又は軽快であった。LVFX 群 8 例(静脈炎 3 例、紅斑 2 例、注射部位静脈炎、肝機能異常及び注射部位紅斑各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復又は軽快であった。

また、投与開始日(投与前後<sup>24)</sup>)、投与3日後<sup>25)</sup>、7日後<sup>26)</sup>、投与終了時、治験薬投与終了7日後、中止時に標準12誘導心電図検査(デジタル12誘導心電計)が実施された<sup>27)</sup>。なお、投与開始日の12誘導心電図検査において、QTcF間隔が500ms超の被験者は本試験から除外された。心電図パラメータは表25のとおりであった。

表 25 心電図パラメータのカテゴリー別集計

	ĺ	X 2.	3 心亀凶ハン		<b>ー ) が来</b> 的			6 / . B
			絶対			ベース	ラインからの変	<b>炎化</b> 重
			(QTo				(QTcF)	
		450 以下	450 超	480 超	500 超	30 以下	30 超	60 超
	投与開始日	133/136	3/136	1/136	0/136		_	_
	(投与前)	(97.8)	(2.2)	(0.7)	0/130			
	投与開始日	106/111	5/111	2/111	1/111	100/106	6/106	0/106
	(投与後)	(95.5)	(4.5)	(1.8)	(0.9)	(94.3)	(5.7)	0/106
	+n. + a = 40	122/132	10/132	1/132	0/122	108/128	20/128	1/128
	投与3日後	(92.4)	(7.6)	(0.8)	0/132	(84.4)	(15.6)	(0.8)
	+/L E 7 □ 30	110/120	10/120	1/120	0/120	98/115	17/115	1/115
	投与7日後	(91.7)	(8.3)	(0.8)	0/120	(85.2)	(14.8)	(0.9)
本剤	H 11. 11±	16/18	2/18	0/10	0/10	17/18	1/18	0/10
	中止時	(88.9)	(11.1)	0/18	0/18	(94.4)	(5.6)	0/18
	治験薬投与終	129/138	9/138	0/120	0/120	116/134	18/134	1/134
	了目	(93.5)	(6.5)	0/138	0/138	(86.6)	(13.4)	(0.7)
	投与終了7日	130/137	7/137	1/137	0/137	114/133	19/133	1/133
	後	(94.9)	(5.1)	(0.7)		(85.7)	(14.3)	(0.8)
	治験薬投与期	124/142	18/142	3/142	1/142	103/136	33/136	2/136
	間中の最大値	(87.3)	(12.7)	(2.1)	(0.7)	(75.7)	(24.3)	(1.5)
	投与開始日	118/125	7/125	1/125	1/125			
	(投与前)	(94.4)	(5.6)	(0.8)	(0.8)	_	_	_
	投与開始日	96/103	7/103	1/130	0/102	92/97	5/97	0/07
	(投与後)	(93.2)	(6.8)	(1.0)	0/103	(94.8)	(5.2)	0/97
	+D. F. a. D. W	119/124	5/124	0/124	0/104	102/111	9/111	0/111
	投与3日後	(96.0)	(4.0)	0/124	0/124	(91.9)	(8.1)	0/111
	投与7日後	105/111	6/111	1/111	0/111	88/102	14/102	0/102
LVEV	女子/口俊	(94.6)	(5.4)	(0.9)	0/111	(86.3)	(13.7)	0/102
LVFX	中止時	27/27	0/27	0/27	0/27	20/24	4/24	0/24
	十二时	(100)	0/27	0/27	0/27	(83.3)	(16.7)	0/24
	治験薬投与終	130/136	6/136	1/136	0/126	106/124	18/124	2/124
	了目	(95.6)	(4.4)	(0.7)	0/136	(85.5)	(14.5)	(1.6)
	投与終了7日	126/134	8/134	2/134	0/124	107/121	14/121	0/121
	後	(94.0)	(6.0)	(1.5)	0/134	(88.4)	(11.6)	0/121
	治験薬投与期	126/139	13/139	2/139	0/120	101/125	24/125	2/125
	間中の最大値	(90.6)	(9.4)	(1.4)	0/139	(80.8)	(19.2)	(1.6)
仮(米r (0%)					l	1		

例数 (%)

本試験において、MedDRA 器官別大分類の心臓障害として、心不全(本剤群 0 例、LVFX 群 1 例)及び動悸(本剤群 1 例、LVFX 群 0 例)が認められた。なお、TdP、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神及びてんかん発作は認められなかった。また、本剤群において、治験薬投与期間中に QTcF が500 ms を超えた被験者(1 例)及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者(2 例)において認められた有害事象は、注射部位静脈炎(1 例)であった。

<sup>24)</sup> 投与後の検査は、治験薬投与終了後から1時間以内を目安に実施。

<sup>25)</sup> 治験薬投与終了後から1時間以内を目安に実施。

<sup>26)</sup> 治験薬を8日間以上投与する場合のみ実施。

<sup>&</sup>lt;sup>27)</sup> 安静臥位で標準 12 誘導心電図検査を実施する。また、投与開始日の治験薬投与終了後は、安全性確認のため心電図検査を実施する。なお、測定には治験依頼者が指定するデジタル 12 誘導心電計を使用するが、投与開始日の治験薬投与終了後の心電図検査に限っては、他の機器を使用することも可とし、誘導の種類は問わない。調査項目は RR、PQ、QRS、QT 及び QTc (Fridericia、Bazett 及び Framingham) とし、心電図パラメータ計測機関での集中測定とする。治験実施機関は心電図データを心電図パラメータ計測機関へ送信する。ただし、投与開始日の治験薬投与終了後の心電図検査については、心電図パラメータの調査及び心電図パラメータ計測機関への送信を必須としない。

# 7.2.2 国内第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.2-1:AMY-I302 試験<20 年 月~20 年 月~20 年 月~>)

16歳以上の呼吸器感染症患者 [目標例数 80 例(慢性呼吸器病変の二次感染 40 例、誤嚥性肺炎 30 例、肺化膿症・肺膿瘍 10 例)]を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 70 施設で実施された。主な選択基準は表 26 のとおりであった。

表 26 主な選択基準	進	基	択	選	ጵ	¥	6	2	表
-------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---

	表 26 主な選択基準
慢性呼吸器病変の	・ COPD (慢性気管支炎又は肺気腫)、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
二次感染	結核と診断された患者 *** *** *** *** *** *** *** *** *** *
	・ 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が否定され、慢性呼吸器病
	変の存在が確認されており、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者。ただし、CT
	画像上で明確な浸潤影が認められない場合は、肺炎とはせず組み入れ可とする。
	┃・・・咳嗽若しくは喀痰の新たな出現、又は喀痰量増加や膿性痰の悪化が認められる
	・ CRP 増加(0.7 mg/dL 以上又は施設基準値超)
	・ 次の項目のうち 1 項目以上を満たす
	①膿性又は膿粘性痰 a が得られている、②腋窩体温 37.0 度以上、③白血球数 8,000 /mm3以上、④呼
	吸困難の悪化又は全身倦怠感
	a) Miller&Jones の分類で M2 以上。
誤嚥性肺炎	・ 肺炎発症 2 週間以内に入院歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院加療が必要と判断さ
缺嚥性仰火	
	れている
,	・ 治験薬投与前48時間以内に撮影された胸部X線画像又は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く明らかな改善傾向がな
	い患者。
	┃・ 吸引痰 Ӹなどの原因菌が確認される可能性が高い良質な検体が得られている(ただし、喀出痰は除
	<).
	次の1)、2)のうち、1項目以上を満たす誤嚥背景のある患者
•	1) 明らかな誤嚥が確認されている
	[例:気道より誤嚥内容物(食物、吐物)が気管支鏡や吸引で確認された等]
•	2) 以下の項目のうち1項目以上を満たす
	①食事及び睡眠中のむせを反復して認める、②嚥下機能評価試験で嚥下機能障害が示唆されてい
	る、③嚥下機能障害の可能性をもつ疾患(例:脳血管障害、パーキンソン病等)を有している又は
	その既往歴がある
	・ 次の 1) 、2) の両方を満たす患者
	1)以下の項目のうち1項目以上を満たす
	①咳嗽、②膿性痰又は喀痰の膿性度の悪化、②聴打診上の異常所見、③呼吸困難、頻呼吸のうち、
	いずれか1つあるいは全てが悪化、④腋窩体温37.0度以上
	2) 以下の項目のうち!項目以上を満たす
	①CRP 陽性、②白血球増加(白血球数 10,000/mm³超)又は桿状核球 15%超、③低酸素血症(PaOg
	60 Torr 未満又は SpO <sub>2</sub> 90%未満)
•	OU TOTE JOHN SPOS JOURNING
	b) 気管支鏡下吸引痰又は吸引用カテーテルを用いた吸引痰とする。
肺化膿症・肺膿瘍	一 今回の感染エピソード発現前2週間以内に入院歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院
	加療が必要と判断された患者
	・ 治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線画像又は CT 画像上、塊状影又は空洞影を認める患
	者。なお、膿の貯留による鏡面像の有無は問わない。
	字刺吸引物若しくは吸引痰等の原因菌が確認される可能性が高い良質な検体が得られている (ただ
	し、喀出痰は除く)。
	1)以下の項目のうち1項目以上を満たす
	①咳嗽、②膿性痰又は喀痰の膿性度の悪化、②聴打診上の異常所見、③呼吸困難、頻呼吸のうち、
	いずれか1つあるいは全てが悪化、④腋窩体温37.0度以上
	2) 以下の項目のうち 1 項目以上を満たす
	①CRP 陽性、②白血球増加(白血球数 10,000/mm³超又は桿状核球 15%超、③低酸素血症(PaO2
	60 Torr 未満又は SpO <sub>2</sub> 90%未満)

用法・用量は、1 日目に本剤 300 mg QD を約 120 分かけて及び 2~7 日目に本剤 150 mg QD を約 60 分かけて静脈内投与することと設定された。なお、7 日間の治験薬投与により改善傾向が認められた場合には、治験責任医師等の判断により最大 14 日間まで治験薬の投与が可能とされた。治験薬が投与された78 例(慢性呼吸器病変の二次感染 49 例、誤嚥性肺炎 17 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例、対象外疾患 1 例)が安全性解析対象集団であり、対象外疾患の 1 例を除く77 例が FAS であり、FAS のうち7 例(併用制

限薬<sup>28)</sup> の使用状況の変更 1 例、併用制限薬の使用状況の変更及び併用禁止治療<sup>29)</sup> の実施 2 例、対象疾患ではないとされた 2 例、選択基準を満たさない 1 例、併用禁止治療の実施及び治験薬の投与量不足<sup>30)</sup> 1 例)を除く 70 例(慢性呼吸器病変の二次感染 46 例、誤嚥性肺炎 13 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例)が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性について、主要評価項目である PPS における治癒判定時 (治験薬投与終了7日後)の臨床効果(治癒率<sup>31)</sup>)は93.3%(42/45例)であった。

肺化膿症・肺膿瘍に対する有効性について、主要評価項目である PPS における治療終了時の臨床効果 (有効率<sup>32)</sup>) は 90.9% (10/11 例) であった。

誤嚥性肺炎に対する有効性について、主要評価項目である PPS における治療終了時の臨床効果(有効率 <sup>32)</sup>) は 100.0%(12/12 例)であった。

安全性について、有害事象及び副作用<sup>21)</sup> の発現割合は 64.1%(50/78 例)及び 33.3%(26/78 例)であり、2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 27 のとおりであった。

表 27	2 例以上に認められた有害事象及び副作用	(安全性解析対象集団)
4X 41		(女工工作)/// // / / / / / / / / / / / / / / / /

( 1 ) 1 D 1 SV TT ( C BID 62)	DANCE DE TONOCO MILLI	
	有害事象	副作用
	(78 例)	(78 例)
全体	50 (64.1)	26 (33.3)
便秘	6 (7.7)	1 (1.3)
下痢	4 (5.1)	3 (3.8)
悪心	3 (3.8)	0
嘔吐	2 (2.6)	1 (1.3)
注射部位紅斑	6 (7.7)	6 (7.7)
注射部位疼痛	2 (2.6)	0
注射部位腫脹	2 (2.6)	1 (1.3)
肺炎	2 (2.6)	0
好酸球数増加	4 (5.1)	3 (3.8)
頭痛	2 (2.6)	0
譫妄	4 (5.1)	0
不眠症	2 (2.6)	0
発疹	2 (2.6)	2 (2.6)
静脈炎	2 (2.6)	2 (2.6)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、6 例(肺炎 2 例、アルコール中毒、気胸、肺障害、喘息各 1 例)に認められ、肺障害は治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰はいずれも回復であった。

<sup>&</sup>lt;sup>28)</sup> 治験薬投与開始前 14 日以前から観察終了までの間に同一用法・用量で投与を継続することを条件に併用が可能と設定された医薬品 <sup>29)</sup> 併用禁止治療:併用禁止療法(気管切開、胸腔ドレナージ等)又は併用禁止薬。

<sup>30)</sup> 投与開始日から投与2日後までの投与量が規定された投与量の75%未満、投与開始日から投与2日後までの投与回数が3回未満31) 臨床効果は、治癒、治癒せず又は判定不能の3段階で判定され、FASでは集団全体における「治癒」の被験者の割合が治癒率とされ、

PPS では「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者に対する「治癒」の被験者の割合が治癒率とされた。 治癒:投与終了時に症状・所見が消失又は改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療が不要であった場合。

治癒せず:症状・所見が不変又は悪化し、代替の抗菌薬治療を必要とした場合。

判定不能:症状・所見の情報が欠如、体温、白血球数又は CRP の悪化の原因が原疾患以外である明確な理由がある、症状・所見の消失 又は改善が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の全身投与が行われた場合。

<sup>32)</sup> 臨床効果は有効、無効又は判定不能の3段階で判定され、FASでは集団全体における「有効」の被験者の割合が有効率とされ、PPSでは「有効」又は「無効」と判定された被験者に対する「有効」の被験者の割合が有効率とされた。

有効:次の①並びに②又は③を満たし、残りの項目に悪化がない場合。①発熱、咳嗽、喀痰(量、性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音の1項目以上が改善。ただし、組入れ時に有熱の場合は発熱の改善が必須、組入れ時の体温から低下していれば37度以上であっても発熱の改善とする、②胸部画像における全ての異常所見(陰影の広がりと濃度を基準とする)が消失又は最悪時から改善、③炎症所見が消失又は改善(白血球数9,000/mm³以下への改善又はCRP最高値からの低下を満たし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数は、臨床検査測定機関の正常範囲内の上昇であれば悪化とは扱わない)無効:「有効」の基準を満たさない場合

判定不能:症状・所見の情報が欠如、又は体温、白血球数、CRPの悪化の原因が原疾患以外である明確な理由がある場合。

中止に至った有害事象は、4 例 [肺炎、肺障害、薬疹、好中球数減少、血中クレアチニン増加、貧血各 1 例 (重複含む)]に認められ、肺障害、薬疹、好中球数減少、血中クレアチニン増加、貧血は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

また、投与開始日(投与前後<sup>24)</sup>)、投与3日後<sup>25)</sup>、7日後<sup>26)</sup>、投与終了時、治験薬投与終了7日後、中止時に標準12誘導心電図検査(デジタル12誘導心電計)が実施された<sup>27)</sup>。なお、投与開始日の12誘導心電図検査において、QTcF間隔が500ms超の被験者は本試験から除外された。心電図パラメータは表28のとおりであった。

表 28	心雷図パラメ	ータのカテゴ	リー別集計

					- 10	ニノハふさん	↑ボル貝.
		絶対値(	QTcF)		ベースラインからの変化量 (QTcF)		
	450以下	450 超	480 超	500超	30以下	30 超	60 超
投与開始日 (投与前)	64/67 (95 5)	3/67 (4.5)	2/67 (3.0)	1/67 (1.5)	_	_	_
投与開始日 (投与後)	49/56 (87 5)	7/56 (12.5)	2/56 (3.6)	0/56	50/54 (92.6)	4/54 (7.4)	0/54
投与3日後	54/62 (87 1)	8/62 (12.9)	0/62	0/62	54/60 (90.0)	6/60 (10.0)	0/60
投与7日後	59/63 (93.7)	4/63 (6.3)	0/63	0/63	58/60 (96.7)	2/60 (3.3)	0/60
中止時	7/7 (100)	0/7	0/7	0/7	6/6 (100)	0/6	0/6
治験薬投与 終了日	64/69 (92.8)	5/69 (7.2)	0/69	0/69	62/65 (95.4)	3/65 (4.6)	0/65
治験薬投与 終了7日後	65/71 (91 5)	6/71 (8.5)	1/71 (1.4)	0/71	57/66 (86.4)	9/66 (13.6)	0/66
治験薬投与 期間中の最 大値	59/70 (84 3)	11/70 (15.7)	2/70 (2 9)	0/70	54/65 (83.1)	11/65 (16.9)	0/65

例数 (%)

本試験において、MedDRA 器官別大分類の心臓障害として心房細動(1例)、第二度房室ブロック(1例)、上室性期外収縮(1例)が認められた。なお、TdP、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神及びてんかん発作は認められなかった。

# 7.R 機構における審査の概略

## 7.R.1 呼吸器感染症患者に対する有効性について

申請者は、肺炎、肺膿瘍及び慢性呼吸器病変の二次感染に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

市中肺炎患者を対象とした国内第III相試験(AMY-I301 試験、7.2.1 参照)において、主要評価項目である PPS における治癒判定時の臨床効果(治癒率)は、本剤群 95.2%(119/125 例)及び LVFX 群 90.0%(108/120 例)であった。群間差 [95%信頼区間] は 5.3 [-1.7, 12.4]%であり、95%信頼区間の下限値が、事前に設定された非劣性マージン(-10%)を上回ったことから、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。

慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (AMY-I302 試験、7.2.2 参照) において、慢性呼吸器病変の二次感染について、主要評価項目である PPS における治癒判定時の臨床効果(治癒率)は93.3%(42/45 例)、肺化膿症・肺膿瘍及び誤嚥性肺炎について、主要評価項目である PPS における治療終了時の臨床効果(有効率)は90.9%(10/11 例)及び100.0%

(12/12 例) であり、市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験)における本剤群の結果と同様であった。

また、各試験の FAS における有効性(臨床効果及び微生物学的効果) は表 29 のとおりであり、FAS と PPS とで結果に大きな差異は認められなかった。

表 29 各試験における有効性(臨床効果及び微生物学的効果) (FAS)

	臨床効果		微生物学的効果 a)	
	本剤群	LVFX 群	本剤群	LVFX 群
AMY-I301 試験(市中肺炎) <sup>b)</sup>	86.3 (120/139)	77.5 (110/142)	91.3 (42/46)	77.2 (44/57)
群間差 [95%信頼区間]	8.8 [-0.3	3, 17.7] %		
AMY-I302 試験				
AMY-I302 試験 慢性呼吸器病変の二次感染 <sup>b)</sup>	87.8 (43/49)		78.6 (22/28)	
	87.8 (43/49) 82.4 (14/17)		78.6 (22/28) 76.5 (13/17)	

<sup>% (</sup>例数)

機構は、提出された試験成績より、肺炎、肺膿瘍及び慢性呼吸器病変の二次感染に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

## 7.R.2 菌種別の有効性について

申請者は、菌種別の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験における菌属/菌種別の有効性は、表30のとおりであった。

a) 微生物学的効果は、消失、推定消失、存続、推定存続、判定不能の5段階で判定された。FASのうち培養検査で原因菌が特定された集団における「消失」又は「推定消失」と判定された被験者の割合。

b) 治癒判定時

c) 治験薬投与終了時

表 30 臨床分離株の菌属/菌種別の有効性 a)

			て対解体の困り	/ 菌種別の有	<b>%</b> )1生 "				
		[301 試験 :剤群)	AMY-I302 試験						
菌属/菌種	市中原	肺炎	慢性呼吸器病変の 二次感染		誤嚥	誤嚥性肺炎		肺化膿症・肺膿瘍	
	臨床 効果	微生物 学的 効果	臨床 効果	微生物 学的 効果	臨床 効果	微生物 学的 効果	臨床 効果	微生物 学的 効果	
ブドウ球菌属	2/2	2/2	100 (7/7)	100 (7/7)	1/1	1/1	_	_	
レンサ球菌属	2/2	2/2	1/1	1/1	88.9 (8/9)	92.3 (12/13)	100 (9/9)	100 (10/10)	
肺炎球菌	96.6 (28/29)	95.5 (21/22)	71.4 (5/7)	66.7 (2/3)	2/2	2/2	_	_	
腸球菌属	1/1	1/1	_	_	_	_	_	_	
モラクセラ (ブランハ メラ) ・カタラーリス	1/2	1/2	87.5 (7/8)	100 (8/8)	_	_	_		
大腸菌	1/1	1/1	1/1	1/1	2/2	2/2	1/1	1/1	
クレブシエラ属	1/1	1/1	2/2	2/2	100 (4/4)	75.0 (3/4)	_	_	
エンテロバクター属	_	_	_	_	_	_	_	_	
インフルエンザ菌	87.5 (14/16)	87.5 (14/16)	75.0 (3/4)	100 (4/4)	100 (5/5)	100 (5/5)	_	_	
レジオネラ・ニューモ フィラ	2/2	_	_	_	_	_	_	_	
フィラ ペプトストレプトコッ カス属	_	_	_	_	1/1	1/1	2/2	2/2	
ベイヨネラ属	_	_	_	_	100 (5/5)	75.0 (6/8)	2/2	2/2	
バクテロイデス属	_	_	_	_	1/1	2/2	1/1	1/1	
プレボテラ属					80.0 (8/10)	90.9 (10/11)	66.7 (2/3)	75.0 (3/4)	
ポルフィロモナス属	_	_	_	_	_	_	1/1	1/1	
フソバクテリウム属	_	_	_	_	_	_	100 (5/5)	100 (5/5)	
肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニ ューモニエ)	92.1 (35/38)	100 (3/3)	2/2	_	_	_	_	_	

<sup>% (</sup>例数)

本剤の申請適応菌種のうち、既承認である本薬の経口剤の適応菌種[ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)]については、本剤の臨床試験において分離されず経年変化の検討ができなかったエンテロバクター属及びレジオネラ・ニューモフィラを除き、抗菌活性の経年変化は認められていないこと(3.R.1.1 参照)、また、本剤を申請用法・用量で投与した場合の本薬の血漿中曝露量は、本薬の経口剤を承認用法・用量で投与した場合よりも高値を示すこと(6.2 項参照)[ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]から、エンテロバクター属及びレジオネラ・ニューモフィラも含め、本剤においても有効性が期待できると考える。

a) 臨床効果の解析対象: FAS のうち、微生物学的検査(培養検査、マイコプラズマ LAMP 法、感染症迅速検査又は免疫血清学的検査)で申請適応菌種が原因菌として特定された集団。微生物学的効果の解析対象: FAS のうち、培養検査で適応菌種が原因菌として特定された集団。

<sup>※</sup>同一被験者において同一菌属/菌種が複数検出・同定されたものがあるため、臨床効果より微生物効果の分母の数が多い菌属/菌種がある。

<sup>- :</sup> 同定されず。

その他の本剤の申請適応菌種(腸球菌属、大腸菌、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属)については、以下の理由から、有効性が期待できると考える。

#### 腸球菌属

国内第Ⅲ相試験において当該菌種が分離された被験者は1例のみであったが、臨床効果及び微生物学的効果は良好であったこと(表30)、当該試験における臨床分離株に対して本薬の抗菌活性がみとめられていること(3.1.1.1 参照)、本薬の経口剤の国内第Ⅲ相試験(AMX-T303 試験及びAMX-T304 試験)において当該菌種に対する良好な微生物学的効果(2/2 株)が確認されていること。

- ・ 大腸菌、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、フソバクテリウム属 国内第Ⅲ相試験において当該菌種における臨床効果及び微生物学的効果は良好であったこと(表 30)、当該菌種の臨床分離株に対して本薬の抗菌活性が認められていること(3.1.1.1 参照)。
- ポルフィロモナス属

国内第Ⅲ相試験において当該菌種が分離された被験者は1例のみであり、当該分離株における MIC は測定できなかった<sup>33)</sup> が、臨床効果及び微生物学的効果は良好であったこと(表 30)、本薬の経口剤の国内第Ⅲ相試験(AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験)において当該菌種に対する良好な微生物学的効果(4/4 株)が確認されていること。

機構は、以下のように考える。

腸球菌属及びポルフィロモナス属については、分離された菌株が少なく、結果解釈には留意する必要があるが、本剤の適応菌種に対して本剤の有効性が期待できるとの申請者の説明は受入れ可能である。 本剤の適応菌種については、7.R.5 で記載する。

## 7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討から、適切な注意喚起等を行った上で、呼吸器感染症患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験 (AMY-I201 試験)、国内第Ⅲ相試験 (AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験) における 安全性の概要は表 31 のとおりであった。

\_

<sup>33)</sup> 測定培地に発育不良であったため、薬剤感受性測定が実施できなかった。

表 31 国内臨床試験における安全性の概略(安全性解析対象集団)

	AMY-I201 試験	AMY-I3	01 試験	AMY-I302 試験
	本薬 300/150 mg 群	本剤群	LVFX 群	本剤投与例
	(42 例)	(143 例)	(143 例)	(78 例)
有害事象	27 (64.3)	77 (53.8)	79 (55.2)	50 (64.1)
副作用	12 (28.6)	37 (25.9)	52 (36.4)	26 (33.3)
重篤な有害事象	1 (2.4)	2 (1.4)	3 (2.1)	6 (7.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	2 (4.8)	6 (4.2)	11 (7.7)	4 (5.1)

例数 (%)

国内第Ⅱ相試験(AMY-I201 試験)及び国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)において、本剤が申請用法・用量で投与された 263 例において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、9 例(気胸、肺炎各 2 例、肛門膿瘍、上気道の炎症、アルコール中毒、肺障害、喘息各 1 例)に認められ、肺障害は治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、12 例 [好中球数減少 2 例、蕁麻疹、肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、気胸、湿疹、器質化肺炎、肺炎、血中クレアチニン増加、貧血、薬疹、肺障害各 1 例 (重複含む)]に認められ、9 例 [好中球数減少 2 例、蕁麻疹、肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、湿疹、血中クレアチニン増加、貧血、薬疹、肺障害各 1 例 (重複含む)] は治験薬との因果関係が否定されなかった。転帰は回復又は軽快であった。

また、本薬の経口剤における国内第 II 相試験<sup>34)</sup> 及び国内第 III 相試験(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験)において、有害事象は 26.8%(128/477 例)、副作用は 10.7%(51/477 例) [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年 8 月 5 日付け)]、本剤の国内第 III 相試験<sup>35)</sup> 及び国内第 III 相試験(AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)において、有害事象は 58.6%(154/263 例)、副作用は 28.5%(75/263 例)に認められており、本薬の経口剤と比較して本剤(注射剤)で発現割合が高かった。その理由として、注射部位反応に関する事象<sup>36)</sup> が本剤のみで有害事象 18.6%(49/263 例)、副作用 13.7%(36/263 例)に認められていることが要因の一つとして考えられた。

注射部位反応に関する有害事象以外において、本剤及び本薬の経口剤の発現割合に差が認められた有害事象は MedDRA 器官別大分類の胃腸障害 [本剤 18.6%(49/263 例)、経口剤 5.0%(24/477 例)]、皮膚及び皮下組織障害 [本剤 7.6%(20/263 例)、経口剤 1.9%(9/477 例)]、精神障害 [本剤 4.9%(13/263 例)、経口剤 1.0%(5/477 例)]、神経系障害 [本剤 3.4%(9/263 例)、経口剤 0.6%(3/477 例)]であった。このうち、発現割合が 2%以上異なる MedDRA 基本語別の有害事象は便秘 [本剤 8.4%(22/263 例)、経口剤 0.6%(3/477 例)]、下痢 [本剤 4.9%(13/263 例)、経口剤 1.7%(8/477 例)]、頭痛 [本剤 2.3%(6/263 例)、経口剤 0.2%(1/477 例)]、不眠症 [本剤 3.0%(8/263 例)、経口剤 1.0%(5/477 例)]であった。副作用では下痢 [本剤 3.8%(10/263 例)、経口剤 1.3%(6/477 例)] において発現割合に差が認められたが、便秘 [本剤 0.8%(2/263 例)、経口剤 0.2%(1/477 例)]、頭痛 [本剤 0 例、経口剤 0.2%(1/477 例)] 及び不眠症 [本剤 0.4%(1/263 例)、経口剤 0 例]については明らかな差はなかった。また、本剤のみで発現が認められた有害事象のうち、2 例以上に認められた事象は嘔吐 5 例、肝機能異常 3 例、肺炎 2 例、アルコール中毒 2 例、血中カリウム増加 2 例、好中球数減少 7 例、譫妄 5

35) 本剤の申請用法・用量である 300/150 mg 群

<sup>34)</sup> 経口剤の承認用法・用量である 75 mg 群

<sup>36)</sup> 投与部位、注射部位、注入部位、穿刺部位又は血管穿刺部位を含む MedDRA 基本語及び、MedDRA 基本語静脈炎及び内出血

例、腎機能障害 2 例、気胸 3 例、接触皮膚炎 2 例であり、肺炎 2 例、アルコール中毒 1 例、気胸 2 例は 重篤であったが、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。

機構は以下のように考える。

国内臨床試験において、LVFX と比較して本剤で有害事象の発現状況が大きく異ならないことを確認した。また、対象患者、投与量、投与経路等が異なるため比較には限界があるものの本薬の経口剤の臨床試験に比べ本剤の臨床試験で発現頻度が高い傾向であった事象や本剤のみで認められている事象の発現状況には引き続き留意する必要があり、また本薬の経口剤で認められた事象は本剤でも発現する可能性があることから、本薬の経口剤の添付文書において注意喚起されている副作用についても注意喚起を行う必要がある。なお、血球減少関連事象、QT/QTc間隔への影響、その他のキノロン系抗菌薬で留意すべき事象については、以下の項に記載する。

#### 7.R.3.2 血球減少関連事象について

申請者は、本薬の経口剤の国内第II相試験(AMX-T201試験)において、重篤な白血球減少症等が認められていたことを踏まえ、本剤の血球減少に関連する有害事象について、以下のように説明している。

感染症患者を対象とした本薬(経口剤及び注射剤)の国内臨床試験<sup>37)</sup> における血球減少に関連する有害事象<sup>38)</sup> の発現状況は表 32 のとおりであった。重篤な有害事象は、本薬の経口剤 150 mg 投与時に 1 例 (白血球減少症) 認められており、本剤では認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験)において、本剤 300/150 mg の投与で重度の好中球数減少が 3 例に認められたが、治験薬投与継続中に好中球数等の回復傾向を認めたため、治験薬との因果関係は否定された。

	2							
		注射	剤 <sup>a)</sup>		経口剤 <sup>b)</sup>			
	有害	事象	副作	乍用	有害	事象	副作	乍用
	150/75 mg (42 例)	300/150 mg (263 例)	150/75 mg (42 例)	300/150 mg (263 例)	75 mg (477 例)	150 mg (54 例)	75 mg (477 例)	150 mg (54 例)
全体	0	9 (3.4)	0	5 (1.9)	8 (1.7)	1 (1.9)	4 (0.8)	1 (1.9)
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
白血球数減少	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	8 (1.7)	0	4 (0.8)	0
好中球数減少	0	7 (2.7)	0	3 (1.1)	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0

表 32 血球減少に関連する有害事象の発現状況(安全性解析対象集団)

例数 (%)

a) 国内第Ⅱ相試験(AMY-I201 試験)及び国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)の併合

イヌ反復静脈内投与試験において白血球の減少が認められていること [ラスビック錠 75 mg 審査報告書(令和元年8月5日付け)]、本薬の経口剤 150 mg 投与時に重篤な白血球減少症が認められていることから、本剤の添付文書において白血球減少症について注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

b) 国内第Ⅱ相試験(AMX-T201 試験)及び国内第Ⅲ相試験(AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験及び AMX-T304 試験)の併合

<sup>&</sup>lt;sup>37)</sup> 国内第Ⅱ相試験(経口剤:AMX-T201 試験、注射剤:AMY-I201 試験)、国内第Ⅲ相試験(経口剤:AMX-T301 試験、AMX-T302 試験、AMX-T303 試験、AMX-T304 試験、注射剤:AMY-I301 試験、AMY-I302 試験)

<sup>38)</sup> MedDRA 標準検索式 (SMQ) (Version 21.1) 「造血障害による血球減少症(広域)」に該当する有害事象

感染症患者を対象とした臨床試験において、本剤で重篤な血球減少に関連する有害事象は認められていないが、非重篤な有害事象は認められていること、本薬の経口剤の添付文書において白血球減少症について注意喚起されていることから、本剤の添付文書において白血球減少症について注意喚起する必要がある。

## 7.R.3.3 QT/QTc 間隔への影響について

申請者は、本剤のQT/QTc間隔への影響について、以下のように説明している。

本剤を申請用法・用量で投与した場合の本薬の曝露量  $(C_{max})$  は、QT/QTc 評価試験 (AMX-T111 試験) において  $\Delta\Delta QTcF$  の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10~ms を上回ったときの  $C_{max}$  と同程度 となることから (6.R.2~ 参照)、本剤投与時に QT 間隔延長が認められる可能性は否定できない。

しかしながら、国内第Ⅱ相試験(AMY-I201 試験)及び国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)における以下の状況を踏まえると、本剤の投与が致死性の不整脈の発生に結び付くリスクは低いと考える。したがって、添付文書において、本薬の経口剤と同様に QT 間隔延長に関する注意喚起を行うと共に、本剤投与時の本薬の血漿中濃度の観点から、重度の肝機能障害のある患者を禁忌と設定する(6.R.3 参照)。また、QT 間隔延長を呈した被験者について、心不全、心筋症等の合併症及び投与開始時のカリウム値と QT 延長との関連を検討したところ明確な相関は認められなかったが、QT 間隔延長を呈した被験者における被験者背景が検討可能であった例数は十分ではないため、催不整脈リスクを増大させることが知られている、重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者、QT 延長のある患者(先天性 QT 延長症候群等)及び低カリウム血症のある患者に対する投与について、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項において注意喚起を行うことが適切と考える。

- ・ 心電図パラメータの絶対値及びベースラインからの変化量について一定の傾向は認められていない (7.2.1 及び 7.2.2 参照)
- ・ 本剤の投与期間中に QTcF の絶対値が 500 ms を超えた被験者が 1 例認められたが、本剤投与前の QTcF の絶対値が 485 ms であり、投与 3 日目以降は 500 ms を超えなかった。また、QTcF のベース ラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は 2 例認められたが、心電図波形の異常及び心電図異常に関連する有害事象は認められなかった。

表 33 第11相試験及び第111相試験の本剤投与例において QTcF の絶対値が 500 ms を超えた被験者

-	被験者	性別	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg)	QTcF 絶対値 (投与開始前)	発現時期	QTcF 絶対値 (ms)	QTcF のベースラ インからの変化 量 (ms)
	In301-	男	Œ		150	485	投与1日目 (投与後)	517	32

表 34 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の本剤投与例において QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者

				1 / 1000			3 E / C / C / C	
被験者	性別	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg)	QTcF 絶対値 (投与開始前)	発現時期	QTcF 絶対値 (ms)	QTcF のベース ラインから の変化量 (ms)
In301	男	4		150	390	投与開始後3日	478	88
In301-	男	3		150	387	投与開始後7日	453	66

・ 国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)において、QTcF の絶対値が 500 ms を超え た被験者又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者(QT 間隔延長群)及び非 QT 間隔延長群の患者背景を検討した結果は表 35 のとおりであった。QT 間隔延長群では、非 QT 間隔延長群と比較して女性の割合が高く、より低体重であったが、体重及び BMI 値と  $\Delta$ QTcF の最大値に明らかな相関は認められなかった。また、カリウム値とカルシウム値は QT 延長群で非 QT 間隔延長群と比較して若干低かったが、全症例における電解質(カリウム及びカルシウム)濃度と  $\Delta$ OTcF の最大値に明らかな相関は認められなかった。

表 35 QTcF が 500 ms を超えた被験者又は QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を超えた被験者 の患者背景 (AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)

♡ 版名 自 泉 (AMI -1301 PAWA 久 U· AMI -1302 PAWA)				
	QT 間隔延長群	非 QT 間隔延長群		
	(44 例)	(171 例)		
男性	26 (59.1)	119 (69.6)		
女性	18 (40.9)	52 (30.4)		
年齢	$60.5 \pm 21.4$	$64.8 \pm 17.0$		
体重(kg)	$52.0 \pm 10.2$	$56.4 \pm 13.0$		
BMI (kg/m²)	$20.2 \pm 3.1$	$21.8 \pm 4.3$		
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$84.7 \pm 23.5$	81.7±23.6		
カリウム値(mEq/L)	$3.98 \pm 0.39$	$4.14 \pm 0.54$		
カルシウム値(mg/dL)	$8.53 \pm 0.42$	$8.70\pm0.43$		

例数(%)又は平均値±標準偏差

- ・ また、QT 間隔延長群において、添付文書上で QT 間隔延長の注意喚起のある薬剤の併用有無別及び 二次性の QT 延長症候群の危険因子となる疾患<sup>39)</sup> の有無別の検討を行ったところ、これらの因子の 有無と QTcF のベースラインからの変化量に明らかな傾向は認められなかった。
- ・ 国内第Ⅲ相試験(AMY-I302 試験)において、本剤の有害事象と判断された心電図所見が2例[上室性期外収縮1例、第二度房室ブロック、心房細動各1例(重複あり)]認められたが、いずれも非重篤な事象であり処置なく回復した。

機構は、以下のように考える。

本剤を申請用法・用量で投与した場合の本薬の曝露量( $C_{max}$ )は、QT/QTc 評価試験(AMX-T111 試験)において  $\Delta\Delta QTcF$  の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を上回ったときの  $C_{max}$  と同程度となること(6.R.2 参照)、本剤の投与期間中に  $\Delta QTcF$  が 60 ms を超えた被験者及び QTcF の絶対値が 500 ms を超えた被験者が認められていることから、本剤は申請用法・用量で投与した場合に QT 間隔延長リスクがあり、国内第 II 相試験及び国内第 II 相試験において QT 間隔延長に関連する重篤な有害事象は認められていないものの、本剤による潜在的な催不整脈リスクは否定できない。また、QT/QTc 試験(AMX-T111 試験)において  $\Delta\Delta QTcF$  の最小二乗平均の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms を上回ったときの  $C_{max}$  は、本薬の経口剤を承認用法・用量で反復投与したときの  $C_{max}$  の 3 倍以上であったのに対して、本剤を申請用法・用量で投与したときの  $C_{max}$  とは同程度であり、本薬の経口剤と比較して本剤投与時において、より QT 間隔延長のリスクが高いことが懸念されること(6.R.3 参照)から、本剤投与による QT 間隔延長のリスクに対しては、本薬の経口剤と同様の QT 間隔延長を重大な副作用、重篤な心疾患のある患者を慎重投与とする注意喚起では不十分であり、以下の点を考慮した注意喚起を行う必要がある。

<sup>39)</sup> 徐脈性不整脈(房室ブロック、洞不全症候群)、各種心疾患(心筋梗塞、急性心筋炎、重症心不全、心筋症)、中枢神経疾患(クモ膜下出血、頭部外傷、脳血栓症、脳外科手術)及び代謝異常(甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食欲不振症)など[QT 延長症候群(先天性・二次性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン(2012 年改訂版)2011 年度合同研究]

- ・ QT/QTc 試験 (AMX-T111 試験) において、本剤は、陽性対象と設定されたキノロン系抗菌薬である モキシフロキサシン塩酸塩と同様に、臨床用量で QT 間隔の延長が認められたことを踏まえると、 本剤の QT 間隔延長に対する注意喚起はモキシフロキサシン塩酸塩を参考とすることが適当と考え ること。
- ・ 上記を踏まえ、モキシフロキサシン塩酸塩の添付文書と同様に、QT 間隔延長のリスクが高いと考えられる患者(QT 延長のある患者、低カリウム血症のある患者、抗不整脈薬を投与中の患者)については禁忌とし、不整脈リスクが高いと考えられる患者(重篤な心疾患のある患者)については特定の背景を有する患者に関する注意において注意喚起を行うこと。
- ・ また、本剤投与時の本薬の血漿中濃度の観点から、重度の肝機能障害のある患者を禁忌と設定する (6.R.3 参照) こと。

なお、心電図検査によるモニタリングの要否については専門協議も踏まえて検討する。また、QT間隔延長に関連する事象の発現状況について、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には適切に医療現場に情報提供を行う必要がある。

## 7.R.3.4 その他のキノロン系抗菌薬で留意すべき事象について

申請者は、キノロン系抗菌薬で留意すべき事象400 について、以下のように説明している。

各事象について、国内臨床試験 3 試験<sup>41)</sup> の結果を併合した場合に 2 例以上に認められた有害事象は表 36 のとおりであった。本剤投与例ではいずれの事象も重篤例は認められず、便秘、アラニンアミノトランスフェラーゼについて、LVFX 投与群よりも発現割合が高い傾向が認められたが、その他の事象については、異なる発現傾向は認められなかった。また、臨床検査値については、臨床上問題となる変動は認められなかった。以上より、本剤に特有の有害事象は認められていないが、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられる事象については、本薬の経口剤と同様に本剤の添付文書において注意喚起する。

<sup>&</sup>lt;sup>40)</sup> MedDRA 器官別大分類「心臓障害」「胃腸障害」「肝胆道系障害」「筋骨格系および結合組織障害」「神経系障害」「精神障害」「皮膚および皮下組織障害」「臨床検査(肝胆道系障害、血糖異常、肝機能、腎機能に関連するもの)」

<sup>&</sup>lt;sup>41)</sup> 国内第Ⅱ相試験(AMY-I201 試験)及び国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)

表 36 国内臨床試験 3 試験の結果を併合した場合に 2 例以上に認められたキノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象の発現状況

500	3 試験併合 a)	AMY-I30	01 試験
SOC PT (MedDRA/J ver.20.1)	本剤投与例 (305 例)	本剤 300/150 mg 投与 群 (143 例)	LVFX 投与群 (143 例)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.3)	4 (2.8)	3 (2.1)
関節痛	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
背部痛	2 (0.7)	2 (1.4)	0
神経系障害	14 (4.6)	5 (3 5)	4 (2.8)
頭痛	9 (3.0)	3 (21)	1 (0.7)
浮動性めまい	2 (0.7)	2 (1.4)	0
精神障害	14 (4.6)	3 (21)	6 (4.2)
不眠症	9 (3.0)	3 (21)	6 (4.2)
譫妄	5 (1.6)	0	0
心臓障害	7 (2.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
動悸	2 (0.7)	1 (0.7)	0
胃腸障害	59 (19.3)	26 (182)	22 (15.4)
便秘	25 (8.2)	12 (8.4)	9 (6.3)
下痢	15 (4.9)	9 (63)	7 (4.9)
悪心	7 (2.3)	3 (21)	3 (2.1)
嘔吐	5 (1.6)	2 (1.4)	3 (2.1)
軟便	3 (1.0)	0	0
腹部不快感	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
上腹部痛	2 (0.7)	0	1 (0.7)
口内炎	2 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	5 (1.6)	3 (21)	2 (1.4)
肝機能異常	4 (1.3)	3 (21)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	22 (7.2)	11 (7.7)	6 (4.2)
発疹	4 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.7)
蕁麻疹	3 (1.0)	2 (1.4)	0
紅斑	3 (1.0)	0	2 (1.4)
接触皮膚炎	2 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)
臨床検査 <sup>b)</sup>			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.0)	4 (2.8)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	2 (1.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	3 (1.0)	0	0
血中尿素増加	2 (0.7)	0	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

本剤に特有の有害事象は認められていないが、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられる事象については、本薬の経口剤と同様に本剤の添付文書において注意喚起する必要があるとの申請者の説明は受け入れ可能である。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

入院下での肺炎の治療薬としては、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の注射剤とキノロン系抗菌薬の LVFX 注射剤が推奨されており、非定型肺炎が疑われる場合はマクロライド系抗菌薬等が考慮される(成人肺炎診療ガイドライン 2017)。また、誤嚥と関連する肺炎や肺化膿症・肺膿瘍で嫌気性菌が関与する場合には、一部の $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が主に使用されている(成人肺炎診療ガイドライン 2017)。しかし、本邦の医療現場では、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬に対する耐性菌の出現が近年問題となっており、また肺炎球菌に対する LVFX の感受性低下も報告されている(Jpn J Antibiot 2016; 69: 1-25)。

a) 国内第Ⅱ相試験(AMY-I201 試験)、国内第Ⅲ相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)の併合

b) 肝胆道系障害、血糖異常、肝機能、腎機能に関連するもの

本剤は入院加療が必要と判断された市中肺炎等の呼吸器感染症を対象疾患として開発されたキノロン系抗菌薬の注射剤であり、国内臨床試験において当該疾患に対する有効性及び安全性が確認された。また、本薬は、嫌気性菌を含めた呼吸器感染症の主要な起炎菌に対する抗菌活性を有し(3.1 参照)、β-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、LVFX に対する低感受性株に対して抗菌活性を示すことが確認された(3.1 参照)。以上から、本剤は、呼吸器感染症患者に対する選択肢の一つとなると考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験成績、国内臨床試験成績等から、本剤は呼吸器感染症患者に対する治療選択肢の一つになると考える。ただし、本剤の投与を検討する際には、本剤のQT間隔延長リスク等の安全性に留意する必要がある(7.R.3.3 参照)。また、抗菌薬に対する耐性菌の出現が問題となっていることから、他の抗菌薬と同様、本剤についても医療現場で適切に使用されるよう、申請者は本剤の薬剤感受性に関する情報等について情報収集及び情報提供に努めることが重要である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

#### 7.R.5 効能・効果について

申請者は、臨床試験成績等を踏まえ本剤の申請効能・効果を以下のとおりとした。

#### <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ベイヨネラ属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ) <適応症>

肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎

なお、申請者は、<適応症>の「誤嚥性肺炎」について、国内第Ⅲ相試験(AMY-I302 試験)において 誤嚥性肺炎として組み入れられた患者がいたことから適応症に含めていたが、「医療用医薬品再評価結 果平成 16 年度(その 3)について」(平成 16 年 9 月 30 日付け薬食発第 0930002 号)において細菌性肺 炎は肺炎と記載するよう整理されていることを踏まえると、当該症例は肺炎に含めることが適切である と判断し、審査の過程において「誤嚥性肺炎」の記載を適応症から削除した。

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、本剤の適応症を「肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染」と設定することは可能と判断した。また、適応菌種については、7.R.2 の検討を踏まえ、記載整備した上で、「本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

#### 7.R.6 用法・用量について

機構は、有効性(7.R.1 及び7.R.2 参照)及び安全性(7.R.3)における検討を踏まえ、申請用法・用量を記載整備した上で、本剤の用法・用量を「通常、成人にはラスクフロキサシンとして、投与初日に300 mgを、投与2日目以降は150 mgを1日1回点滴静注する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

## 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に使用成績調査等の追加の医薬品安全性監視活動は計画していない。

機構は、肝機能障害患者に対する本剤使用時の安全性情報は限られていることから(6.R.3 参照)、本剤の製造販売後に、肝機能障害を有する患者への投与時の安全性(白血球減少症、QT間隔延長等)の検討が必要と考える。また、適応菌種(国内臨床分離株)の本剤に対する感受性の経年推移についても、検討が必要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

#### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

## 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1)に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告(2)

令和2年10月9日

## 申請品目

[販 売 名] ラスビック点滴静注キット 150 mg

「一般名] ラスクフロキサシン塩酸塩

[申 請 者] 杏林製薬株式会社

[申請年月日] 令和元年 10 月 25 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審查内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点(「7.R.1 呼吸器感染症患者に対する有効性について」、「7.R.2 菌種別の有効性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 QT/QTc 間隔への影響について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、QT間隔延長リスクについて、以下の意見が出された。

- ・ 本剤は申請用法・用量で投与した場合に QT 間隔延長リスクがあり、本剤による潜在的な催不整 脈リスクは否定できない。
- ・ 本薬の経口剤と比較して本剤投与時において、より QT 間隔延長リスクが高いことが懸念される。
- ・ QT 間隔延長及びそれに伴う TdP 等の不整脈の発現には、患者側の要因の存在(特に心不全や虚血性心疾患などの器質的心疾患、低カリウム血症の存在、他の QT 延長リスクのある薬剤の併用)が大きく影響することから、本剤の投与前に適切な投与対象であること(不整脈のリスクが比較的低いと想定され、ベネフィット・リスクバランスを考慮した際に許容可能なこと)を十分に確認することが、催不整脈リスク対策の上で特に重要である。
- ・ QT/QTc 試験 (AMX-T111 試験) において、本剤は、陽性対象と設定されたキノロン系抗菌薬であるモキシフロキサシン塩酸塩と同様に、臨床用量で QT 間隔の延長が認められたこと、臨床用量 投与時の QT 間隔延長の度合いがモキシフロキサシン塩酸塩と同程度であることが示されたこと を踏まえると、本剤の QT 間隔延長に対する注意喚起はモキシフロキサシン塩酸塩と同様とすることが適当である。

- ・ 本剤の投与前には心血管系の状態に注意を払い、投与中にも患者の状態を十分に観察する必要がある。また、臨床試験における投与対象、投与例数は限られていることも踏まえると、必要に応じて心電図検査を実施することが妥当である。
- ・ 製造販売後にも、QT 間隔延長に関連した有害事象の発現状況については情報収集し、重篤な不整脈や著明な QT 間隔延長に関する情報が得られた場合には、臨床現場に情報提供を行うことが重要である。

機構は、QT 間隔延長リスクについて、「7.R3 安全性について」に記載した内容に加え、専門委員の意見を踏まえて検討を行い、臨床試験における投与対象、投与例数は限られていることも踏まえると、添付文書において必要に応じて心電図検査等を実施することを注意喚起するとともに、使用実態下における本剤の QT 間隔延長に関連した有害事象の発現状況を確認する使用成績調査を実施する必要があると判断した。

機構は、以上の専門協議における議論を踏まえ、以下の点について、申請者に指示し、申請者は了解した。

- ・ 添付文書において、QT 間隔延長のリスクが高いと考えられる患者(QT 延長のある患者、低カリウム血症のある患者、クラス IA 又はクラスⅢの抗不整脈薬を投与中の患者)及び重度の肝機能障害のある患者については禁忌とし、不整脈リスクが高いと考えられる患者(重度の徐脈等の不整脈、虚血性心疾患、心不全等の心疾患のある患者)については特定の背景を有する患者に関する注意において注意喚起を行うこと。また、QT 延長作用を示す抗不整脈薬を併用禁忌とし、低カリウム血症を発現する可能性のある利尿薬等を併用注意とすること。
- ・ 本剤の投与開始前及び投与中は患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査等を実施する旨の注意喚起を行うこと。
- ・ 使用実態下における本剤の QT 間隔延長に関連した有害事象の発現状況について確認することを 目的とした使用成績調査を実施すること。

## 1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表 37 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表 38 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、一般使用成績調査計画書及び特定使用成績調査計画の骨子(案)は表 39、表 40 及び表 41 のとおり提出された。

#### 表 37 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

	上的四 (宋) (三401) 0 久工任使的平文人	io libbolini pato o Bahara ba
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・白血球減少症 ・間質性肺炎・器質化肺炎 ・QTc 間隔延長(Torsades de pointes を含む) ・低血糖 ・抗菌薬投与に関連した下痢(偽膜性大腸炎を含む)	<ul> <li>中毒性表皮壞死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚 粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症 候群)</li> <li>急性腎障害</li> </ul>	・中等度の肝機能障害のある患者へ の投与時の安全性
<ul> <li>・腱障害</li> <li>・過敏症</li> <li>・肝毒性</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・中枢神経系への影響(痙攣、精神症状)</li> <li>・重症筋無力症の悪化</li> <li>・大動脈瘤、大動脈解離</li> </ul>		
有効性に関する検討事項		
・国内臨床分離株の本剤に対する感受	性	·

#### 表 38 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験 及び追加のリスク最小化活動の概要

	次したがジンハン取り口口動の例文	
追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査	<ul><li>特定使用成績調査(国内臨床分離</li></ul>	・市販直後調査による情報提供
• 一般使用成績調査	株の本剤に対する感受性)	
・特定使用成績調査(中等度の肝機		
能障害患者の安全性)		

#### 表 39 一般使用成績調査計画の骨子(案)

目 的	使用実態下における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である呼吸器感染症患者のうち、本剤を新規に投与した患者
実施期間	販売開始6カ月後から3年間(予定)
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景、前治療薬、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法、安全性(有害事象、臨床検査結果、 心電図検査等)、微生物学的検査

#### 表 40 特定使用成績調査(中等度の肝機能障害のある患者への投与時の安全性)計画の骨子(案)

目 的	中等度の肝機能障害のある患者への投与時における安全性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度の肝機能障害があり、本剤を新規に投与した呼吸器感染症患者
実施期間	販売開始6カ月後から4年6カ月(予定)
予定症例数	53 例
主な調査項目	患者背景、前治療薬、本剤投与状況、併用薬剤、併用療法、安全性(有害事象、臨床検査結果、 心電図検査等)、微生物学的検査

## 表 41 特定使用成績調査 (国内臨床分離株の本剤に対する感受性) 計画の骨子 (案)

目 的	国内臨床分離株の本剤に対する感受性の推移の確認
調査期間	1回目:販売開始1年後から1年間菌株を収集
[[]] 11.79][[]	2回目:販売開始4年後から1年間菌株を収集
目標収集菌株数	調査単位期間 (1年間) あたり、腸球菌属、大腸菌(各30株)、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属(可能な限り)を収集予定。
主な調査項目	各菌種に対する本剤の MIC

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・ 用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新投与経路医薬品とし ての申請であるものの、本薬の経口剤の再審査期間の残余期間が6年以上であることから、本剤の再審 査期間は本薬の経口剤の再審査期間満了日(令和9年9月19日)までとすることが適当であり、生物由 来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果] (申請時より、下線部変更、取消線部削除)

#### <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、<del>ベイヨネラ属、</del>ペプトストレプトコッカス属、<u>ベイヨネラ属、</u>バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

#### <適応症>

肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎

#### 「用法及び用量]

通常、成人にはラスクフロキサシンとして、投与初日に 300 mg (2 + y + ) を、投与 2 日目以降 は 150 mg (1 + y + ) を 1 日 1 回、 1 + y + 約 60 分(30 分以内は避ける)かけて点滴静注する。

#### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

# [略語等一覧]

ABPC Ampicillin アンピシリン 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 AMY-xxxx 試験 AMX-xxxx 試験 AMX-xxxx 試験 AST Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラー AUC Area under the plasma concentration-time curve AUClust AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration curve during a dosing interval (t) AUC-24h Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours 中濃度一時間曲線下面積 AUC-25h Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours 中濃度一時間曲線下面積 BLNAR β-Lactamase negative, ampicillin-resistant H. influenzae ルエンザ菌 BLNAR β-lactamase negative ampicillin-resistant H. influenzae ルエンザ菌 BLPAR H. influenzae ルエンザ菌 BLPAR β-lactamase negative ampicillin-resistant H. influenzae ルエンザ菌 BCPU Colony Forming Unit コローー形成単位 CFPN Cefcapene セフカペン CL-C Creatinine clearance 全身クリアランス CL-C Creatinine clearance 全身クリアランス CL-C Creatinine clearance クリアダマイシン CLSI Clinical and laboratory standards institute 化minimum observed plasma concentration トラフ濃度 セフトペン CTRAX Cefriaxone イフスをは クリンダマイシン CLat Creatinine clearance セフカペン CLat Creatinine clearance クリアグシンス CLat Creatinine clearance クリアグシンス CLat Creatinine clearance クリアグシンス CLat Creatinine clearance クリアグシンス CLDM Clinical and laboratory standards institute 水園庭床検査標準協会 アラフ濃度 セフトリアキソン CREP C-reactive protein C C C 反応性蛋白 Crough Minimum observed plasma concentration トラフ濃度 セフトリアキソン DMSO Dimethyl Sulfoxide ジメチルスルホキシド 推定系球体ろ過量 最大の解析集団 が非常性 Area under the free drug concentration time curve	<u>№</u> 新		□ <del>   </del>   = ∓.
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 AMY-xxxx 試験 KRPAM1977Y-xxxx 試験 KRPAM1977Y-xxxx 試験 XMM-xxxx 試験 KRPAM1977Y-xxxx 試験 XMM-xxxx 試験 XMM-xxxx 試験 AST Aspartate aminotransferase AUC Area under the plasma concentration-time curve curve AUC from time zero to infinity 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration た最終時間までの AUC Aurau der the concentration-time curve during a dosing interval (t) Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours 中濃度一時間曲線下面積 AZM Azithromycin Phasma concentration resistant H. influenzae Phasma concentration 中濃度一時間曲線下面積 1 日 2 回 BLNAR Phasma susceptible H. influenzae Phasma concentration Phasma concentration Phasma concentration versus time curve during 24 hours 中濃度一時間曲線下面積 1 日 2 回 Phasma susceptible H. influenzae Phasma concentration Phasma Phasma Concentration Phasma Phasma Concentration Phasma Phasma Concentration Phasma	略語	英語	日本語
ALT Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ AMY-xxxx 試験 X		1	
AMX-xxxx 試験 AMX-xxxx 試験 AST Aspartate aminotransferase AUC Area under the plasma concentration-time curve AUC Lind AUC from time zero to infinity AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration た最終時間までの AUC 如 Area under the plasma concentration た最終時間までの AUC 如 Area under the concentration た最終時間までの AUC 如 Area under the concentration 中央 位 如 位 如 位 如 位 如 位 如 位 如 位 如 位 如 位 如 位			
試験 AMX-xxxx 対験		Alanine aminotransferase	
試験	試験		KRPAM197/Y-xxxx 試験
AUC area under the plasma concentration-time curve curve AUC from time zero to infinity 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration た最終時間までの AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration た最終時間までの AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration			KRPAM1977X-xxxx 試験
AUC curve AUC from time zero to infinity AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration AUC during a dosing interval (t) AUC-2-4n Area under the concentration-time curve during a dosing interval (t) AZM Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours AZM Azithromycin Full during a dosing interval (t) BLNAR PLActamase negative, ampicillin-resistant H. influenzae BLNAS BLActamase negative, ampicillin-susceptible H. influenzae BLPAR PLactamase negative ampicillin-resistant H. influenzae BMI Body mass index CFU Colony Forming Unit コロード成単位 CFPN Cefcapene CL Systemic clearance CL-cr Creatinine clearance CL-cr Creatinine clearance CLDM Clindamycin CLSI Clinical and laboratory standards institute CFP C-reactive protein CTRX Ceftriaxone CTRX Ceftriaxone DMSO Dimethyl Sulfoxide CFG Estimated glomerular filtration rate FAS Full analysis set AUC 124	AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC last last measurable drug concentration	AUC	•	
AUC <sub>lust</sub> last measurable drug concentration た最終時間までの AUC AUC <sub>lust</sub> Area under the concentration-time curve during a dosing interval (t) 投与間隔における AUC    AUC <sub>0-24h</sub> Area under the plasma concentration	AUC <sub>inf</sub>	AUC from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC <sub>tau</sub> during a dosing interval (t) AUC <sub>0-24h</sub> Area under the plasma concentration versus time curve during 24 hours	AUC <sub>last</sub>		投与後0時間から定量可能な濃度が検出され た最終時間までのAUC
versus time curve during 24 hours	AUC <sub>tau</sub>		投与間隔における AUC
BID bis in die 1日2回 BLNAR β-Lactamase negative、ampicillinresistant H. influenzae ンザ菌  BLNAS β-Lactamase negative、ampicillinsusceptible H. influenzae ンザ菌  BLPAR β-lactamase-positive ampicillinresistant H. influenzae カーナー カーナー カーナー カーナー カーナー カーナー カーナー カーナ	AUC <sub>0-24h</sub>		投与開始時から投与後 24 時間時点までの血漿 中濃度―時間曲線下面積
BLNAR	AZM	Azithromycin	アジスロマイシン
BLNAS resistant H. influenzae  BLNAS  β-Lactamase negative、ampicillinsusceptible H. influenzae  β-Jactamase-positive ampicillin-resistant H. influenzae  BMI Body mass index  CFU Colony Forming Unit  CFPN Cefcapene CL Systemic clearance CL Creatinine clearance CLDM Clindamycin CLSI Clinical and laboratory standards institute CRP C-reactive protein CTRX Ceftriaxone CTRX Ceftriaxone CTRX Ceftriaxone DMSO Dimethyl Sulfoxide FAS Full analysis set  β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性イルエンザ菌 β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性イルエンザ菌 β-フクタマーゼ産生アンピシリン耐性イルエンザ菌 アーディマス指数 アーテンス CTAN CFC CLC CTRA Clinical and laboratory standards institute 最高濃度 CRP C-reactive protein C C 反応性蛋白 トラフ濃度 C TRX C C C Trough Minimum observed plasma concentration トラフ濃度 C TRX C C Ftriaxone セフトリアキソン セフトリアキソン セフトリアキソン 様子 24 時間後の血漿中濃度 DMSO Dimethyl Sulfoxide ジメチルスルホキシド eGFR Estimated glomerular filtration rate 推定糸球体ろ過量 FAS Full analysis set 最近によりの表情を表情を表情を表情を表情を表情を表情を表情を表情を表情を表情を表情を表情を表	BID	bis in die	1日2回
BLNAS susceptible H. influenzae	BLNAR		β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエ ンザ菌
BLPAR H. influenzae ルエンザ菌 BMI Body mass index ボディマス指数 CFU Colony Forming Unit コロニー形成単位 CFPN Cefcapene セフカペン CL Systemic clearance 全身クリアランス CLcr Creatinine clearance クレアチニンクリアランス CLDM Clindamycin クリンダマイシン CLSI Clinical and laboratory standards institute 米国臨床検査標準協会 Cmax Maximum concentration 最高濃度 CRP C-reactive protein C反応性蛋白 Ctrough Minimum observed plasma concentration トラフ濃度 CTRX Ceftriaxone セフトリアキソン C24h Plasma concentration at 24 hours postdose 投与 24 時間後の血漿中濃度 DMSO Dimethyl Sulfoxide ジメチルスルホキシド eGFR Estimated glomerular filtration rate 推定糸球体ろ過量 FAS Full analysis set 最大の解析集団 が解薬物濃度一時間曲線下面積 が解薬物濃度一時間曲線下面積	BLNAS		β-ラクタマーゼ非産生 ABPC 感性インフルエ ンザ菌
CFU   Colony Forming Unit   コロニー形成単位   CFPN   Cefcapene   セフカペン   CL   Systemic clearance   全身クリアランス   CL <sub>cr</sub>   Creatinine clearance   クレアチニンクリアランス   CLDM   Clindamycin   クリンダマイシン   CLSI   Clinical and laboratory standards institute   米国臨床検査標準協会   Cmax   Maximum concentration   最高濃度   CRP   C-reactive protein   C 反応性蛋白   Ctrough   Minimum observed plasma concentration   トラフ濃度   CTRX   Ceftriaxone   セフトリアキソン   C24h   Plasma concentration at 24 hours postdose   投与 24 時間後の血漿中濃度   DMSO   Dimethyl Sulfoxide   ジメチルスルホキシド   eGFR   Estimated glomerular filtration rate   推定糸球体ろ過量   FAS   Full analysis set   最大の解析集団   遊離薬物濃度一時間曲線下面積   近離薬物濃度一時間曲線下面積   近離薬物濃度一時間曲線下面積   近離薬物濃度一時間曲線下面積   近離薬物濃度一時間曲線下面積   近離薬物濃度一時間曲線下面積   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しまままます   しまままます   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しまままます   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しまままます   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しままままます   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しまままままます   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しままままままます   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しまままままままままままます   近離薬物濃度一時間曲線下面積   しままままままままままままままままままままままままままままままままままま	BLPAR		β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフ ルエンザ菌
CFPNCefcapeneセフカペンCLSystemic clearance全身クリアランスCLcrCreatinine clearanceクレアチニンクリアランスCLDMClindamycinクリンダマイシンCLSIClinical and laboratory standards institute米国臨床検査標準協会CmaxMaximum concentration最高濃度CRPC-reactive proteinC 反応性蛋白CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	BMI	Body mass index	ボディマス指数
CLSystemic clearance全身クリアランスCL <sub>cr</sub> Creatinine clearanceクレアチニンクリアランスCLDMClindamycinクリンダマイシンCLSIClinical and laboratory standards institute米国臨床検査標準協会C <sub>max</sub> Maximum concentration最高濃度CRPC-reactive proteinC反応性蛋白C <sub>trough</sub> Minimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC <sub>24h</sub> Plasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	CFU	Colony Forming Unit	コロニー形成単位
CLcrCreatinine clearanceクレアチニンクリアランスCLDMClindamycinクリンダマイシンCLSIClinical and laboratory standards institute米国臨床検査標準協会CmaxMaximum concentration最高濃度CRPC-reactive proteinC 反応性蛋白CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	CFPN	Cefcapene	セフカペン
CLDMClindamycinクリンダマイシンCLSIClinical and laboratory standards institute米国臨床検査標準協会CmaxMaximum concentration最高濃度CRPC-reactive proteinC反応性蛋白CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	CL	Systemic clearance	全身クリアランス
CLSIClinical and laboratory standards institute米国臨床検査標準協会CmaxMaximum concentration最高濃度CRPC-reactive proteinC反応性蛋白CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CmaxMaximum concentration最高濃度CRPC-reactive proteinC 反応性蛋白CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	CLDM	Clindamycin	クリンダマイシン
CmaxMaximum concentration最高濃度CRPC-reactive proteinC 反応性蛋白CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	CLSI		米国臨床検査標準協会
CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	C <sub>max</sub>	·	
CtroughMinimum observed plasma concentrationトラフ濃度CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度-時間曲線下面積		C-reactive protein	
CTRXCeftriaxoneセフトリアキソンC24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度一時間曲線下面積	C <sub>trough</sub>	-	
C24hPlasma concentration at 24 hours postdose投与 24 時間後の血漿中濃度DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度-時間曲線下面積		Ceftriaxone	
DMSODimethyl SulfoxideジメチルスルホキシドeGFREstimated glomerular filtration rate推定糸球体ろ過量FASFull analysis set最大の解析集団fAUCArea under the free drug concentration-time curve遊離薬物濃度-時間曲線下面積			
eGFR Estimated glomerular filtration rate 推定糸球体ろ過量 FAS Full analysis set 最大の解析集団 fAUC Area under the free drug concentration- time curve 遊離薬物濃度-時間曲線下面積		_	
FAS Full analysis set 最大の解析集団  fAUC Area under the free drug concentration- time curve 遊離薬物濃度-時間曲線下面積		•	
fAUC    Area under the free drug concentration-time curve    遊離薬物濃度-時間曲線下面積			
		Area under the free drug concentration-	
γ-GTP   γ-glutamyl transferase   γ-グルタミルトランスフェラーゼ	γ-GTP		γ-グルタミルトランスフェラーゼ
hERG human ether-à-go-go-related gene			
IC <sub>50</sub> half maximal inhibitory concentration 50%阻害濃度			50%阻害濃度
k <sub>a</sub> Absorption rate constant 吸収速度定数		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	

LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LVFX	Levofloxacin	レボフロキサシン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory	ICH 国際医薬用語集
1,10021111	Activities	ICH 国际区采/11
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory	MedDRA 日本語版
	Activities Japanese version	
MEPM	Meropenem	メロペネム
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MNZ	Metronidazole	メトロニダゾール
MPC	Mutant Prevention Concentration	耐性菌出現阻止濃度
MRSA	Methicillin resistant S. aureus	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin susceptible S. aureus	メチシリン感性黄色ブドウ球菌
PBPK	Physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
Phe	Phenylalanine	フェニルアラニン
PIPC	Piperacillin	ピペラシリン
PISP	Penicillin-intermediately-resistant <i>S</i> .	ペニシリン中程度耐性肺炎レンサ球菌
	pneumoniae	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PRSP	penicillin-resistant S. pneumoniae	ペニシリン耐性肺炎レンサ球菌
PSSP	penicillin-susceptible S. pneumoniae	ペニシリン感性肺炎レンサ球菌
PT	Preferred Term	基本語
PZFX	Pazufloxacin	パズフロキサシン
QD	quaque die	1日1回
QTcF		Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
ΔΔQTcF		QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプ
		ラセボ投与群との差
ΔQTcF		QTcF 間隔のベースラインからの変化量
SBT	Sulbactam	スルバクタム
Ser	Serine	セリン
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TAZ	Tazobactam	タゾバクタム
Tdp	torsades de pointes,	トルサード・ド・ポワンツ
T <sub>lag</sub>	Lag time for absorption	吸収遅延時間
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
Tyr	Tyrosine	チロシン
		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ラスビック点滴静注キット 150 mg
本薬		ラスクフロキサシン
/ F' 75		// / / - / / • / / •