ラスビック点滴静注キット 150 mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.5　臨床に関する概括評価

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 6
2.5.1 製品開発の根拠 10
2.5.1.1 薬理学的分類 10
2.5.1.1.1 薬理学的分類 10
2.5.1.1.2 申請する効能・効果及び用法・用量 10
2.5.1.2 申請適応症に関する我が国の現状と課題 10
2.5.1.2.1 申請適応症の病態と疫学 10
2.5.1.2.2 原因菌の状況と既存薬の課題 11
2.5.1.3 開発の科学的背景及び開発意義 11
2.5.1.4 臨床試験計画 12
2.5.1.4.1 臨床開発の概略 12
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 製品開発の概観 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.1.1 血中濃度 15
2.5.3.1.2 ラスビック錠の臨床試験成績から KRP-AM1977Y の薬物動態を評価することの妥当性 16
2.5.3.1.3 分布 16
2.5.3.1.3.1 タンパク結合率及び血球移行 16
2.5.3.1.3.2 組織移行性 17
2.5.3.1.4 代謝 17
2.5.3.1.5 排泄 17
2.5.3.1.6 内因性要因に関する薬物動態 18
2.5.3.1.6.1 年齢 18
2.5.3.1.6.2 腎機能 18
2.5.3.1.6.3 肝機能 18
2.5.3.1.7 外因性要因に関する薬物動態 19
2.5.3.1.7.1 薬物間相互作用 19
2.5.3.1.8 母集団薬物動態解析 20
2.5.3.1.9 微生物学的試験 20
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 試験概要 20
2.5.4.1.1 試験デザイン 20
2.5.4.1.2 選択・除外基準 21
2.5.4.1.2.1 市中肺炎 21
2.5.4.1.2.2 慢性呼吸器病変の二次感染 21
2.5.4.1.2.3 誤嚥性肺炎 21
2.5.4.1.2.4 肺化膿症・肺膿瘍 21
2.5.4.1.3 試験期間 22
2.5.4.1.4 評価項目 22

2.5.4.1.5 微生物関連検査 22
2.5.4.2 試験対象集団 24
2.5.4.2.1 試験対象集団の内訳 24
2.5.4.2.2 原因菌の構成 25
2.5.4.3 有効性の結果 25
2.5.4.3.1 臨床効果 26
2.5.4.3.2 微生物学的効果 27
2.5.4.3.3 被験者背景別臨床効果 27
2.5.4.3.4 治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果 27
2.5.4.3.5 対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率 27
2.5.4.3.6 非奏功被験者 28
2.5.4.3.7 存続菌 28
2.5.4.3.8 PK/PD 解析 29
2.5.4.4 申請適応菌種 29
2.5.4.5 申請適応症 32
2.5.4.6 申請用法・用量 33
2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 安全性評価の概要 33
2.5.5.2 データの出展及び曝露 34
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 34
2.5.5.4 有害事象 35
2.5.5.4.1 比較的よくみられる有害事象 35
2.5.5.4.1.1 因果関係別有害事象発現状況 35
2.5.5.4.1.2 重症度別有害事象発現状況 36
2.5.5.4.1.3 発現時期別有害事象発現状況 37
2.5.5.4.2 死亡、その他の重篤及び重要な有害事象 37
2.5.5.4.2.1 死亡 37
2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象 37
2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象 37
2.5.5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 38
2.5.5.4.3.1 心臓障害 38
2.5.5.4.3.2 胃腸障害 38
2.5.5.4.3.3 肝胆道系障害 39
2.5.5.4.3.4 筋骨格系および結合組織障害 39
2.5.5.4.3.5 神経系障害 40
2.5.5.4.3.6 精神障害 40
2.5.5.4.3.7 皮膚および皮下組織障害 40
2.5.5.4.3.8 注射部位反応 41
2.5.5.4.4 治験コンビネーション製品の不具合に関する情報 42
2.5.5.5 臨床検査 42
2.5.5.5.1 臨床検査全般 42
2.5.5.5.2 白血球数および好中球数 42
2.5.5.5.3 血糖 43

2.5.5.5.4 腎機能 43
2.5.5.5.5 肝機能 43
2.5.5.6 バイタルサイン、心電図 44
2.5.5.6.1 バイタルサイン 44
2.5.5.6.2 心電図 44
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 44
2.5.5.7.1 性別、年齢及び体重 44
2.5.5.7.2 糖尿病 45
2.5.5.7.3 心疾患 45
2.5.5.7.4 腎機能低下 45
2.5.5.7.5 肝機能低下 45
2.5.5.7.6 光線過敏性反応 46
2.5.5.7.7 併用薬 46
2.5.5.7.7.1 テオフィリン 46
2.5.5.7.7.2 解熱消炎鎮痛剤 46
2.5.5.7.7.3 CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤 47
2.5.5.7.7.4 MATE を介して排泄される薬剤 47
2.5.5.7.8 妊婦・産婦・授乳婦 47
2.5.5.7.9 薬物相互作用 47
2.5.5.8 その他 47
2.5.5.8.1 過量投与に対する反応 47
2.5.5.8.2 依存性、反跳現象、乱用の可能性 47
2.5.5.8.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 47
2.5.5.8.4 世界における市販後試験成績 48
2.5.5.9 安全性の結論 48
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 48
2.5.6.1 治療の背景 48
2.5.6.1.1 肺炎 48
2.5.6.1.1.1 疾患又は症状 48
2.5.6.1.1.2 現行の治療 48
2.5.6.1.2 慢性呼吸器病変の二次感染 49
2.5.6.1.2.1 疾患又は症状 49
2.5.6.1.2.2 現行の治療 49
2.5.6.1.3 誤嚥性肺炎 49
2.5.6.1.3.1 疾患又は症状 49
2.5.6.1.3.2 現行の治療 49
2.5.6.1.4 肺化膿症・肺膿瘍 49
2.5.6.1.4.1 疾患又は症状 49
2.5.6.1.4.2 現行の治療 50
2.5.6.2 ベネフィット 50
2.5.6.3 リスク 52
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 53
2.5.6.5 補遺 54

2.5.7 参考文献 54

表一覧

表 2.5.1-1 臨床試験一覧 14
表 2.5.3-1 KRP-AM1977Y の臨床薬理試験の一覧 14
表 2.5.3-2 ラスビック錠 75mg の臨床薬理試験の一覧 15
表 2.5.3-3 KRP-AM1977X(錠) 150 mg 及び KRP-AM1977Y 150 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ 16
表 2.5.4-1 有効性評価の対象となる臨床試験の一覧 20
表 2.5.4-2 微生物関連検査 23
表 2.5.4-3 耐性区分 24
表 2.5.4-4 有効性解析対象集団の構成 24
表 2.5.4-5 臨床効果及び被験者別微生物学的効果(PPS/BPPS) 26
表 2.5.4-6 適応菌種別消失率、MIC_{90} 及び臨床効果(PPS/BPPS) 30

図一覧

図 2.5.6-1 各種注射用キノロン系抗菌薬の全原因菌に対する MIC の累積分布(全投与群) 50

略語及び専門用語一覧表

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
B. fragilis	*Bacteroides fragilis*
B. thetaiotaomicron	*Bacteroides thetaiotaomicron*
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLNAS	β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
Bacteroides sp.	*Bacteroides* species
E. casseliflavus	*Enterococcus casseliflavus*
E. coli	*Escherichia coli*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
F. necrophorum	*Fusobacterium necrophorum*
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
P. endodontalis	*Porphyromonas endodontalis*
P. gingivalis	*Porphyromonas gingivalis*
P. micros	*Peptostreptococcus micros*
PISP	Penicillin-intermediately-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*
S. anginosus group	*Streptococcus anginosus* group： *Streptococcus anginosus*、*Streptococcus constellatus* 及び *Streptococcus intermedius* による菌群
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. mitis	*Staphylococcus mitis*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
Veillonella sp.	*Veillonella* species

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
ADL	Activities of Daily Living：日常生活動作
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
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号

略語及び専門用語	用語の説明
AM2012-008	ラスクフロキサシンの脱シクロプロピル代謝物のコード番号
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity : 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC calculated to the last quantifiable concentration point : 投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUCt	AUC calculated to the concentration following 24 hour point : 投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to t hours post administration : 投与後 0 時間から t 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24} の MIC に対する比
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳がん耐性タンパク質
BMI	Body mass index：体格指数
BPPS	Bacteriological per protocol set：微生物学的 PPS 解析対象集団
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CI	Confidence interval：信頼区間
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中薬物濃度
C_{max} /MIC	C_{max} の MIC に対する比
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語基準
C_{trough}	Trough plasma concentration：最低血漿中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DPC/PDPS	Diagnosis Procedure Combination / Per-Diem Payment. System : 診断群分類別包括支払い制度
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase：ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
KRP-AM1977X	AM-1977 製剤(錠剤)、ラスビック錠 75mg の開発コード
KRP-AM1977Y	AM-1977 製剤(注射剤)
LAMP	loop-mediated isothermal amplification
LD	Loding dose：負荷投与(量)
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
MFLX	Moxifloxacin：モキシフロキサシン

略語及び専門用語	用語の説明
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration：50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration：90%最小発育阻止濃度
MPC	Mutant prevention concentration：耐性変異株抑制濃度
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク質
PCR	Polymerase Chain Reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population pharamacokinetics：母集団薬物動態
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
QT	Time in milliseconds from start of the Q wave to end of the T wave：Q 波開始から T 波終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula：Fridercia の補正式($QT/RR^{1/3}$)で補正した QT 間隔
micro IF	Microimmunofluorescence
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間

臨床試験一覧

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
KRPAM1977Y-I101	AMY-I101	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 －健康成人における点滴静注による単回投与時の安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I102	AMY-I102	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 －健康成人における点滴静注による反復投与時の安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I103	AMY-I103	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・反復投与時の薬物動態及び安全性の検討－
KRPAM1977X-T111	AMX-T111	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討－
KRPAM1977Y-I201	AMY-I201	KRP-AM1977Y 第 II 相臨床試験 －市中肺炎患者に対する KRP-AM1977Y の有効性、安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I301	AMY-I301	KRP-AM1977Y 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－
KRPAM1977Y-I302	AMY-I302	KRP-AM1977Y 第 III 相臨床試験 －呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験－

*本文中は略した試験番号で記載。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

2.5.1.1.1 薬理学的分類

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

2.5.1.1.2 申請する効能・効果及び用法・用量

AM-1977 の注射剤(開発コード:KRP-AM1977Y)(以下、本剤)の申請適応菌種は、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)である。申請適応症は、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染及び誤嚥性肺炎である。

これらの適応症に対して申請する本剤の用法・用量は「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」である。

2.5.1.2 申請適応症に関する我が国の現状と課題

2.5.1.2.1 申請適応症の病態と疫学

厚生労働省から発表された平成 29 年の人口動態統計において、肺炎は我が国の死因の第 5 位に位置している[1)]。肺炎は高齢になるに従って罹患率が高まり、肺炎の年齢別死亡者数は 70 歳を超える頃から急激に増加する[1)]。2017 年時点で 65 歳以上の高齢者人口が総人口の 27.7%を占める本邦では[2)]、成人市中発症肺炎の罹患者数は年間 188 万人にのぼり、その 7 割を 65 歳以上の高齢者が占め、多くが入院加療を必要としたと推定されている[3),4)]。肺炎の重症化・難治化に繋がる予後不良因子には、年齢(高齢)に加え、慢性呼吸器疾患、慢性心不全、慢性腎疾患、慢性肝疾患又は糖尿病等の基礎疾患が知られており[5), 6)]、高齢者はこれら基礎疾患の保有割合が高い[7)]。

誤嚥性肺炎は、ADL(日常生活動作)や全身機能の低下、特に脳血管障害を有する場合に認められやすい嚥下機能障害を背景に起きる肺感染症[4),8),9)]で、多くが咳反射や気道クリアランス能が低下した高齢者の食事摂取時又は睡眠時の不顕性誤嚥に関連して発症する[10), 11)]。感染症自体のコントロールに加えて嚥下障害に対する治療及び予防対策が必要なことから[4), 9), 10)]、DPC/PDPS においては前述の肺炎とは診断群分類が異なり、人口動態統計においても肺炎とは別の疾患として平成 29 年より新たに死因順位に追加され、全死因中の第 7 位と発表された[1)]。

さらに、繰り返す誤嚥や肺炎の重症化・慢性化は、しばしば更に難治性で致命率の高い肺化膿症・肺膿瘍や膿胸にも進展する[12)]。これらの病態では、場合によってドレナージ等の外科的処置も組合せながら注射用抗菌薬を用いた治療が適用され、状態改善後の経口剤適用期間も含めて抗菌薬の標準的な投与期間は 28～42 日間[13)]とされており、再発なく完治させるには 2～4 ヶ月間の治療継続を余儀なくされるケースもある[13), 14)]。

このように肺炎に代表される下気道感染症の治療は、高齢化の進む本邦において重要な課題となっており、これらの疾患に対して高い有効性を示す注射用抗菌薬は、今後より必要性が高まるものと予想される。

2.5.1.2.2　原因菌の状況と既存薬の課題

市中肺炎の原因となる病原菌は *S. pneumoniae* が最も多く、次いで *H. influenzae*、*M. pneumoniae* 等が続く [4]。病態重篤度の面では、*S. pneumoniae* と *L. pneumophila* が原因の肺炎では致命率が 10%を超えるといわれることから [15]、これらは代表的な劇症化原因菌と考えられている [4]。また、同じく致命率の高いインフルエンザ罹患後の二次性細菌性肺炎の主要原因菌として *S. pneumoniae* を筆頭に *S. aureus* 等が報告されている [16)-18)]。

入院下での肺炎急性期の治療に好適な注射用抗菌薬としてはβ-ラクタム系抗菌薬とキノロン系抗菌薬のレボフロキサシン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 [4]。一方、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍では、上述の菌種の他に嫌気性菌を含む口腔内菌が加わることが多く [4), 11),19)]、その治療には好気性菌と嫌気性菌の双方に抗菌力を示す薬剤が必要となる。この要件を単剤で満たす注射用抗菌薬は現状ごく一部のβ-ラクタム系抗菌薬に限られ、実臨床ではスルバクタム/アンピシリンが主に使用されているのが現状である [9), 14)]。

しかし近年本邦では、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* のβ-ラクタム系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬に対する感受性低下や耐性化の問題が進行している [20)-23)]。抗菌薬の治療効果は病巣部位の薬物濃度に依存することが知られているが [26)]、β-ラクタム系抗菌薬は肺内濃度が血中濃度の半分にも達しないものが多く [27), 28)]、薬剤の種類や投与量の選択によっては十分な効果が得られない場合もあるため必ずしも万能とは言えない。また、β-ラクタム系抗菌薬はセフトリアキソンを除き通常 1 日 2 回以上の複数回投与が必要なため、在宅医療や外来治療では使用しづらく、入院治療においても投与回数の少ない薬剤の方が利便性は高いと考えられる。また、β-ラクタム系抗菌薬は劇症化原因菌である *L. pneumophila* などの非定型菌に対しては無効である [4]。一方、2010 年より本邦では唯一のレスピラトリーキノロン注射剤として販売されているレボフロキサシンも、嫌気性菌に対する抗菌力が不十分のため誤嚥性肺炎疑いの患者には不適とされており [4), 29)]、好気性菌に関しても感受性が低下した *S. pneumoniae* や *S. aureus* の経時的な増加が報告されている [20)-23)]。さらに、代表的な抗嫌気性菌薬のクリンダマイシンに対する口腔レンサ球菌や嫌気性菌の耐性化も進行している [30)-32)]。以上のように既存薬の多くで課題が認められており、特に嫌気性菌の関与が大きい誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍に有効な治療薬の選択肢は乏しい状況といえる。

そこで我々は、医療現場において、肺炎のみならず誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍等の患者に対して高い有効性を示し、利便性が高い新しい注射用抗菌薬が望まれているものと考え、本剤の開発に着手した。

2.5.1.3　開発の科学的背景及び開発意義

AM-1977 は呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の新たな治療薬として当社が創製した新規キノロン系抗菌薬である。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して強い抗菌力を有し、従来のキノロン系抗菌薬と比較して高い肺組織移行を示すことが非臨床試験及び臨床薬理試験において確認されている。そのため、感染組織に高濃度で分布し高い治療効果を示すことに加え、投与量を適切に設定することで副作用リスクの低減も期待できると考え、経口剤に加えて下気道感染症治療に特化した注射剤の開発を検討した。

AM-1977 経口剤と注射剤はほぼ併行して開発が進められ、2019 年 9 月に経口剤(ラスビック錠 75 mg)が呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症治療薬として承認された。加えて今回、AM-1977 注射剤の臨床試験結果をもとに、申請適応症及び適応菌種に対する本剤 150 mg (初日 300 mg) 1 日 1 回投与の用法・用量を承認申請する。

経口剤と注射剤の用法・用量は、対象とする患者層及び標的菌種の差異に基づきそれぞれ設定

した。キノロン系抗菌薬は濃度依存的に殺菌作用を発揮するため[33)-35)]、両製剤ともに投与回数は1日1回投与とした。経口剤は主に軽症から中等症の呼吸器感染症等の外来患者に対して使用されることを想定し、対象疾患の重症度に見合った有効性・安全性のバランスを第一に考慮して75 mg 1日1回投与の用法・用量を選択した。75 mg/日投与は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. pneumoniae* の他、*Prevotella* 属のような一部の嫌気性菌までを十分にカバーできる用量である。しかし、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍の患者では上記の菌種に加えて嫌気性菌等の検出頻度がさらに増すため[4),9)]、これら原因菌に対する本剤のMICとPPKモデルに基づき推定した血漿中濃度をもとにAM-1977注射剤は経口剤の倍量に相当する150 mg/日投与での開発を検討した。また、注射用抗菌薬には経口剤以上に早く確実な治療効果が求められることから、本剤では血中薬物濃度を速やかに高めるための方策として、治療開始日の1日投与量を300 mg/日とし維持用量150 mg/日よりも増量したローディングドーズ(負荷投与)の採用を検討した。AM-1977の血中半減期は約15時間と比較的長く、1日1回投与で血中濃度が維持可能な一方、同一用量で反復投与した場合は定常濃度到達までに数日を要するため、こうした治療初日の負荷投与はAM-1977の薬物動態に適った投与法と考えられる。長い半減期を利用して維持用量自体は低く抑えつつ、定常濃度へ早期に到達させることで、AM-1977の開発コンセプトである高い治療効果と副作用リスク低減の両立を注射剤において実現できるものと考えた。

キノロン系抗菌薬の注射剤は本邦で既に3薬剤が販売されているが、シプロフロキサシン注射剤とパズフロキサシン注射剤は*S. pneumoniae*に代表されるグラム陽性菌への抗菌力が弱く、肺炎の治療に適した推奨薬ではない[4),9)]。上述のとおりレボフロキサシン注射剤も嫌気性菌等のカバーに関して課題が残っているため、本剤の開発意義は大きいと考えている。また、AM-1977の未変化体尿中排泄率は約10%と低いため、本剤は高齢者をはじめとした腎機能低下患者に対しても用量調節の必要なく使用が可能となることが見込まれ、薬物動態の面からも新たな下気道感染症の治療選択肢になるものと考えられる。さらに、好気性菌、嫌気性菌双方に有効で、なおかつ1日1回投与が可能な薬剤が開発できれば、嚥下機能低下あるいは障害を有し誤嚥性肺炎のリスクが高い在宅医療受診者の感染症治療においても、一時入院の回避や医療従事者の負担軽減をもたらすと考えられることから[4),36),37)]、本剤は将来的に患者の在宅ケアの維持にも貢献できるものと考えている。

以上の背景より、注射用抗菌薬が適用される代表的な下気道感染症である、市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍を対象に、本剤150 mg (初日300 mg) 1日1回投与の有効性及び安全性を検討するため、以下に示す臨床試験を計画した。

2.5.1.4　臨床試験計画

本剤の臨床開発は、杏林製薬株式会社が国内で実施した。開発にあたり、本剤及びKRP-AM1977Xの第I相臨床試験の結果において、AM-1977はバイオアベイラビリティが高く経口投与時の結果から点滴静注時の薬物動態の推定が可能であることが確認された。そのため本剤の開発ではラスビック錠75 mgの試験データを活用した開発計画を立案した。なお、本臨床開発計画は「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[38)]」を参考とし、必要に応じて「抗菌薬臨床評価のガイドライン[39)]」も参考とした。

2.5.1.4.1　臨床開発の概略

本剤の開発にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)と医薬品[redacted]相談(受付番号：[redacted]、1.13.2-1)を実施し、[redacted]を確認した。治験相談の助言を踏まえて、[redacted]を実施し、本剤

[redacted]を用いて[redacted]を検討した。続いて、[redacted]を計画し、医薬品[redacted]相談(受付番号：[redacted]、1.13.2-2)にて、本剤の[redacted]について確認し、機構より以下の助言を得た。

1) 本剤の[redacted]について、[redacted]と設定することは受け入れ可能
2) [redacted]は、「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン－呼吸器感染症－[9]」において[redacted]、及び本剤の[redacted]、[redacted]であり[redacted]を設定することが適切
3) 本剤の[redacted]として、[redacted]を用いて、本剤の[redacted]ことは可能

2.5.1.4.2　臨床データパッケージ

本申請における臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に示す。

臨床データパッケージは、健康成人を対象とし安全性及び薬物動態を検討した第 I 相試験、臨床推奨用量の検討を行った第 II 相試験、本剤の有効性及び安全性を検討した第 III 相試験、並びに QT/QTc 間隔への影響を検討したラスビック錠 75 mg による臨床薬理試験から構成されている。加えて、肺組織移行性並びに、内因性要因(年齢、腎機能、肝機能)及び外因性要因(薬物間相互作用)への影響を検討したラスビック錠 75 mg の臨床薬理試験成績を用いて本剤を評価した。なお、ラスビック錠 75mg の申請資料は eCTD(受付番号：[redacted])にて提出済みであるため、本申請における添付は省略する。

表 2.5.1-1　臨床試験一覧

試験区分	試験課題名	試験番号 CTD 番号
第 I 相	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－	AMY-I101 5.3.3.1-1
	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－	AMY-I102 5.3.3.1-2
	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・反復投与時の薬物動態及び安全性の検討－	AMY-I103 5.3.3.1-3
臨床薬理	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－	AMX-T111 5.3.4.1-1
第 II 相	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－	AMY-I201 5.3.5.1-2
第 III 相	KRP-AM1977Y 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－	AMY-I301 5.3.5.1-1
	KRP-AM1977Y 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－	AMY-I302 5.3.5.2-1

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製品開発の概観

臨床試験に用いた製剤の要約を表 2.7.1.1-1 に示す。本剤の開発段階において、開発初期では、有効成分を AM-1977 として 400 mg 含有する[redacted]の　製剤A＊　を用い、第 I 相臨床試験を実施した。その後、第 I 相臨床試験と同一組成とし、[redacted]への充填量のみを変更した AM-1977 75 mg を含有する　製剤B＊　を用い、第 II 相臨床試験を実施した。第 II 相臨床試験の結果より、臨床推奨用量が 1 日 150 mg 投与を想定されたことを受け、臨床現場での使用性を考慮して、AM-1977 を 150 mg 含有する[redacted]な用時混合注射剤(製剤 C)を開発し第 III 相試験を実施した。

申請製剤は、第 III 相臨床試験で用いた用時混合注射剤(製剤 C)と同一の処方とした。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

本剤の臨床薬理試験の一覧を表 2.5.3-1 に示す。

表 2.5.3-1　KRP-AM1977Y の臨床薬理試験の一覧

試験の種類	試験番号(CTD 番号)	試験の目的
薬物動態試験	AMY-I101 (5.3.3.1-1)	単回投与時の薬物動態
	AMY-I102 (5.3.3.1-2)	反復投与時の薬物動態
	AMY-I103 (5.3.3.1-3)	最終製剤による単回・反復投与時の薬物動態

以下の表 2.5.3-2 に示す試験については、ラスビック錠 75mg の承認申請時に提出されている結果を用い、本剤の薬物動態に関して評価した。

表 2.5.3-2　ラスビック錠 75mg の臨床薬理試験の一覧

試験の種類	試験番号(ラスビック錠 75mg CTD 番号)[a]	試験の目的
薬物動態試験	AMX-T103 (5.3.3.1-2)	KRP-AM1977X(錠)の薬物動態
組織移行性試験	AMX-T102 (5.3.3.1-3)	肺胞上皮被覆液及び肺胞マクロファージへの移行性
内因性薬物動態試験	AMX-C102 (5.3.3.3-1)	加齢の影響
	AMX-T105 (5.3.3.3-2)	腎機能低下の影響
	AMX-T106 (5.3.3.3-3)	肝機能障害の影響
薬物相互作用試験	AMX-T108 (5.3.3.4-2)	イトラコナゾールとの併用の影響
	AMX-C103 (5.3.3.4-3)	フェロジピンとの併用の影響
	AMX-T104 (5.3.3.4-4)	テオフィリンとの併用の影響
	AMX-T109 (5.3.3.4-5)	モンテルカストとの併用の影響
	AMX-T110 (5.3.3.4-6)	メトホルミンとの併用の影響
その他	AMX-T111 (5.3.4.1-1)	QT/QTc 間隔へ及ぼす影響
	AMX-T112 (5.3.1.1-1)	最終製剤の薬物動態及び食事の影響

a：ラスビック錠 75mg 承認申請時資料(1.13.1.3)

2.5.3.1.1　血中濃度

健康成人男性に、本剤(製剤 A) 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 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 C_{max} 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。同一の点滴時間(1 時間)である本剤 100 mg～400 mg の用量範囲で、AM-1977 の血漿中濃度は用量に比例して増加した(2.7.2.2.2.1(1))。

健康成人男性に、本剤(製剤 A) 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間の反復点滴静注したとき、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。これに対し、本剤 400 mg を 1 日目に倍量投与(400 mg 1 日 2 回投与)した後、2 日目以降は 400 mg を 1 日 1 回 6 日間の反復点滴静注したとき、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は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(2.7.2.2.2.2(1))。

健康成人男性に、本剤(製剤 C：最終製剤) 150 mg を 1 時間及び 300 mg を 2 時間かけて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 2.10 及び 2.99 μg/mL の C_{max} に達した後、15.4 時間及び 15.9 時間の半減期で消失した。AUC_{last} はそれぞれ 22.4 及び 49.4 μg·h/mL であった。そのときの血漿中 AM2012-008 は t_{max} 2.46 時間及び 2.50 時間でそれぞれ 0.124 及び 0.200 μg/mL の C_{max} に達した後、20.1 時間及び 23.6 時間の半減期で消失した。AUC_{last} はそれぞれ 3.47 及び 5.88 μg·h/mL であった(2.7.2.2.2.1(2))。

健康成人男性に、1 日目は本剤(製剤 C：最終製剤) 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間かけて、1 日 1 回 6 日間の反復点滴静注したとき、2 日目～7 日目での AM-1977 の血漿中濃度トラフ値は 0.771～0.915 μg /mL を推移していた。1 日目の血漿中 AM-1977 は t_{max} 2.00 時間で 3.00 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 32.5 μg·h/mL であった。7 日目の血漿中 AM-1977 は t_{max} 1.00 時間で 2.92 μg/mL の C_{max} に達した後、22.0 時間の半減期で消失し、AUC_t は 35.4 μg·h/mL であった。また、1 日目に対する 7 日目のパラメータの比を示す C_{max} Ratio は 0.943、AUC Ratio は 1.04

であり、1 日目と 7 日目の C_{max} 及び AUC_t が近似していたことから、投与初日から早期に定常状態に達したと判断した。2 日目～7 日目での AM2012-008 の血漿中濃度トラフ値は 0.0789～0.0887 μg/mL を推移していた。1 日目の血漿中 AM2012-008 は t_{max} 3.33 時間で 0.157 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 2.74 μg·h/mL であった。7 日目の血漿中 AM2012-008 は t_{max} 1.50 時間で 0.124 μg/mL の C_{max} に達した後、33.2 時間の半減期で消失し、AUC_t は 2.48 μg·h/mL であった。C_{max} Ratio は 0.819、AUC Ratio は 0.924 であった(2.7.2.2.2.2(2))。

2.5.3.1.2　ラスビック錠の臨床試験成績から KRP-AM1977Y の薬物動態を評価することの妥当性

日本人健康成人男性を対象とした KRP-AM1977X(錠) 150 mg 単回経口投与時及び本剤(製剤 C：最終製剤) 150 mg 単回点滴静注時(2.7.2.2.2.1(2))の薬物動態パラメータを表 2.5.3-3 に示す。KRP-AM1977X 及び本剤投与時の C_{max} は 1.36 及び 2.10 μg/mL、AUC_{last} は 21.2 及び 22.4 μg·h/mL であり、AUC_{last} から算出した KRP-AM1977X のバイオアベイラビリティは 95%と良好であった。同用量の KRP-AM1977X を経口投与したときの AM-1977 の消化管吸収はほぼ完全であり、初回通過効果の影響も小さいと判断されることから、注射剤と経口剤を同用量で投与時の AM-1977 の曝露量は、ほぼ同様であると考えられる。よって、体循環に入った後の組織移行性、代謝、排泄、内因性(腎機能及び肝機能低下の影響を除く)及び外因性要因に関する薬物動態に関する本剤投与時の評価は、KRP-AM1977X(錠) 150 mg を用いた試験結果と同一になると判断した。

一方、腎機能及び肝機能低下の影響を検討した試験では、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 投与時の臨床薬理試験結果を用いて評価可能と考えた。すなわち、健康成人男性に本剤(製剤 A) 100 mg～800 mg を単回点滴静注したとき、C_{max} 及び AUC_{last} は用量の増加に伴い増加し、用量比以上の急激な曝露量の増加はみられなかった。また、100 mg～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、線形の体内動態を示すことが明らかとなっており(2.7.2.2.2.1)、本剤の消失過程の飽和による予想外の急激な血漿中濃度上昇が起こる可能性は低いと考えられる。KRP-AM1977X のバイオアベイラビリティが良好なことと合わせて考えると、腎機能低下者に 150 mg を単回点滴静注時の C_{max} 及び AUC_{last} は、同被験者に 75 mg を経口投与時の値から、おおよそ比例的に増加したものになると予想される。これらのことから、腎機能低下から受ける体内動態への影響は、KRP-AM1977X(錠) 75mg を用いた腎機能低下者の薬物動態試験の結果から同様に評価可能と考えた。軽度の肝障害者における体内動態の評価についても同様に評価可能と考えた。

表 2.5.3-3　KRP-AM1977X(錠) 150 mg 及び KRP-AM1977Y 150 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与製剤	投与経路	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg·h/mL)
KRP-AM1977X(錠)	経口	1.36 ± 0.217	21.2 ± 4.11
KRP-AM1977Y	点滴静注	2.10 ± 0.594	22.4 ± 4.52

平均値 ± 標準偏差、n = 6
(1.13.1.3 (5.3.3.1-2、表 11.4.1.1-3)、5.3.3.1-3、表 11.4-1 より改変)

2.5.3.1.3　分布

2.5.3.1.3.1　タンパク結合率及び血球移行

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

2.5.3.1.3.2 組織移行性

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

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

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

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

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

2.5.3.1.4 代謝

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

健康成人男性に、本剤(製剤 A)を 7 日間反復点滴静注したとき、200 mg、400 mg 及び 400 mg (初日は 1 日 2 回 800 mg)投与群での血漿中の AM-1977 及び AM2012-008 の合計に対する 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(2.7.2.2.2.2(1))。

健康成人男性に、本剤(製剤 C：最終製剤)を 150 mg 及び 300 mg の用量で単回点滴静注したとき、ヒト血漿中では AM-1977 が主で、その他に AM2012-008 が検出された。血漿中の AM-1977 及び AM2012-008 の合計に対する AM2012-008 の存在割合はそれぞれ 13.0%及び 9.96%であった(2.7.2.2.2.1(2))。

健康成人男性に、本剤(製剤 C：最終製剤)を 7 日間反復点滴静注したとき、150 mg (初日は 300 mg)投与群での血漿中の AM-1977 及び AM2012-008 の合計に対する AM2012-008 の存在割合は、1 日目で 8.60%、7 日目では 7.35%であった(2.7.2.2.2.2(2))。

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

2.5.3.1.5 排泄

健康成人男性に、本剤(製剤 A) 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg を単回点滴静注したとき、投与開始後 72 時間までの累積尿中排泄率は、AM-1977 についてそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、AM2012-008 についてそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であり、これら AM-1977 と AM2012-008 の合計は 33.8%～44.6%の範囲であった(2.7.2.2.2.1(1))。

健康成人男性に、本剤(製剤 A)の 7 日間の反復点滴静注では、200 mg、400 mg 及び 400 mg (初

日は 1 日 2 回 800 mg)投与群の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM-1977 がそれぞれ 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(2.7.2.2.2.2(1))。

健康成人男性に、本剤(製剤 C : 最終製剤) 150 及び 300 mg を単回点滴静注したとき、投与開始後 72 時間までの累積尿中排泄率は、AM-1977 についてそれぞれ 12.2%及び 14.2%、AM2012-008 についてそれぞれ 34.3%及び 28.3%であり、これら AM-1977 と AM2012-008 の合計は 46.4%及び 42.5%であった。(2.7.2.2.2.1(2))。

健康成人男性に、本剤(製剤 C : 最終製剤)の 7 日間の反復点滴静注では、150 mg (初日は 300 mg) 投与群の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM-1977 の尿中排泄率は 17.5%、AM2012-008 の尿中排泄率は 27.4%であり、その合計の尿中排泄率 44.9%であった(2.7.2.2.2.2(2))。

2.5.3.1.6 内因性要因に関する薬物動態

2.5.3.1.6.1 年齢

健康高齢者及び健康成人男性に KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg を単回経口投与したときの体内動態を比較した。健康高齢者の薬物動態パラメータは健康成人男性の結果と比較して C_{max} がやや高い値を示したが、その他のパラメータは同程度であり、加齢による AM-1977 の薬物動態の変化は小さいと考えられた 。

母集団薬物動態(PPK)モデルを使ったシミュレーションの結果から、KRP-AM1977Y 150 mg (1 日目は 300 mg)を 7 日間点滴静注したときの血漿中濃度に対する年齢の影響は小さいと予測された(2.7.2.2.3(3))。

2.5.3.1.6.2 腎機能

KRP-AM1977X(錠) 75 mg を腎機能正常群(24 時間クレアチニンクリアランス 24h Ccr: ≥90 mL/min)、軽度群(24h Ccr: 60～89 mL/min)、中等度群(24h Ccr: 30～59 mL/min)及び重度群(24h Ccr: 15～29 mL/min)の各群に単回経口投与したときの体内動態を検討した。軽度、中等度及び重度の腎機能低下者において、KRP-AM1977X(錠)75 mg 単回経口投与時の AM-1977 の血中動態に腎機能低下の影響は少なく、腎機能低下者でも腎機能正常者とほぼ同様の体内動態を示した 。

PPK モデルを使ったシミュレーションの結果から、KRP-AM1977Y 150 mg (1 日目は 300 mg)を 7 日間点滴静注したときの血漿中濃度に対する腎機能低下の影響は少ないと予測された(2.7.2.2.3(3))。

2.5.3.1.6.3 肝機能

Child-Pugh 分類による肝機能障害の重症度が軽度(grade A) 11 例及び中等度(grade B) 2 例の被験者を対象として、KRP-AM1977X(錠) 75 mg を単回経口投与したときの体内動態を検討した。中等度 2 例の血漿中濃度推移は、軽度 11 例と比較し大きな変動はなかった。中等度 2 例の C_{max} 及び AUC_{inf} は軽度 11 例のパラメータのほぼ最小～最大の範囲にあった。

健康成人(肝機能正常者)を対象として、KRP-AM1977X(錠) 75 mg を単回経口投与した試験(AMX-T112)と、肝機能障害の重症度が軽度及び中等度の被験者へ単回経口投与した試験(AMX-T106)における薬物動態パラメータを比較した。健康成人と比較し、軽度及び中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC はやや増加した。

2.5.3.1.7　外因性要因に関する薬物動態

2.5.3.1.7.1　薬物間相互作用

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

- イトラコナゾールとの併用試験　：CYP3A4 阻害剤による AM-1977 の薬物動態への影響評価
- フェロジピンとの併用試験　：CYP3A4 基質の薬物動態への影響評価
- テオフィリンとの併用試験　：機序不明
- モンテルカストとの併用試験　：CYP2C8 基質の薬物動態への影響評価
- メトホルミンとの併用試験　：MATE1 及び MATE2-K 基質の薬物動態への影響評価

KRP-AM1977X(錠)75 mg 単独経口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 $AUC_{0\text{-}96}$ は、単独投与時に対して 1.16 倍［0.71–1.64 (幾何平均比の 90%信頼区間、以下同様に示す)］及び 1.46 倍［1.08–1.87］に上昇した。それらの 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲外であった。以上より、イトラコナゾールは KRP-AM1977X の薬物動態への相互作用を示すことが示唆された。

KRP-AM1977X(カプセル) 200 mg の反復経口投与により、併用投与したフェロジピン 2.5 mg の C_{max} 及び AUC_{last} はフェロジピン単独投与時に対して、それぞれ 1.15 倍［0.96–1.37］及び 1.62 倍［1.35–1.96］に上昇した。それらの 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲外であった。以上より、KRP-AM1977X はフェロジピンの薬物動態への相互作用を示すことが示唆された。両剤併用時に見られたフェロジピンの血漿中濃度の上昇は、6 日間の休薬後までに単独投与時のレベル近くまで低下し、AM-1977 の CYP3A4 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた。

テオフィリン 200 mg 1 日 2 回及び KRP-AM1977X(錠) 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 $AUC_{0\text{-}10}$ は、4 日間併用で 1.09 倍［0.94–1.28］及び 1.10 倍［0.95–1.28］、7 日間併用で 1.17 倍［1.01–1.35］及び 1.18 倍［1.02–1.37］に上昇した。それらの 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲［0.80–1.25］外であった。以上より、AM-1977 はテオフィリンの薬物動態を変動させる相互作用薬であると判断した。

モンテルカスト 5 mg 単独経口投与時に比べて KRP-AM1977X(錠) 150 mg 併用投与時のモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.41 倍［1.31–1.51］及び 1.94 倍［1.83–2.05］に上昇した。それらの 90%信頼区間はいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲外であった。以上より、AM-1977 はモンテルカストの薬物動態を変動させる相互作用薬であると判断した。両剤併

用時に見られたモンテルカストの血漿中濃度の上昇は、6 日間の休薬後までに単独投与時のレベル近くまで低下し、AM-1977 の CYP2C8 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた。

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

2.5.3.1.8　母集団薬物動態解析

ラスビック錠 75mg 承認申請に際して PPK 解析で用いた経口剤及び注射剤の各試験の血漿中濃度データに対し、今回新たに注射剤の臨床薬理試験(AMY-I103)、市中肺炎患者での第 III 相試験(AMY-I301)及び呼吸器感染症患者での第 III 相試験(AMY-I302)の 3 試験の血漿中濃度データを加え、PPK 解析を実施した。モデル最適化の結果、モデル構造及び共変量はラスビック錠 75mg での PPK モデルと同じであった。

最終 PPK モデルからベイズ推定により予測した、呼吸器感染症患者に対する本剤 150 mg (1 日目は 300 mg) 1 日 1 回投与での薬物動態パラメータ平均値は、投与 1 日目の C_{max} が 4.185 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 65.00 μg·h/mL、投与最終日の C_{trough} が 0.970 μg/mL、C_{max} が 3.192 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 46.67 μg·h/mL であった。

2.5.3.1.9　微生物学的試験

各臨床分離株に対する AM-1977 の抗菌力測定試験結果は、ラスビック錠 75mg の承認申請時(1.13.1.3)に提出しているとおりである。2009 年以前の臨床分離株と比較して新鮮臨床分離株(2013～2015 年分離)で大きく感受性が低下した菌種は認められておらず、既存薬との交叉耐性による AM-1977 に対する耐性化は進んでいないと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性は、表 2.5.4-1 に示した第 II 相及び第 III 相試験の計 3 試験の成績を用いて評価した。

表 2.5.4-1　有効性評価の対象となる臨床試験の一覧

対象疾患	試験区分	評価試験	主要評価項目
市中肺炎	第 II 相	AMY-I201：非盲検比較試験	治癒判定時の治癒率
	第 III 相	AMY-I301：二重盲検比較試験	
慢性呼吸器病変の二次感染	第 III 相	AMY-I302：非盲検非対照試験	治癒判定時の治癒率
誤嚥性肺炎			投与終了時の有効率
肺化膿症・肺膿瘍			投与終了時の有効率

2.5.4.1　試験概要

2.5.4.1.1　試験デザイン

第 II 相試験では、本剤 75 mg (初日は 150 mg)と 150 mg (初日は 300 mg)の有効性と安全性及び用量反応性の確認を主目的として、市中肺炎を対象疾患とした無作為化非盲検比較試験を実施した。

第 III 相試験では、既存薬との非劣性の検証を目的として、市中肺炎を対象疾患とした無作為化

二重盲検比較試験を実施した。医薬品[redacted]相談(受付番号：[redacted]、1.13.2-2)の結果を踏まえて、[redacted]には[redacted]した。市中肺炎以外の適応症となり得る疾患(慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)については、非盲検非対照試験にて本剤の有効性を確認した。なお、本剤の用法・用量は、すべての第III相試験において150 mg (初日は300 mg) 1日1回、約60分(初日は約120分)かけて点滴静注とした。

2.5.4.1.2　選択・除外基準

選択・除外基準は、「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[38]」や「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[40]」、「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン[29]」を参考に設定した。

選択基準は、各対象疾患特有の臨床症状・所見及び検査値を踏まえて設定し、本剤の有効性及び安全性の適切な評価が可能と考えられる集団を選択した。対象とする被験者の年齢は、「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[38]」に準じ、第II相試験では20歳以上79歳未満とした。一方、第III相試験では、第II相試験及び非臨床試験の結果並びに「呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書[41]」を参考に、対象患者の下限を16歳とした。非盲検非対照試験では、各々の疾患特性を考慮し、上限の設定をせず80歳以上の高齢者も対象とした。

除外基準は、被験者の安全性を確保し、有効性及び安全性の評価を適切に行うために設定した。主な基準として、治験薬投与直前7日間以内に他の抗菌薬を全身投与された患者は除外とした。ただし、他の抗菌薬が明らかに無効と判断された場合は、評価に影響を及ぼさないと考えられることから組み入れ可とした。

各疾患での被験者選択に関する特記事項は以下のとおりであった。

2.5.4.1.2.1　市中肺炎

細菌性肺炎、並びにマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎及びレジオネラ肺炎を含む非定型肺炎を対象とした。市中肺炎を選択して組み入れるために、院内肺炎及び医療・介護施設関連肺炎を除外する基準を設定し、さらに誤嚥性肺炎は除外した。

2.5.4.1.2.2　慢性呼吸器病変の二次感染

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[40]」に従い、COPD(慢性気管支炎・肺気腫)、気管支拡張症、肺線維症、びまん性汎細気管支炎及び陳旧性肺結核の二次感染を対象疾患とし、気管支喘息は除外した。

2.5.4.1.2.3　誤嚥性肺炎

「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン[29]」、「成人肺炎診療ガイドライン2017[4]」で引用されている「嚥下性肺疾患の診断と治療[42]」及び「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[40]」を参考に、医学専門家及び治験調整医師等の指導の下で誤嚥性肺炎の診断基準を設定した。誤嚥性肺炎の特徴である「むせ」などの臨床的な嚥下機能障害を保有した宿主、あるいは脳血管障害や胃食道機能障害などの患者背景や、嚥下機能評価試験により誤嚥のリスクが示唆された宿主に生じた肺感染症を対象とした。

2.5.4.1.2.4　肺化膿症・肺膿瘍

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[40]」及び「呼吸器疾患-state of arts Ver.6.[14]」を参考に、医学専門家及び治験調整医師等の指導の下で診断基準を設定し、肺炎症状を

認め、胸部画像で特徴的所見を呈する肺化膿症・肺膿瘍を対象とした。

2.5.4.1.3 試験期間

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[40)]」を参考に、投与期間を 7 日間、後観察期間を 7 日間の計 14 日間とした。ただし、注射用抗菌薬の適用となる呼吸器感染症は抗菌薬治療が 7 日間を超える場合も想定されることから、治験薬により改善傾向があることを確認のうえ最長 7 日間(全体の投与期間として最長 14 日間)までの投与延長を可能とした。

2.5.4.1.4 評価項目

各疾患の臨床効果及び微生物学的効果は、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)[40)]」より引用した判定基準を用いて評価した。

臨床効果は、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染は治癒判定時の治癒率、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍は、市中肺炎の判定基準の一部を代用し、投与終了時の有効率を主要評価項目として設定した。微生物学的効果は、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染では治癒判定時、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍では投与終了時に判定を行った。

2.5.4.1.5 微生物関連検査

各疾患の病原微生物の検索は、表 2.5.4-2 に示した検査法を用いて実施した。

市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染の培養検査では、好気培養のみを実施した。

誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍では嫌気性菌の関与が大きいと報告[5),9),19)]されていることから、好気培養と嫌気培養を実施し、さらに、近年呼吸器感染症の原因菌探索においても有用性が報告されている網羅的細菌叢解析[43)-46)]をあわせて実施した。

なお、培養検査の分離菌同定において、*S. aureus* 及び *S. pneumoniae* は CLSI 標準法[47)]、*H. influenzae* は山口らの報告[48)]に従い、以下の表 2.5.4-3 のとおり耐性区分を定義した。

表 2.5.4-2　微生物関連検査

検査種別	検査項目	内容
培養検査	一般細菌(好気性菌)	好気培養検査
	一般細菌(嫌気性菌)[a]	嫌気培養検査
	非定型菌(マイコプラズマ、レジオネラ)[b]	マイコプラズマ培養検査 レジオネラ培養検査
感染症迅速検査	喀痰中肺炎球菌抗原	ラピラン肺炎球菌
	尿中肺炎球菌抗原	Binax Now 肺炎球菌
	尿中レジオネラ抗原[b]	Binax Now レジオネラ
	咽頭ぬぐい液中マイコプラズマ抗原[c]	リボテストマイコプラズマ
免疫血清学検査	マイコプラズマ IgM 抗体[c]	粒子凝集試験(PA)法
	クラミジア IgA 及び IgG 抗体[c]	micro IF 法
遺伝子学的検査	マイコプラズマ[c]	LAMP 法
	レジオネラ[d]	LAMP 法
	クラミジア[d]	PCR 法
網羅的細菌叢解析	16S rRNA 遺伝子[a]	16S メタゲノム解析(NGS)、RDP classifier／BLAST 相同性検索

a：誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍のみ実施
b：市中肺炎のみ実施
c：市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染のみ実施
d：AMY-I201 試験のみ実施

表 2.5.4-3　耐性区分

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

2.5.4.2　試験対象集団

2.5.4.2.1　試験対象集団の内訳

全試験における有効性解析対象集団の構成を表 2.5.4-4 に示す。本剤の臨床試験で得られた有効性は、本項においては特に断りのない限り、本剤 150 mg(初日は 300 mg)投与群のみで集計しており、臨床効果は PPS 採用被験者、微生物学的効果は BPPS 採用被験者を解析対象集団とした。市中肺炎は、第 II 相及び第 III 相試験の 2 試験で解析を行った。市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍患者として登録され、本剤 150 mg 投与群に割り当てられた被験者 256 例のうち、242 例が臨床効果の評価対象集団である PPS に、156 例が微生物学的効果の評価対象集団である BPPS に採用された。

表 2.5.4-4　有効性解析対象集団の構成

疾患群	市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	誤嚥性肺炎	肺化膿症・肺膿瘍	合計
登録被験者数	179 ---	49 ---	17 ---	11 ---	256 ---
PPS採用被験者数	172 (96.1)	46 (93.9)	13 (76.5)	11 (100.0)	242 (94.5)
BPPS採用被験者数	106 (59.2)	26 (53.1)	13 (76.5)	11 (100.0)	156 (60.9)

PPS/BPPS採用割合 (%) = (PPS/BPPS採用被験者数 ÷ 登録被験者数) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.2.1-3 を引用)

2.5.4.2.2　原因菌の構成

培養検査によって、107 例の被験者で原因菌が同定された。感染症迅速検査、免疫血清学検査、遺伝子学的検査及び網羅的細菌叢解析の結果も踏まえると、156 例の被験者で原因菌が同定され、単数菌感染は 122 例、2 菌種以上の複数菌感染は全体の約 20%に相当する 34 例であった。単数菌感染例のうち 99.2%(121/122 例)が市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染の被験者であり、複数菌感染例のうち 67.6%(23/34 例)が誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍の被験者であった。

培養検査によって同定された原因菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*S. aureus*、*M. catarrhalis* が多くの割合を占めており、その他、*S. anginosus* group などの口腔レンサ球菌を主体とした *Streptococcus* 属も多く認められた。一方、嫌気培養を行った誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍では、*Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属及び *Veillonella* 属が多くの割合を占めた。

培養以外の検査結果も踏まえた各原因菌の割合は、*S. pneumoniae* 30.1%(47/156 例)、*S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* 属 13.5%(21/156 例)、*H. influenzae* 19.9%(31/156 例)、*S. aureus* 6.4%(10/156 例) 及び *M. catarrhalis* 6.4%(10/156 例)であった。市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染で検索を行った非定型菌では *M. pneumoniae* 31.1%(41/132 例)、*L. pneumophila* 1.5%(2/132 例)、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍で検索を行った嫌気性菌では、*Prevotella* 属 58.3%(14/24 例)、*Fusobacterium* 属 25.0%(6/24 例)、*Peptostreptococcus* 属 16.7%(4/24 例)及び *Veillonella* 属 41.7%(10/24 例)であった。

本試験の培養検査で同定された主な原因菌の各種抗菌薬に対する感受性は以下の通りであった。薬剤感受性が測定された *S. pneumoniae* 32 株では、PISP 5 株、PRSP 6 株が認められた。マクロライド系では、上記 32 株に対するアジスロマイシンの MIC_{90} は>16 μg/mL を示し、32 株中 27 株(84.4%)が耐性株(MIC≥2 μg/mL)であった。また、レボフロキサシンに対しても感受性の低下傾向が確認され、32 株中 3 株(9.4%)が MIC 2 μg/mL 以上であった。*S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* 属では、キノロン系及びマクロライド系に対する耐性化が確認された。レボフロキサシンの MIC_{90} は 16 μg/mL で、22 株中 5 株(22.7%)が耐性株(MIC≥8)であり、アジスロマイシンの MIC_{90} は 8 μg/mL で、22 株中 12 株(54.5%)が耐性株(MIC≥2)であった。*H. influenzae* では、β-ラクタム系に対する感受性低下が認められ、薬剤感受性が測定された 28 株のうち 11 株が BLNAR、2 株が BLPAR と全体の約半数がアンピシリン耐性株であった。また、スルバクタム・アンピシリンに対しても耐性化が確認され、28 株中 10 株(35.7%)が耐性株(MIC≥4 μg/mL)であった。*S. aureus* では、AM-1977 以外のキノロン系及びマクロライド系抗菌薬に対する耐性化が認められ、レボフロキサシンの MIC は 10 株中 4 株が 4 μg/mL 以上、アジスロマイシンの MIC は 10 株中 5 株が 8 μg/mL 以上と、いずれも全体の約半数が耐性株であった。嫌気性菌では、*Prevotella* 属のクリンダマイシンに対する耐性化が確認され、薬剤感受性が測定された 13 株中 4 株が MIC 16 μg/mL 以上と約 3 割が耐性株であった。これら主要原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は、*S. pneumoniae* 0.12 μg/mL、*S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* 属 0.5 μg/mL、*H. influenzae* 0.12 μg/mL、*S. aureus* 0.25 μg/mL、*Prevotella* 属 1 μg/mL といずれも良好であった。(2.7.3.3.1.3)

2.5.4.3　有効性の結果

臨床効果は、対象疾患により主要評価項目が異なることから、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染の治癒判定時に治癒例又は治癒せずと判定された症例と、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍の投与終了時に有効例又は無効と判定された症例を併合した値を奏効例(率)又は非奏効例(率)として記す。また、微生物学的効果は対象疾患により評価時期が異なるが、同様の取扱いと

して陰性化率及び菌消失率を算出した。

本剤の臨床効果及び被験者別微生物学的効果を表 2.5.4-5 に示す。全疾患での奏効率は94.8%(217/229 例)、陰性化率は 95.1%(97/102 例)であり、いずれも 90%以上の高い値であった。

表 2.5.4-5　臨床効果及び被験者別微生物学的効果(PPS/BPPS)

疾患名	奏効率		95% CI		陰性化率		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper	n/N	%	Lower	Upper
全疾患	217/229	94.8	91.1	97.0	97/102	95.1	89.0	97.9
市中肺炎	153/161	95.0	90.5	97.5	56/58	96.6	88.3	99.0
慢性呼吸器病変の二次感染	42/45	93.3	82.1	97.7	20/21	95.2	77.3	99.2
誤嚥性肺炎	12/12	100.0	75.8	100.0	11/12	91.7	64.6	98.5
肺化膿症・肺膿瘍	10/11	90.9	62.3	98.4	10/11	90.9	62.3	98.4

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-2d 及び表 3.2.3-7 を一部改変)

2.5.4.3.1　臨床効果

各疾患の主要評価項目として設定した臨床効果は、市中肺炎で治癒率 95.0%(153/161 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で治癒率 93.3%(42/45 例)、誤嚥性肺炎で有効率 100.0%(12/12 例)、肺化膿症・肺膿瘍で有効率 90.9%(10/11 例)であった。

市中肺炎の病態毎の治癒率は、細菌性肺炎 93.0%(106/114 例)、非定型肺炎 100.0%(43/43 例)と、細菌性肺炎と非定型肺炎のいずれにおいても 90%以上の高い臨床効果が確認された。また、非定型肺炎のうち、マイコプラズマ肺炎は 100.0%(34/34 例)を示し、レジオネラ肺炎においても 2 例とも治癒と判定された。

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与を対照とした第 III 相二重盲検比較試験における治癒率は、本剤 150 mg 投与群 95.2%(119/125 例、95%CI：89.9%～97.8%)、レボフロキサシン投与群 90.0%(108/120 例、95%CI：83.3%～94.2%)であり、治癒率の群間差(本剤 150 mg 投与群−レボフロキサシン投与群)は 5.3%(95%CI：−1.7%～12.4%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 150 mg1 日 1 回投与の非劣性が検証された(2.7.3.2.2.1)。

非盲検非対照試験を実施した慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍においても、上述のとおり良好な有効性が確認された。慢性呼吸器病変の二次感染における主な基礎疾患別の治癒率は、COPD で 88.9%(24/27 例)、気管支拡張症で 100.0%(6/6 例)であった。

100%(12/12 例)の有効率が認められた誤嚥性肺炎では、後抗菌薬の投与が必要と判断された被験者はおらず、本剤投与終了後全例が抗菌薬治療を終了した。同じく肺化膿症・肺膿瘍においても、有効例の全例でその後の注射用抗菌薬による治療継続は不要と判断され誤嚥性肺炎と肺化膿症・肺膿瘍共に、本剤単剤の使用で、十分な効果が期待できる結果であった。

原因菌別の奏効率は、好気性グラム陽性菌検出例で 100.0%(75/75 例)、好気性グラム陰性菌検出例で 95.8%(46/48 例)、嫌気性菌検出例で 94.7%(18/19 例)、非定型菌検出例で 100.0%(42/42 例)であった。主要菌種別では、*S. pneumoniae* 100.0%(46/46 例)、*H. influenzae* 96.6%(28/29 例)、*S. aureus* 100.0%(10/10 例)、*M. catarrhalis* 100.0%(9/9 例)及び *M. pneumoniae* 100.0%(40/40 例)であった。また、*S. pneumoniae* 以外では、*Streptococcus* 属 100.0%(20/20 例)、*Prevotella* 属 92.3%(12/13 例)、*Fusobacterium* 属 100.0%(6/6 例) 及び *Veillonella* 属 100.0%(9/9 例)であり、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍で多く認められたこれらの菌種の検出例に対しても総じて高い治療効果が確認された。

また、単数菌感染の奏効率は 99.1%(116/117 例)、複数菌感染では 93.9%(31/33 例)と、共に実臨

床においても十分な効果が期待できる結果であった。(2.7.3.3.2.1)

2.5.4.3.2　微生物学的効果

各疾患における被験者別の微生物学的効果は、市中肺炎で 96.6%(56/58 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 95.2%(20/21 例)、誤嚥性肺炎で 91.7%(11/12 例)、肺化膿症・肺膿瘍で 90.9%(10/11 例)と、いずれも臨床効果を支持する良好な結果であった。

原因菌別の消失率は、好気性グラム陽性菌で 100.0%(66/66 株)、好気性グラム陰性菌で 92.3%(48/52 株)、嫌気性菌で 91.7%(33/36 株)、非定型菌では *M. pneumoniae* 4 株すべてが推定消失と判定された。菌種別の消失率は、*S. pneumoniae* 100.0%(32/32 株)、*H. influenzae* 96.4%(27/28 株)、*S. aureus* 100.0%(10/10 株)、*M. catarrhalis* 100.0%(9/9 株) 、*K. pneumoniae* 83.3%(5/6 株)を示した。その他分離株数の多かった、*E. coli* 4 株についても微生物学的効果は全て推定消失であり、市中呼吸器感染症で多く検出されるこれらの菌種に対する高い効果が確認された。また、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍で多く検出された口腔内菌や嫌気性菌に対しても同様の高い効果が認められ、*S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* 属 100.0%(23/23 株)、*Prevotella* 属 91.7%(11/12 株)、*Fusobacterium* 属 100.0%(5/5 株)、*Veillonella* 属 77.8%(7/9 株)、次いで多く分離された *Peptostreptococcus* 属 3 株及び *Bacteroides* 属 3 株の微生物学的効果も全て推定消失であった。(2.7.3.3.2.2)

2.5.4.3.3　被験者背景別臨床効果

被験者の背景因子による臨床効果への影響を検討したところ、性別や年齢、体重、PORT スコア [5]や重症度等による差は認められず、A-DROP システム [4]で重症・超重症と判定された被験者についても臨床効果は全例奏効であった。誤嚥性肺炎においても本剤は、誤嚥の背景因子によらず高い奏効率を示した。また、呼吸器感染症の重症化・難治化リスク因子として知られる肝機能や腎機能の低下、慢性呼吸器疾患、糖尿病又は心疾患を合併した患者においても他のサブグループと同様の高い奏効率が認められており、7 日間を超える治験薬投与が必要と判断された被験者の場合も、最終的に高い奏効率が得られている。以上より、本剤はこれら年齢や基礎疾患に関する背景因子の有無、及び重症度に関わらず、高い治療効果を示すと考えられた。(2.7.3.3.3.1)

2.5.4.3.4　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果

治験薬投与直前 7 日間以内に他の抗菌薬が投与され無効と判断された被験者は 32 例であり、これら被験者での本剤投与後の奏効率は 100.0%(32/32 例)であった。治験薬投与直前に使用された抗菌薬の主な系統別の奏効率は、経口セフェム系抗菌薬 100.0%(15/15 例)、経口マクロライド系抗菌薬 100.0%(11/11 例)であり、注射用セフェム系抗菌薬 2 例においても臨床効果はいずれも奏効であった。

以上の結果から、本剤は他剤無効例に対しても、抗菌剤の系統、経口・注射の別に関わらず高い有効性を示すことが期待できると考えられた。(2.7.3.3.3.2)

2.5.4.3.5　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率

分離された原因菌のキノロン系抗菌薬に対する薬剤感受性は概ね良好であったが、レボフロキサシンの感性ブレイクポイントを上回る菌株として、*S. aureus* 4 株(MRSA 1 株及び MSSA 3 株)、並びに *S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* 属 5 株が分離された。これらはすべて耐性ブレイクポイント以上の MIC を示すレボフロキサシン耐性株であったが、AM-1977 の MIC はいずれも 0.5 μg/mL 以下であり、本剤投与後の消失率は 100.0%(9/9 株)であった。

他系統薬剤のうち、アジスロマイシンの感性ブレイクポイントを上回る菌株は、*S. aureus* の半

数、*S. pneumoniae* の約 9 割、*S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* 属の約 6 割に相当する計 46 株が分離され、その内 44 株が耐性株であった。スルバクタム／アンピシリンの感性ブレイクポイントを上回る菌株としては、*H. influenzae* 全体の約 4 割を占める BLNAR 8 株及び BLPAR 2 株が分離され、10 株すべてが耐性株であった。クリンダマイシンの感性ブレイクポイントを上回る菌株は、嫌気性菌 5 株が該当し、そのうち 3 株は *Prevotella* 属であり 3 株すべてが耐性株であった。これら他系統薬剤の耐性株及び低感受性株に対しても AM-1977 は良好な抗菌力を示し、本剤投与後、BLNAR の 1 株を除いた全ての菌株が消失又は推定消失と判定された。

以上より、呼吸器感染症の主要原因菌においてマクロライド系抗菌薬やペニシリン系抗菌薬で効果が期待できない原因菌は多く、さらに、唯一の注射用レスピラトリーキノロンであるレボフロキサシンでも、*S. aureus* や *Streptococcus* 属での耐性化が進んでいると考えられた。また、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍で頻用されているスルバクタム／アンピシリンやクリンダマイシンでも、嫌気性菌も含めて効果が期待できない耐性菌の出現が認められている。本剤は、このような耐性菌及び将来的な耐性化が懸念される低感受性菌により惹起された病態に対しても、十分な臨床効果が期待できると考えられた。(2.7.3.3.3.4)

2.5.4.3.6　非奏功被験者

市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染において、治癒判定時に治癒せずと判定された被験者は、それぞれ 8 例、3 例、肺化膿症・肺膿瘍において投与終了時に無効と判定された被験者は 1 例であり、全体の非奏効例は 229 例中 12 例であった。誤嚥性肺炎で投与終了時に無効と判定された被験者はいなかった。

非奏効例の原因菌検出例 3 例のうち、2 例以上から検出された菌種はなく、本剤は特定の菌種に対して臨床効果が弱い傾向はないと考えられた。(2.7.3.3.3.5)

比較対照試験(AMY-I301 試験)において、治癒せずと判定された原因菌検出例は、本剤投与群では 1 例、レボフロキサシン投与群では 8 例であった。本剤投与群の 1 例からは、BLNAR+*P. aeruginosa* が認められた。一方、レボフロキサシン投与群の 8 例からは、*S. pneumoniae* が 3 例、*M. pneumoniae* が 2 例、MSSA、*M. catarrhalis*、*S. pneumoniae*+*M. catarrhalis* がそれぞれ 1 例から検出され、*S. pneumoniae* は計 4 例、*M. catarrhalis* は計 2 例で認められた。同試験における本剤の奏効率は、*S. pneumoniae* 100.0%、*M. pneumoniae* 100.0%であり、*M. catarrhalis* でも治癒を確認している。市中呼吸器感染症の主要原因菌に対して、レボフロキサシンと比較して本剤は高い有効性を示した。(2.7.3.2.2.1)

2.5.4.3.7　存続菌

存続と判断された原因菌は、158 株中 *K. pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株及び *Veillonella.* sp. 2 株の計 4 株であった。4 株はいずれも投与開始時及び、有効判定又は治癒判定時に、ともに薬剤感受性が確認され、本剤の投与前後で明らかな MIC の上昇は確認されず、AM-1977 に対する感受性変化は惹起されていないものと考えられた。(2.7.3.3.3.6)

比較対照試験(AMY-I301 試験)において、存続と判定された原因菌は、本剤投与群では認められなかったが、レボフロキサシン投与群では 5 株認められ、その内訳は *S. pneumoniae* 4 株、*M. catarrhalis* 1 株であった。レボフロキサシン投与群における *S. pneumoniae* の消失率は 84.0%(21/25 株)であったが、同試験における本剤の *S. pneumoniae* の消失率は、100.0%(20/20 株)であり、*S. pneumoniae* に対して、レボフロキサシンと比較して本剤は高い有効性を示すことが確認された。

(2.7.3.2.2.2)

2.5.4.3.8 PK/PD 解析

キノロン系抗菌薬の有効性と相関する主要な PK/PD パラメータとして $AUC_{0\text{-}24}$/MIC が知られており [49]、ラスビック錠 75 mg の臨床試験結果に基づく PK/PD 解析において、AM-1977 が有効性を示す $AUC_{0\text{-}24}$/MIC のターゲット値は 15($fAUC_{0\text{-}24}$/MIC>3.9)と推定されている(1.13.1.3)。本剤 75 mg(初日は 150 mg)又は本剤 150 mg(初日は 300 mg)が投与され、PK/PD パラメータが算出された呼吸器感染症患者においても同様に当該ターゲット値を基準とした有効性の評価を行った結果、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC>15 達成例では 96.7%(146/151 株)の菌消失率及び 96.9%(95/98 例)の奏効率が確認された。PPK モデルから推定される本剤 150 mg1 日 1 回投与時の $AUC_{0\text{-}24}$(65.00 ± 18.55 μg·h/mL)を踏まえると、MIC がおよそ 4 μg/mL までの菌株であれば、本剤は当該用法・用量で 90%以上の微生物学的効果及び臨床効果を示すことが示唆された。

また、キノロン系抗菌薬に対する耐性菌の発現抑制には *S. pneumoniae* では C_{max}/MIC を 5 以上 [33] (グラム陰性菌等の場合は 8 以上 [34), 50])にすることや、血中濃度が耐性菌選択域以下で長時間保持されないよう投与設計することが有効 [51]と報告されており、本剤の投与による耐性菌発現リスクについても PK/PD 解析を用いて検討した。その結果、本剤 150 mg を投与され、C_{max}/MIC 及び C_{trough} が算出された *S. pneumoniae* 感染症被験者の全例が C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC(0.12 μg/mL)を満たしていた。加えて本剤の申請適応菌種が分離された被験者 98 例(148 株)において、89.2%(132/148 株)の菌株が C_{max}/MIC>8 を満たしていた。

さらに実臨床での有効性及び *S. pneumoniae* 耐性菌の発現リスクを予測するため、モンテカルロシミュレーションを用いて各ターゲット値の達成確率を評価したところ、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC>15、C_{max}/MIC>5、C_{trough}>MPC の達成確率は、投与初日からそれぞれ 97.3%、100%、100%であった。これらの結果から、呼吸器感染症患者に対する本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与は、実臨床においても十分な有効性を発揮すると同時に耐性菌を発現させるリスクも低いと考えられた。(2.7.3.3.3.4)

2.5.4.4 申請適応菌種

本剤の適応菌種は、平成 16 年 9 月 30 日付厚生労働省医薬食品局長通知 [52]に示された菌種ごとに評価を行い、申請適応症における分離頻度と重要度、臨床試験における本剤 150 mg 投与時の有効性成績、さらにラスビック錠 75 mg の臨床試験における有効性成績、及び本薬の抗菌力と薬物動態(1.13.1.3)をふまえて総合的に勘案し、申請可否を判断した。

はじめにラスビック錠 75 mg の適応菌種について検討した。本剤 150 mg(初日は 300 mg)を 1 日 1 回点滴静注したときの血中濃度推移は、ラスビック錠 75 mg を経口投与したときよりも高い値を示すことが確認されている。そのため、ラスビック錠 75 mg の適応菌種であるブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)については、本剤 150 mg 投与時にも十分な有効性が得られるものと考えられる。したがって、ラスビック錠 75 mg の全ての適応菌種について、本剤でも同様に申請することは可能と判断した(表 2.5.4-6)。

表 2.5.4-6　適応菌種別消失率、MIC_{90} 及び臨床効果(PPS/BPPS)

菌種・菌属	菌消失率		MIC_{90}	MIC Range	奏効率*a		奏効率*b	
	n/N	%	(μg/mL)	(μg/mL)	n/N	%	n/N	%
ブドウ球菌属	10/10	100 0	0 25	0 015 - 0 5	10/10	100 0	10/10	100 0
レンサ球菌属	23/23	100 0	0 5	0 015 - 0 5	19/19	100 0	20/20	100 0
肺炎球菌	32/32	100 0	0 12	0 03 - 0 12	32/32	100 0	46/46	100 0
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌	4/4	---	---	0 06	4/4	---	4/4	---
ペニシリン耐性肺炎球菌	6/6	100 0	---	0 06 - 0 12	6/6	100 0	6/6	100 0
マクロライド耐性肺炎球菌	27/27	100 0	0 12	0 03 - 0 12	27/27	100 0	27/27	100 0
腸球菌属	1/1	---	---	0 25	1/1	---	1/1	---
ロチア属	0/0	---	---	---	0/0	---	1/1	---
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	9/9	100 0	---	0 06 - 0 12	9/9	100 0	9/9	100 0
大腸菌	4/4	---	---	0 06 - 0 12	4/4	---	4/4	---
クレブシエラ属	6/7	85 7	---	0 12 - 2	6/7	85 7	6/7	85 7
インフルエンザ菌	27/28	96 4	0 12	0 03 - 2	27/28	96 4	28/29	96 6
BLNAR	9/10	90 0	0 12	0 03 - 0 12	9/10	90 0	9/10	90 0
BLPAR	2/2	---	---	0 06	2/2	---	2/2	---
シュードモナス属	2/4	---	---	0 12 - >16	3/4	---	3/4	---
ベイヨネラ属	7/9	77 8	---	0 25 - 8	6/6	100 0	9/9	100 0
ペプトストレプトコッカス属	3/3	---	---	0 25 - 32	3/3	---	3/4	---
バクテロイデス属	3/3	---	---	0 25 - 1	2/2	---	2/2	---
プレボテラ属	11/12	91 7	1	0 12 - 8	10/11	90 9	12/13	92 3
ポルフィロモナス属	1/1	---	---	---	1/1	---	2/2	---
フソバクテリウム属	5/5	100 0	---	0 06 - 0 12	5/5	100 0	6/6	100 0
カプノサイトファーガ属	1/1	---	---	0 5	1/1	---	1/1	---
レプトトリキア属	1/1	---	---	4	1/1	---	2/2	---
ティシエレラ属	0/0	---	---	---	0/0	---	0/1	---
放線菌	1/1	---	---	1	1/1	---	1/1	---
肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)	4/4	---	---	0 12 - 0 25	4/4	---	40/40	100 0
レジオネラ・ニューモフィラ	0/0	---	---	---	0/0	---	2/2	---

奏効率の算出において、同一被験者から同一菌種・菌属が複数分離・検出された場合は 1 例としてカウントした。

*a：微生物学的効果判定がなされた原因菌が、培養検査で分離された被験者が対象。

*b：培養以外の検査を含めた全ての微生物関連検査で原因菌が検出され、臨床効果の判定がなされた被験者が対象。

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-1 を一部改変)

その他の菌種については、以下の検討結果に基づき申請可能と判断した。

- 腸球菌属

  本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*E. casseliflavus* 1 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 1 例 1 株であった。本被験者における微生物学的効果は推定消失、臨床効果は奏効であった。また、MIC は 0.25 μg/mL であり、本剤の感受性は高かった。

  ラスビック錠 75 mg の臨床試験では *E. faecalis* 2 株が分離され、AM-1977 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 2 例 2 株であった。これらの被験者における微生物学的効果はいずれも消失であり、MIC はいずれも MIC 0.12 μg/mL であった。

  腸球菌属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2005 年から 2009 年の臨床分離株(*E. faecalis* 26 株)で 0.5 μg/mL、2015 年の臨床分離株(*E. faecalis* 30 株)で 0.12 μg/mL であり、いずれも本剤の PK/PD 解析による感性領域と考えられた。これら基礎及び臨床試験の結果を踏まえ、本剤は腸球菌属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- 大腸菌

  本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*E. coli* 4 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 4 例 4 株であった。これらの被験者における微

生物学的効果は全株が推定消失、臨床効果は全例が奏効であった。菌推移が確認できた 4 株の MIC は、0.06 μg/mL が 3 株、0.12 μg/mL が 1 株であり、いずれも本剤の感受性は高かった。
大腸菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は、他の類薬と同様に、2005 年から 2009 年の臨床分離株(26 株)で 16 μg/mL、2015 年の臨床分離株(30 株)で>16 μg/mL であった。大腸菌は、一部の臨床分離株でキノロン系抗菌薬への感受性低下が認められ二峰性の MIC 分布を示したが、上記いずれの抗菌力測定試験においてもキノロン感受性株が全体の 6 割以上を占め、MIC_{50} はそれぞれ 0.125 μg/mL と 0.25 μg/mL であった。また、キノロン感受性株であった 2005 年から 2009 年の臨床分離株(20 株)と 2015 年の臨床分離株(19 株)は、いずれも PK/PD 解析で本剤の感性領域と考えられる MIC 4 μg/mL 以下に含まれていた。これら基礎及び臨床試験の結果を踏まえ、本剤はキノロン感受性株の大腸菌による呼吸器感染症に対しては十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- ベイヨネラ属

本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*Veillonella* sp. 10 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 6 例 9 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は 77.8%、臨床効果は 100.0%であった。菌推移が確認できた 9 株の MIC は、0.25 μg/mL が 2 株、0.5 μg/mL が 1 株、2 μg/mL が 2 株、4 μg/mL が 2 株、8μg/mL が 2 株であり、7/9 株が PK/PD 解析で本剤の感性領域と考えられる MIC 4 μg/mL 以下であった。
ベイヨネラ属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2009 年から 2014 年の臨床分離株(*Veillonella* sp. 20 株)で 8 μg/mL であった。このうち、本剤の感性領域と考えられる MIC 4 μg/mL 以下に含まれる菌株の割合は 85.0%(17/20 株)を占め、さらに臨床試験で本剤は MIC 8 μg/mL 以上の菌株に対しても効果が期待できる結果が得られている。これら基礎及び臨床試験の結果を踏まえ、本剤はベイヨネラ属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- ペプトストレプトコッカス属

本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*P. micros* 3 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 3 例 3 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は全株が推定消失、臨床効果は全例が奏効であった。菌推移を確認できた 3 株の MIC は、0.25 μg/mL が 1 株、0.5 μg/mL が 1 株、>16 μg/mL が 1 株であり、1 株で高い MIC が認められたものの、本剤はこれらを原因菌とする感染症に対して高い有効性を示した。
ペプトストレプトコッカス属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2013 年から 2014 年の臨床分離株(*P. micros* 24 株)で 2 μg/mL、2015 年の臨床分離株(*P. micros* 30 株)で 1 μg/mL であり、いずれも本剤の PK/PD 解析による感性領域と考えられた。これら基礎及び臨床試験の結果を踏まえ、本剤はペプトストレプトコッカス属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- バクテロイデス属

本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*B. fragilis* 1 株及び *Bacteroides* sp. 2 株の計 3 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 2 例 3 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は全株が推定消失であり、臨床効果は全例が奏効であった。菌推移を確認できた 3 株の MIC は、0.25 μg/mL が 2 株、1 μg/mL が 1 株であり、いずれも本剤の感受性は高かった。

バクテロイデス属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2012 年から 2014 年の臨床分離株(*B. fragilis* 50 株)で 4 μg/mL、2011 年～2014 年の臨床分離株(*B. thetaiotaomicron* 40 株)で 4 μg/mL であり、いずれも本剤の PK/PD 解析による感性領域と考えられた。これら基礎及び臨床試験の結果を踏まえ、本剤はバクテロイデス属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- ポルフィロモナス属

本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*P. gingivalis* 1 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 1 例 1 株であった。本被験者における微生物学的効果は推定消失、臨床効果は奏効であった。また、培養検査と並行で実施した網羅的細菌叢解析では、さらに *P. endodontalis* 1 株が検出され、本菌検出被験者における臨床効果は奏効であった。

ラスビック錠 75 mg の臨床試験は *P. endodontalis* 4 株が分離されており、AM-1977 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 4 例 4 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は全株が消失、臨床効果は全例が有効であり、高い有効性が確認されている。また、上記 4 株のうち、感受性測定が可能であった 1 株の MIC は 0.06 μg/mL と良好であった。これら本剤及びラスビック錠 75 mg の臨床試験における高い有効性を踏まえ、本剤はポルフィロモナス属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- フソバクテリウム属

本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*F. necrophorum* 1 株及び *F. nucleatum* 4 株の計 5 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 5 例 5 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は 100.0%、臨床効果も 100.0%であった。菌推移を確認できた臨床分離株のうち、感受性測定が実施された 4 株の MIC は、0.06 μg/mL が 2 株、0.12 μg/mL が 2 株であり、いずれも本剤の感受性は高かった。

フソバクテリウム属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2018 年から 2014 年の臨床分離株(*F. nucleatum* 16 株)で 1 μg/mL、2010 年～2015 年の臨床分離株(*F. nucleatum* 30 株)で 0.25 μg/mL であり、いずれも本剤の PK/PD 解析による感性領域と考えられた。これら基礎及び臨床試験の結果を踏まえ、本剤はフソバクテリウム属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

以上より、本剤の申請適応菌種は、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)とした。

2.5.4.5　申請適応症

本剤の有効性を検証するため、市中肺炎を対象疾患とし、レボフロキサシンを対照とした第 III 相二重盲検比較試験を実施した。本剤の治癒率は 95.2% (119/125 例)と、レボフロキサシンの 90.0% (108/120 例)に対する非劣性が検証された。

その他の申請適応症については、抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[38)]に基づき、第 III 相一般臨

床試験において本剤の有効性を確認した。各疾患で主要評価項目として設定した臨床効果は、慢性呼吸器病変の二次感染 93.3%(42/45 例)、誤嚥性肺炎 100.0%(12/12 例)、肺化膿症・肺膿瘍 90.9%(10/11 例)であった。陰性化率についても臨床効果との齟齬はなく、全ての疾患で 90%以上を示した。

以上より、臨床試験で対象疾患とした呼吸器感染症すべてにおいて十分な有効性が確認されたことから、本剤の申請適応症は、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染及び誤嚥性肺炎とした。

2.5.4.6　申請用法・用量

キノロン系抗菌薬は濃度依存的に殺菌作用を示し[33)-35)]、耐性菌発現抑制の指標として C_{max}/MIC が知られていること[33)]から、本剤は投与回数を分割せず 1 回投与量を大きくすることが望ましいと考え、1 日 1 回投与の用法を選択した。さらに、確実な初期効果を得る目的で早期に血中濃度を定常状態に到達させるために、投与開始日に維持用量の倍量を投与するローディングドーズを採用した。

本剤の用量は、市中肺炎を対象疾患とした第 II 相非盲検比較試験(AMY-I201 試験)で検討し、呼吸器感染症を対象疾患とした臨床試験(AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)の結果に基づく PK/PD 解析をもとにその妥当性を評価した。

AMY-I201 試験において本剤 75 mg (初日は 150 mg)及び本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与の有効性を評価したところ、治癒率は両投与群共に 90%以上であったが、投与 3 日後の早期有効率は、本剤 75 mg 投与群で 75.8%(25/33 例)、本剤 150 mg 投与群で 92.3%(36/39 例)と、本剤 150 mg 投与群でより高値であった。一方、有害事象発現割合はほぼ同様で両投与群共に安全性面の大きな問題は認められなかったことから、本剤の用法・用量には 150 mg (初日は 300 mg)1 日 1 回投与を選択し、第 III 相試験を実施した。第 III 相試験では、2.5.4.5 に示したとおり各申請適応症いずれにおいても本剤 150 mg1 日 1 回投与の良好な有効性が確認され、市中肺炎ではレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する非劣性が検証された。

また、PK/PD 解析の結果では、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15 を上回る被験者で 95%以上の微生物学的効果及び臨床効果が得られており、本剤 150 mg1 日 1 回投与によって 90%以上の被験者がこの PK/PD ターゲット値を上回ることが確認された。PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価では、市中呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* が分離された全症例で、耐性化抑制の指標とされる C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC を満たしていた。また、*S. pneumoniae* 以外の菌種における耐性菌発現抑制の指標は C_{max}/MIC>8 と報告されているが、申請適応菌種が分離された被験者の約 9 割が C_{max}/MIC>8 を満たしたことから、呼吸器感染症の主要原因菌をはじめ、申請適応菌種全般において、本剤 150 mg1 日 1 回投与により、耐性菌を発現させるリスクは低いと考えられた。以上の臨床試験における有効性と安全性、並びに PK/PD 解析に基づく用法・用量の妥当性の評価結果より、本剤の臨床推奨用法・用量は「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」が適切であると判断した。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の概要

本剤の安全性は、臨床試験一覧に示した KRP-AM1977Y 試験の 6 試験を用いて評価した。また、QT/QTc 間隔に及ぼす影響は、経口剤である KRP-AM1977X 試験の 1 試験の成績を加えて評価した。

安全性は、有害事象(死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、器官別又は症

候群別有害事象を含む)、臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査に基づき評価した。有害事象名のコーディングは、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)の器官別大分類及び基本語で表記した。なお、AMY-I101 試験は MedDRA/J ver 15.0 を、AMY-I102 試験は MedDRA/J ver 16.0 を、AMY-I103 試験、AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験は MedDRA/J ver 20.1 を、AMX-T111 試験は MedDRA/J ver 18.1 をそれぞれ用いた。

各安全性評価項目の詳細な評価方法は、2.7.4.1.1.2 に示した。

2.5.5.2 データの出展及び曝露

治験薬投与を受け、かつ投与後の安全性データを有するすべての被験者を安全性の評価対象とした。また、安全性解析対象集団を「感染症被験者」及び「非感染症被験者」に分類し、「感染症被験者」では本剤の包括的な安全性プロファイルを評価するため、併合解析を実施した。

「感染症被験者」には、AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験のデータを含めた。本剤を投与した感染症被験者は 305 例(AMY-I201 試験は 75 mg 投与群が 42 例、150 mg 投与群が 42 例、AMY-I301 試験は 150 mg 投与群が 143 例、AMY-I302 試験は 150 mg 投与群が 78 例)すべてを安全性解析対象集団とした。比較対照試験(AMY-I301 試験)では、登録された被験者(本剤 150 mg 投与群が 143 例、レボフロキサシン投与群が 143 例)すべてを安全性解析対象集団とした。なお、本剤 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群は、投与初日はそれぞれ 150 mg 投与及び 300 mg 投与を行った。本剤を投与した感染症被験者全体では、1 日投与量は 150 mg、投与期間は 4-7 日が最も多かった。7 日を超えて投与が必要と判断された被験者は、感染症被験者全体では本剤 75 mg 投与群で 42.9%(18/42 例)、本剤 150 mg 投与群で 24.0%(63/263 例)、比較対照試験では本剤 150 mg 投与群で 18.2%(26/143 例)、レボフロキサシン投与群で 19.6%(28/143 例)であった(表 2.7.4.1-6)。

「非感染症被験者」には、AMY-I101 試験、AMY-I102 試験及び AMY-I103 試験のデータを含め、QT/QTc 間隔に及ぼす影響の評価には AMX-T111 試験のデータを加えた。安全性解析対象被験者数は AMY-I101 試験の 33 例、AMY-I102 試験の 18 例及び AMY-I103 試験の 18 例であり、AMX-T111 試験における KRP-AM1977X 投与群はのべ 172 例であった。各試験の投与量及び投与期間は表 2.7.4.1-1 に示した。なお、プラセボ投与群は、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の解析を除いて「非感染症被験者」の安全性解析対象集団には含めず、各試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

本剤を投与した感染症被験者全体では、性別は男性が 66.2%(202/305 例)で、年齢の内訳は 65 歳未満が 35.4%(108/305 例)、65 歳以上が 64.6%(197/305 例)であった。平均体重は 55.85 kg、平均 BMI は 21.51 kg/m^2 であった。また、比較対照試験では、65 歳以上が本剤 150 mg 投与群で 50.3%(72/142 例)、レボフロキサシン投与群で 49.0%(70/142 例)と、本剤を投与した感染症被験者全体に比較して若干高齢者の割合が少なかったが、その他の項目はほぼ同様であり、投与群間でも同様であった(表 2.7.4.1-7)。

非感染症被験者の性別はすべて男性であり、年齢及び BMI は、AMY-I101 試験では 20 歳～40 歳及び 18.5～25.6 kg/m^2、AMY-I102 試験では、21 歳～40 歳及び 19.0～25.3 kg/m^2、AMY-I103 試験では、20 歳～40 歳及び 18.8～24.1 kg/m^2、AMX-T111 試験では、20 歳～36 歳及び 18.5～24.3 kg/m^2 であった。

2.5.5.4　有害事象

2.5.5.4.1　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.4.1.1　因果関係別有害事象発現状況

本剤を投与した感染症被験者全体(75 mg 及び 150 mg 併合群)での有害事象の発現割合は59.7%(182/305 例)であった。比較対照試験での有害事象の発現割合は本剤 150 mg 投与群で53.8%(77/143 例)、レボフロキサシン投与群で 55.2%(79/143 例)であり、投与群間で同様であった。本剤では比較的よくみられる有害事象として、発現割合が 2%以上の有害事象を集計してその発現傾向を評価した。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で、本剤に特有の有害事象の発現は認められなかった。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の本剤 150 mg 投与群のいずれかで発現割合が 2%以上であった有害事象は、便秘、下痢、注射部位紅斑、好中球数減少、注射部位静脈炎、注射部位疼痛、頭痛、不眠症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悪心、注射部位腫脹、肝機能異常及び好酸球数増加であった。このうち、比較対照試験で本剤 150 mg 投与群の発現割合がレボフロキサシン投与群より高い有害事象は、便秘が本剤 150 mg 投与群で 8.4%(12/143 例)、レボフロキサシン投与群で 6.3%(9/143 例)、好中球数減少がそれぞれ 3.5%(5/143 例)、0.7%(1/143 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 2.8%(4/143 例)、0.7%(1/143 例)であった。本剤 150 mg 投与群の発現割合がレボフロキサシン投与群より低い有害事象は、注射部位紅斑が本剤 150 mg 投与群で 4.2%(6/143 例)、レボフロキサシン投与群で 7.0%(10/143 例)、注射部位静脈炎がそれぞれ 3.5%(5/143 例)、7.0%(10/143 例)、不眠症がそれぞれ 2.1%(3/143 例)、4.2%(6/143 例)、好酸球数増加がそれぞれ 1.4%(2/143 例)、4.9%(7/143 例)であった。その他の有害事象は、投与群間で同様であった(表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-3)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 29.2%(89/305 例)であった。比較対照試験での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本剤 150 mg 投与群で 25.9%(37/143 例)、レボフロキサシン投与群で 36.4%(52/143 例)であり、150 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の本剤 150 mg 投与群のいずれかで発現割合が 2%以上であった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢、注射部位紅斑、注射部位静脈炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。このうち、比較対照試験で本剤 150 mg 投与群の発現割合がレボフロキサシン投与群より低い有害事象は、注射部位紅斑が本剤 150 mg 投与群で 2.8%(4/143 例)、レボフロキサシン投与群で 6.3%(9/143 例)、注射部位静脈炎がそれぞれ 3.5%(5/143 例)、7.0%(10/143 例)であった。その他の有害事象は、投与群間で同様であり、本剤 150 mg 投与群の発現割合がレボフロキサシン投与群より 2%以上高い、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった(表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-4)。

非感染症被験者の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として、AMY-I101 試験では本剤 200 及び 400 mg 投与群で尿中 β2 ミクログロブリン増加が各 2 例、100 及び 600 mg 投与群でフィブリン D ダイマー増加が各 2 例、並びに 200 mg 投与群でエタノールゲル化試験(症例報告書記載名：フィブリンモノマー複合体増加)が 2 例にそれぞれ認められた。AMY-I102 試験では 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 ローディングドーズ(投与初日のみ倍量投与)(以下、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、プラセボ投与群で血管穿刺部位血栓が 2 例に認められた。AMY-I103 試験ではいずれの投与群でも 2 例以上の被験者で発現した有害事象は認められなかった。

非感染症被験者のいずれかの投与群で 2 例以上の被験者で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、AMY-I101 試験では本剤 100 及び 600 mg 投与群のフィブリン D ダイマー増加の各 2 例、並びに 200 mg 投与群のエタノールゲル化試験の 2 例が認められた。AMY-I102 試験では 400 mg 投与群で血中クレアチニン増加 2 例、400 mg LD 投与群で血中クレアチニン増加 6 例、凝固時間延長 6 例、体位性めまい 3 例が認められた。

2.5.5.4.1.2 重症度別有害事象発現状況

本剤を投与した感染症被験者全体での有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 48.9%(149/305 例)、中等度が 15.4%(47/305 例)、高度が 3.9%(12/305 例)であった。比較対照試験の感染症被験者での有害事象の重症度別の発現割合は、本剤 150 mg 投与群では軽度が 42.0%(60/143 例)、中等度が 14.0%(20/143 例)、高度が 2.8%(4/143 例)であり、レボフロキサシン投与群では軽度が 46.2%(66/143 例)、中等度が 15.4%(22/143 例)、高度が 0.7%(1/143 例)であった。本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 2%以上又は比較対照試験のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象の中で、重症度が高度の事象とその発現割合は、本剤を投与した感染症被験者全体では好中球数減少が 1.0%(3/305 例)であった。比較対照試験では、150 mg 投与群で好中球数減少が 2.1%(3/143 例)であり、レボフロキサシン投与群では認められなかった。重症度が中等度の有害事象とその発現割合は、本剤を投与した感染症被験者全体では便秘が 2.0%(6/305 例)、不眠症が 1.6%(5/305 例)、悪心及び頭痛が各 1.0%(3/305 例)、下痢及び注射部位紅斑が各 0.7%(2/305 例)、嘔吐、注射部位疼痛、注射部位静脈炎、好酸球数増加及び好中球数減少が各 0.3%(1/305 例)であった。比較対照試験では、本剤 150 mg 投与群で便秘が 2.8%(4/143 例)、下痢、悪心、注射部位疼痛、注射部位静脈炎、頭痛及び不眠症が各 0.7%(1/143 例)であり、レボフロキサシン投与群で便秘が 2.8%(4/143 例)、下痢、悪心、肝機能異常、頭痛及び不眠症が各 0.7%(1/143 例)であった(表 2.7.4.2-5)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別の発現割合は、軽度が 25.2%(77/305 例)、中等度が 5.2%(16/305 例)であり、高度が 0.7%(2/305 例)であった。比較対照試験での治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別の発現割合は、本剤 150 mg 投与群では軽度が 23.1%(33/143 例)、中等度が 4.9%(7/143 例)、レボフロキサシン投与群では軽度が 32.2%(46/143 例)、中等度が 7.0%(10/143 例)であり、いずれの投与群でも高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 2%以上又は比較対照試験のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の中で、重症度が中等度の有害事象とその発現割合は、本剤を投与した感染症被験者全体では注射部位紅斑が 0.7%(2/305 例)、便秘、下痢、悪心、注射部位静脈炎及び好酸球数増加が各 0.3%(1/305 例)、比較対照試験の感染症被験者では、本剤 150 mg 投与群で便秘、下痢、悪心及び注射部位静脈炎が各 0.7%(1/143 例)、レボフロキサシン投与群では便秘が 2.1%(3/143 例)、下痢及び悪心が各 0.7 %(1/143 例)であった(表 2.7.4.2-6)。

非感染症被験者では、重症度が高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。重症度が中等度の有害事象は、AMY-I101 試験では本剤 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 件であり、処置(臥位、下肢挙上による安静)後に回復した。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。AMY-I102 試験では 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。治験薬との因果関係は否定できないと判断された。その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

2.5.5.4.1.3　発現時期別有害事象発現状況

本剤の投与を延長した感染症被験者全体での有害事象の発現時期別の発現割合を評価した。なお、7 日間を超えて本剤の投与が必要と判断された感染症被験者は、305 例中 81 例であった。本剤の投与を延長した感染症被験者全体での有害事象の発現時期別発現割合は、0 日～6 日で 54.3%(44/81 例)、7 日～投与終了日で 24.7%(20/81 例)、投与終了日翌日以降で 17.3%(14/81 例)であり、投与を延長することで有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別の発現割合は、0 日～6 日で 29.6%(24/81 例)、7 日～投与終了日で 14.8%(12/81 例)、投与終了日翌日以降で 2.5%(2/81 例)であり、投与を延長することで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が増加する傾向は認められなかった。発現割合が高かった器官別大分類は「胃腸障害」及び「一般・全身障害及び投与部位の状態」であり、いずれも発現時期 0 日～6 日が最も発現割合が高く、投与期間が 7 日を超えることにより発現割合が増加した有害事象は認められなかった(表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8)。

2.5.5.4.2　死亡、その他の重篤及び重要な有害事象

2.5.5.4.2.1　死亡

本剤のすべての試験で死亡に至った被験者はいなかった。

2.5.5.4.2.2　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は本剤 75 mg 投与群で 4 例 6 件(肺炎 2 例、顔面麻痺、慢性心不全、出血性脳梗塞及び心膜炎が各 1 例)、150 mg 投与群で 9 例 9 件(気胸、肺炎が各 2 例、肛門膿瘍、上気道の炎症、アルコール中毒、肺障害、喘息が各 1 例)、レボフロキサシン投与群で 3 例 3 件(誤嚥性肺炎、胆管結石及び低ナトリウム血症が各 1 例)に認められた。このうち本剤 150 mg 投与群の 1 例 (肺障害)、レボフロキサシン投与群の 1 例(低ナトリウム血症)は、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。また、本剤投与群で発現した事象は、軽度が 1 例 1 件、中等度が 3 例 3 件、高度が 9 例 11 件、レボフロキサシン投与群で発現した事象は、中等度が 2 例 2 件、高度が 1 例 1 件であったが、いずれも入院加療等の処置により回復又は軽快した(表 2.7.4.2-9)。

2.5.5.4.2.3　その他の重要な有害事象

感染症被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象(重篤な有害事象は除く)は本剤 75 mg 投与群で 1 例 1 件(肝障害が 1 例)、150 mg 投与群で 10 例 11 件(好中球数減少が 2 例、蕁麻疹、肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、湿疹、器質化肺炎、血中クレアチニン増加、貧血及び薬疹が各 1 例)、レボフロキサシン投与群で 10 例 10 件(静脈炎が各 3 例、紅斑 が 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が各 1 例)に認められた。重症度が高度の有害事象(重篤な有害事象は除く)は、75 mg 投与群で 1 例 1 件(胸膜炎が 1 例)、150 mg 投与群で 3 例 3 件(好中球数減少が 3 例) が認められ、レボフロキサシン投与群では認められなかった。これらのうち、150 mg 投与群の器質化肺炎及び好中球数減少 3 件(高度の 3 件)、レボフロキサシン投与群の感染性皮膚嚢腫及び器質化肺炎は治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断され、その他の有害事象はいずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。また、本剤投与群で発現したこれらの事象はいずれも回復又は軽快した(表 2.7.4.2-10)。

非感染症被験者で治験薬の投与中止に至った有害事象は、AMY-I102 試験の 200 mg 投与群で 1 例(発疹)、400 mgLD 投与群で 1 例(体位性めまい)、AMY-I103 試験での本剤 150 mg LD 反復投与

の群で 1 例(蕁麻疹)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断された。体位性めまいの重症度は中等度であり、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り、転帰はいずれも回復した(表 2.7.4.2-11)。

2.5.5.4.3　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象として、器官別大分類の「心臓障害」「胃腸障害」「肝胆道系障害」「筋骨格系および結合組織障害」「神経系障害」「精神障害」及び「皮膚および皮下組織障害」、並びに注射部位反応に関連する有害事象を評価した。また、器官別大分類の「臨床検査」で、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべきと考えられる有害事象のうち、肝胆道系障害に関連する事象は本項に、それ以外の事象は 2.5.5.5 に示した。

2.5.5.4.3.1　心臓障害

器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 2.3%(7/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 0.7%(1/143 例)、レボフロキサシン投与群で 0.7%(1/143 例)であった。比較対照試験で発現した器官別大分類「心臓障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、心不全が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、動悸が 0.7%(1/143 例)及び 0.0%(0/143 例)であり、いずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-12)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現割合は 0.3%(1/305 例)であり、比較対照試験ではいずれの投与群でも発現は認められなかった(表 2.7.4.2-13)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の心臓障害の有害事象の発現は認められなかった。心臓障害の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 150 mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.2　胃腸障害

器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 19.3%(59/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 18.2%(26/143 例)、レボフロキサシン投与群で 15.4%(22/143 例)であった。比較対照試験で発現した器官別大分類「胃腸障害」の有害事象とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、便秘が 8.4%(12/143 例)及び 6.3%(9/143 例)、下痢が 6.3%(9/143 例)及び 4.9%(7/143 例)、悪心が 2.1%(3/143 例)及び 2.1%(3/143 例)、嘔吐が 1.4%(2/143 例)及び 2.1%(3/143 例)、腹部不快感が 0.7%(1/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、上腹部痛、口唇炎、肛門周囲紅斑及び口の感覚鈍麻が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)であった。便秘の発現割合が本剤 150 mg 投与群でレボフロキサシン投与群より高かったが、その他の事象はいずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-14)。

治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 7.5%(23/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 7.7%(11/143 例)、レボフロキサシン投与群で 9.8%(14/143 例)であった。比較対照試験で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、便秘が 0.7%(1/143 例)及び 3.5%(5/143 例)、上腹部痛及び口の感覚鈍麻が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、下痢が 4.9%(7/143 例)及び 4.2%(6/143 例)、悪心が 1.4%(2/143 例)及び 2.1%(3/143 例)、嘔吐が 0.7%(1/143 例)及び 0.7%(1/143 例)であった。便秘の発現割合が本剤 150 mg 投与群でレボフロキサシン投与群より低かったが、

その他の事象はいずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-15)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の胃腸障害の有害事象の発現は認められなかった。胃腸障害の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 150 mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.3 肝胆道系障害

器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 4.9%(15/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 6.3%(9/143 例)、レボフロキサシン投与群で 2.8%(4/143 例)であった。比較対照試験で発現した「肝胆道系障害」の有害事象とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2.8%(4/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、胆管結石が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、肝機能異常が 2.1%(3/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1.4%(2/143 例)及び 0.0%(0/143 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1.4%(2/143 例)及び 0.7%(1/143 例)であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合が本剤 150 mg 投与群でレボフロキサシン投与群より高かったが、その他の事象はいずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-16)。

治験薬との因果関係が否定できない、「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 3.3%(10/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 2.8%(4/143 例)、レボフロキサシン投与群で 2.1%(3/143 例)であった。比較対照試験で発現した治験薬との因果関係が否定できない、「肝胆道系障害」の有害事象とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、肝機能異常が 0.7%(1/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2.1%(3/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.7%(1/143 例)及び 0.0%(0/143 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)であり、いずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-17)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の肝胆道系障害の有害事象の発現は認められなかった。肝胆道系障害の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 150 mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.4 筋骨格系および結合組織障害

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 2.3%(7/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 2.8%(4/143 例)、レボフロキサシン投与群で 2.8%(4/143 例)であった。比較対照試験で発現した「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び関節炎が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、関節痛及び頚部痛が 0.7%(1/143 例)及び 0.7%(1/143 例) 背部痛が 1.4%(2/143 例)及び 0.0%(0/143 例)であり、いずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-18)。

治験薬との因果関係が否定できない、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 0.3%(1/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 0.7%(1/143 例)、レボフロキサシン投与群で 0.7%(1/143 例)であった。比較対照試験で発現した治験薬との因果関係が否定できない、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、関節痛が 0.7%(1/143 例)及び 0.0%(0/143 例)であり、いずれ

も投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-19)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の筋骨格系および結合組織障害の有害事象の発現は認められなかった。筋骨格系および結合組織障害の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 150 mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.5 神経系障害

器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 4.6%(14/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 3.5%(5/143 例)、レボフロキサシン投与群で 2.8%(4/143 例)であった。比較対照試験で発現した器官別大分類「神経系障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、意識変容状態、緊張性頭痛及び振戦が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例) 、浮動性めまいが 1.4%(2/143 例)及び 0.0%(0/143 例)、頭痛が 2.1%(3/143 例)及び 0.7%(1/143 例)であり、いずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-20)。

治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 0.3% (1/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 0.7% (1/143 例)、レボフロキサシン投与群で 0.7% (1/143 例)であった。比較対照試験で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「神経系障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、浮動性めまいが 0.7% (1/143 例)及び 0.0% (0/143 例)、頭痛が 0.0% (0/143 例)及び 0.7% (1/143 例)であり、いずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-21)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の神経系障害の有害事象の発現は認められなかった。神経系障害の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 150 mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.6 精神障害

器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 4.6%(14/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 2.1%(3/143 例)、レボフロキサシン投与群で 4.2%(6/143 例)であった。比較対照試験で発現した器官別大分類「精神障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、不眠症が 2.1%(3/143 例)及び 4.2%(6/143 例)であり、150 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった(表 2.7.4.2-22)。

本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合は 0.3%(1/305 例)であり、比較対照試験ではいずれの投与群でも発現は認められなかった(表 2.7.4.2-23)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の精神障害の有害事象の発現は認められなかった。精神障害の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 150 mg 投与時はレボフロキサシン 500 mg 投与時よりも発現割合が低かったが、発現件数が少なく問題とすべき一定の傾向はないと考えられた。

2.5.5.4.3.7 皮膚および皮下組織障害

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 7.2%(22/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 7.7%(11/143 例)、レボフロキサ

シン投与群で 4.2%(6/143 例)であった。比較対照試験で発現した器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、血管浮腫、水疱性皮膚炎、湿疹、そう痒性皮疹及び皮膚腫瘤が 0.7%(1/143 例)及び 0.0%(0/143 例)、接触皮膚炎が 1.4%(2/143 例)及び 1.4%(2/143 例)、紅斑が 0.0%(0/143 例)及び 1.4%(2/143 例)、そう痒症が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、発疹が 1.4%(2/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、蕁麻疹が 1.4%(2/143 例)及び 0.0%(0/143 例)であり、いずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-24)。

治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 3.6%(11/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 4.2%(6/143 例)、レボフロキサシン投与群で 2.1%(3/143 例)であった。比較対照試験で発現した治験薬との因果関係が否定できない、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、湿疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹及び皮膚腫瘤が 0.7%(1/143 例)及び 0.0%(0/143 例)、紅斑が 0.0%(0/143 例)及び 1.4%(2/143 例)、そう痒症が 0.0%(0/143 例)及び 0.7%(1/143 例)、発疹が 1.4%(2/143 例)及び 0.0%(0/143 例)であり、いずれも投与群間で偏った傾向は認められなかった(表 2.7.4.2-25)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、本剤に特有の皮膚および皮下組織障害の有害事象の発現は認められなかった。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び個々の事象に関して、本剤 150 mg 投与時とレボフロキサシン 500 mg 投与時の発現割合に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.4.3.8 注射部位反応

「注射部位反応」に関連する有害事象は、MedDRA/J の基本語で「投与部位」「注射部位」「注入部位」「穿刺部位」又は「血管穿刺部位」のいずれかを含む有害事象、並びに器官別大分類「血管障害」に分類される有害事象(静脈炎及び内出血)を評価した。

「注射部位反応」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 19.0%(58/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 16.1%(23/143 例)、レボフロキサシン投与群で 22.4%(32/143 例)であり、150 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。比較対照試験で発現した「注射部位反応」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、静脈炎(静脈炎及び注射部位静脈炎)が 3.5%(5/143 例)及び 9.8%(14/143 例)、そう痒感(注射部位そう痒感)が 0.0%(0/143 例)及び 2.8%(4/143 例)であり、150 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。その他の事象はいずれも投与群間で偏った傾向は認められず、本剤 150 mg 投与群でレボフロキサシン投与群より 2%以上発現割合の高い「注射部位反応」の有害事象はなかった(表 2.7.4.2-26)。

治験薬との因果関係が否定できない、「注射部位反応」の有害事象の発現割合は本剤を投与した感染症被験者全体で 13.4%(41/305 例)、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 11.9%(17/143 例)、レボフロキサシン投与群で 19.6%(28/143 例)であり、150 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。比較対照試験で発現した治験薬との因果関係が否定できない、「注射部位反応」の有害事象の内訳とその本剤 150 mg 投与群及びレボフロキサシン投与群での発現割合は、紅斑(注射部位紅斑、穿刺部位紅斑、血管穿刺部位紅斑及び投与部位紅斑)が 4.2%(6/143 例)及び 6.3%(9/143 例)、静脈炎(静脈炎及び注射部位静脈炎)が 3.5%(5/143 例)及び 9.8%(14/143 例)、そう痒感(注射部位そう痒感)が 0.0%(0/143 例)及び 2.1%(3/143 例)であり、150 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低かった。その他の事象はいずれも投与群間で偏った傾向は認められず、本剤 150 mg 投与群でレボフロキサシン投与群より発現割合が 2%以上高い「注射部

位反応」の有害事象はなかった(表 2.7.4.2-27)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者で、既存のキノロン系抗菌薬で報告されている注射部位反応に関連した有害事象の発現が認められたものの、本剤特有の有害事象は認められなかった。本剤 150 mg 投与時の注射部位反応に関連した有害事象の発現割合はレボフロキサシン 500 mg 投与時よりも低いこと、個々の事象としては、静脈炎(静脈炎及び注射部位静脈炎)及びそう痒感(注射部位そう痒感)の発現割合がレボフロキサシンよりも低いことが示唆された。

2.5.5.4.4 治験コンビネーション製品の不具合に関する情報

AMY-I103 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験で、不具合が発生した事例、不具合により発現した有害事象、及び不具合により発現した有害事象のおそれは確認できなかった。

2.5.5.5 臨床検査

2.5.5.5.1 臨床検査全般

本剤を投与した感染症被験者全体では、本剤投与後に原疾患の治癒に伴い白血球数、好中球数及び CRP が基準値範囲内まで減少する傾向が認められた。その他の検査項目の平均値は治験期間を通して概ね基準値範囲内で推移しており、要約統計量に臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。比較対照試験の感染症被験者では、本剤 150 mg 投与群の臨床検査値はレボフロキサシン投与群と同様の推移を示し、本剤に特有の変化は認められなかった(付録表 2.7.4.7-9～付録表 2.7.4.7-15)。

2.5.5.5.2 白血球数および好中球数

本剤を投与した感染症被験者全体では、本剤投与後に白血球数及び好中球数が基準値範囲内まで減少した。比較対照試験での白血球数の平均値の推移は、本剤 150 mg 投与群で 11189.5、6775.4、6537.3 及び 6595.7/μL、レボフロキサシン投与群で 10774.8、6876.9、6755.2 及び 6406.3/μL、好中球数の平均値の推移は 150 mg 投与群で 9002.4、4564.1、4228.8 及び 4213.9/μL、レボフロキサシン投与群で 8695.7、4556.8、4326.6 及び 4011.1/μL であり、いずれの投与群でも治験薬投与後に同程度の白血球数及び好中球数の減少が認められた。一般に細菌感染症による炎症反応の治癒過程でこれらの数値は低下することから、白血球数及び好中球数の推移は原疾患の治癒に伴う変動の寄与があると考えられた(表 2.7.4.3-1)。

本剤を投与した感染症被験者全体での白血球数の減少に関する有害事象の発現割合は 2.6%(8/305 例)であった。比較対照試験での白血球数の減少に関する有害事象(好中球数減少)の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で 3.5%(5/143 例)、レボフロキサシン投与群で 0.7%(1/143 例)であり、150 mg 投与群の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも高かった。本剤を投与した感染症被験者全体での治験薬との因果関係が否定できない、白血球数減少に関する有害事象の発現割合は 1.3%(4/305 例)であった。比較対照試験での治験薬との因果関係が否定できない、白血球数の減少に関する有害事象(好中球数減少)の発現割合は本剤 150 mg 投与群で 0.7%(1/143 例)、レボフロキサシン投与群で 0.0%(0/143 例)であり、投与群間で大きな差はなかった(表 2.7.4.3-2、表 2.7.4.3-3)。

感染症被験者で重篤な有害事象に該当する白血球数及び好中球数の減少は認められなかった。本剤を投与した感染症被験者全体で、治験薬の投与中止に至った好中球数減少は本剤投与群で 2 例(軽度 1 例、中等度 1 例)に認められ、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断され、無処置で回復した。比較対照試験ではいずれの投与群でも治験薬の投与

中止に至った被験者はいなかった。また、本剤を投与した感染症被験者全体で、重症度が高度の好中球数減少が本剤投与群で 3 例に認められ、いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断され治験薬投与期間中に無処置で回復した(表 2.7.4.2-10)。

感染症被験者で認められた白血球数及び好中球数の減少に関する本剤の投与の影響を確認するため、非感染症被験者での白血球数及び好中球数の推移を検討した結果、AMY-I101 試験、AMY-I102 試験及び AMY-I103 試験のいずれの試験でも、白血球数及び好中球数に顕著な異常変動は認められず、非感染症被験者全体で、重篤な有害事象に該当する白血球数及び好中球数の減少、並びに治験薬の投与中止に至った白血球数及び好中球数の減少は認められなかった。

以上より、感染症被験者で本剤投与後に認められた白血球数及び好中球数の減少は、いずれの有害事象も好中球優位の変動であることや、治験薬投与を継続した被験者では投与期間中に速やかに血球数が回復していることを踏まえると、原疾患の治癒に伴う変動に加え、感染病巣における好中球消費に伴う変動などが想定され [53]、原疾患自体が白血球数及び好中球数の変動の原因となっている可能性が考えられた。

2.5.5.5.3 血糖

本剤を投与した感染症被験者全体(投与開始日が空腹時検査である被験者のみ)での血糖の要約統計量は、治験期間を通して特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験(投与開始日が空腹時検査である被験者のみ)での血糖も同様に、いずれの投与群でも要約統計量に特に問題とすべき変動は認められず、その平均値は投与群間で同様の推移を示した(付録表 2.7.4.7-11、付録表 2.7.4.7-14、5.3.5.1-1 表 14.3.5-2)。

本剤を投与した感染症被験者全体での血糖異常に関する有害事象の発現割合は 0.7%(2/305 例)であった。比較対照試験での血糖異常に関する有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で 0.0%(0/143 例)、レボフロキサシン投与群で 1.4%(2/143 例)であった(表 2.7.4.3-4)。

本剤が血糖値に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.4 腎機能

本剤を投与した感染症被験者全体での腎機能に関連する検査項目(BUN、血中クレアチニン及びシスタチン C)の要約統計量は、いずれも治験期間を通して特に問題とすべき変動は認められなかった。 比較対照試験での腎機能に関する検査項目も同様に、いずれの投与群でも要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった(付録表 2.7.4.7-11、付録表 2.7.4.7-14、5.3.5.1-1 表 14.3.5-2)。

本剤を投与した感染症被験者全体での腎機能の臨床検査及び腎機能障害に関する有害事象の発現割合は 2.0%(6/305 例)であった。比較対照試験での腎機能の臨床検査及び腎機能障害に関する有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で 1.4%(2/143 例)、レボフロキサシン投与群で 0.0%(0/143 例)であった(表 2.7.4.3-5)。

本剤が腎機能に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.5.5 肝機能

本剤を投与した感染症被験者全体での肝機能に関連する検査項目(AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP 及び総ビリルビン)の要約統計量は、いずれも治験期間を通して特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験での肝機能に関する検査項目も同様に、いずれの投与群でも要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった(付録表 2.7.4.7-11、付録表 2.7.4.7-14、5.3.5.1-1 表 14.3.5-2)。

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

本剤が肝機能に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.5.5.6 バイタルサイン、心電図

2.5.5.6.1 バイタルサイン

本剤を投与した感染症被験者全体でのバイタルサイン(血圧、脈拍数及び体温)の平均値は、いずれも治験期間を通して治験薬投与後は目安値範囲内を推移しており、本剤投与により要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった。比較対照試験でのバイタルサインも同様に、いずれの投与群でも要約統計量に特に問題とすべき変動は認められなかった(付録表 2.7.4.7-18、5.3.5.5-1 表 14.3.7-1)。

本剤を投与した感染症被験者全体では、バイタルサインに関する有害事象 が 1 例(血圧低下)認められたが、非重篤、軽度であり、処置なく回復した。

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

2.5.5.6.2 心電図

心電図所見について、本剤を投与した感染症被験者全体で、投与後に臨床上問題となる異常所見が認められた被験者は 4 例 であり、そのうち 2 例(上室期外収縮が 1 例、第二度房室ブロック及び心房細動が 1 例)では、投与後の異常変動として有害事象と判定されたが、いずれも非重篤、軽度であり、処置なく回復した。

心電図パラメータについて、本剤を投与した感染症被験者全体で、治験薬投与後の QTcF の絶対値及びベースラインからの変化量の要約統計量に特に問題とすべき傾向は認められなかった。本剤投与期間中に QTcF 絶対値が 500 msec を超えた被験者は 1 例であったが、ベースラインは 480 msec 超 500 msec 以下であった。本剤投与期間中に QTcF 変化量が 60 msec を超えた被験者は 2 例であったが、いずれもベースラインの QTcF 絶対値が 450 msec 以下であった。これら 3 例の被験者も、臨床上問題となる心電図所見や心電図に関する有害事象はなかった(付録表 2.7.4.7-19)。

本剤の QT 又は QTc への影響を評価した QT/QTc 評価試験(AMX-T111 試験)では、本剤 150 mg(1 日目は倍量投与 300 mg)静注投与時の血漿中濃度を達成する KRP-AM1977X 450 mg 投与群で、QTcF の延長が陽性であった。また、血漿中 AM-1977 濃度と ΔΔQTcF との間には正の相関が認められた。しかし、すべての投与群で治験薬投与後の QTcF 絶対値が 480 msec を超えた症例及び QTcF 変化量が 30 msec を超えた症例は認められなかった。心電図所見について、KRP-AM1977X 750 mg 投与群で軽度の心電図 QT 延長を認めた 1 例を除き心電図所見、心血管系に関する自覚症状及び他覚所見に関する異常は認められなかった(2.7.4.4.2.2.2)。

以上のことから、本剤 150 mg(1 日目は倍量投与 300 mg)静注投与では QT 延長のリスクは否定できないと考えられたが、臨床試験の成績から、本剤の投与が致死性の不整脈の発生に結びつく可能性は低いと考えられた。しかしながら、既に QT 延長を伴っている患者あるいは QT 延長が報告されているクラス IA（キニジン、プロカイナミド等）又はクラス III（アミオダロン、ソタノール等）の抗不整脈薬を投与中の患者では、QT 延長等の発現リスクが増強されるおそれがあることから、QT/QTc 延長について注意喚起を行う。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 性別、年齢及び体重

感染症被験者で性別、年齢及び体重によりサブグループ解析を行った。サブグループ別の有害事象の発現割合に特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった(2.7.4.5.1.1~2.7.4.5.1.3)。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者では、性別、年齢及び体重

の違いにより、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった。

2.5.5.7.2 糖尿病

キノロン系抗菌薬の副作用として血糖値異常が報告されているため、血糖異常を引き起こし易い糖尿病患者での安全性を評価した。

本剤を投与した感染症被験者全体での糖尿病合併の有無別による有害事象の発現割合は、合併なしが 60.6%(166/274 例)、合併ありが 51.6%(16/31 例)であり、糖尿病患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。血糖異常に関する有害事象の発現被験者数は合併なしで 0 例、合併ありで 1 例(高血糖)であり、特に問題とすべき違いではないと考えられた。比較対照試験では、いずれの投与群でも糖尿病患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、血糖異常に関する有害事象の発現は本剤投与群には認められなかった(付録表 2.7.4.7-30、付録表 2.7.4.7-31)。

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

2.5.5.7.3 心疾患

キノロン系抗菌薬の副作用として QT/QTc 間隔の延長が報告されているため、心疾患を有する患者での安全性を評価した。

本剤を投与した感染症被験者全体での心疾患合併の有無別による有害事象の発現割合は、合併なしが 58.8%(154/262 例)、合併ありが 65.1%(28/43 例)であった。心疾患を有する患者の器官別大分類「心臓障害」の有害事象は、心房細動、慢性心不全及び心膜炎が各 1 例であり、特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。比較対照試験では、いずれの投与群でも心疾患を有する患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。心疾患を有する患者で、器官別大分類「心臓障害」の有害事象は本剤 150 mg 投与群では認められなかった(付録表 2.7.4.7-32、付録表 2.7.4.7-33)。

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

2.5.5.7.4 腎機能低下

本剤を投与した感染症被験者全体での腎機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、異常なしが 60.8%(121/199 例)、軽度が 60.2%(56/93 例)、中等度が 38.5%(5/13 例)であり、腎機能低下の程度に伴って有害事象の発現割合や特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。比較対照試験での腎機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で異常なしが 51.6%(47/91 例)、軽度が 62.2%(28/45 例)、中等度が 28.6%(2/7 例)、レボフロキサシン投与群で異常なしが 50.0%(45/90 例)、軽度が 65.2%(30/46 例)、中等度が 57.1%(4/7 例)であり、腎機能低下に伴って有害事象の発現割合や特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-34、付録表 2.7.4.7-35)。

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

2.5.5.7.5 肝機能低下

本剤を投与した感染症被験者全体での肝機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、異常なしが 59.1%(123/208 例)、軽度が 55.7%(44/79 例)、中等度が 83.3%(15/18 例)であった。中等度は被験

者数が少なく発現割合が高くなっているが、2 例以上に発現した有害事象は便秘が 16.7%(3/18 例)及び静脈炎が 1.1%(2/18 例)であり、便秘についてはいずれも治験薬との因果関係は否定されている。その他の有害事象で肝機能低下に伴って発現割合が増加する傾向は認められなかった。比較対照試験での肝機能低下の程度別の有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で異常なしが 56.1%(64/114 例)、軽度が 43.5%(10/23 例)、中等度が 50.0%(3/6 例)、レボフロキサシン投与群で異常なしが 53.7%(58/108 例)、軽度が 59.4%(19/32 例)、中等度が 66.7%(2/3)であった。肝機能低下に伴って有害事象及び特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-36、付録表 2.7.4.7-37)。

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

2.5.5.7.6 光線過敏性反応

本剤では、光線過敏症反応を評価する臨床試験は実施していない。感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は 2.5.5.4.3.7 で評価し、本剤 150 mg 投与群とレボフロキサシン投与群の有害事象の発現割合は同様であった。本剤を投与した感染症被験者で、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現は認められたが、いずれの事象に対しても光線過敏症反応を疑う治験担当医師のコメントはなかった。

本剤が光線過敏症反応を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.5.5.7.7 併用薬

2.5.5.7.7.1 テオフィリン

本剤の臨床試験でテオフィリンを併用していた感染症被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体では 305 例中 4 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 0 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 2 例であった。本剤を投与した感染症被験者全体でのテオフィリン併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 59.5%(179/301 例)、併用ありが 75.0%(3/4 例)であった(付録表 2.7.4.7-38、付録表 2.7.4.7-39)。

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

2.5.5.7.7.2 解熱消炎鎮痛剤

本剤の臨床試験で解熱消炎鎮痛剤を併用していた感染症被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体では 305 例中 18 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 11 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 14 例であった。本剤を投与した感染症被験者全体での解熱消炎鎮痛剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 59.6%(171/287 例)、併用ありが 61.1%(11/18 例)であり、解熱消炎鎮痛剤併用の有無で有害事象の発現割合に大きな差はなかった。比較対照試験での解熱消炎鎮痛剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で併用なしが 53.0%(70/132 例)、併用ありが 63.6%(7/11 例)、レボフロキサシン投与群で併用なしが 55.0%(71/129 例)、併用ありが 57.1%(8/14 例)であった。キノロン系抗菌薬では、解熱消炎鎮痛剤との併用により痙攣が誘発される可能性が報告されているが、本剤投与群の解熱消炎鎮痛剤を併用した被験者で痙攣並びに器官別大分類「神経系障害」「精神障害」の有害事象の発現は認められなかった(付録表 2.7.4.7-40、付録表 2.7.4.7-41)。

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

2.5.5.7.7.3 CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、本剤投与群では CYP3A4 又は CYP2C8 により代謝される薬剤の併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-42～付録表 2.7.4.7-45)。

2.5.5.7.7.4 MATE を介して排泄される薬剤

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の感染症被験者共に、本剤投与群では MATE を介して排泄される薬剤(メトホルミン)の併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(付録表 2.7.4.7-46、付録表 2.7.4.7-47)。

2.5.5.7.8 妊婦・産婦・授乳婦

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

2.5.5.7.9 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する本剤の試験は実施していない。また、安全性評価に用いた臨床試験からは、薬物相互作用が疑われる有害事象は認められなかった。

経口剤を用いて、非感染症被験者を対象に薬物相互作用を検討した臨床薬理試験を実施しており、検討した薬剤は CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール)、CYP3A4 基質剤(フェロジピン)、テオフィリン、CYP2C8 基質剤(モンテルカストナトリウム)及び MATE 基質剤(メトホルミン塩酸塩)であった。経口剤と臨床的に重要な薬物相互作用を認めた薬剤はなかった。 (1.13.1.3 初回承認申請時資料：CTD 2.7.4.5.3 項参照)

2.5.5.8 その他

2.5.5.8.1 過量投与に対する反応

本剤のすべての臨床試験で、過量投与された被験者はいなかった。

非感染症被験者を対象とした AMY-I101 試験では、本剤の臨床推奨用量である 150 mg より多い投与量の 800 mg まで単回静注投与され、AMY-I102 試験では、400 mg LD、1 日 1 回 7 日間反復静注投与されているが、安全性に問題は認められなかった(2.7.6.2.1、2.7.6.2.2)。

2.5.5.8.2 依存性、反跳現象、乱用の可能性

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

2.5.5.8.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤を投与した感染症被験者全体での器官別大分類「神経系障害」、「精神障害」及び「耳および迷路障害」の有害事象の発現割合は、それぞれ 4.6%(14/305 例)、4.6%(14/305 例)及び 0.3%(1/305 例)であった。有害事象の内訳とその発現割合は、頭痛及び不眠症が各 3.0%(9/305 例)、譫妄が 1.6%(5/305 例)、浮動性めまいが 0.7%(2/305 例)、顔面麻痺、出血性脳梗塞、片頭痛、認知障害及び回転性めまいが各 0.3%(1/305 例)であった。頭痛、不眠症及び譫妄は、不眠症の 1 例を除きい

ずれも治験薬との因果関係が否定されており、重症度が高度の有害事象はなかった。それ以外の事象はいずれも発現割合は 1%未満と低く、重症度が高度の事象は出血性脳梗塞の 1 例のみだったが、治験薬との因果関係は否定されている(付録表 2.7.4.7-3、付録表 2.7.4.7-6)。

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

2.5.5.8.4　世界における市販後試験成績

本剤は国内外で市販されていないため、市販後のデータは存在しない。

2.5.5.9　安全性の結論

- 感染症被験者に本剤 75 mg 又は 150 mg(1 日目は倍量 150 mg 又は 300 mg)を 1 日 1 回、7～14 日間点滴静注投与した際の安全性が確認された。
- 本剤に特有の有害事象の発現は認められなかった。既存のキノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象について、既存のキノロン系注射剤と同様に本剤でも「注射部位反応」の発現が認められたが、本剤 150 mg 投与群の「注射部位反応」の発現割合はレボフロキサシン投与群よりも低いことが示された。
- 血糖、腎機能、肝機能に関する臨床検査項目に対して、本剤投与後に特に問題とすべき変動は認められなかった。感染症被験者で本剤投与後に白血球数及び好中球数の減少が認められたが、非感染症被験者では顕著な異常変動は認められておらず、原疾患が白血球数及び好中球数の変動の原因となっている可能性が考えられた。
- QT/QTc 評価試験では、本剤の QT 延長のリスクは否定できないと考えられたが、感染症被験者では、本剤投与時のバイタルサイン及び心電図検査に関して、特に問題とすべき傾向は認められなかった。
- 本剤の投与に際し、性別、年齢、体重、合併症(糖尿病及び心疾患)、腎機能及び肝機能の程度、光線過敏性反応、薬物相互作用等に関する特筆すべき注意事項は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　肺炎

2.5.6.1.1.1　疾患又は症状

肺炎は、発症頻度、生命予後、生活の質、社会に与える影響などの点で最も重要な感染症の一つといわれ [4]、重症化・難治化に繋がる予後不良因子には、年齢(高齢)に加え、慢性呼吸器疾患、慢性心不全、慢性腎疾患、慢性肝疾患又は糖尿病などの基礎疾患が知られている [5),6)]。細菌性市中肺炎の原因菌は *S. pneumoniae* が最も多く、次いで *H. influenzae* 等が続く。代表的な劇症化原因菌は *S. pneumoniae* と *L. pneumophila* でいずれも致命率は 10%を超える。また、同じく致命率の高いインフルエンザ後の二次性細菌性肺炎の主な原因菌は *S. pneumoniae*、*S. aureus* 等と報告されている [16)-18)]。

2.5.6.1.1.2　現行の治療

現状本邦では市中肺炎患者の 7 割が入院下で治療を受けると推定されている。治療に好適な注射用抗菌薬としてはβ-ラクタム系抗菌薬とレスピラトリーキノロンのレボフロキサシン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 [4]。キノロ

ン系の注射剤は現状 3 剤が販売されているが、シプロフロキサシンとパズフロキサシンは *S. pneumoniae* に代表されるグラム陽性菌全般に対して抗菌力が弱く、レボフロキサシンでも *S. pneumoniae* 等の感受性低下が顕在化してきている。また β-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬でも *S. pneumoniae*、*H. influenzae* の耐性化が進行しており薬剤耐性対策の面から課題となっている。

2.5.6.1.2　慢性呼吸器病変の二次感染

2.5.6.1.2.1　疾患又は症状

慢性呼吸器病変の二次感染は、慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、陳旧性肺結核などの基礎疾患の慢性安定期の状態から、細菌感染に伴い咳、膿性痰の増加ならびに膿性度の増強といった呼吸器症状に加え、発熱並びに息切れなどの感染症状が新たに出現することをいう [9]。原因菌は市中肺炎と同様だが慢性的な保菌者が存在する [54]。

2.5.6.1.2.2　現行の治療

重症化防止の観点から細菌感染の兆候が確認された時点で抗菌薬の投与が推奨されており、低酸素血症や脱水等が認められる中等症以上の場合は原則入院下での治療が適用される [54]。レスピラトリーキノロンは抗菌力と臨床効果の高さから本疾患の第一選択薬とされているが [9),54]、これに分類される注射用抗菌薬は現状レボフロキサシン注射剤 1 剤のみであり、抗菌力と病巣組織への移行性が高い注射剤の治療選択肢を増やすことが期待されている。

2.5.6.1.3　誤嚥性肺炎

2.5.6.1.3.1　疾患又は症状

誤嚥性肺炎は、ADL や全身機能の低下、特に脳血管障害を有する場合に認められやすい嚥下機能障害を背景に起きる肺感染症で、多くが咳反射や気道クリアランス能が低下した高齢者の食事摂取時または睡眠時の不顕性誤嚥に関連して発症する [8]。原因菌は多様で、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、腸内細菌科などに加え [55]、*S. anginosus* group や嫌気性菌など口腔内菌の関与が高い [5), 9),19)]。

2.5.6.1.3.2　現行の治療

嫌気性菌や口腔レンサ球菌を含めた口腔内菌が原因となるため、好気性菌と嫌気性菌の両者に抗菌作用を示す β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬が第一選択薬とされている。外来治療の推奨薬には抗嫌気性菌活性を有するキノロン経口剤の選択肢が存在するものの [9]、入院治療に使用される既存のキノロン注射剤はいずれも嫌気性菌に対する抗菌力が不十分のため治療選択肢は乏しく、使用可能な注射用抗菌薬はスルバクタム/アンピシリンにほぼ限定されている [9),14)]。患者数及び死亡者数の多い疾患であるが、臨床試験で有効性が実証された薬剤自体がなく、スルバクタム/アンピシリンの他、抗嫌気性菌薬のクリンダマイシンやメトロニダゾールを含め高いエビデンスを有する薬剤はない [9]。

2.5.6.1.4　肺化膿症・肺膿瘍

2.5.6.1.4.1　疾患又は症状

肺膿瘍は、化膿性肺感染症により、肺実質が壊死に陥り空洞を形成し、空洞内部に膿の貯留を認める疾患で、肺化膿症とも呼ばれる [14]。最も重要な発症因子は口腔内菌の誤嚥であり、致命率は 7～20%と高い [14]。主な原因菌は、*Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属、*Bacteroides* 属、*Fusobacterium* 属などの嫌気性菌と *S. anginosus* group などの口腔レンサ球菌で、複数菌感染や好気

性菌と嫌気性菌の混合感染も多く認められる[4),14)]。

2.5.6.1.4.2　現行の治療

状態に応じてドレナージ等の外科的処置も組合せながら嫌気性菌にも有効な注射用抗菌薬を用いて治療を開始する[14)]。誤嚥性肺炎の注射剤治療と同様に、β-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬のスルバクタム/アンピシリンと、嫌気性菌に有効なクリンダマイシンやメトロニダゾールが現行の推奨薬である[14)]。通常の肺炎と比較して長期の治療期間が必要であり、状態改善後の経口剤投与期間も含めて抗菌薬の標準的な投与期間は 28～42 日間[13)]とされており、再発なく完治させるには 2～4 ヶ月を要する場合もある[14)]。

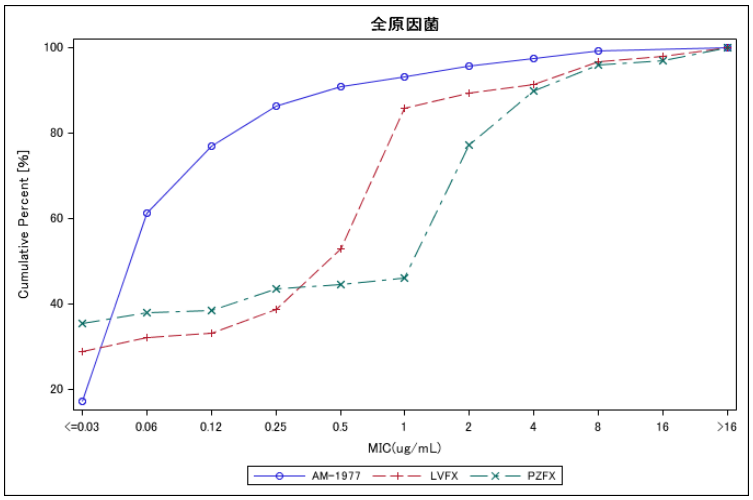
2.5.6.2　ベネフィット

(1)　確実な治療効果

本剤は、対象疾患のいずれに対しても 9 割以上の高い臨床効果及び微生物学的効果を示し、市中肺炎を対象とした比較対照試験ではレボフロキサシンに対する非劣性が検証された(本剤 95.2%(119/125 例)、レボフロキサシン 90.0%(108/120 例))。また、投与 3 日後の早期治療効果は、市中肺炎 93.2%、慢性呼吸器病変の二次感染 87.0%、誤嚥性肺炎 92.3%、肺化膿症・肺膿瘍 81.8%といずれも 8 割を上回り、本剤の投与早期からの高い治療効果が示された。これらの成績は、本剤の優れた薬物動態と強い抗菌力に基づく結果と考えられる。AM-1977 は、肺内薬物濃度が血漿中濃度の 15 倍以上に達し、病巣組織で強い抗菌作用を発揮することが経口剤開発時より明らかとなっている。さらに今回、臨床試験で得られた全原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.5 μg/mL と極めて良好で、他の注射用キノロン系抗菌薬に比べ 8 倍以上優れていることが確認された(図 2.5.6-1)。

これらの結果より、本剤は、既存の同系薬では治療が困難な誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍の原因菌までを十分にカバーする抗菌作用を有し、急性期下気道感染症の第一選択薬に求められる確実な治療効果を示すことが期待できる。

図 2.5.6-1　各種注射用キノロン系抗菌薬の全原因菌に対する MIC の累積分布(全投与群)



原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL) <=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
全原因菌	AM-1977	233	40	103	36	22	11	5	6	4	4		2	0.015 - 32	0.06	0.5
	LVFX	233	67	8	2	13	33	77	8	5	12	3	5	0.015 - >32	0.5	4
	PZFX	197	70	5	1	10	2	3	61	25	12	2	6	0.015 - >16	2	8

(5.3.5.3-1 図 3.2.4-14 を引用、表 3.2.4-9 を一部改変)

(2) 1 日 1 回投与

今回の臨床試験には、肺炎の予後不良因子として知られる高齢(65 歳以上)の被験者が全体の 6 割超、また腎機能低下、肝機能低下、又は慢性呼吸器疾患を有する被験者がそれぞれ全体の 3 割超含まれていたが、本剤は、患者背景や疾患によらず 1 日 1 回投与で確実な効果と安全性を示すことが確認された。また、既存の注射用抗菌薬の多くが 1 日 2 回以上の投与を必要とするのに対し、1 日 1 回投与の本剤は、入院治療、在宅医療、外来治療で注射剤を使用する全ての場合において利便性が高く、患者と医療従事者、両者の負担軽減に貢献する薬剤になることが期待される。特に入院治療や在宅医療受診者には、種々の基礎疾患により誤嚥のリスクを抱えた患者が多い中[56]、口腔レンサ球菌や嫌気性菌に強い抗菌力を有し、1 日 1 回投与の本剤は、医療ニーズと既存薬剤とのギャップを埋める有用な薬剤になると考えられる。

(3) 誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍に対する有効性

これまで、誤嚥性肺炎に対する有効性を治験で実証した薬剤は存在しない。本剤は、評価基準と疾患の定義を明確に定めた誤嚥性肺炎に対する臨床試験において、臨床効果 100%、微生物学的効果 91.7%と、極めて良好な有効性が確認された。また、同じく誤嚥が主な発症因子である肺化膿症・肺膿瘍に対する有効性も、臨床効果と微生物学的効果がともに 90.9%と良好であり、14 日以内の本剤投与により有効例全例で経口剤治療への移行、又は抗菌薬治療終了までの改善が認められた。単純な比較はできないものの、これまで他剤で報告されている肺化膿症・肺膿瘍に対する臨床効果は、パズフロキサシン 50.0%(9/18)[57]、セフトリアキソン 66.7%(8/12)[58]、イミペネム・シラスタチンナトリウム 79.1%(34/43)[59]、メロペネム 85.0%(17/20)[59] などであり、本剤は実臨床においてもこれら既存薬剤と同程度以上の有効性を示すことが期待される。

(4) 重症化・難治化リスクの高い呼吸器感染症への有効性

重症又は超重症と診断された市中肺炎患者の致命率は 10～30%と報告されており[4]、*S. pneumoniae* と *L. pneumophila* は重症化を惹き起こす代表的な原因菌である[15]。またインフルエンザ感染後に死亡する患者の多くは二次性細菌性肺炎を発症しており、主な原因菌は *S. pneumoniae*、*S. aureus* 等と報告されている[16)-18)]。

臨床試験において本剤は、*S. pneumoniae*、*S. aureus* が分離された患者に対していずれも 100.0%の臨床効果及び微生物学的効果を示し、これらの菌種に対してレボフロキサシンよりも高い有効性が確認された。レジオネラ肺炎に対する臨床効果も全例治癒であり、良好な抗菌力と、肺組織移行性及び細胞内移行性に裏打ちされた臨床的有効性が確認された。さらに、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍に対する有効性は上述の通りである。また、これら重症化・難治化リスクの高い呼吸器感染症への優れた有効性は、患者背景によらず高齢者や基礎疾患を有する患者においても安定して認められた。

以上より、本剤は、重症化リスクを伴う下気道感染症の新たな治療薬剤であり、劇症化原因菌の治療及びハイリスク患者の重症化・難治化対策の両面に貢献できるものと考える。

(5) 既存薬耐性及び低感受性菌に対する有効性

本剤は、薬剤耐性対策の面から臨床で問題となっている *S. pneumoniae* ペニシリン耐性株(PISP、PRSP)及びマクロライド耐性株、*H. influenzae* ペニシリン耐性株(BLNAR、BLPAR)

の他、同系薬のレボフロキサシン耐性菌等に対しても高い有効性を示した。今回の臨床試験では、感受性測定の比較対照薬として用いたレボフロキサシン、アジスロマイシン、スルバクタム／アンピシリン、クリンダマイシンの耐性及び低感受性菌が各 9 株、46 株、10 株、5 株分離されたが、これら既存薬耐性菌の本剤投与後の消失率は、スルバクタム／アンピシリン耐性の 1 株を除いていずれも 100.0%であった。また、他系統薬剤が無効であった症例に対する本剤の臨床効果も 100.0%と十分な有効性が確認された。

以上より、既存薬の耐性及び低感受性株が検出された場合や、効果を示さなかった症例においても、本剤は優れた有効性が期待される。

(6) キノロン耐性化リスクの軽減

S. pneumoniae は、呼吸器感染症の主要原因菌であり、重症化リスクも高い菌種であるが、他系統薬剤の耐性化に加えて、近年同系薬のレボフロキサシンでも感受性低下が報告されている。そこで、PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価を行ったところ、本剤 150 mg(初日 300 mg) 1 日 1 回投与群で *S. pneumoniae* が原因菌として分離された全症例で、耐性化抑制の指標とされる C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC を満たしていた。また、全申請適応菌種を対象とした評価においても 89.2%の症例で C_{max}/MIC>8 を満たしており、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、ブドウ球菌属、レンサ球菌属(*S. pneumoniae* 以外)及びプレボテラ属に対しても、*S. pneumoniae* と同様、耐性菌発現の可能性は低いことが示唆された。

以上より、本剤は耐性化を起こし難い薬剤であると考えられ、将来にわたり呼吸器感染症の治療に貢献できる薬剤になると考えられる。

(7) 腎機能低下者に対する新たな治療選択肢

既存の注射用抗菌薬は腎排泄型の薬剤が多い中、AM-1977 の未変化体尿中排泄率は 1 割程度と低く、ラスビック錠 75 mg を用いた臨床薬理試験において、軽度から重度の腎機能低下者で、腎機能正常者とほぼ同様の薬物動態が確認されている。また、第 II 相及び第 III 相試験で本剤が投与された感染症被験者の解析結果においても、腎機能低下者の臨床効果及び有害事象の発現割合は、評価対象集団全体と比べて差は認められず、有効性と安全性ともに良好であった。申請適応症である肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍では、高齢で腎機能の低下した患者の割合が多いと想定されるが、本剤はそのような患者に対しても用量調節の必要なく使用が可能であり、薬物動態の面からも新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.6.3　リスク

(1) 白血球数及び好中球数に対する影響

ラスビック錠 75 mg の臨床試験において、KRP-AM1977X 150 mg 経口投与時に重篤な有害事象に該当する白血球減少症が 1 例 1 件認められた。一方で、本剤 150 mg 点滴静注投与時にも白血球数又は好中球数の減少に関連する有害事象が認められたが、それらはいずれも一過性の反応で全例無処置にて回復しており、重篤な有害事象に該当する事象はなかった。したがって、本剤についてもラスビック錠 75mg と同様の注意喚起を行うことで、臨床使用における安全性の確保は可能と考える。

(2) キノロン系抗菌薬としてのリスク

これまで実施した AM-1977 の臨床試験において、本剤に特有の有害事象は認められなか

った。キノロン系抗菌薬の注射剤として留意すべき有害事象については、既存薬と同様に本剤でも「注射部位反応」の発現が認められたが、その発現割合は、比較対照試験においてレボフロキサシンよりも低い傾向であった(有害事象／副作用：本剤 16.1%／11.9%、レボフロキサシン 22.4%／19.6%)。その他、キノロン系抗菌薬として留意すべき有害事象については、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」及び「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象を抽出し、その発現リスクを比較対照試験の結果を踏まえて検討した結果、対照薬のレボフロキサシンと比べて本剤で明らかに発現頻度が高い有害事象及び副作用は認められなかった。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象では光線過敏性反応が疑われる事象はなく、本剤が光線過敏症反応を引き起こす可能性は低いと考えられた。血糖、腎機能関連検査項目及び肝機能関連検査項目に関して、本剤投与後に臨床的に問題となるような変化は認められなかった。また、QT/QTc 評価試験より、AM-1977 注射剤の QT 延長のリスクは否定できないと考えられたが、本剤を投与した感染症被験者全体の解析において臨床上問題となる心電図所見や心電図に関連する有害事象を発現した被験者は認められず、心疾患を有する本剤 150 mg 投与群の患者においても「心臓障害」の有害事象は認められなかった。

以上より、既存のキノロン系抗菌薬と比較して、本剤で明らかに発現リスクが高い有害事象はないと考えられた。したがって、本剤についても経口剤と同様の注意喚起を行うことで、臨床使用における安全性の確保は可能と考える。

(3) 薬物相互作用

ラスビック錠 75 mg では、薬物相互作用の検討を目的とした臨床薬理試験結果と既存のキノロン系抗菌薬の安全性情報を考慮し、金属イオン含有製剤、テオフィリン、解熱消炎鎮痛剤及び CYP3A4 誘導薬との薬物相互作用についての注意喚起を行っている。感染症被験者を対象とした本剤の臨床試験においても、テオフィリン、解熱消炎鎮痛剤及び CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤の併用による本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかったことから、本剤についてもラスビック錠 75 mg と同様の注意喚起を行うことで、臨床使用における安全性の確保は可能と考えた。なお、本剤は点滴静注投与であるため、金属イオン含有製剤との薬物相互作用のリスクは想定されないことから、その注意喚起は不要とした。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤は、呼吸器領域感染症を標的に開発された新規キノロン系抗菌薬の注射剤である。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本剤の抗菌活性は強力であり、かつ、従来のキノロン系薬を上回る特徴的な高い肺組織移行を示す。また、従来のキノロン系抗菌薬に比べて投与量を低減しながらもローディングドーズを採用することで申請適応疾患(市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)に対して、投与早期からの高い治療効果及び微生物学的効果を示す。臨床試験で得られた全原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.5 μg/mL と極めて良好であり、重症化を惹き起こす原因菌や既存の同系薬では治療が困難な誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍の原因菌までを十分にカバーする抗菌作用を有する。これらのことから、本剤は急性期下気道感染症の第一選択薬に求められる確実な治療効果をもたらすものと考えられた。

臨床の場で問題となっている薬剤耐性の点において、*S. pneumoniae* ペニシリン耐性株(PISP、PRSP)及びマクロライド耐性株の他、同系薬のレボフロキサシン耐性菌に対しても高い有効性を

示しており、既存薬の耐性及び低感受性株が検出された場合においても本剤は優れた有効性が確認された。また、本剤は PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価結果において、*S. pneumoniae* のみならず *H. influenzae*、*M. catarrhalis*、ブドウ球菌属、レンサ球菌属(*S. pneumoniae* 以外)及びプレボテラ属に関しても耐性化を起こし難いことが示唆されており、適正使用を心がけることで将来にわたり耐性菌選択の機会を減少させる薬剤になると考えられた。

超高齢化社会を迎えた本邦では、加齢に伴い増加する慢性呼吸器疾患や腎機能障害、糖尿病、心疾患等の基礎疾患を有する感染症ハイリスク患者も多く存在している。現在繁用されている既存薬の多くが腎排泄型の薬剤であり、腎機能の低下した患者では用法・用量の配慮が必要と推察されるが、本剤は高齢者及び腎機能低下者でも用法・用量の調節をすることなく期待される有効性及び安全性が確保できるものと考えられた。感染症ハイリスク患者での重症化を未然に防ぐためには、初期治療の成功が重要となるが、本剤は投与早期より確実な有効性が期待されることから、これらの患者層に対しても有用性の高い薬剤になるものと考えられる。また、用法用量においても 1 日 1 回投与であることから、入院治療、在宅医療、外来治療など注射抗菌剤を使用する全ての場合において利便性が高く、患者と医療従事者、両者の負担軽減に貢献するものと考える。

安全性においては、重篤な有害事象に該当する白血球減少症が KRP-AM1977X 経口投与時に 1 例 1 件に認められたが、本剤 150 mg 点滴静注投与時には重篤な有害事象に該当する事象は発現しなかった。キノロン系抗菌薬で報告されている心毒性については、QT/QTc 評価試験より本剤の QT 延長リスクは否定できないと考えられた。上記リスクについては、経口剤と同様の注意喚起を行い、引き続き調査を行うことで臨床使用における安全性の確保は可能と考える。

その他、本剤の留意すべき有害事象として注射部位反応が認められたが、その発現割合はレボフロキサシンよりも低かった。既存のキノロン系抗菌薬で報告されている胃腸障害、肝毒性、中枢神経系障害、光線過敏反応、血糖値異常及び関節障害については、レボフロキサシンと比較して明らかに発現頻度が高い有害事象は認められなかった。以上のことから、本剤の安全性におけるリスクは、臨床現場での使用において許容できると判断した。

薬物相互作用について、経口剤と同様に類剤との併用で痙攣が誘発されたとされる解熱消炎鎮痛剤、並びに本剤併用時に血漿中濃度のわずかな上昇が認められたテオフィリンは、併用に際しては十分に注意を払う必要があるとして、注意喚起を行うことで医療現場での使用における安全性確保は可能と考えた。

以上より、本剤は、その有効性及び安全性と耐性化リスクの低さから、呼吸器領域感染症((肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎)に対して有用である。また、高齢者や腎機能低下患者に対しても用法用量の調整の必要がなく、その利便性からも医療ニーズにおける既存薬剤とのギャップを埋めることの出来る新規抗菌薬の注射剤である。

2.5.6.5　補遺

特記すべきことはない。

2.5.7　参考文献

1) 政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室.　平成 29 年(2017)人口動態統計(確定数)の概況.　[資料番号 5.4-1]
2) 総務省統計局統計調査部国勢統計課.　人口推計 (平成 29 年 10 月 1 日現在).　[資料番号 5.4-2]
3) Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, et al. The burden and

etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. PLoS ONE. 2015; 10(3): e0122247. [資料番号 5.4-3]

4) 日本呼吸器学会．成人肺炎診療ガイドライン．2017. [資料番号 5.4-4]
5) 日本呼吸器学会．成人市中肺炎診療ガイドライン(第 2 版)．2010. [資料番号 5.4-5]
6) Kawai S, Ochi M, Nakagawa T, Goto H. Antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia among emergency patients in a university hospital in Japan. J Infect Chemother. 2004; 10: 352-8. [資料番号 5.4-6]
7) 真鍋 一郎．慢性炎症と加齢関連疾患．日老医誌．2017; 54: 105-13. [資料番号 5.4-7]
8) Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med. 2001 Mar 1; 344(9): 665-71. [資料番号 5.4-8]
9) 日本感染症学会、日本化学療法学会．JAID/JSC 感染症治療ガイドライン―呼吸器感染症―．日本化学療法学会雑誌．2014; 62(1): 1-109. [資料番号 5.4-9]
10) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T; Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. J Am Geriatr Soc. 2008 Mar; 56(3): 577-9. [資料番号 5.4-10]
11) 日本呼吸器学会．成人院内肺炎診療ガイドライン(第 3 版)．2010. [資料番号 5.4-11]
12) 新里 敬．歯性感染症の肺感染症に及ぼす影響と対策．YAKUGAKU ZASSHI. 2009; 129(12): 1461-4. [資料番号 5.4-12]
13) 日本化学療法学会．抗菌薬適正使用生涯教育テキスト(改訂版)．2013 年．8-15. [資料番号 5.4-13]
14) 北村 諭、巽 浩一郎、石井 芳樹． 呼吸器疾患-state of arts Ver. 6. 別冊 医学のあゆみ. 2013 年. [資料番号 5.4-14]
15) Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Sunita S, Mutha SS, Sankey SS, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA. 1996 Jan 10; 275(2): 134-41. [資料番号 5.4-15]
16) 日本感染症学会．新型インフルエンザ診療ガイドライン(第 1 版)．2009. [資料番号 5.4-16]
17) Nguyen DH, Nguyen HH, Nguyen TV, Nguyen TMH, Trinh TML, Nguyen QT, et al. Human infection with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in northern Vietnam, 2004-2005. Emerg Infect Dis 2009 Jan; 15: 19-23. [資料番号 5.4-17]
18) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis. 2008 Oct 1; 198(7): 962-70. [資料番号 5.4-18]
19) 比嘉 太、斉藤 厚． 誤嚥性肺炎の起炎菌． Geriatr Med 1997; 35: 153-6. [資料番号 5.4-19]
20) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他． 2004 年に全国 77 施設の臨床材料から分離された 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス． Jpn J Antibiot. 2006; 59: 428-51. [資料番号 5.4-20]
21) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他． 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス． Jpn J Antibiot. 2009; 62: 346-70. [資料番号 5.4-21]
22) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、秋沢 宏次、他． 2010 年に

全国 72 施設の臨床材料から分離された 12,866 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．　Jpn J Antibiot.　2012; 65: 181-206.　[資料番号 5.4-22]

23) 山口 惠三、舘田 一博、大野 章、石井 良和、村上 日奈子．　2013 年に全国 69 施設の臨床材料から分離された 11,762 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．　Jpn J Antibiot.　2016; 69: 1-25.　[資料番号 5.4-23]

24) Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2017 Sep; 23(9): 587-97.　[資料番号 5.4-24]

25) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議．　薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020．　2016.　[資料番号 5.4-25]

26) Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. Int J Antimicrob Agents. 2010 May; 35(5): 431-8.　[資料番号 5.4-26]

27) Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jan; 52(1): 24-36.　[資料番号 5.4-27]

28) Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet. 2011 Oct; 50(10): 637-64.　[資料番号 5.4-28]

29) 日本呼吸器学会．医療・介護関連肺炎診療ガイドライン．　2011.　[資料番号 5.4-29]

30) Tran CM, Tanaka K, Watanabe K. PCR-based detection of resistance genes in anaerobic bacteria isolated from intra-abdominal infections. J Infect Chemother. 2013 Apr; 19(2): 279-90.　[資料番号 5.4-30]

31) 藤村 享滋、吉田 勇、地主 豊、東山 伊佐夫、杉森 義一、山野 佳則．　各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス．日本化学療法学会雑誌．　2006; 54(4): 330-54.　[資料番号 5.4-31]

32) 金子 明寛．　歯性感染症の細菌学．　歯薬療法．　2015; 34(3): 85-93.　[資料番号 5.4-32]

33) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000 Aug; 37(4): 253-60.　[資料番号 5.4-33]

34) Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-7.　[資料番号 5.4-34]

35) Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA. 1998 Jan 14; 279(2): 125-9.　[資料番号 5.4-35]

36) 山本 舜悟．　高齢者における抗菌薬の考え方，使い方　点滴薬編．　日老医誌．　2011; 48: 457-60.　[資料番号 5.4-36]

37) 平成 26 年 12 月 24 日　中医協　検-1-1．平成 26 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成 26 年度調査)の速報案について．　[資料番号 5.4-37]

38) 平成 22 年 8 月 3 日　厚生労働省医薬食品局審査管理課．「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」

https://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100165, (参照 2019-9-3).

39) 平成 10 年 8 月 25 日 医薬審第 743 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について. [資料番号 5.4-38]

40) 日本化学療法学会．呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版)． 日本化学療法学会雑誌．2012; 60(1): 29-45. [資料番号 5.4-39]

41) 日本化学療法学会．呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書．日本化学療法学会雑誌． 2001; 49(12); 673-753. [資料番号 5.4-40]

42) 福地 義之助、佐々木 英忠、大類 孝、寺本 信嗣、山口 泰弘、山本 寛．嚥下性肺疾患の診断と治療 改訂版． 2013 年 6 月．ファイザー株式会社 [資料番号 5.4-41]

43) Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, et al. Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. PLoS ONE. 2013 May 6; 8(5): e63103. [資料番号 5.4-42]

44) Akata K, Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, Naito K, Noguchi S, et al. The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. BMC Pulm Med. 2016 May 11; 16(1):79-90. [資料番号 5.4-43]

45) Mukae H, Noguchi S, Naito K, Kawanami T, Yamasaki K, Fukuda K, et al. The importance of obligate anaerobes and the *Streptococcus anginosus* group in pulmonary abscess: a clone library analysis using bronchoalveolar lavage fluid. Respiration. 2016; 92(2): 80-9. [資料番号 5.4-44]

46) Urabe N, Ishii Y, Hyodo Y, Aoki K, Yoshizawa S, Saga T, et al. Molecular epidemiologic analysis of a Pneumocystis pneumonia outbreak among renal transplant patients. Clin Microbiol Infect. 2016 Apr; 22(4): 365-371. [資料番号 5.4-45]

47) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 26th informational supplement. M100S-S26th ed. 2016.. [資料番号 5.4-46]

48) 山口惠三、石井 良和、岩田 守弘、渡邉 直樹、品川 雅明、保嶋 実、他． Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス． Jpn J Antibiot． 2011 Apr; 64(2): 53-95. [資料番号 5.4-47]

49) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998 Jan; 26(1): 1-10. [資料番号 5.4-48]

50) Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas* sepsis. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Mar; 37(3): 483-90. [資料番号 5.4-49]

51) Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, Portnoy YA, Zinner SH. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2003 May; 47(5): 1604-13. [資料番号 5.4-50]

52) 平成 16 年 9 月 30 日 薬食発第 0930002 号 厚生労働省医薬食品局長通知 医療用医薬品再評価結果 平成 16 年度(その 3)について [資料番号 5.4-51]

53) Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med. 1995 May 11; 332(19): 1280-4. [資料番号 5.4-52]

54) 日本呼吸器学会．成人気道感染症診療の基本的考え方．2003. [資料番号 5.4-53]

55) Ishida T, Tachibana H, Ito A, Yoshioka H, Arita M, Hashimoto T. Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia: a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. Intern Med. 2012; 51(18): 2537-44. [資料番号 5.4-54]

56) 福山 一、石田 直、橘 洋正、伊賀 知也、仲川 宏昭、伊藤 明広、他. 在宅介護寝たきり肺炎の臨床的検討. 日呼吸会誌. 2010; 48(12): 906-11. [資料番号 5.4-55]

57) 富士フィルム富山化学株式会社. パシル点滴静注液 300mg、パシル点滴静注液 500mg、パシル点滴静注液 1000mg 添付文書[2019 年 4 月改訂(第 19 版)]

58) 太陽ファルマ株式会社. ロセフィン静注用 0.5g、ロセフィン静注用 1g、ロセフィン点滴静注用 1g バッグ 添付文書[2019 年 3 月改訂(第 24 版)]

59) MSD 株式会社. チエナム点滴静注用 0.5g、チエナム点滴静注用キット 0.5g 添付文書[2019 年 3 月改訂(第 20 版)]

60) 大日本住友製薬株式会社. メロペン点滴用バイアル 0.25g、メロペン点滴用バイアル 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g 添付文書[2019 年 3 月改訂(第 21 版)]