ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤開発の概要 4
2.7.1.1.2　分析法の概要 5
2.7.1.1.2.1　AM-1977 及び AM2012-008 の生体試料中濃度測定法 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4　付録 5

表一覧

表 2.7.1.1-1　臨床試験に用いた製剤及び申請製剤 4
表 2.7.1.1-2　第 I 相臨床試験に用いた　製剤A＊　の処方 4
表 2.7.1.1-3　第 II 相臨床試験に用いた　製剤B＊　の処方 5
表 2.7.1.1-4　第 III 相臨床試験に用いた製剤(製剤 C)及び申請製剤の処方 5

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号
AM2012-008	ラスクフロキサシンの脱シクロプロピル代謝物のコード番号
LC-FL	Liquid chromatography with fluorescence detection：液体クロマトグラフィー・蛍光検出法
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

臨床試験に用いた製剤の要約を表 2.7.1.1-1 に、処方一覧を表 2.7.1.1-2～表 2.7.1.1-4 に示す。本剤の開発段階において、開発初期では、有効成分をラスクフロキサシンとして 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ラスクフロキサシン 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、[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。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に用いた製剤

試験区分	試験番号	治験課題名	製剤	含量	製造番号
第 I 相	KRPAM1977Y-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-	製剤 A	400 mg	S[redacted]0202
	KRPAM1977Y-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-	製剤 A	400 mg	S[redacted]0202
	KRPAM1977Y-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-	製剤 C	150 mg	S[redacted]0201/ S[redacted]0201
第 II 相	KRPAM1977Y-I201	KRP-AM1977Y 第 II 相臨床試験 –市中肺炎患者に対する KRP-AM1977 の有効性、安全性及び薬物動態の検討-	製剤 B	75 mg	S[redacted]0201
第 III 相	KRPAM1977Y-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-	製剤 C	150 mg	S[redacted]0202/ S[redacted]0204
	KRPAM1977Y-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-	製剤 C	150 mg	S[redacted]0201/ S[redacted]0203

表 2.7.1.1-2　第 I 相臨床試験に用いた　製剤A＊　の処方

配合目的	成分名	分量
有効成分	ラスクフロキサシン塩酸塩	445.99[a]
可溶化剤	[redacted]	[redacted]
等張化剤	塩化ナトリウム	[redacted]
pH 調整剤	塩酸	適量
pH 調整剤	水酸化ナトリウム	適量
溶剤	注射用水	適量
-	(合計)	[redacted] mL[b]

単位：mg
a：ラスクフロキサシンとして 400 mg に相当
b：過量充填分含む

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1.1-3　第 II 相臨床試験に用いた　　製剤B＊　　の処方

配合目的	成分名	分量
有効成分	ラスクフロキサシン塩酸塩	84.44[a]
可溶化剤	[redacted]	[redacted]
等張化剤	塩化ナトリウム	[redacted]
pH 調整剤	塩酸	適量
pH 調整剤	水酸化ナトリウム	適量
溶剤	注射用水	適量
-	(合計)	[redacted] mL[b]

単位：mg
a：ラスクフロキサシンとして 75 mg に相当
b：過量充填分含む

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

表 2.7.1.1-4　第 III 相臨床試験に用いた製剤(製剤 C)及び申請製剤の処方

	成分名	分量
薬液	ラスクフロキサシン塩酸塩	162.5[a]
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	注射用水	適量
	(合計)	24 mL
希釈液	塩化マグネシウム	34.7
	トロメタモール	60
	塩化ナトリウム	860
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	注射用水	適量
	(合計)	76 mL
混合後	(合計)	100 mL

単位：mg
a：ラスクフロキサシンとして 150 mg に相当

2.7.1.1.2　分析法の概要

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

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

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

なお、該当原資料はラスビック錠 75mg 申請時に提出済みである(1.13.1.3)。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.2　臨床薬理試験

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 4
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 7
2.7.2.2.2 薬物動態試験 8
2.7.2.2.2.1 単回投与試験 8
2.7.2.2.2.2 反復投与試験 12
2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析 19
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.2.3.1 薬物動態 23
2.7.2.3.1.1 血中濃度 23
2.7.2.3.2 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 25
2.7.2.3.2.1 分布 26
2.7.2.3.2.2 代謝 26
2.7.2.3.2.3 排泄 26
2.7.2.3.3 内因性要因 26
2.7.2.3.4 外因性要因 27
2.7.2.4 微生物学的試験 27
2.7.2.5 付録 27

表一覧

表 2.7.2.1-1 KRP-AM1977Y に関連する臨床薬理試験の一覧 6
表 2.7.2.1-2 KRP-AM1977Y の母集団薬物動態解析に使用した試験の一覧 7
表 2.7.2.2-1 KRP-AM1977Y 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 9
表 2.7.2.2-2 KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 11
表 2.7.2.2-3 KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ 12
表 2.7.2.2-4 KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注開始後 72 時間までの尿中排泄率 12
表 2.7.2.2-5 KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 14
表 2.7.2.2-6 KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ 15
表 2.7.2.2-7 KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 17
表 2.7.2.2-8 KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ 18
表 2.7.2.2-9 KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の尿中排泄率 18

表 2.7.2.2-10　PPK 解析データの人口統計学的背景 20
表 2.7.2.2-11　PPK 最終モデルのモデル式..... 21
表 2.7.2.2-12　PPK 最終モデルのパラメータ 21
表 2.7.2.2-13　PPK モデルから予測した KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は 300 mg)を呼吸器感染症患者へ点滴静注した時の PK パラメータ 22
表 2.7.2.3-1　健康成人に KRP-AM1977Y を単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 24
表 2.7.2.3-2　健康成人に KRP-AM1977Y を 7 日間反復点滴静注投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 25
表 2.7.2.3-3　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 26

図一覧

図 2.7.2.2-1　KRP-AM1977Y 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度..... 9
図 2.7.2.2-2　KRP-AM1977Y の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係(用量範囲：100 mg～400 mg) 10
図 2.7.2.2-3　KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度 11
図 2.7.2.2-4　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度 13
図 2.7.2.2-5　KRP-AM1977Y 400 mg LD 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度..... 14
図 2.7.2.2-6　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度 16
図 2.7.2.2-7　血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響..... 23

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AIC	Akaike's information criterion：赤池情報量基準
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号
AM2012-008	ラスクフロキサシンの脱シクロプロピル代謝物のコード番号
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity：時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC calculated to the last quantifiable concentration point：時間 0 から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_t、AUC_{0-24}	AUC calculated to the concentration following 24 hour point：時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CL	Clearance：クリアランス
CLr	Renal clearance：腎クリアランス
CLtot	Total clearance：全身クリアランス
Kel	Elimination rate constant：消失速度定数
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)
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population pharamacokinetics：母集団薬物動態
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
Racc_AUC_t	Accumulation ratio calculated from AUC_t in Day 7 and that in Day 1：1 日目の AUC_t に対する 7 日目の AUC_t の累積係数
Racc_ C_{max}	Accumulation ratio calculated from C_{max} in Day 7 and that in Day 1：1 日目の C_{max} に対する 7 日目の C_{max} の累積係数
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
Vd	Volume of distribution：分布容積
%UR	Cumulative urinary excretion rate：累積尿中排泄率

臨床試験一覧

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
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－
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

2.7.2.1　背景及び概観

本項では KRP-AM1977Y の薬物動態(PK)及び薬力学(PD)に関連する試験成績を述べる。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験である、血漿タンパク結合、血球移行、*in vitro* 代謝、光学変換、トランスポーター輸送及び肺移行性メカニズムは、ラスビック錠の申請時に実施した。

KRP-AM1977Y の臨床薬理試験として、薬物動態試験を国内で 3 試験実施した(表 2.7.2.1-1)。更に、ラスビック錠の薬物動態試験、組織移行性試験、AM-1977 の薬物動態に対する内因性要因(年齢、腎機能低下、肝機能障害)の影響を検討する内因性薬物動態試験、薬物相互作用の可能性を検討する外因性薬物動態試験等の結果を用いて KRP-AM1977Y の薬物動態を評価した。

なお、QT/QTc 間隔へ及ぼす影響を検討したラスビック錠 75mg の AMX-T111 試験(5.3.4.1-1)は、2.7.4 に安全性の結果と併せて記載した。

KRP-AM1977Y の母集団薬物動態解析は、KRP-AM1977Y (注射剤)及びラスビック錠 75mg (経口剤)の同時解析とし、表 2.7.2.1-2 に示す試験の結果を用いて実施した。母集団薬物動態解析の概要を 2.7.2.2.3 に示した。

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験はラスビック錠 75mg の承認申請時に提出していることから、新投与経路医薬品申請にあたり、新たに提出する資料はない。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験

KRP-AM1977Y の臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。更に、ラスビック錠 75mg の臨床薬理試験として実施した試験結果を用いて薬物動態を評価した。

表 2.7.2.1-1　KRP-AM1977Y に関連する臨床薬理試験の一覧

試験番号 (CTD 番号)	試験の目的	試験デザイン	用法用量、投与期間、 投与経路、治験薬製剤	対象
薬物動態試験				
AMY-I101 (5.3.3.1-1)	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による単回投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度、並びに尿中の AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。	ステップ 1：非盲検 ステップ 2～6：プラセボ対照単盲検 群用量漸増試験	ステップ 1：KRP-AM1977Y 50 mg ステップ 2～6：KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 又はプラセボ それぞれ点滴静注により単回投与 (点滴時間：ステップ 1～4 は 1 時間、ステップ 5 は 1.5 時間、ステップ 6 は 2 時間)	日本人 健康成人 男性
AMY-I102 (5.3.3.1-2)	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による反復投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度及び AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。	プラセボ対照単盲検 群用量漸増試験	ステップ 1：KRP-AM1977Y 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間 ステップ 2：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間 ステップ 3：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボを 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間 点滴静注により反復投与(点滴時間：1 時間)	日本人 健康成人 男性
AMY-I103 (5.3.3.1-3)	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y 臨床推奨用量における単回及び反復投与時の薬物動態について検討する。また、併せて安全性についても検討する。	非盲検 非対照	A 群：KRP-AM1977Y 150 mg 単回、1 時間かけて点滴静注 B 群：KRP-AM1977Y 300 mg 単回、2 時間かけて点滴静注 C 群：KRP-AM1977Y 150 mg (1 日目は 300 mg)を 1 日 1 回、1 時間(1 日目は 2 時間)かけて 7 日間点滴静注	日本人 健康成人 男性

2.7.2.1.3　母集団薬物動態解析

KRP-AM1977Y の母集団薬物動態解析に使用した試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に示す。

表 2.7.2.1-2　KRP-AM1977Y の母集団薬物動態解析に使用した試験の一覧

試験番号 CTD 番号	解析対象被験者(例数)	血漿中濃度数
AMX-T103 5.3.3.1-2 [a]	健康成人(15)	432
AMX-T105 5.3.3.3-2 [a]	腎機能正常者(6) 腎機能低下者：軽度(6)、中等度(4)、重度(6)	176
AMX-T106 5.3.3.3-3 [a]	肝機能障害患者：軽度(11)、中等度(2)	103
AMX-T112 5.3.1.1-1 [a]	健康成人(24)	288
AMX-T201 5.3.5.A.1-2 [a]	市中肺炎患者(128)	375
AMX-T301 5.3.5.A.1-1 [a]	市中肺炎患者(138)	408
AMX-T302 5.3.5.A.2-1 [a]	呼吸器感染症患者(53)	157
AMX-T303 5.3.5.B.1-1 [a]	副鼻腔炎患者(140)	279
AMX-T304 5.3.5.B.2-1 [a]	耳鼻咽喉科領域感染症患者(69)	136
AMY-I101 5.3.3.1-1	健康成人(33)	456
AMY-I102 5.3.3.1-2	健康成人(18)	394
AMY-I103 5.3.3.1-3	健康成人(18)	284
AMY-I201 5.3.5.1-2	市中肺炎患者(81)	240
AMY-I301 5.3.5.1-1	市中肺炎患者(141)	410
AMY-I302 5.3.5.2-1	呼吸器感染症患者(76)	223

a：ラスビック錠 75mg 承認申請時資料(1.13.1.3)

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績はラスビック錠 75mg の承認申請時に提出されていることから、新投与経路医薬品申請に当たり、新たに提出する資料はない。

2.7.2.2.2 薬物動態試験

2.7.2.2.2.1 単回投与試験

(1) 製剤 A 投与(AMY-I101、5.3.3.1-1)

健康成人男性に対し、KRP-AM1977Y を 100 mg、200 mg 及び 400 mg は 1 時間かけて、600 mg は 1.5 時間かけて、800 mg は 2 時間かけて単回点滴静注した後に得られた結果を以下に示した。なお、薬物動態パラメータは、いずれも算術平均値を示した。

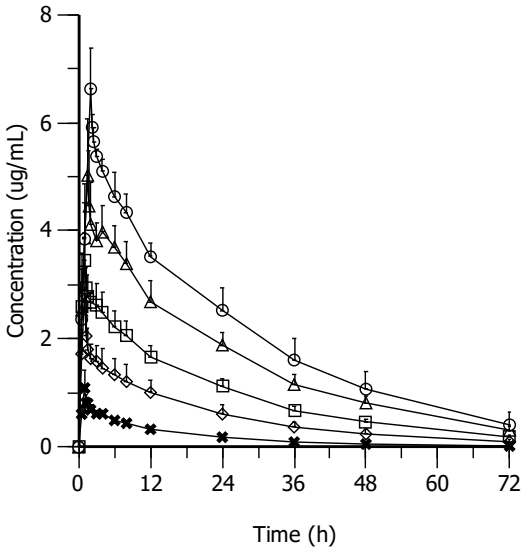
[AM-1977]

KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 群の血漿中 AM-1977 は、投与後 0.860～2.00 時間でそれぞれ 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(図 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-1)。

[尿中排泄]

投与開始後 72 時間の AM-1977 の累積尿中排泄率はそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、代謝物である AM2012-008 ではそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であり、これら AM-1977 と AM2012-008 の合計はそれぞれ 44.6%、41.7%、41.7%、35.8%及び 33.8%であった(表 2.7.2.2-1)。

図 2.7.2.2-1　KRP-AM1977Y 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度



×：100 mg (n = 6)、◇：200 mg (n = 6)、□：400 mg (n = 5)、△：600 mg (n = 6)、
○：800 mg (n = 6)
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-1、図 11.4.2-1 を引用)

表 2.7.2.2-1　KRP-AM1977Y 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

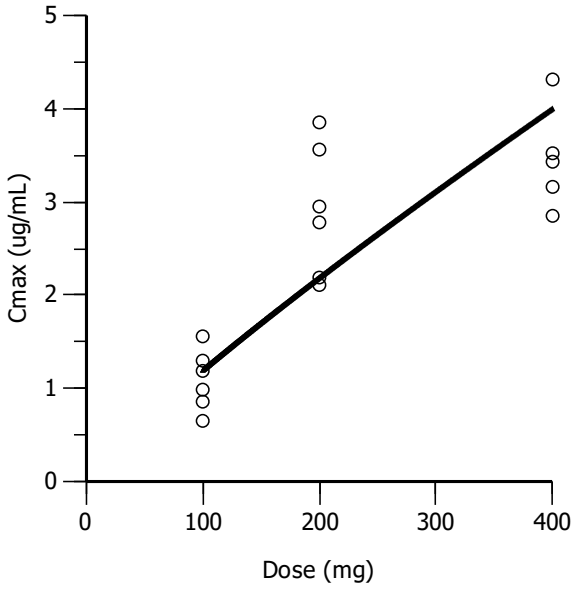
Pharmacokinetic parameter		100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	400 mg (n = 5)	600 mg (n = 6)	800 mg (n = 6)
C_{max}	μg/mL	1.09 ± 0.325	2.91 ± 0.705	3.45 ± 0.545	5.07 ± 1.03	6.64 ± 0.729
AUC_{last}	μg･h/mL	12.7 ± 1.01	39.8 ± 9.88	68.8 ± 8.72	113 ± 15.2	148 ± 22.2
AUC_{inf}	μg･h/mL	13.2 ± 1.08	42.4 ± 10.7	74.1 ± 9.63	121 ± 17.3	160 ± 32.3
t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.00 ± 0.122	0.860 ± 0.201	1.51 ± 0.121	2.00 ± 0.122
$t_{1/2}$	h	15.7 ± 0.956	18.0 ± 1.49	19.2 ± 2.21	18.7 ± 0.955	18.3 ± 3.85
Kel	1/h	0.0444 ± 0.00269	0.0388 ± 0.00317	0.0364 ± 0.00396	0.0372 ± 0.00187	0.0391 ± 0.00684
Vd	L	172 ± 16.9	127 ± 23.5	151 ± 19.1	135 ± 16.6	132 ± 8.41
CL	L/h	7.62 ± 0.620	4.96 ± 1.16	5.47 ± 0.636	5.04 ± 0.730	5.15 ± 0.860
CLr	L/h	0.717 ± 0.117	0.858 ± 0.114	0.910 ± 0.0503	0.989 ± 0.113	0 964 ± 0.259
%UR of AM-1977	%	9.13 ± 1.52	16.8 ± 3.35	15.7 ± 2.44	18.5 ± 3.28	17.3 ± 2.95
%UR of AM2012-008	%	35.4 ± 2.88	24 9 ± 3.59	26.0 ± 6.48	17.3 ± 2.48	16.5 ± 3.06
Total %UR	%	44.6 ± 3.94	41.7 ± 1.11	41.7 ± 4.73	35.8 ± 4.87	33.8 ± 3.47

平均値 ± 標準偏差
点滴時間：100 mg～400 mg は 1 時間、600 mg は 1.5 時間、800 mg は 2 時間
(5.3.3.1-1、表 11.4.2-2 を引用)

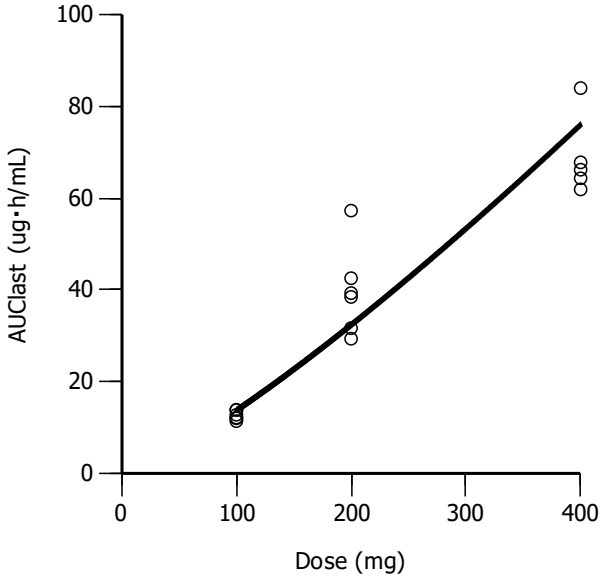
KRP-AM1977Y 100 mg～800 mg の用量範囲で、C_{max} 及び AUC_{last} は用量の増加に伴い増加した。点滴時間が同一である(1 時間) KRP-AM1977Y 100 mg～400 mg の用量範囲で、C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性をパワーモデルにより解析した結果、C_{max} 及び AUC_{last} を対数変換した後の一次式の傾き β の 95%信頼区間はそれぞれ 0.483～1.26 及び 0.970～1.48 であり、いずれも 1 を含んでいた(図 2.7.2.2-2)。

図 2.7.2.2-2　KRP-AM1977Y の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係(用量範囲：100 mg～400 mg)

(a)C_{max}



(b)AUC_{last}



実線は実測値（○）をパワーモデルに基づき解析して求めた近似曲線を示す
(400 mg で n = 5、その他の用量では n = 6)。
(5.3.3.1-1、表 11.4.2-4 を引用)

(2)　製剤 C (最終製剤)投与(AMY-I103、5.3.3.1-3)

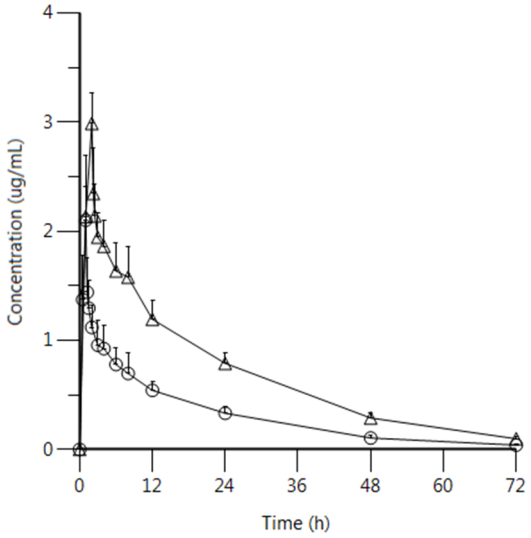
健康成人男性に対し、KRP-AM1977Y 150 mg を 1 時間、KRP-AM1977Y 300 mg を 2 時間かけて単回点滴静注した後に得られた結果を以下に示した。なお、薬物動態パラメータは、いずれも算術平均値を示した。

[AM-1977]

KRP-AM1977Y 150 mg 群及び 300 mg 群の血漿中 AM-1977 はそれぞれ投与後 1.00 及び 2.00 時

間でそれぞれ 2.10 及び 2.99 μg/mL の C_{max} に達し、15.4 及び 15.9 時間の半減期で消失した。AUC_{last} は 22.4 及び 49.4 μg·h/mL であった(図 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-2)。

図 2.7.2.2-3　KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度



○ : 150 mg (n = 6)、△ : 300 mg (n = 6)
平均値 ± 標準偏差
点滴時間：150 mg は 1 時間、300 mg は 2 時間
(5.3.3.1-3、図 11.4-1 を引用)

表 2.7.2.2-2　KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters		150 mg (n = 6)			300 mg (n = 6)		
C_{max}	μg/mL	2.10	±	0.594	2.99	±	0.273
t_{max}	h	1.00	±	0.00	2.00	±	0.00
Kel	1/h	0.0454	±	0.00489	0.0436	±	0.00256
$t_{1/2}$	h	15.4	±	1.55	15.9	±	0.948
AUC_{last}	μg･h/mL	22.4	±	4.52	49.4	±	6.30
AUC_t	μg･h/mL	15.5	±	3.00	31.9	±	3.85
AUC_{inf}	μg･h/mL	23.3	±	4.87	51.7	±	6.74
Vd	L	146	±	18.1	135	±	14.0
CL_{tot}	L/h	6.67	±	1.32	5.89	±	0.768
CLr	L/h	0.824	±	0.0875	0.865	±	0.0625

平均値 ± 標準偏差
点滴時間：150 mg は 1 時間、300 mg は 2 時間
(5.3.3.1-3、表 11.4-1 を引用)

[AM2012-008]

KRP-AM1977Y 150 mg 群及び 300 mg 群の血漿中 AM2012-008 はそれぞれ投与後 2.46 及び 2.50 時間で 0.124 及び 0.200 μg/mL の C_{max} に達し、20.1 及び 23.6 時間の半減期で消失した。AUC_{last} は 3.47 及び 5.88 μg·h/mL であった(表 2.7.2.2-3)。

表 2.7.2.2-3　KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters		150 mg (n = 6)			300 mg (n = 6)		
C_{max}	μg/mL	0.124	±	0.00989	0.200	±	0.0180
t_{max}	h	2.46	±	1.76	2.50	±	0.758
Kel	1/h	0.0349	±	0.00401	0.0295	±	0.00226
$t_{1/2}$	h	20.1	±	2.25	23.6	±	1.69
AUC_{last}	μg･h/mL	3.47	±	0.287	5.88	±	0.569
AUC_t	μg･h/mL	2.03	±	0.174	3.19	±	0.264
AUC_{inf}	μg･h/mL	3.78	±	0.322	6.68	±	0.722
AM2012-008 Ratio	%	13.0	±	2.67	9.96	±	0.618
CLr	L/h	13.5	±	1.62	13.3	±	1.94

平均値 ± 標準偏差
点滴時間：150 mg は 1 時間、300 mg は 2 時間
AM2012-008 Ratio = (AM2012-008 の AUC_t / 399.36) / (AM-1977 の AUC_t /439.43 + AM2012-008 の AUC_t / 399.36) × 100(%)
(5.3.3.1-3、表 11.4-2 を引用)

[尿中排泄]

KRP-AM1977Y 150 mg 群及び 300 mg 群の投与開始後 72 時間の累積尿中排泄率は、AM-1977 ではそれぞれ 12.2%及び 14.2%、AM2012-008 ではそれぞれ 34.3%及び 28.3%であり、これら AM-1977 と AM2012-008 の合計はそれぞれ 46.4%及び 42.5%であった(表 2.7.2.2-4)。

表 2.7.2.2-4　KRP-AM1977Y 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注開始後 72 時間までの尿中排泄率

Pharmacokinetic parameters (% of dose)	150 mg (n = 6)			300 mg (n = 6)		
%UR(AM-1977)	12.2	±	2.03	14.2	±	1.30
%UR(AM2012-008)	34.3	±	3.35	28.3	±	2.22
%UR(Total)	46.4	±	1.61	42.5	±	1.75

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-3、表 11.4-3 を引用)

2.7.2.2.2.2　反復投与試験

(1) 製剤 A 投与(AMY-I102、5.3.3.1-2)

健康成人男性に KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 時間かけて、1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したとき、並びに健康成人男性に KRP-AM1977Y 400 mg を 1 時間かけて、1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、反復点滴静注したとき(400 mg (初日は 1 日 2 回 800 mg)投与群)に得られた結果を以下に示した。なお、薬物動態パラメータは、いずれも算術平均値を示した。

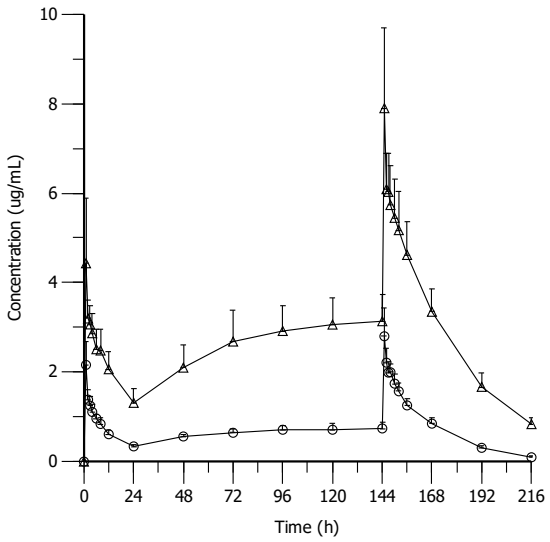
[AM-1977]

KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 群の AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、7 日目までに一

定となった。1 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ投与後 0.950 及び 1.13 時間で、2.16 及び 4.44 μg/mL の C_{max} に達した後、12.5 及び 17.3 時間の半減期で消失した。AUC_t はそれぞれ 17.8 及び 51.6 μg·h/mL であった。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ 0.950 及び 1.13 時間で、2.80 及び 7.93 μg/mL の C_{max} に達した後、15.7 及び 24.1 時間の半減期で消失した。AUC_t はそれぞれ 33.8 及び 114 μg·h/mL であった。1 日目に対する 7 日目の累積係数を示す Racc_C_{max} は 1.32 及び 1.84、Racc_AUC_t は 1.91 及び 2.22 であった(図 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5)。

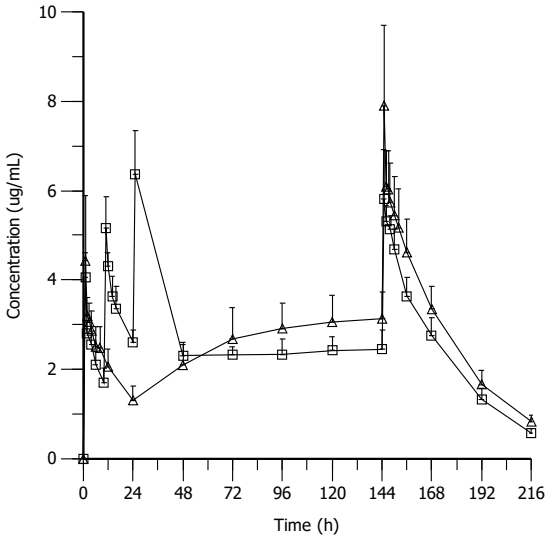
400 mg (初日は 1 日 2 回 800 mg)投与群の AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、400 mg 群と比較して、より速やかに一定となり、AM-1977 の血漿中濃度は 2 日目投与前までに定常状態に達した。1 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、2 回目の投与後 0.970 時間で 5.32 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 70.1 μg·h/mL であった。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、1.37 時間で 5.95 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 93.4 μg·h/mL であった。1 日目に対する 7 日目のパラメータの比を示す C_{max} Ratio 及び AUC Ratio は 1.13 及び 1.34 であり、1 日目と 7 日目の C_{max} 及び AUC_t は近似していた。また、400 mg (初日は 1 日 2 回 800 mg)投与群の 2 日目の投与前及び投与開始後 1 時間の AM-1977 の血漿中濃度はそれぞれ 2.62 及び 6.38 μg/mL であり、7 日目の投与前及び投与開始後 1 時間の血漿中濃度(それぞれ 2.45 及び 5.81 μg/mL)と同様の値を示した(図 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-5)。

図 2.7.2.2-4　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度



○：200 mg (n =5)、△：400 mg (n = 6)
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、図 11.4.1-1 を引用)

図 2.7.2.2-5　KRP-AM1977Y 400 mg LD 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度



△：400 mg (n =6)、□：400 mg LD (n = 5)
平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-2、図 11.4.1-3 を引用)

表 2.7.2.2-5　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

DAY	Pharmacokinetic parameter		200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	C_{max}	μg/mL	2.16 ± 0.526	4.44 ± 1.45	5.32 ± 0.797
	t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.13 ± 0.429	0.970 ± 0.0447
	$t_{1/2}$	h	12.5 ± 1.36	17.3 ± 2.30	NC
	Kel	1/h	0.0559 ± 0.00628	0.0406 ± 0.00462	NC
	AUC_t	μg･h/mL	17.8 ± 2.14	51.6 ± 10.0	70.1 ± 7.99
	CLr	L/h	1.17 ± 0.240	0.878 ± 0.132	1.15 ± 0.184
7	C_{max}	μg/mL	2.80 ± 0.645	7.93 ± 1.76	5.95 ± 0.941
	t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.13 ± 0.429	1.37 ± 0.575
	$t_{1/2}$	h	15.7 ± 1.38	24.1 ± 1.14	21.8 ± 1.39
	Kel	1/h	0.0445 ± 0.00409	0.0288 ± 0.00130	0.0319 ± 0.00198
	AUC_t	μg･h/mL	33.8 ± 3.72	114 ± 17.7	93.4 ± 9.64
	AUC_{inf}	μg･h/mL	54.8 ± 6.58	233 ± 36.5	184 ± 25.6
	CLr	L/h	0.920 ± 0.333	0.796 ± 0.0596	0.902 ± 0.118
	%UR	%	14.8 ± 2.78	22.1 ± 3.26	19.9 ± 1.24
	Racc_Cmax	-	1.32 ± 0.224	1.84 ± 0.272	NC
	Racc_AUC_t	-	1.91 ± 0.164	2.22 ± 0.175	NC
	C_{max} Ratio	-	NC	NC	1.13 ± 0.224
	AUC Ratio	-	NC	NC	1.34 ± 0.112

Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}、Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t、C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}、AUC Ratio = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t
平均値 ± 標準偏差
点滴時間：1 時間、NC：算出せず
(5.3.3.1-2、表 11.4.3-1 を引用)

表 2.7.2.2-6　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

DAY	Pharmacokinetic parameter		200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	C_{max}	µg/mL	0.135 ± 0.0280	0.202 ± 0.0443	0.261 ± 0.0349
	t_{max}	h	2.60 ± 0.548	2.83 ± 0.983	2.00 ± 0.00
	$t_{1/2}$	h	15.9 ± 1.32	22.2 ± 5.50	NC
	Kel	1/h	0.0439 ± 0.00388	0.0328 ± 0.00790	NC
	AUC_t	µg･h/mL	2.09 ± 0.458	3.12 ± 0.506	4.98 ± 0.427
	CLr	L/h	17.8 ± 2.94	13.8 ± 2.00	12.9 ± 1.05
	AM2012-008 Ratio	%	11.4 ± 1.78	6.34 ± 0.979	7.35 ± 1.27
7	C_{max}	µg/mL	0.138 ± 0.0269	0.201 ± 0.0323	0.207 ± 0.0347
	t_{max}	h	3.60 ± 2.51	4.16 ± 2.87	2.17 ± 2.19
	$t_{1/2}$	h	24.6 ± 2.67	42.2 ± 6.31	46.8 ± 8.07
	Kel	1/h	0.0285 ± 0.00310	0.0167 ± 0.00251	0.0152 ± 0.00278
	AUC_t	µg･h/mL	2.57 ± 0.503	4.31 ± 0.758	4.46 ± 0.662
	AUC_{inf}	µg･h/mL	5.27 ± 0.952	14.5 ± 1.93	15.9 ± 3.54
	CLr	L/h	14.9 ± 4.41	12.8 ± 2.13	11.4 ± 1.73
	%UR	%	22.4 ± 1.36	16.2 ± 1.05	15.6 ± 3.52
	Total %UR	%	37.2 ± 3.02	38.3 ± 2.51	35.5 ± 4.39
	AM2012-008 Ratio	%	7.71 ± 1.19	4.03 ± 0.523	5.04 ± 0.901
	Racc_Cmax	-	1.03 ± 0.0237	1.01 ± 0.162	NC
	Racc_AUC_t	-	1.23 ± 0.0767	1.38 ± 0.120	NC
	C_{max} Ratio	-	NC	NC	0.800 ± 0.128
	AUC Ratio	-	NC	NC	0.897 ± 0.108

Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}、Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t、
C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}、AUC Ratio = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t、
AM2012-008 Ratio = (AM2012-008 の AUC_t /399.36)/(AM-1977 の AUC_t /439.43 + AM2012-008 の AUC_t /399.36) × 100(%)(式中の数値 439.43 及び 399.36 は、それぞれ AM-1977 及び AM2012-008 の分子量を示す)
平均値 ± 標準偏差
点滴時間：1 時間、NC 算出せず
(5.3.3.1-2、図 11.4.3-2 を引用)

[尿中排泄]

200 mg、400 mg 及び 400 mg (初日は 1 日 2 回 800 mg)群における投与期間を含む 9 日間の AM-1977 の累積尿中排泄率は、それぞれ 14.8%、22.1%及び 19.9%であり(表 2.7.2.2-5)、AM2012-008 の累積尿中排泄率はそれぞれ 22.4%、16.2%及び 15.6%であった(表 2.7.2.2-6)。AM-1977 及び AM2012-008 の累積尿中排泄率の合計はそれぞれ 37.2%、38.3%及び 35.5%であった(表 2.7.2.2-6)。

(2) 製剤 C (最終製剤)投与(AMY-I103、5.3.3.1-3)

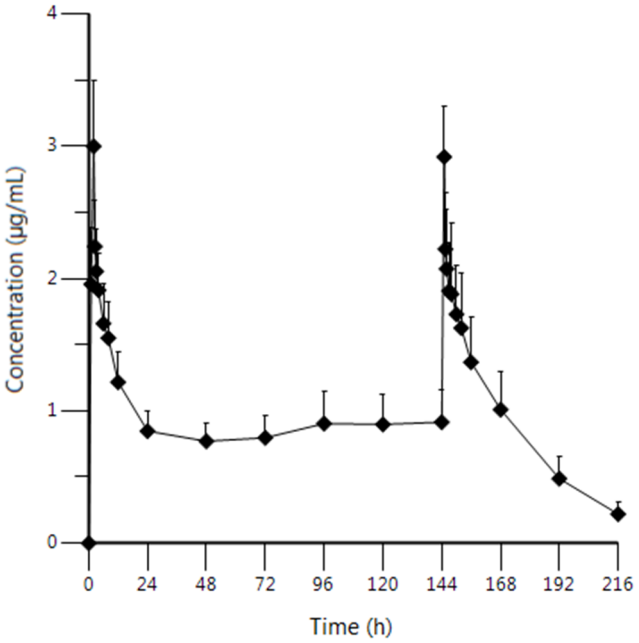
健康成人男性に 1 日目は KRP-AM1977Y 300 mg を 2 時間かけて、2 日目～7 日目は KRP-AM1977Y 150 mg を 1 時間かけて 1 日 1 回 6 日間反復点滴静注投与後に得られた結果を以下に示した。なお、薬物動態パラメータは、いずれも算術平均値を示した。

[AM-1977]

150 mg (初日は 300 mg)投与群の 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 は投与後 2.00 時間で 3.00 µg/mL の C_{max} に達し、24 時間後の濃度は 0.847 µg/mL となった。AUC_t は 32.5 µg·h/mL であった。7 日目の血漿中 AM-1977 は 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、C_{max} Ratio は 0.943、AUC Ratio は 1.04 であり、1 日目と 7 日目の C_{max} と AUC_t は近似していた(図 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7)。

図 2.7.2.2-6　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度



◆：1 日目(n = 6)、2 日目～10 日目(n = 5)
平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
(5.3.3.1-3、図 11.4.-5 を引用)

表 2.7.2.2-7　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

Day	Pharmacokinetic parameters		150 mg		
1 (n = 6)	C_{max}	μg/mL	3.00	±	0.496
	t_{max}	h	2.00	±	0.00
	AUC_t	μg･h/mL	32.5	±	5.35
	CLr*	L/h	0.903	±	0.162
7 (n = 5)	C_{max}	μg/mL	2.92	±	0.383
	t_{max}	h	1.00	±	0.00
	$t_{1/2}$	h	22.0	±	2.63
	Kel	1/h	0.0320	±	0.00413
	AUC_t	μg･h/mL	35.4	±	8.28
	AUC_{inf}	μg･h/mL	69.1	±	20.1
	CLr	L/h	0.794	±	0.180
	C_{max} Ratio	-	0.943	±	0.0786
	AUC Ratio	-	1.04	±	0.0948

*：n = 5
C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max} / 1 日目の C_{max}、AUC Ratio = 7 日目の AUC_t / 1 日目の AUC_t
平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
(5.3.3.1-3、図 11.4.-4 を引用)

[AM2012-008]

150 mg (初日は 300 mg)投与群の 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 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 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(表 2.7.2.2-8)。

表 2.7.2.2-8　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Day	Pharmacokinetic parameters		150 mg		
1 (n = 6)	C_{max}	μg/mL	0.157	±	0.0253
	t_{max}	h	3.33	±	1.47
	AUC_t	μg･h/mL	2.74	±	0.351
	CLr*	L/h	15.4	±	2.66
	AM2012-008 Ratio	%	8.60	±	1.38
7 (n = 5)	C_{max}	μg/mL	0.124	±	0.0155
	t_{max}	h	1.50	±	0.354
	$t_{1/2}$	h	33.2	±	4.33
	Kel	1/h	0.0212	±	0.00302
	AUC_t	μg･h/mL	2.48	±	0.371
	AUC_{inf}	μg･h/mL	6.59	±	1.25
	CLr	L/h	14.6	±	2.89
	AM2012-008 Ratio	%	7.35	±	1.51
	C_{max} Ratio	-	0.819	±	0.113
	AUC Ratio	-	0.924	±	0.0877

*：n = 5
C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max} / 1 日目の C_{max}、AUC Ratio = 7 日目の AUC_t / 1 日目の AUC_t
平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
(5.3.3.1-3、表 11.4-5 を引用)

[尿中排泄]

150 mg (初日は 300 mg)投与群における投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM-1977 では 17.5%、AM2012-008 では 27.4%であり、AM-1977 及び AM2012-008 の合計は 44.9%であった (表 2.7.2.2-9)。

表 2.7.2.2-9　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の尿中排泄率

Pharmacokinetic parameters (% of total dose)	150 mg (n = 5)
%UR(AM-1977)	17.5 ± 1.83
%UR(AM2012-008)	27.4 ± 2.97
%UR(Total)	44.9 ± 1.45

平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
(5.3.3.1-3、表 11.4-6 を引用)

2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析

(1) PPK モデルの構築(5.3.3.5-1)

PPK 解析対象集団での人口統計学的背景を表 2.7.2.2-10 に示す。PPK 解析は経口投与及び点滴静注投与の同時解析とし、解析対象集団はラスビック錠 75mg の PPK 解析で使用した集団に、AMY-I103 の健康成人でのデータ、並びに AMY-I301 及び AMY-I302 の患者データを加えた集団とした。PPK モデルの構築も、ラスビック錠 75mg での PPK 解析と同様のプロセスで実施した。すなわち、PPK 解析の基本モデルは、経口剤及び注射剤投与後の AM-1977 の血漿中濃度推移から 1-コンパートメントモデルを採用した。経口投与ではコンパートメントに対してバイオアベイラビリティ及び一次吸収を設定した。またラスビック錠 75mg の PPK 解析と同様に時間依存的阻害を反映したモデルを基本モデルとした。

PPK 解析で得た最終モデルのモデル式を表 2.7.2.2-11 に、最終モデルのパラメータを表 2.7.2.2-12 に示す。パラメータに影響を及ぼす共変量として全身クリアランスに対する体重、推定クレアニチンクリアランス(Ccr)及び肝機能障害の有無(AMX-T106 試験の対象被験者である Child-Pugh 分類が軽度及び中等度)が、分布容積に対する体重及び年齢がそれぞれ検出された。また、全身クリアランスと分布容積に共分散を設定することでモデルの AIC が大きく低下した。200 回のブートストラップ法によるモデル収束率は 100%を示し、各パラメータ推定値の平均は最終モデルの推定値に近似した。

以上の結果をラスビック錠 75mg の PPK 解析最終モデルと比較した結果、モデルに影響を与える共変量項目は同じであり、PPK モデル構造は同一であった。また、PPK パラメータも類似していた。

表 2.7.2.2-10　PPK 解析データの人口統計学的背景

試験番号	年齢(歳)	体重(kg)	性別 (例数)	Ccr(mL/min)
	平均 (SD) 範囲	平均 (SD) 範囲		平均 (SD) 範囲
AMY-I101	30.4 (5.1) 20-40	63.78 (7.08) 52.7-79.0	M:33	108.199 (15.138) 82.25-130.00
AMY-I102	31.0 (6.2) 21-40	63.52 (7.21) 52.1-77.2	M:18	111.678 (13.699) 88.39-130.00
AMY-I103	28.8 (7.9) 20-40	63.56 (6.74) 53.5-79.1	M:18	106.832 (13.239) 85.90-130.00
AMY-I201	64.4 (13.2) 26-79	56.93 (13.84) 37.0-118.0	M:50 F:31	75.993 (26.405) 36.21-130.00
AMY-I301	57.7 (17.9) 16-79	56.78 (13.55) 34.1-146.6	M:88 F:53	87.640 (25.200) 45.23-130.00
AMY-I302	77.2 (9.0) 45-91	52.60 (10.12) 31.4-85.5	M:59 F:17	58.819 (21.196) 12.84-130.00
AMX-T103	32.3 (4.0) 26-38	64.12 (5.86) 57.1-74.5	M:15	116.567 (11.116) 98.03-130.00
AMX-T105	63.3 (8.6) 45-75	59.35 (6.36) 49.3-73.6	M:16 F6	50.059 (26.726) 18.46-105.87
AMX-T106	67.5 (7.6) 55-78	66.52 (6.76) 56.5-78.4	M:7 F:6	85.089 (18.780) 53.40-130.00
AMX-T112	28.9 (5.3) 20-37	63.07 (5.64) 53.3-75.5	M:24	110.535 (14.196) 88.12-130.00
AMX-T201	54.7 (14.5) 20-74	58.13 (14.35) 29.5-149.8	M:70 F:58	93.002 (26.061) 33.67-130.00
AMX-T301	53.9 (15.9) 16-78	59.07 (12.18) 39.0-98.0	M:73 F:65	92.158 (23.318) 43.44-130.00
AMX-T302	68.8 (15.4) 22-88	56.73 (11.67) 31.5-89.8	M:36 F:17	70.115 (27.000) 17.29-130.00
AMX-T303	38.2 (14.0) 16-77	60.80 (12.47) 38.3-98.0	M:56 F:84	109.541 (21.900) 47.03-130.00
AMX-T304	40.8 (16.0) 17-71	58.95 (11.75) 36.8-89.7	M:30 F:39	101.643 (22.560) 49.73-130.00
合計	52.6 (19.4) 16-91	58.65 (12.32) 29.5-149.8	M:593 F:376	90.593 (28.272) 12.84-130.00

F : 女性、M : 男性、Ccr : Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスの予測値(130 以上は 130 mL/min とした)
(5.3.3.5-1、表 1 を改変)

表 2.7.2.2-11　PPK 最終モデルのモデル式

$CL\ (L/hr) = F_p \times \theta_{CLint} \times (E_{ratio} \times \theta_{MR} + (1-\theta_{MR})) \times (WGT/58.0)^{\theta WGT1} \times (CCR/91.700)^{\theta CCR} \times \exp(\theta_{LD_1} \times LD_1)$

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

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

$V\ (L) = \theta_V \times (WGT/58.0)^{\theta WGT2} \times (AGE/56.0)^{\theta AGE}$

$k_a = \theta_{ka}$

$F = \theta_F$

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

(5.3.3.5-1、表 7 を引用)

表 2.7.2.2-12　PPK 最終モデルのパラメータ

パラメータ	推定値	標準誤差	95%信頼区間
V (θ_V) (L)	78.9	1.14	76.7～81.2
CL_{int} (θ_{CLint}) (L/h)	20.4	0.419	19.6～21.2
F (θ_F)	0.797	0.0144	0.769～0.826
MR (θ_{MR})	0.429	0.0274	0.376～0.483
E_0	5.00 (固定)	-	-
F_p	0.26 (固定)	-	-
k_{deg} (1/hr)	0.0077 (固定)	-	-
k_{inact}/K_i (L/hr/μg)	0.000041 (固定)	-	-
k_a (θ_{ka}) (1/hr)	2.66	0.499	1.68～3.64
固定効果	推定値	標準誤差	95%信頼区間
CLに対するWGT (θ_{WGT})	0.658	0.0448	0.570～0.746
CLに対するCCR (θ_{CCR})	0.233	0.0234	0.187～0.279
CLに対するLD_1(θ_{LD_1})	-0.281	0.0894	-0.456～-0.106
Vに対するWGT (θ_{WGT})	0.921	0.0644	0.795～1.05
Vに対するAGE(θ_{AGE})	-0.315	0.0265	-0.367～-0.263
個体間変動	推定値(CV%)	標準誤差	-
ω_{CL}^2	0.0496 (22.3%)	0.00334	0.0430～0.0562
ω_V^2	0.0585 (24.2%)	0.00572	0.0472～0.0697
$\omega_{CL,V}$	0.0381	0.00356	0.0311～0.0451
個体内変動	推定値(CV%)	標準誤差	-
σ	0.241 (24.1%)	0.00677	0.227～0.254

(5.3.3.5-1、表 8 を引用)

(2)　呼吸器感染症患者での PK パラメータの予測値

呼吸器感染症患者(AMY-I201、I301 及び I302)に KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は 300 mg)を反復点滴静注した時の最終投与日の C_{trough}、C_{max} 及び AUC_{0-24} を、PPK モデルからベイズ推定により予測した結果を表 2.7.2.2-13 に示した。(5.3.5.3-2)。

表 2.7.2.2-13　PPK モデルから予測した KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は 300 mg)を呼吸器感染症患者へ点滴静注した時の PK パラメータ

PK パラメータ	投与 1 日目	最終投与日 [a]
C_{trough}(μg/mL)[b]	−	0.970 ± 0.414(0.889)
C_{max}(μg/mL)	4.185 ± 1.107(4.069)	3.192 ± 0.929(3.080)
AUC_{0-24} (μg·h/mL)	65.00 ± 18.55(63.16)	46.67 ± 15.21(44.27)

a：最終投与日の内訳　1～6 日目：21 例、7 日目：168 例、8～14 日目：62 例

b：投与 2 日目以降の最低濃度推定値

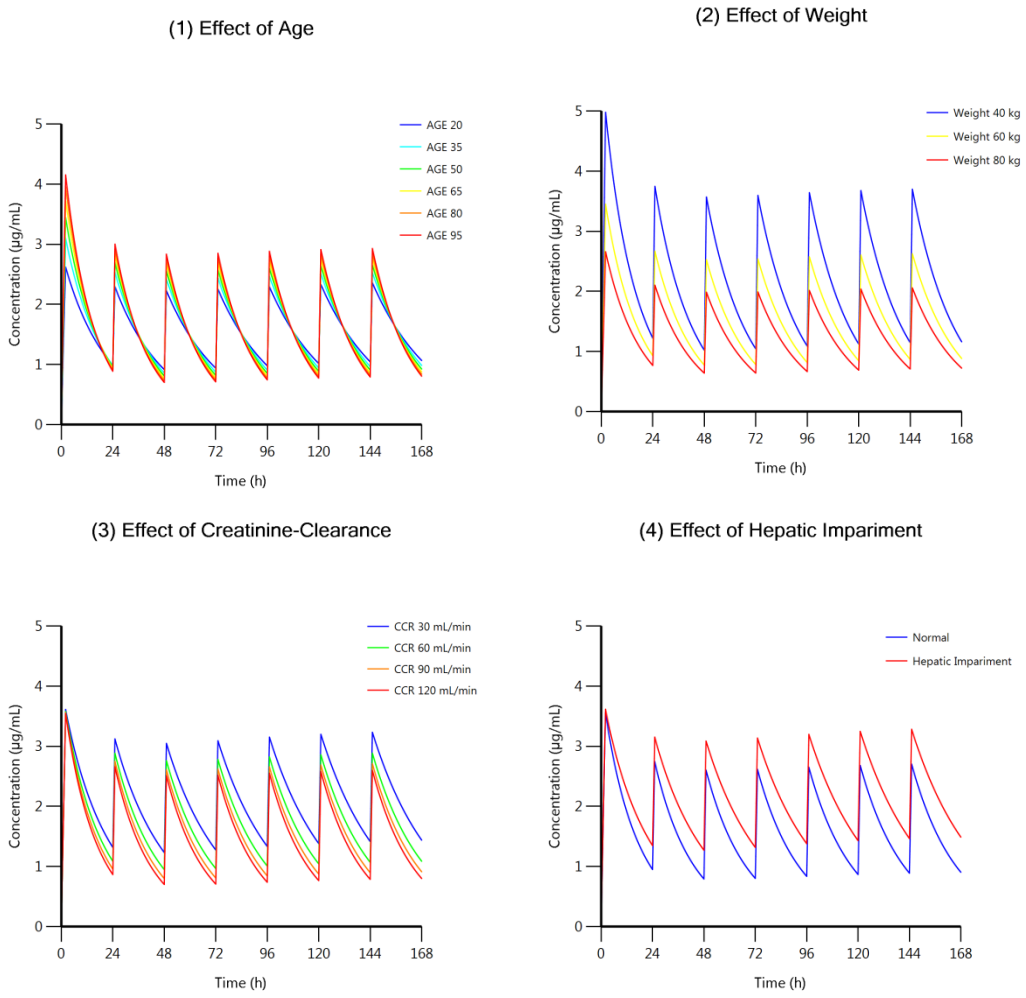
平均値 ± 標準偏差(中央値)

(5.3.5.3-2、表 1.1 を改変)

(3)　血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響

PPK モデルを用い、KRP-AM1977Y150 mg(1 日目は 300 mg) を 1 日 1 回 7 日間点滴静注した時の AM-1977 の平均血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響の予測を図 2.7.2.2-7 に示す。体重の減少に伴い血漿中濃度は上昇した。年齢、Ccr、肝障害(Child-Pugh 分類の軽度及び中等度)有りの血漿中濃度の変化に及ぼす影響は小さかった。

図 2.7.2.2-7　血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響



(5.3.3.5-1、図 19 を引用)

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　血中濃度

健康成人男性に KRP-AM1977Y (製剤 A)を 100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg、KRP-AM1977Y (製剤 C:最終製剤)を 150 mg 及び 300 mg 単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを比較した(表 2.7.2.3-1)。AM-1977 は点滴終了時点で C_{max} を示したのち、15.4～19.2 時間の半減期で消失した。

100～400 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。

表 2.7.2.3-1　健康成人に KRP-AM1977Y を単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	点滴時間、例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (μg･h/mL)
100 [a]	1 時間、n = 6	1.09 ± 0.325	0.950 ± 0.00	15.7 ± 0.956	12.7 ± 1.01
150 [b]	1 時間、n = 6	2.10 ± 0.594	1.00 ± 0.00	15.4 ± 1.55	22.4 ± 4.52
200 [a]	1 時間、n = 6	2.91 ± 0.705	1.00 ± 0.122	18.0 ± 1.49	39.8 ± 9.88
300 [b]	2 時間、n = 6	2.99 ± 0.273	2.00 ± 0.00	15.9 ± 0.948	49.4 ± 6.30
400 [a]	1 時間、n = 5	3.45 ± 0.545	0.860 ± 0.201	19.2 ± 2.21	68.8 ± 8.72
600 [a]	1.5 時間、n = 6	5.07 ± 1.03	1.51 ± 0.121	18.7 ± 0.955	113 ± 15.2
800 [a]	2 時間、n = 6	6.64 ± 0.729	2.00 ± 0.122	18.3 ± 3.85	148 ± 22.2

平均値 ± 標準偏差
a：KRP-AM1977Y (製剤 A)
b：KRP-AM1977Y (製剤 C：最終製剤)
(5.3.3.1-1、表 11.4.2-2、5.3.3.1-3、表 11.4-1 より改変)

健康成人男性に本剤(製剤 A) 200 mg、400 mg、400 mg (初日は 1 日 2 回 800 mg)及び本剤(製剤 C：最終製剤) 150 mg (初日は 300 mg)を 7 日間反復点滴静注投与後の薬物動態パラメータを比較した(表 2.7.2.3-2)。本剤を負荷投与しない場合には、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は 7 日目までに一定となった。これに対し、本剤を負荷投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値はより速やかに一定となり、血漿中濃度は 2 日目投与前までに定常状態に到達した。

200 mg、400 mg 及び 400 mg (初日は 1 日 2 回 800 mg)投与群での血漿の 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。

表 2.7.2.3-2　健康成人に KRP-AM1977Y を 7 日間反復点滴静注投与後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

投与群 (mg)	用法用量 点滴時間	投与日	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (μg·h/mL)
200 [a]	200 mg を 1 日 1 回 点滴時間：1 時間	1	5	2.16 ± 0.526	0.950 ± 0.00	12.5 ± 1.36	17.8 ± 2.14
		7	5	2.80 ± 0.645	0.950 ± 0.00	15.7 ± 1.38	33.8 ± 3.72
400 [a]	400 mg を 1 日 1 回 点滴時間：1 時間	1	6	4.44 ± 1.45	1.13 ± 0.429	17.3 ± 2.30	51.6 ± 10.0
		7	6	7.93 ± 1.76	1.13 ± 0.429	24.1 ± 1.14	114 ± 17.7
150 (初日は 300 mg) [b]	[1 日目] 300 mg を 1 日 1 回 点滴時間：2 時間	1	6	3.00 ± 0.496	2.00 ± 0.00	NC	32.5 ± 5.35
	[2 日目以降] 150 mg を 1 日 1 回 点滴時間：1 時間	7	5	2.92 ± 0.383	1.00 ± 0.00	22.0 ± 2.63	35.4 ± 8.28
400 (初日は 1 日 2 回 800 mg) [a]	[1 日目] 400 mg を 1 日 2 回 点滴時間：2 時間	1	5	5.32 ± 0.797	0.970 ± 0.0447	NC	70.1 ± 7.99
	[2 日目以降] 400 mg を 1 日 1 回 点滴時間：1 時間	7	5	5.95 ± 0.941	1.37 ± 0.575	21.8 ± 1.39	93.4 ± 9.64

平均値 ± 標準偏差、NC：Not calculated
a：KRP-AM1977Y (製剤 A)
b：KRP-AM1977Y (製剤 C：最終製剤)
(5.3.3.1-2、表 11.4.3-1、5.3.3.1-3、表 11.4-4 より改変)

2.7.2.3.2　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 2.7.2.3-3 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) 75 mg 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 2.7.2.3-3　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)

2.7.2.3.2.1　分布

分布に関する資料はラスビック錠 75mg の承認申請時に提出していることから、新投与経路医薬品申請にあたり、新たに提出する資料はない。

2.7.2.3.2.2　代謝

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y (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 AM2012-008 の血漿中の存在割合は、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(表 2.7.2.2-6)。

健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y (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。AM2012-008 の血漿中の存在割合はそれぞれ 13.0%及び 9.96%であった(表 2.7.2.2-3)。KRP-AM1977Y (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 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(表 2.7.2.2-8)。

2.7.2.3.2.3　排泄

健康成人男性に KRP-AM1977Y (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 AM-1977 の尿中排泄率はそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、AM2012-008 の尿中排泄率はそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であった。これらの合計の投与開始後 72 時間までの尿中排泄率は 33.8%～44.6%であった(表 2.7.2.2-1)。

健康成人男性に KRP-AM1977Y (製剤 A) 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(表 2.7.2.2-5、表 2.7.2.2-6)。

KRP-AM1977Y (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 150 mg 投与で 12.2%、300 mg 投与で 14.2%、AM2012-008 についてそれぞれ 34.3%、28.3%、これら AM-1977 と AM2012-008 の合計は 46.4%、42.5%であった(表 2.7.2.2-4)。

KRP-AM1977Y (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%、その合計の尿中排泄率 44.9%であった(表 2.7.2.2-9)。

2.7.2.3.3　内因性要因

内因性要因に関する資料はラスビック錠 75mg の承認申請時に提出していることから、新投与

経路医薬品申請にあたり、新たに提出する資料はない。

2.7.2.3.4 外因性要因

外因性要因に関する資料はラスビック錠 75mg の承認申請時に提出していることから、新投与経路医薬品申請にあたり、新たに提出する資料はない。

2.7.2.4 微生物学的試験

微生物学的試験に関する資料はラスビック錠 75mg の承認申請時に提出していることから、新投与経路医薬品申請にあたり、新たに提出する資料はない。

2.7.2.5 付録

該当資料なし

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)

2.7.3　臨床的有効性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 5
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 評価対象とした試験の一覧 9
2.7.3.1.2 評価対象とした試験の概略 9
2.7.3.1.2.1 試験デザイン 10
2.7.3.1.2.2 有効性評価項目 10
2.7.3.1.2.3 統計解析 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験(AMY-I201 試験：市中肺炎) 11
2.7.3.2.1.1 臨床効果 11
2.7.3.2.1.2 微生物学的効果 12
2.7.3.2.2 第 III 相臨床試験(AMY-I301 試験：市中肺炎) 12
2.7.3.2.2.1 臨床効果 12
2.7.3.2.2.2 微生物学的効果 13
2.7.3.2.3 第 III 相臨床試験(AMY-I302 試験：慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍) 13
2.7.3.2.3.1 臨床効果 13
2.7.3.2.3.2 微生物学的効果 13
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1 試験対象集団の内訳 15
2.7.3.3.1.2 被験者背景 17
2.7.3.3.1.3 原因菌の構成 22
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 29
2.7.3.3.2.1 臨床効果 29
2.7.3.3.2.2 微生物学的効果 33
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 36
2.7.3.3.3.1 被験者背景別臨床効果 36
2.7.3.3.3.2 治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果 37
2.7.3.3.3.3 主要原因菌の耐性区分別消失率 38
2.7.3.3.3.4 対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率 39
2.7.3.3.3.5 非奏効被験者 41
2.7.3.3.3.6 存続菌 43
2.7.3.3.4 PK/PD パラメータ解析 43
2.7.3.3.4.1 PK/PD ターゲット値による有効性評価 43
2.7.3.3.4.2 耐性化リスクの評価 45
2.7.3.3.5 全投与群における MIC 分布 46
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 47
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 49
2.7.3.6 付録 50

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価の対象とした臨床試験の一覧 9
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳 15
表 2.7.3.3-2 FAS 及び PPS 不採用理由 17
表 2.7.3.3-3 被験者背景 (PPS) (1/2) 19
表 2.7.3.3-4 背景因子の定義 (1/2) 20
表 2.7.3.3-5 原因菌の構成(培養検査) (BPPS) 24
表 2.7.3.3-6 原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) (1/2) 25
表 2.7.3.3-7 単数菌感染・複数菌感染の割合(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、 免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) 26
表 2.7.3.3-8 主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC(BPPS) (1/2) 27
表 2.7.3.3-9 疾患別の臨床効果(PPS) 29
表 2.7.3.3-10 原因菌別の奏効率 (BPPS) (1/2) 31
表 2.7.3.3-11 単数菌感染・複数菌感染別の奏効率(BPPS) 32
表 2.7.3.3-12 被験者別の微生物学的効果(BPPS) 33
表 2.7.3.3-13 原因菌別の微生物学的効果 (BPPS) 35
表 2.7.3.3-14 背景因子別の奏効率(PPS) (1/2) 36
表 2.7.3.3-15 治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者の奏効率(PPS) 38
表 2.7.3.3-16 耐性菌別・MIC 別の消失率(BPPS) 39
表 2.7.3.3-17 対照薬の MIC ブレイクポイント 39
表 2.7.3.3-18 LVFX で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS) 40
表 2.7.3.3-19 AZM で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS) 40
表 2.7.3.3-20 SBT/ABPC で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS) 41
表 2.7.3.3-21 CLDM で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS) 41
表 2.7.3.3-22 非奏効例における原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析)(BPPS) 42
表 2.7.3.3-23 非奏効例における原因菌別の微生物学的効果(BPPS) 43
表 2.7.3.3-24 存続菌に対する AM-1977 の MIC (BPPS) 43
表 2.7.3.3-25 PPK モデルに基づき推定した AUC_{0-24}/MIC の分布(BPPS) 44
表 2.7.3.3-26 全原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC (全投与群)(MFAS) 47
表 2.7.3.6-1 原因菌別の治癒率(AMY-I301 試験) (BPPS) 50
表 2.7.3.6-2 単数菌感染・複数菌感染別の原因菌の構成 (培養検査、遺伝子学的検査、 感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) (1/3) 51
表 2.7.3.6-3 臨床効果別の後抗菌薬の使用割合(誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍)(PPS) 58
表 2.7.3.6-4 単数菌感染・複数菌感染別の奏効率(BPPS) (1/3) 59
表 2.7.3.6-5 重症・超重症被験者における原因菌別の奏効率(BPPS) 62
表 2.7.3.6-6 AUC_{0-24}/MIC 別菌消失率 (BPPS) 63
表 2.7.3.6-7 AUC_{0-24}/MIC 別奏効率(BPPS) 64
表 2.7.3.6-8 原因菌・MIC 別の菌消失率(BPPS) 65
表 2.7.3.6-9 主要原因菌及び申請適応菌種における C_{max}/MIC の分布 (BPPS) 66
表 2.7.3.6-10 *S. pneumoniae* 分離例における C_{trough} の分布 (BPPS) 67
表 2.7.3.6-11 原因菌の構成(培養検査) (全投与群) (MFAS) (1/2) 68

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (1/9) 70

図一覧

図 2.7.3.3-1　有効性解析対象集団の構成..... 16
図 2.7.3.3-2　全原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC の累積分布(全投与群)(MFAS)..... 47
図 2.7.3.6-1　主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC 累積分布(BPPS) (1/4)..... 54

略語及び専門用語一覧表

抗菌薬

略語及び専門用語	用語の説明
AZM	Azithromycin：アジスロマイシン
CLDM	Clindamycin：クリンダマイシン
CTRX	Ceftriaxone：セフトリアキソン
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MEPM	Meropenem：メロペネム
MNZ	Metronidazole：メトロニダゾール
PZFX	Pazufloxacin：パズフロキサシン
SBT/ABPC	Sulbactam/ampicillin：スルバクタム/アンピシリン
TAZ/PIPC	Tazobactam/piperacillin：タゾバクタム/ピペラシリン

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
A. odontolyticus	*Actinomyces odontolyticus*
B. fragilis	*Bacteroides fragilis*
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
C. pneumoniae	*Chlamydophila pneumoniae*
Capnocytophaga sp.	*Capnocytophaga* species
E. casseliflavus	*Enterococcus casseliflavus*
E. coli	*Escherichia coli*
F. necrophorum	*Fusobacterium necrophorum*
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. oxytoca	*Klebsiella oxytoca*
K. planticola	*Klebsiella planticola*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
Leptotrichia sp.	*Leptotrichia* species
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
P. aeruginosa	*Pseudomonas* ***aeruginosa***
P. buccae	*Prevotella buccae*

略語及び専門用語	用語の説明
P. endodontalis	*Porphyromonas endodontalis*
P. gingivalis	*Porphyromonas gingivalis*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
P. micros	*Peptostreptococcus micros*
P. oralis	*Prevotella oralis*
P. oris	*Prevotella oris*
PISP	Penicillin-intermediately-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*
Peptostreptococcus sp.	*Peptostreptococcus* species
Prevotella sp.	*Prevotella* species
Rothia sp.	*Rothia* species
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*
S. anginosus group	*Streptococcus anginosus* group： *Streptococcus anginosus*、*Streptococcus constellatus* 及び *Streptococcus intermedius* による菌群
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. constellatus	*Streptococcus constellatus*
S. mitis	*Streptococcus mitis*
S. oralis	*Streptococcus oralis*
S. parasanguis	*Streptococcus parasanguinis*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. sanguis	*Streptococcus sanguinis*
Streptococcus sp.	*Streptococcus* species
T. creatinini	*Tissierella creatinini*
Veillonella sp.	*Veillonella* species

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours post administration：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24} の MIC に対する比
BMI	Body mass index：体格指数

略語及び専門用語	用語の説明
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：日本臨床検査標準協議会
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
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
C_{trough}	Through plasma concentration：最低血漿中薬物濃度
EOT	End of treatment：投与終了時
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MFAS	Modified full analysis set：微生物学的 FAS 解析対象集団
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50% minimum inhibitory concentration：50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90% minimum inhibitory concentration：90%最小発育阻止濃度
MPC	Mutant prevention concentration：耐性変異株抑制濃度
MSW	Mutant selection window：耐性変異株選択濃度域
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：ICH 国際医薬用語集
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PROBE 法	Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint design
TOC	Test of cure：治癒判定時
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase：ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ

臨床試験一覧

試験番号	略した 試験番号*	治験課題名
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

2.7.3.1 背景及び概観

呼吸器感染症は、急性期感染症の占める割合が多く、特に注射用抗菌薬適用患者では、全身状態の早期改善が必要なことから、原因菌を確実にカバーできる薬剤を用いた的確かつ迅速な治療が求められる。

AM-1977 は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌及び非定型菌に対する強力な抗菌力を有しており、非臨床試験において *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*S. aureus*、*M. catarrhalis* 及び *M. . pneumoniae* などの呼吸器感染症の主要原因菌に加え、*S. pneumoniae* と共に重症肺炎の原因菌として知られる *L. pneumophila* に対しても強い抗菌力を示す。また、呼吸器感染症への関与が知られている *Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属及び *Peptostreptococcus* 属をはじめとした嫌気性菌、並びに *S. anginosus* group などの口腔レンサ球菌に対しても高い抗菌活性が確認されている。さらに、ラスビック錠 75 mg の臨床薬理試験において、AM-1977 の肺移行性は非常に優れていることも確認されている(1.13.1.3)。

以上のことを踏まえ、臨床での有効性が期待できる疾患領域として呼吸器感染症を選択した。代表的な疾患として市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染を対象とし、加えて、嫌気性菌の寄与が大きい誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍を対象とした臨床試験を実施した。

本章では、有効性の評価対象とした臨床試験の概要を示す。各臨床試験の詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各臨床試験の総括報告書に示した。

2.7.3.1.1 評価対象とした試験の一覧

有効性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。なお、申請適応菌種に対する評価として一部対象としたラスビック錠 75 mg による臨床試験は、ラスビック錠 75 mg の申請資料として eCTD(受付番号：[redacted])を提出済みであるため、本申請における添付は省略する(1.13.1.3)。

表 2.7.3.1-1 有効性評価の対象とした臨床試験の一覧

試験番号 CTD 番号 資料区分	試験デザイン	用法・用量(1 回投与量) 投与期間	対象 割付被験者数
第 II 相試験			
AMY-I201 5.3.5.1-2 評価	非盲検 無作為化 並行群間比較	KRP-AM1977Y 75 mg(初日は倍量 150 mg) KRP-AM1977Y 150 mg(初日は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回、7~14 日間投与	日本人 市中肺炎患者 84 例
第 III 相試験			
AMY-I301 5.3.5.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	KRP-AM1977Y 150 mg(初日は倍量 300 mg) LVFX 500 mg(1 日目はプラセボを追加) 点滴静注により 1 日 1 回、7~14 日間投与	日本人 市中肺炎患者 286 例
AMY-I302 5.3.5.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977Y 150 mg(初日は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回、7~14 日間投与	日本人 慢性呼吸器病変の二次感染患者：50 例 誤嚥性肺炎患者：17 例 肺化膿症・肺膿瘍患者：11 例 計 78 例

2.7.3.1.2 評価対象とした試験の概略

有効性の評価対象とした試験の概略を以下に示す。なお、試験のデザイン、評価項目及び統計

解析は、「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)[1)]」を参考に設定した。

2.7.3.1.2.1 試験デザイン

2.7.3.1.2.1.1 第 II 相臨床試験(AMY-I201 試験：市中肺炎)

市中肺炎(非定型肺炎も含む)に対する本剤の有効性及び安全性の検討にあたり、非盲検比較試験にて 75 mg (初日は 150 mg)及び 150 mg (初日は 300 mg)1 日 1 回投与の有効性及び安全性を探索的に検討した。用法は 1 日 1 回、投与期間は 7 日間とし、治験薬が有効に作用しつつあり、継続投与が必要と判断した場合には、最長 14 日間までの投与を可能とした。治癒判定を行うために後観察期間を 7 日間に設定し、試験期間は投与期間と後観察期間の計 14 日間(投与期間が 14 日間の場合は計 21 日間)とした。年齢及び肺炎の重症度(PORT スコアに基づく危険度)を調整因子として動的割付を実施した。

2.7.3.1.2.1.2 第 III 相臨床試験(AMY-I301 試験：市中肺炎)

市中肺炎患者を対象に、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与の非劣性を検証するため二重盲検比較試験を実施した。両投与群の割付比は 1：1 に設定した。治験薬は外観上識別可能であったことから、実施医療機関に非盲検スタッフを設置し、盲検性維持の体制を構築した。治験薬の投与期間を 7 日間とし、治験薬が有効に作用しつつあり、継続投与が必要と判断した場合には、最長 14 日間までの投与を可能とした。後観察を含めた試験期間を 14 日間(投与期間が 14 日間の場合は計 21 日間)とした。本試験では、年齢及び体重を調整因子として動的割付を実施した。

2.7.3.1.2.1.3 第 III 相臨床試験(AMY-I302 試験：慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)

市中肺炎以外の呼吸器感染症に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験を実施した。対象疾患は、慢性呼吸器病変の二次感染に加え、嫌気性菌や口腔レンサ球菌の寄与が大きい誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍を選択した。市中肺炎を対象疾患とした AMY-I301 試験と同様に、用法・用量は 1 日 1 回 150 mg(初日は 300 mg)の 7 日間投与とし、最長 14 日間までの投与を可能とした。試験期間は後観察を含め 14 日間(投与期間が 14 日間の場合は計 21 日間)とした。

2.7.3.1.2.2 有効性評価項目

AMY-I201 試験及び AMY-I301 試験の市中肺炎、AMY-I302 試験の慢性呼吸器病変の二次感染では、有効性評価項目は投与 3 日後の早期有効率、投与終了時の有効率、治癒判定時の治癒率、微生物学的効果及び症状・検査値の推移を設定した。AMY-I201 試験では、投与 3 日後の早期有効率、投与終了時の有効率、治癒判定時の治癒率及び微生物学的効果については、治験担当医師による判定とは別に、第三者から構成された評価判定委員会を設置し PROBE 法を用いた判定を行った。主要評価項目はいずれの試験も治癒判定時の治癒率としたが、AMY-I201 試験では PROBE 法による治癒判定時の治癒率とした。

AMY-I302 試験の誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍では、有効性評価項目は投与 3 日後の早期有効率、投与終了時の有効率、微生物学的効果及び症状・検査値の推移を設定した。そのうち、主要評価項目は投与終了時の有効率とした。

2.7.3.1.2.3 統計解析

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

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

- 治癒判定時の治癒率：治癒判定時に「治癒」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判断された被験者は分母に含めないこととした。
- 投与終了時の有効率：投与終了時に「有効」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判断された被験者は分母に含めないこととした。
- 投与 3 日後の早期有効率：投与 3 日後に「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合とした。ただし、「判定不能」と判断された被験者は分母に含めないこととした。
- 被験者別の陰性化率：市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染においては、治癒判定時に「消失」又は「推定消失」と判定された被験者の割合とした。誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍においては、投与終了時に「消失」又は「推定消失」と判定された被験者の割合とした。ただし、いずれの場合も「判定不能」と判定された被験者は分母に含めないこととした。
- 原因菌別の消失率：市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染においては、培養検査で分離された原因菌のうち、治癒判定時に「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合とした。誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍においては、培養検査で分離された原因菌のうち、投与終了時に「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合とした。ただし、いずれの場合も「判定不能」と判定された菌は分母に含めないこととした。

各試験における特記事項は以下のとおりである。

- AMY-I201 試験における被験者別の微生物学的効果には、「菌交代症」も設定した。したがって、当該試験での被験者別の陰性化率は、治癒判定時に「消失」、「推定消失」又は「菌交代症」と判定された被験者の割合とした。
- AMY-I301 試験では、動的割付の調整因子によって調整した投与群間の治癒率の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。治癒率の差の信頼区間の下限が−10%を下回らないことが示された場合に、レボフロキサシン 500 mg に対する本剤 150 mg の非劣性が検証されたと判断した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 II 相臨床試験(AMY-I201 試験：市中肺炎)

被験者 84 例に治験薬が投与された。PPS 採用被験者は、本剤 75 mg 投与群で 33 例、本剤 150 mg 投与群で 39 例であった。また、BPPS 採用被験者は、本剤 75 mg 投与群で 15 例、本剤 150 mg 投与群で 23 例であった。

2.7.3.2.1.1 臨床効果

主要評価項目である PROBE 法による治癒判定時の治癒率は、本剤 75 mg 投与群で 90.6%(29/32 例、95%CI：75.0%～98.0%)、本剤 150 mg 投与群で 94.4%(34/36 例、95%CI：81.3%～99.3%)であった。

副次評価項目では、PROBE 法による投与終了時の有効率は本剤 75 mg 投与群で 97.0%(32/33 例、95%CI : 84.2%～99.9%)、本剤 150 mg 投与群で 97.4%(38/39 例、95%CI : 86.5%～99.9%)であった。

また、PROBE 法による投与 3 日後の早期有効率は、本剤 75 mg 投与群で 75.8%(25/33 例、95%CI：57.7%～88.9%)、本剤 150 mg 投与群で 92.3%(36/39 例、95%CI：79.1%～98.4%)であった。

2.7.3.2.1.2　　微生物学的効果

PROBE 法による被験者別の陰性化率は、本剤 75 mg 投与群で 100.0%(13/13 例)、本剤 150 mg 投与群で 93.8%(15/16 例)であった。

PROBE 法による原因菌別の消失率は、本剤 75 mg 投与群では、好気性グラム陽性菌で 100.0%(7/7 株)、好気性グラム陰性菌で 100.0%(7/7 株)であった。本剤 150 mg 投与群では、好気性グラム陽性菌で 100.0%(8/8 株)、好気性グラム陰性菌で 88.9%(8/9 株)であった。

本剤 150 mg 投与群における主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* が 100.0%(8/8 株)、*H. influenzae* が 100.0%(5/5 株)であった。存続となった原因菌は、*K. pneumoniae* 1 株であった。

2.7.3.2.2　　第 III 相臨床試験(AMY-I301 試験：市中肺炎)

被験者 286 例に治験薬が投与された。PPS 採用被験者は、本剤 150 mg 投与群で 133 例、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 134 例であった。また、BPPS 採用被験者は、本剤 150 mg 投与群で 83 例、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 82 例であった。

2.7.3.2.2.1　　臨床効果

主要評価項目である治癒判定時の治癒率は、本剤 150 mg 投与群で 95.2%(119/125 例、95%CI：89.9%～97.8%)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 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 500 mg 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 mg (初日は 300 mg)1 日 1 回投与の非劣性が検証された。

副次評価項目では、投与終了時の有効率は本剤 150 mg 投与群で 97.0%(128/132 例、95%CI:92.5%～98.8%)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 93.8%(120/128 例、95%CI:88.2%～96.8%)であった。また、投与 3 日後の早期有効率は、本剤 150 mg 投与群で 93.2%(124/133 例、95%CI:87.6%～96.4%)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 94.0%(125/133 例、95%CI：88.6%～96.9%)であった。

原因菌別の治癒判定時の治癒率を付録表 2.7.3.6-1 に示す。

本剤 150 mg 投与群では、好気性グラム陽性菌で 100.0%(31/31 例)、好気性グラム陰性菌で 94.4%(17/18 例)、非定型菌で 100.0%(37/37 例)であった。一方、レボフロキサシン 500 mg 投与群では、好気性グラム陽性菌で 83.3%(25/30 例)、好気性グラム陰性菌で 90.0%(18/20 例)、非定型菌で 93.3%(28/30 例)であった。

主な原因菌別の治癒率は、*S. pneumoniae* が本剤 150 mg 投与群で 100.0%(27/27 例)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 86.2%(25/29 例)、*H. influenzae* が本剤 150 mg 投与群で 93.3%(14/15 例)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 100.0%(14/14 例)、*M. pneumoniae* が本剤 150 mg 投与群で 100.0%(35/35 例)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 93.1%(27/29 例)であった。

治癒せずと判定された原因菌検出例は、本剤 150 mg 投与群では、BLNAR+*P. aeruginosa* の複数菌感染例の 1 例であった。一方、レボフロキサシン 500 mg 投与群では、*S. pneumoniae* が 3 例、*M. pneumoniae* が 2 例、MSSA が 1 例及び *M. catarrhalis* が 1 例の単数菌感染例 7 例並びに *S. pneumoniae*+*M. catarrhalis* の複数菌感染例 1 例の計 8 例であった。

2.7.3.2.2.2 微生物学的効果

被験者別の陰性化率は、本剤 150 mg 投与群で 97.6%(41/42 例)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 91.7%(44/48 例)であった。

原因菌別の消失率は、本剤 150 mg 投与群では、好気性グラム陽性菌で 100.0%(25/25 株)、好気性グラム陰性菌で 89.5%(17/19 株)、非定型菌で 100.0%(3/3 株)であった。一方、レボフロキサシン 500 mg 投与群では、好気性グラム陽性菌で 84.0%(21/25 株)、好気性グラム陰性菌で 95.2%(20/21 株)、非定型菌で 100.0%(6/6 株)であった。

主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* が本剤 150 mg 投与群で 100.0%(20/20 株)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 84.0%(21/25 株)、*H. influenzae* が本剤 150 mg 投与群で 93.3%(14/15 株)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 100.0%(14/14 株)であった。

存続又は推定存続と判定された原因菌は、本剤 150 mg 投与群では、*H. influenza* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株、レボフロキサシン 500 mg 投与群では、*S. pneumoniae* 4 株、*M. catarrhalis* 1 株であった。

2.7.3.2.3 第 III 相臨床試験(AMY-I302 試験：慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)

被験者 78 例に本剤 150 mg(初日は 300 mg) が投与された。PPS 採用被験者は、慢性呼吸器病変の二次感染が 46 例、誤嚥性肺炎が 13 例、肺化膿症・肺膿瘍が 11 例であった。また、BPPS 採用被験者は、慢性呼吸器病変の二次感染が 26 例、誤嚥性肺炎が 13 例、肺化膿症・肺膿瘍が 11 例であった。

2.7.3.2.3.1 臨床効果

慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目である治癒判定時の治癒率が 93.3%(42/45 例、95%CI：82.1%～97.7%)、副次評価項目である投与終了時の有効率が 97.8%(45/46 例、95%CI：88.7%～99.6%)、投与 3 日後の早期有効率が 87.0%(40/46 例、95%CI：74.3%～93.9%)であった。

誤嚥性肺炎では、主要評価項目である投与終了時の有効率が 100.0%(12/12 例、95%CI：75.8%～100.0%)、副次評価項目である投与 3 日後の早期有効率が 92.3%(12/13 例、95%CI：66.7%～98.6%)であった。

肺化膿症・肺膿瘍では、主要評価項目である投与終了時の有効率が 90.9%(10/11 例、95%CI：62.3%～98.4%)、副次評価項目である投与 3 日後の早期有効率が 81.8%(9/11 例、95%CI：52.3%～94.9%)であった。

2.7.3.2.3.2 微生物学的効果

慢性呼吸器病変の二次感染では、治癒判定時の被験者別の陰性化率が 95.2%(20/21 例)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%(10/10 株)、好気性グラム陰性菌で 93.3%(14/15 株)であった。主な原因菌の消失率は、*S. aureus* が 100.0%(7/7 株)、*S. pneumoniae* が 100.0%(2/2 株)、*H. influenzae* が 100.0%(3/3 株)、*M. catarrhalis* が 100.0%(6/6 株)であった。存続となった原因菌は、*P. aeruginosa* 1 株であった。

誤嚥性肺炎では、投与終了時の被験者別の陰性化率が 91.7%(11/12 例)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%(13/13 株)、好気性グラム陰性菌で 100.0%(9/9 株)、嫌気性菌で 89.5%(17/19 株)であった。主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* が 100.0%(2/2 株)、口腔レンサ球菌を主体とした *Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)が 100.0%(10/10 株)、*H. influenzae* が 100.0%(5/5 株)、*K. pneumoniae* が 100.0%(3/3 株)、*Veillonella* 属が 71.4%(5/7 株)、*Bacteroides* 属 が

100.0%(2/2 株)、*Prevotella* 属 が 100.0%(8/8 株)であった。存続となった原因菌は、*Veillonella* 属 2 株であった。

肺化膿症・肺膿瘍では、投与終了時の被験者別の陰性化率が 90.9%(10/11 例)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%(10/10 株)、好気性グラム陰性菌で 100.0%(2/2 株)、嫌気性菌で 93.8%(15/16 株)であった。主な原因菌の消失率は、*S. anginosus* group を含む *Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)が 100.0%(10/10 株)、*Peptostreptococcus* 属が 100.0%(2/2 株)、*Veillonella* 属が 100.0%(2/2 株)、*Fusobacterium* 属が 100.0%(5/5 株)、*Prevotella* 属が 75.0%(3/4 株)であった。存続(推定存続)となった原因菌は、*P. intermedia* 1 株であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 試験対象集団の内訳

呼吸器感染症を対象疾患とした全試験において本剤 150 mg 投与群に割り当てられた被験者 263 例の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。227 例が治験薬の投与を完了し、中止に至った被験者は 36 例であった。なお、投与初日は倍量の 300 mg を投与した。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳

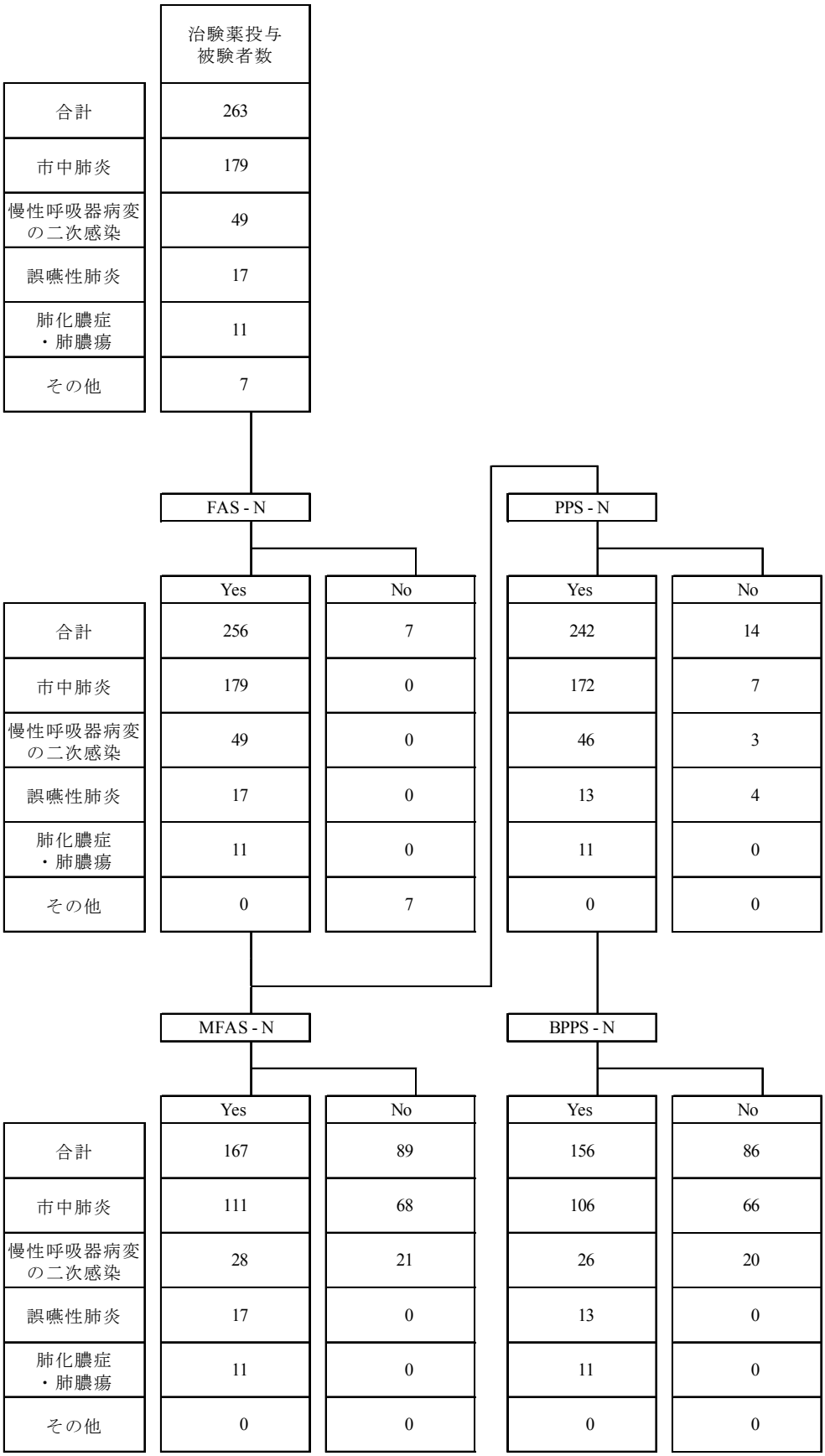
登録被験者数	263	---
治験薬投与被験者数	263	---
完了被験者数	227	(86.3)
中止被験者数	36	(13.7)
有害事象の発現	13	---
治癒又は症状の改善	5	---
症状の悪化又は不変	5	---
治験対象として不適	6	---
被験者の来院なし	1	---
被験者(又は代諾者)の申し出	3	---
被験者の妊娠	0	---
その他	3	---

(5.3.5.3-1 表 3.1-1 を引用)

有効性解析対象集団の構成を図 2.7.3.3-1 に示す。本剤の臨床試験で得られた有効性は、特に断りのない場合、本剤 150 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。

治験薬投与被験者 263 例のうち、7 例を除いた 256 例が FAS に採用され、FAS 採用被験者から 14 例を除いた 242 例を PPS 採用被験者とした。また、PPS 採用被験者のうち、培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析から原因菌が特定された 156 例を BPPS 採用被験者とした。なお、FAS 及び PPS から除外された被験者については、不採用理由を表 2.7.3.3-2 に示した。

図 2.7.3.3-1　有効性解析対象集団の構成



(5.3.5.3-1 図 3.2.1-1 を引用)

表 2.7.3.3-2　FAS 及び PPS 不採用理由

FAS不採用被験者数	7
対象外疾患	7
PPS不採用被験者数	14
対象外疾患	3
選択基準違反	1
併用禁止・制限治療違反	7
服薬違反	3

(5.3.5.1-1 付録 16.2.3-2、5.3.5.1-2 付録 16.2.3-2、5.3.5.2-1 付録 16.2.3-2 より作成)

2.7.3.3.1.2　被験者背景

被験者背景を表 2.7.3.3-3 に示す。背景因子は表 2.7.3.3-4 のとおり定義した。

PPS 採用被験者 242 例のうち、市中肺炎は 172 例、慢性呼吸器病変の二次感染は 46 例、誤嚥性肺炎は 13 例、肺化膿症・肺膿瘍は 11 例であった。

市中肺炎では男性が 59.9%(103/172 例)、年齢は 65 歳以上の高齢者が 51.2%(88/172 例)であった。生命予後の危険度を示す PORT スコア [2]は死亡率が高まるスコア 4 が 7.0%(12/172 例)であり、重症度は中等症が 36.6%(63/172 例)、重症以上が 0.6%(1/172 例)であった。なお、重症度の判定は、従来の承認薬では 1997 年に作成された「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法」[3]に準拠して判定されてきたのに対し、本剤の臨床試験では最新のガイドライン [4), 5)]で提唱されている PORT スコアの算出及び A-DROP システムに基づく重症度判定を行った。「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法」[3]に準拠した判定法は肺炎と死亡との間に十分な相関が認められず重症度が高く評価されやすかったが、最新のガイドライン [4), 5)]で提唱されている PORT スコアの算出及び A-DROP システムに基づく判定法は、肺炎患者の生命予後を反映させる重症度分類となっている [5)]。そのため A-DROP システムでは、年齢制限等の除外基準を設けていない実臨床での検討においても市中肺炎入院症例のおよそ 3~5 割が軽症、また 7 割超が軽症～中等症と判定されることが報告されており [6), 7), 8)]、本試験の対象患者もこれに準じた構成と考えられた。

慢性呼吸器病変の二次感染では男性が 80.4%(37/46 例)と多く、年齢は 65 歳以上の高齢者が 91.3%(42/46 例)を占めていた。

誤嚥性肺炎では男性が 69.2%(9/13 例)、年齢は 65 歳以上の高齢者が 100.0%(13/13 例)を占めていた。重症度は中等症が 76.9%(10/13 例)、重症以上が 15.4%(2/13 例)であった。誤嚥背景項目は、食事中及び睡眠中の反復したむせが確認された被験者が 46.2%(6/13 例)、嚥下機能評価試験を実施され、嚥下機能障害が認められた被験者が 46.2%(6/13 例)、嚥下機能障害の可能性をもつ疾患を有する被験者が 53.8%(7/13 例)であり、登録被験者は少なくとも一項目以上の誤嚥背景を保有していた。嚥下機能障害の可能性をもつ疾患の内訳は、パーキンソン病や脳梗塞などの神経系疾患、逆流性食道炎や食道裂孔ヘルニアなどの胃食道疾患を主体としており、「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン [9)]」及び「成人肺炎診療ガイドライン 2017 [5)]」にて報告されている嚥下機能障害を来たしやすい病態と相違ない背景であった。

肺化膿症・肺膿瘍では男性が 63.6%(7/11 例)、年齢は 65 歳以上の高齢者が 81.8%(9/11 例)を占めていた。重症度は中等症が 72.7%(8/11 例)であり、重症以上はいなかった。7 日間を超えた治験薬投与が必要と判断された被験者は 90.9%(10/11 例)と大半であり、これは肺化膿症・肺膿瘍の抗菌薬治療期間が通常 28 日～42 日間 [10)]であることに起因すると考えられた。

また、いずれの疾患にも、高齢の他に、肝機能や腎機能の低下、慢性呼吸器疾患、糖尿病又は心疾患の基礎疾患の合併といった重症化・難治化リスク因子を保有した被験者が含まれていた。

表 2.7.3.3-3　被験者背景 (PPS) (1/2)

疾患群		PPS				
		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
		(N= 172)	(N= 46)	(N= 13)	(N= 11)	(N= 242)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
性別	男	103 (59.9)	37 (80.4)	9 (69.2)	7 (63.6)	156 (64.5)
	女	69 (40.1)	9 (19.6)	4 (30.8)	4 (36.4)	86 (35.5)
年齢 (歳)[*a]	< 65	84 (48.8)	4 (8.7)	0 (0.0)	2 (18 2)	90 (37.2)
	65 <=	88 (51.2)	42 (91 3)	13 (100.0)	9 (81.8)	152 (62.8)
	平均値	58 5	77.1	80.4	71.9	63.8
	標準偏差	17 2	8.2	6.4	13.4	17.4
	最小値	16	56	70	45	16
	中央値	65.0	76.0	82.0	76.0	69.0
	最大値	79	91	90	86	91
体重 (kg)[*b]	< 40	9 (5 2)	4 (8.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	15 (6.2)
	40 <=, < 60	96 (55.8)	34 (73 9)	9 (69.2)	7 (63.6)	146 (60.3)
	60 <=, < 80	63 (36.6)	8 (17.4)	2 (15.4)	3 (27 3)	76 (31.4)
	80 <=	4 (2 3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	5 (2.1)
	平均値	56.64	52 59	48.35	59.04	55.53
	標準偏差	13.68	9.88	8.93	10 58	12.86
	最小値	34 1	31.4	35.0	50.3	31.4
	中央値	55.50	53 15	48.00	54 10	53.95
	最大値	146.6	78.7	62.6	85.5	146.6
BMI (kg/m^2)[*c]	< 25.0	142 (82.6)	40 (87.0)	13 (100.0)	9 (81.8)	204 (84.3)
	25.0 <=	30 (17.4)	6 (13.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	38 (15.7)
	平均値	21.46	21 15	20.43	22.56	21.40
	標準偏差	4.36	3.78	2.23	3.63	4.13
	最小値	13 9	14.2	16.0	18.3	13.9
	中央値	21.24	21 34	20.77	21.86	21.26
	最大値	53 5	29.6	24 2	29.3	53.5
PORT スコア	1	35 (20.3)	---	---	---	35 (20.3)
	2	79 (45.9)	---	---	---	79 (45.9)
	3	46 (26.7)	---	---	---	46 (26.7)
	4	12 (7.0)	---	---	---	12 (7.0)
	5	0 (0.0)	---	---	---	0 (0.0)
重症度[*d]	軽症	108 (62.8)	---	1 (7.7)	3 (27.3)	112 (57.1)
	中等症	63 (36.6)	---	10 (76.9)	8 (72.7)	81 (41.3)
	重症	1 (0.6)	---	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.0)
	超重症	0 (0.0)	---	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.5)
むせの有無	なし	---	---	7 (53.8)	---	7 (53.8)
	あり	---	---	6 (46.2)	---	6 (46.2)
嚥下機能障害の有無	なし	---	---	3 (23.1)	---	3 (23.1)
	あり	---	---	6 (46.2)	---	6 (46.2)
	検査結果なし	---	---	4 (30.8)	---	4 (30.8)
嚥下機能障害の可能性をもつ疾患の有無	なし	---	---	6 (46.2)	---	6 (46.2)
	あり	---	---	7 (53.8)	---	7 (53.8)
	胃腸障害	---	---	2 (28.6)	---	2 (28.6)
	神経系障害	---	---	3 (42.9)	---	3 (42.9)
	外科および内科処置	---	---	1 (14.3)	---	1 (14.3)
	胃腸障害+神経系障害	---	---	1 (14.3)	---	1 (14.3)

表 2.7.3.3-3　被験者背景 (PPS) (2/2)

疾患群		PPS				
		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
		(N= 172)	(N= 46)	(N= 13)	(N= 11)	(N= 242)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	149 (86.6)	43 (93.5)	9 (69.2)	9 (81.8)	210 (86.8)
	あり	23 (13.4)	3 (6.5)	4 (30.8)	2 (18.2)	32 (13.2)
投与延長の有無	なし	137 (79.7)	35 (76.1)	9 (69.2)	1 (9.1)	182 (75.2)
	あり	35 (20.3)	11 (23.9)	4 (30.8)	10 (90.9)	60 (24.8)
合併症	なし	39 (22.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	40 (16.5)
	あり	133 (77.3)	46 (100.0)	13 (100.0)	10 (90.9)	202 (83.5)
肝機能低下	なし	104 (60.5)	34 (73.9)	6 (46.2)	10 (90.9)	154 (63.6)
	軽度	60 (34.9)	12 (26.1)	6 (46.2)	1 (9.1)	79 (32.6)
	中等度	8 (4.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	9 (3.7)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能低下	なし	133 (77.3)	26 (56.5)	5 (38.5)	4 (36.4)	168 (69.4)
	軽度	34 (19.8)	19 (41.3)	5 (38.5)	6 (54.5)	64 (26.4)
	中等度	5 (2.9)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (9.1)	8 (3.3)
	高度	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (0.8)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	121 (70.3)	0 (0.0)	10 (76.9)	9 (81.8)	140 (57.9)
	あり	51 (29.7)	46 (100.0)	3 (23.1)	2 (18.2)	102 (42.1)
合併症・糖尿病	なし	156 (90.7)	41 (89.1)	12 (92.3)	9 (81.8)	218 (90.1)
	あり	16 (9.3)	5 (10.9)	1 (7.7)	2 (18.2)	24 (9.9)
合併症・心疾患	なし	161 (93.6)	32 (69.6)	9 (69.2)	10 (90.9)	212 (87.6)
	あり	11 (6.4)	14 (30.4)	4 (30.8)	1 (9.1)	30 (12.4)

(%) = (n ÷ N) × 100
*a：同意取得時
*b：投与開始時
*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
*d：A-DROPシステムに基づく評価

(5.3.5.3-1 表 3.2.2-1 を引用)

表 2.7.3.3-4　背景因子の定義 (1/2)

背景因子	定義
重症度	成人肺炎診療ガイドライン 2017 [5)]で提唱されている市中肺炎の重症度判定方法「A-DROP システム」に従い、軽症、中等症、重症及び超重症の重症度分類を行った。なお、肺炎と同じ臨床効果判定基準を用いて評価を行った誤嚥性肺炎と肺化膿症・肺膿瘍においても「A-DROP システム」を用い、軽症、中等症、重症及び超重症を定義した。
合併症	合併症を有する被験者又は感染症診断名が「慢性呼吸器病変の二次感染」である被験者と定義した。

表 2.7.3.3-4　背景因子の定義 (2/2)

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

2.7.3.3.1.3 原因菌の構成

培養検査によって原因菌が分離された被験者について、原因菌の構成を表 2.7.3.3-5 に示す。また、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査も用いて、市中肺炎では *S. pneumoniae*、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* 及び *L. pneumophila*、慢性呼吸器病変の二次感染では *S. pneumoniae* 及び *M. pneumoniae* についての原因菌の探索を実施した。誤嚥性肺炎と肺化膿症・肺膿瘍では、培養検査に加え網羅的細菌叢解析による原因菌検索を実施し、嫌気性菌の検索も行った。培養検査以外の遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析も含めて原因菌が検出された被験者について、原因菌の構成を表 2.7.3.3-6、単数菌感染・複数菌感染の割合及びその詳細を表 2.7.3.3-7、付録表 2.7.3.6-2 に示す。なお、表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 において、嫌気性菌は誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍で原因菌が特定された被験者数を、非定型菌は市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染で原因菌が特定された被験者数を分母として集計を行った。

呼吸器感染症全体では、培養検査では好気性グラム陽性菌が 57.0%(61/107 例)、好気性グラム陰性菌が 46.7%(50/107 例)で分離され、培養検査以外の検査を含めた全検査結果を踏まえると、好気性グラム陽性菌が 49.4%(77/156 例)、好気性グラム陰性菌が 32.7%(51/156 例)で検出された。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は、培養検査では 4.8%(4/83 例)で分離され、全検査結果を踏まえると 32.6%(43/132 例)で検出された。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は、培養検査では 83.3%(20/24 例)が分離され、全検査結果を踏まえた検出頻度も 83.3%(20/24 例)であった。

また、全検査結果を踏まえると、単数菌感染被験者が 78.2%(122/156 例)、複数菌感染被験者が 21.8%(34/156 例)であった。

市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染において、培養検査で分離された主な原因菌は、*S.aureus* が 10.8%(9/83 例)、*S. pneumoniae* が 37.3%(31/83 例)、*H. influenzae* が 30.1%(25/83 例)、*M. catarrhalis* が 12.0%(10/83 例)であった。培養検査以外の検査を含めた全検査結果を踏まえると、*S. aureus* 6.8%(9/132 例)、*S. pneumoniae* 34.1%(45/132 例)、*H. influenzae* 18.9%(25/132 例)、*M. catarrhalis* 7.6%(10/132 例)に加え、*M. pneumoniae* 31.1%(41/132 例)が検出され、単数菌感染被験者が 91.7%(121/132 例)、複数菌感染被験者が 8.3%(11/132 例)であった。

誤嚥性肺炎において、培養検査で分離された主な原因菌は、好気性菌では、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 53.8%(7/13 例)、*H. influenzae* 38.5%(5/13 例)、*K. pneumoniae* 23.1%(3/13 例)、嫌気性菌では *Veillonella* 属 30.8%(4/13 例)、*Prevotella* 属 69.2%(9/13 例)であった。また、全検査結果を踏まえると、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 69.2%(9/13 例)、*H. influenzae* 46.2%(6/13 例)、*K. pneumoniae* 23.1%(3/13 例)、嫌気性菌では *Veillonella* 属 53.8%(7/13 例)、*Prevotella* 属 69.2%(9/13 例) が検出され、複数菌感染被験者が 100.0%(13/13 例)であった。

肺化膿症・肺膿瘍において、培養検査で分離された主な原因菌は、好気性菌では、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 81.8%(9/11 例)、嫌気性菌では *Fusobacterium* 属 45.5%(5/11 例)、*Prevotella* 属 27.3%(3/11 例)であった。また、全検査結果を踏まえると、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 81.8%(9/11 例)、嫌気性菌では *Peptostreptococcus* 属 27.3%(3/11 例)、*Veillonella* 属 27.3%(3/11 例)、*Fusobacterium* 属 54.5%(6/11 例)、*Prevotella* 属 45.5%(5/11 例) が検出され、複数菌感染被験者が 90.9%(10/11 例)であった。

上記結果より、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染において、分離又は検出された原因菌は、成人肺炎診療ガイドライン 2017 [5)]に示された原因菌の分離頻度や検出頻度と類似しており、

呼吸器感染症の実状を反映した結果であると考えられた。

誤嚥性肺炎は、呼吸器感染症の主要原因菌に加え、口腔レンサ球菌及び嫌気性菌の関与が大きく、好気性菌と嫌気性菌の混合感染が多く見られ、肺化膿症・肺膿瘍は、膿瘍形成の原因菌で知られる *S. anginosus* group などの口腔レンサ球菌や嫌気性菌による複数菌感染が多く見られた。両疾患とも、培養検査による報告[5), 11)]や、網羅的細菌叢解析の手法を用いて検討された最新の報告[5), 12), 13)]と類似した原因菌構成であり、医療現場の実態を反映した結果であると考えられた。

表 2.7.3.3-5　原因菌の構成(培養検査) (BPPS)

原因菌[*a]	BPPS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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[*b]	
	(N= 61)		(N= 22)		(N= 83)		(N= 13)		(N= 11)		(N= 107)	
Gram-positive Bacteria	33	(54 1)	10	(45 5)	43	(51 8)	9	(69 2)	9	(81 8)	61	(57 0)
Enterococcus	1	(1 6)	0	(0 0)	1	(1 2)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
E. casseliflavus	1	(1 6)	0	(0 0)	1	(1 2)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
Staphylococcus	2	(3 3)	7	(31 8)	9	(10 8)	1	(7 7)	0	(0 0)	10	(9 3)
S. aureus	2	(3 3)	7	(31 8)	9	(10 8)	1	(7 7)	0	(0 0)	10	(9 3)
MRSA	0	(0 0)	1	(4 5)	1	(1 2)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
MSSA	2	(3 3)	6	(27 3)	8	(9 6)	1	(7 7)	0	(0 0)	9	(8 4)
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	29	(47 5)	2	(9 1)	31	(37 3)	2	(15 4)	0	(0 0)	33	(30 8)
S. pneumoniae	29	(47 5)	2	(9 1)	31	(37 3)	2	(15 4)	0	(0 0)	33	(30 8)
PSSP	20	(32 8)	1	(4 5)	21	(25 3)	1	(7 7)	0	(0 0)	22	(20 6)
PISP	5	(8 2)	0	(0 0)	5	(6 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	5	(4 7)
PRSP	4	(6 6)	1	(4 5)	5	(6 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	6	(5 6)
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	2	(3 3)	1	(4 5)	3	(3 6)	7	(53 8)	9	(81 8)	19	(17 8)
Alpha-*Streptococcus*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(23 1)	1	(9 1)	4	(3 7)
S. agalactiae	0	(0 0)	1	(4 5)	1	(1 2)	1	(7 7)	0	(0 0)	2	(1 9)
S. constellatus	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(27 3)	3	(2 8)
Streptococcus intermedius	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 9)
S. mitis	2	(3 3)	0	(0 0)	2	(2 4)	4	(30 8)	3	(27 3)	9	(8 4)
S. oralis	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(1 9)
S. sanguis	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 9)
S. parasanguis	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 9)
Gram-negative Bacteria	28	(45 9)	14	(63 6)	42	(50 6)	7	(53 8)	1	(9 1)	50	(46 7)
Escherichia	1	(1 6)	1	(4 5)	2	(2 4)	1	(7 7)	1	(9 1)	4	(3 7)
E. coli	1	(1 6)	1	(4 5)	2	(2 4)	1	(7 7)	1	(9 1)	4	(3 7)
Haemophilus	22	(36 1)	3	(13 6)	25	(30 1)	5	(38 5)	0	(0 0)	30	(28 0)
H. influenzae	22	(36 1)	3	(13 6)	25	(30 1)	5	(38 5)	0	(0 0)	30	(28 0)
BLNAS	11	(18 0)	2	(9 1)	13	(15 7)	2	(15 4)	0	(0 0)	15	(14 0)
BLNAR	8	(13 1)	1	(4 5)	9	(10 8)	2	(15 4)	0	(0 0)	11	(10 3)
BLPAR	1	(1 6)	0	(0 0)	1	(1 2)	1	(7 7)	0	(0 0)	2	(1 9)
Klebsiella	2	(3 3)	2	(9 1)	4	(4 8)	3	(23 1)	0	(0 0)	7	(6 5)
K. planticola	0	(0 0)	1	(4 5)	1	(1 2)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	2	(3 3)	1	(4 5)	3	(3 6)	3	(23 1)	0	(0 0)	6	(5 6)
Moraxella	3	(4 9)	7	(31 8)	10	(12 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	10	(9 3)
M. catarrhalis	3	(4 9)	7	(31 8)	10	(12 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	10	(9 3)
Pseudomonas	1	(1 6)	3	(13 6)	4	(4 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	4	(3 7)
P. aeruginosa	1	(1 6)	3	(13 6)	4	(4 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	4	(3 7)
Anaerobic Bacteria	---	(---)	---	(---)	---	(---)	11	(84 6)	9	(81 8)	20	(83 3)
Actinomyces	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(4 2)
A. odontolyticus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(4 2)
Peptostreptococcus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	2	(18 2)	3	(12 5)
P. micros	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	2	(18 2)	3	(12 5)
Veillonella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	4	(30 8)	2	(18 2)	6	(25 0)
Veillonella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	4	(30 8)	2	(18 2)	6	(25 0)
Capnocytophaga	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Capnocytophaga sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Bacteroides	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(8 3)
Bacteroides sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(4 2)
B. fragilis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Fusobacterium	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	5	(45 5)	5	(20 8)
F. necrophorum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
F. nucleatum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	4	(36 4)	4	(16 7)
Leptotrichia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Leptotrichia buccalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Porphyromonas	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
P. gingivalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Prevotella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	9	(69 2)	3	(27 3)	12	(50 0)
Prevotella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	6	(46 2)	1	(9 1)	7	(29 2)
P. buccae	---	(---)	---	(---)	---	(---)	2	(15 4)	0	(0 0)	2	(8 3)
P. intermedia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(8 3)
P. melaninogenica	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(8 3)
P. oralis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Atypical Bacteria	4	(6 6)	0	(0 0)	4	(4 8)	---	(---)	---	(---)	4	(4 8)
Mycoplasma	4	(6 6)	0	(0 0)	4	(4 8)	---	(---)	---	(---)	4	(4 8)
M. pneumoniae	4	(6 6)	0	(0 0)	4	(4 8)	---	(---)	---	(---)	4	(4 8)

N：原因菌が特定された被験者数

*a：複数の原因菌が検出された被験者は、それぞれの原因菌で1例として重複集計した。
同一被験者から同一原因菌が複数検出された場合は1例として集計した。

*b:「Anaerobic Bacteria」は、「市中肺炎」及び「慢性呼吸器病変の二次感染」の被験者では、検査未実施のため、割合の算出から除外した。
同様に、「Atypical Bacteria」は、「誤嚥性肺炎」及び「肺化膿症・肺膿瘍」の被験者は、割合の算出から除外した。

(5.3.5.3-1 表 3.2.2-7 を引用)

表 2.7.3.3-6　原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) (1/2)

原因菌[*a]	BPPS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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[*b]	
	(N= 106)		(N= 26)		(N= 132)		(N= 13)		(N= 11)		(N= 156)	
Gram-positive Bacteria	44	(41 5)	13	(50 0)	57	(43 2)	11	(84 6)	9	(81 8)	77	(49 4)
Enterococcus	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
E. casseliflavus	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
Rothia	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
Rothia sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
Staphylococcus	2	(1 9)	7	(26 9)	9	(6 8)	1	(7 7)	0	(0 0)	10	(6 4)
S. aureus	2	(1 9)	7	(26 9)	9	(6 8)	1	(7 7)	0	(0 0)	10	(6 4)
MRSA	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
MSSA	2	(1 9)	6	(23 1)	8	(6 1)	1	(7 7)	0	(0 0)	9	(5 8)
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	40	(37 7)	5	(19 2)	45	(34 1)	2	(15 4)	0	(0 0)	47	(30 1)
S. pneumoniae	40	(37 7)	5	(19 2)	45	(34 1)	2	(15 4)	0	(0 0)	47	(30 1)
PSSP	20	(18 9)	1	(3 8)	21	(15 9)	1	(7 7)	0	(0 0)	22	(14 1)
PISP	5	(4 7)	0	(0 0)	5	(3 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	5	(3 2)
PRSP	4	(3 8)	1	(3 8)	5	(3 8)	1	(7 7)	0	(0 0)	6	(3 8)
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	2	(1 9)	1	(3 8)	3	(2 3)	9	(69 2)	9	(81 8)	21	(13 5)
Streptococcus sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(23 1)	0	(0 0)	3	(1 9)
Alpha-*Streptococcus*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(23 1)	1	(9 1)	4	(2 6)
S. agalactiae	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	1	(7 7)	0	(0 0)	2	(1 3)
S. constellatus	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(27 3)	3	(1 9)
Streptococcus intermedius	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(27 3)	3	(1 9)
S. mitis	2	(1 9)	0	(0 0)	2	(1 5)	4	(30 8)	3	(27 3)	9	(5 8)
S. oralis	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(1 3)
S. sanguis	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. parasanguis	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
Gram-negative Bacteria	28	(26 4)	14	(53 8)	42	(31 8)	8	(61 5)	1	(9 1)	51	(32 7)
Escherichia	1	(0 9)	1	(3 8)	2	(1 5)	1	(7 7)	1	(9 1)	4	(2 6)
E. coli	1	(0 9)	1	(3 8)	2	(1 5)	1	(7 7)	1	(9 1)	4	(2 6)
Haemophilus	22	(20 8)	3	(11 5)	25	(18 9)	6	(46 2)	0	(0 0)	31	(19 9)
H. influenzae	22	(20 8)	3	(11 5)	25	(18 9)	6	(46 2)	0	(0 0)	31	(19 9)
BLNAS	11	(10 4)	2	(7 7)	13	(9 8)	2	(15 4)	0	(0 0)	15	(9 6)
BLNAR	8	(7 5)	1	(3 8)	9	(6 8)	2	(15 4)	0	(0 0)	11	(7 1)
BLPAR	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	1	(7 7)	0	(0 0)	2	(1 3)
Klebsiella	2	(1 9)	2	(7 7)	4	(3 0)	3	(23 1)	0	(0 0)	7	(4 5)
K. planticola	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	2	(1 9)	1	(3 8)	3	(2 3)	3	(23 1)	0	(0 0)	6	(3 8)
Moraxella	3	(2 8)	7	(26 9)	10	(7 6)	0	(0 0)	0	(0 0)	10	(6 4)
M. catarrhalis	3	(2 8)	7	(26 9)	10	(7 6)	0	(0 0)	0	(0 0)	10	(6 4)
Pseudomonas	1	(0 9)	3	(11 5)	4	(3 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	4	(2 6)
P. aeruginosa	1	(0 9)	3	(11 5)	4	(3 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	4	(2 6)

原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) (2/2)

原因菌[*a]	BPPS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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[*b]	
	(N= 106)		(N= 26)		(N= 132)		(N= 13)		(N= 11)		(N= 156)	
Anaerobic Bacteria	---	(---)	---	(---)	---	(---)	11	(84 6)	9	(81 8)	20	(83 3)
Actinomyces	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(4 2)
A. odontolyticus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(4 2)
Peptostreptococcus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	3	(27 3)	4	(16 7)
Peptostreptococcus sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
P. micros	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	2	(18 2)	3	(12 5)
Veillonella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	7	(53 8)	3	(27 3)	10	(41 7)
Veillonella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	7	(53 8)	3	(27 3)	10	(41 7)
Capnocytophaga	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Capnocytophaga sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Bacteroides	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(8 3)
Bacteroides sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(4 2)
B. fragilis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Fusobacterium	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	6	(54 5)	6	(25 0)
F. necrophorum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
F. nucleatum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	5	(45 5)	5	(20 8)
Leptotrichia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	2	(18 2)	2	(8 3)
Leptotrichia sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Leptotrichia buccalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Porphyromonas	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	2	(18 2)	2	(8 3)
P. endodontalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
P. gingivalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Prevotella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	9	(69 2)	5	(45 5)	14	(58 3)
Prevotella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	6	(46 2)	2	(18 2)	8	(33 3)
P. buccae	---	(---)	---	(---)	---	(---)	2	(15 4)	0	(0 0)	2	(8 3)
P. intermedia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(8 3)
P. melaninogenica	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(7 7)	1	(9 1)	2	(8 3)
P. oralis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
P. oris	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Tissierella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
T. creatinini	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(4 2)
Atypical Bacteria	41	(38 7)	2	(7 7)	43	(32 6)	---	(---)	---	(---)	43	(32 6)
Legionella	2	(1 9)	0	(0 0)	2	(1 5)	---	(---)	---	(---)	2	(1 5)
L. pneumophila	2	(1 9)	0	(0 0)	2	(1 5)	---	(---)	---	(---)	2	(1 5)
Mycoplasma	39	(36 8)	2	(7 7)	41	(31 1)	---	(---)	---	(---)	41	(31 1)
M. pneumoniae	39	(36 8)	2	(7 7)	41	(31 1)	---	(---)	---	(---)	41	(31 1)

N : 原因菌が特定された被験者数
*a : 複数の原因菌が検出された被験者は、それぞれの原因菌で1例として重複集計した。
同一被験者から同一原因菌が複数検出された場合は1例として集計した。
*b :「Anaerobic Bacteria」は、「市中肺炎」及び「慢性呼吸器病変の二次感染」の被験者では、検査未実施のため、割合の算出から除外した。
同様に、「Atypical Bacteria」は、「誤嚥性肺炎」及び「肺化膿症・肺膿瘍」の被験者は、割合の算出から除外した。

(5.3.5.3-1 表 3.2.2-9 を引用)

表 2.7.3.3-7 単数菌感染・複数菌感染の割合(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS)

原因菌	BPPS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
	(N= 106)		(N= 26)		(N= 132)		(N= 13)		(N= 11)		(N= 156)	
単数菌感染	99	(93 4)	22	(84 6)	121	(91 7)	0	(0 0)	1	(9 1)	122	(78 2)
複数菌感染	7	(6 6)	4	(15 4)	11	(8 3)	13	(100 0)	10	(90 9)	34	(21 8)

N: 原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-1 表 3.2.2-5 を一部改変)

薬剤感受性が確認された主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC を表 2.7.3.3-8、MIC の累積分布図を付録図 2.7.3.6-1 に示す。各対照薬の耐性株の割合は、米国 CLSI が設定しているブ

レイクポイント(2.7.3.3.3.4) に基づき検討した。

主要原因菌に対する既存の注射用抗菌薬の薬剤感受性は、*S. aureus* では、レボフロキサシンで MIC_{90} 8 µg/mL、耐性株 40.0%(4/10 株)、アジスロマイシンで MIC_{90} >64 µg/mL、耐性株 50.0%(5/10 株)であり、本剤以外のキノロン系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬に対する *S.aureus* の耐性化が認められた。*S. pneumoniae* では、レボフロキサシンでブレイクポイントを上回る株は認められなかったが、MIC_{90} 1 µg/mL、MIC 2 µg/mL 以上の株が 9.4%(3/32 株)、アジスロマイシンでは MIC_{90} >16 µg/mL、耐性株 84.4%(27/32 株)であり、本剤以外のキノロン系抗菌薬に対する *S. pneumoniae* の感受性の低下、マクロライド系抗菌薬に対する *S. pneumoniae* の耐性化が確認された。*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)では、レボフロキサシンで MIC_{90} 16 µg/mL、耐性株 22.7%(5/22 株)、アジスロマイシンで MIC_{90} 8 µg/mL、耐性株 54.5%(12/22 株)であり、本剤以外のキノロン系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬に対する *Streptococcus* 属の耐性化が確認された。*H. influenzae* では、レボフロキサシンやアジスロマイシンのブレイクポイントを上回る MIC を示す菌株は分離されなかったが、スルバクタム／アンピシリンで MIC_{90} 8 µg/mL 、耐性株は BLNAR で 72.7%(8/11 株)、BLPAR で 2 株中 2 株、全体で 35.7%(10/28 株)を占め、ペニシリン系抗菌薬に対する *H. influenzae* の耐性化が確認された。*Prevotella* 属では、クリンダマイシンで MIC_{90} >64 µg/mL、耐性株 30.8%(4/13 株)が確認された。

これらの主要原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は、*S. aureus* 0.25 µg/mL、*S. pneumoniae* 0.12 µg/mL、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 0.5 µg/mL、*H. influenzae* 0.12 µg/mL、*Prevotella* 属 1 µg/mL であった。

表 2.7.3.3-8　主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC(BPPS) (1/2)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (µg/mL)											MIC range (µg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. aureus	AM-1977	10	6		2	1	1							0.015 - 0.5	0.03	0.25
	LVFX	10				6				1	2		1	0.25 - >16	0.25	8
	PZFX	10				6				1	2		1	0.25 - >16	0.25	8
	MEPM	10		7	2				1					<=0.06 - 2	<=0.06	0.12
	AZM	10						3	2				5	1 - >64	2	>64
	CTRX	10							3	6			1	2 - 32	4	4
	TAZ/PIPC	10					4	2	3				1	0.5 - 64	1	2
	SBT/ABPC	10		1	5				1	2		1		<=0.06 - 16	0.12	4
S. aureus (MRSA)	AM-1977	1					1							0.5	---	---
	LVFX	1											1	>16	---	---
	PZFX	1											1	>16	---	---
	MEPM	1							1					2	---	---
	AZM	1											1	>64	---	---
	CTRX	1											1	32	---	---
	TAZ/PIPC	1											1	64	---	---
	SBT/ABPC	1										1		16	---	---
S. aureus (MSSA)	AM-1977	9	6		2	1								0.015 - 0.25	---	---
	LVFX	9				6				1	2			0.25 - 8	---	---
	PZFX	9				6				1	2			0.25 - 8	---	---
	MEPM	9		7	2									<=0.06 - 0.12	---	---
	AZM	9						3	2				4	1 - >64	---	---
	CTRX	9							3	6				2 - 4	---	---
	TAZ/PIPC	9					4	2	3					0.5 - 2	---	---
	SBT/ABPC	9		1	5				1	2				<=0.06 - 4	---	---
S. pneumoniae	AM-1977	32	2	25	5									0.03 - 0.12	0.06	0.12
	LVFX	32					4	25	3					0.5 - 2	1	1
	PZFX	32							27	5				2 - 4	2	4
	MEPM	32	22	2	1	1	5	1						<=0.008 - 1	0.015	0.5
	AZM	32		1	3			1	1	3	3		20	0.06 - >16	>16	>16
	CTRX	32	4	1	3	12	7	5						0.015 - 1	0.25	1
	TAZ/PIPC	32	18	3	1	1	1	1	2	5				<=0.008 - 4	0.03	4
	SBT/ABPC	32	7	13	2	1	2		2	5				0.015 - 4	0.06	4
S. pneumoniae (PSSP)	AM-1977	21	2	15	4									0.03 - 0.12	0.06	0.12
	LVFX	21					4	15	2					0.5 - 2	1	1
	PZFX	21							17	4				2 - 4	2	4
	MEPM	21	21											<=0.008 - 0.015	0.015	0.015
	AZM	21		1	2						2		16	0.06 - >16	>16	>16
	CTRX	21	4	1	3	9	4							0.015 - 0.5	0.25	0.5
	TAZ/PIPC	21	18	3										<=0.008 - 0.06	0.03	0.06
	SBT/ABPC	21	7	13	1									0.015 - 0.12	0.06	0.06

表 2.7.3.3-8　主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC(BPPS) (2/2)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. pneumoniae (PISP)	AM-1977	5		5										0.06	---	---
	LVFX	5						5						1	---	---
	PZFX	5							5					2	---	---
	MEPM	5	1	2	1		1							0.03 - 0.5	---	---
	AZM	5			1						1		3	0.12 - >16	---	---
	CTRX	5				3	1	1						0.25 - 1	---	---
	TAZ/PIPC	5			1	1	1	1	1					0.12 - 2	---	---
	SBT/ABPC	5			1	1	2		1					0.12 - 2	---	---
S. pneumoniae (PRSP)	AM-1977	6		5	1									0.06 - 0.12	---	---
	LVFX	6						5	1					1 - 2	---	---
	PZFX	6							5	1				2 - 4	---	---
	MEPM	6				1	4	1						0.25 - 1	---	---
	AZM	6						1	1	3			1	1 - >16	---	---
	CTRX	6					2	4						0.5 - 1	---	---
	TAZ/PIPC	6							1	5				2 - 4	---	---
	SBT/ABPC	6							1	5				2 - 4	---	---
Streptococcus 属	AM-1977	22	8	9		2	3							0.015 - 0.5	0.06	0.5
(excluding *S. pneumoniae*)	LVFX	22			1	1	3	11	1		1	3	1	0.12 - >16	1	16
	PZFX	22					1	1	8	7			5	0.5 - >16	4	>16
	MEPM	22	12	3	2	4		1						<=0.008 - 1	0.03	0.25
	AZM	22	2	3	3		1	1	1	7	4			0.015 - 8	2	8
	CTRX	22	8	2	3	7	1				1			<=0.008 - 8	0.12	0.25
	TAZ/PIPC	22	4	7	1	2	2	3	1	2				<=0.008 - 4	0.06	2
	SBT/ABPC	22	4	8	2	1	2	4				1		<=0.008 - 16	0.06	1
H. influenzae	AM-1977	28	11	13	2		1		1					0.03 - 2	0.06	0.12
	LVFX	28	26			1			1					0.015 - 2	0.015	0.03
	PZFX	28	26			1				1				0.015 - 4	0.015	0.03
	MEPM	28	8	7	4	6	2	1						0.015 - 1	0.06	0.5
	AZM	28				2	8	15	3					0.25 - 2	1	2
	CTRX	28	11	5	6	6								<=0.008 - 0.25	0.06	0.25
	TAZ/PIPC	28		22	3	3								<=0.06 - 0.25	<=0.06	0.25
	SBT/ABPC	28			1	8	1	5	3	4	6			0.12 - 8	1	8
H. influenzae (BLNAS)	AM-1977	15	7	6			1		1					0.03 - 2	0.06	0.5
	LVFX	15	13			1			1					0.015 - 2	0.03	0.25
	PZFX	15	13			1				1				0.015 - 4	0.015	0.25
	MEPM	15	7	6	1	1								0.015 - 0.25	0.06	0.12
	AZM	15				2	5	7	1					0.25 - 2	1	1
	CTRX	15	11	2	1	1								<=0.008 - 0.25	<=0.008	0.12
	TAZ/PIPC	15		15										<=0.06	<=0.06	<=0.06
	SBT/ABPC	15			1	8	1	5						0.12 - 1	0.25	1
H. influenzae (BLNAR)	AM-1977	11	4	5	2									0.03 - 0.12	0.06	0.12
	LVFX	11	11											0.015 - 0.03	0.015	0.03
	PZFX	11	11											0.015 - 0.03	0.015	0.03
	MEPM	11	1		3	5	1	1						0.015 - 1	0.25	0.5
	AZM	11					3	6	2					0.5 - 2	1	2
	CTRX	11		2	5	4								0.06 - 0.25	0.12	0.25
	TAZ/PIPC	11		6	2	3								<=0.06 - 0.25	<=0.06	0.25
	SBT/ABPC	11							3	4	4			2 - 8	4	8
H. influenzae (BLPAR)	AM-1977	2		2										0.06	---	---
	LVFX	2	2											0.015 - 0.03	---	---
	PZFX	2	2											0.015 - 0.03	---	---
	MEPM	2		1			1							0.06 - 0.5	---	---
	AZM	2						2						1	---	---
	CTRX	2		1		1								0.06 - 0.25	---	---
	TAZ/PIPC	2		1	1									<=0.06 - 0.12	---	---
	SBT/ABPC	2									2			8	---	---
M. catarrhalis	AM-1977	8		4	4									0.06 - 0.12	---	---
	LVFX	8	6	2										0.015 - 0.06	---	---
	PZFX	8	5	3										0.015 - 0.06	---	---
	MEPM	8		8										<=0.06	---	---
	AZM	8		8										<=0.06	---	---
	CTRX	8		1			6	1						<=0.06 - 1	---	---
	TAZ/PIPC	8		8										<=0.06	---	---
	SBT/ABPC	8		1	5	2								<=0.06 - 0.25	---	---
Prevotella 属	AM-1977	13			5	4	2	1			1			0.12 - 8	0.25	1
	LVFX	13				1	3	7		1			1	0.25 - 32	1	4
	MEPM	13		12	1									<=0.06 - 0.12	<=0.06	<=0.06
	AZM	13			1		2	3	2	1		1	3	0.12 - >16	2	>16
	CTRX	13		2	2	2	2		1		3		1	<=0.06 - 128	0.5	8
	TAZ/PIPC	13		13										<=0.06	<=0.06	<=0.06
	SBT/ABPC	13		6		3		2	1	1				<=0.06 - 4	0.25	2
	CLDM	13	8		1								4	<=0.03 - >64	<=0.03	>64
	MNZ	13	1	1		3	5	3						<=0.03 - 1	0.5	1

(5.3.5.3-1 表 3.2.4-1 及び表 3.2.4-5 を一部改変)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 臨床効果

主要評価項目として、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染は治癒判定時の治癒率を、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍は投与終了時の有効率を設定している。疾患別の臨床効果を表 2.7.3.3-9 に、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍における臨床効果判定別の後抗菌薬使用割合を付録表 2.7.3.6-3 に示す。

また、対象疾患により主要評価項目の評価時期が異なることから、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染の治癒判定時の治癒例又は治癒せず例と、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍の投与終了時の有効例又は無効例を併合した値を奏効例(率)又は非奏効例(率)として記す。

治癒率は、市中肺炎で 95.0%(153/161 例、95%CI：90.5%～97.5%)、慢性呼吸器病変の二次感染で 93.3%(42/45 例、95%CI：82.1%～97.7%)であった。

市中肺炎では、細菌性肺炎で 93.0%(106/114 例)、非定型肺炎で 100.0%(43/43 例)といずれも 90%以上の治癒率が確認された。非定型菌が特定された肺炎の内訳は、マイコプラズマ肺炎が 34 例、レジオネラ肺炎が 2 例、細菌と *M. pneumoniae* の重複感染による肺炎が 4 例であった。

慢性呼吸器病変の二次感染では、COPD を有する被験者の治癒率は 88.9%(24/27 例)、その他は、複数の基礎疾患を有する被験者も含めすべて治癒であった。

誤嚥性肺炎の有効率は、100.0%(12/12 例、95%CI：75.8%～100.0%)であり、被験者の背景に関わらず、全被験者で有効と判定された。また、全例がその後の抗菌薬治療は不要と判断された。

肺化膿症・肺膿瘍の有効率は、90.9%(10/11 例、95%CI：62.3%～98.4%)であった。有効例の全例で注射用抗菌薬を用いた治療の継続が不要と判断され、うち 3 例は本剤のみで抗菌薬治療が終了し、残りの 7 例は経口剤治療に移行した。

表 2.7.3.3-9 疾患別の臨床効果(PPS)

疾患名	治癒率 (TOC)		95% CI		有効率 (EOT)		95% CI		早期有効率 (Day 3)		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper	n/N	%	Lower	Upper	n/N	%	Lower	Upper
全体	195/206	94 7	90 7	97 0	233/240	97 1	94 1	98 6	221/242	91 3	87 1	94 3
市中肺炎	153/161	95 0	90 5	97 5	166/171	97 1	93 3	98 7	160/172	93 0	88 2	96 0
細菌性肺炎	106/114	93 0	86 8	96 4	117/122	95 9	90 8	98 2	114/123	92 7	86 7	96 1
非定型肺炎	43/43	100 0	91 8	100 0	45/45	100 0	92 1	100 0	43/45	95 6	85 2	98 8
マイコプラズマ肺炎	34/34	100 0	89 8	100 0	35/35	100 0	90 1	100 0	34/35	97 1	85 5	99 5
レジオネラ肺炎	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---
非定型肺炎	7/7	100 0	64 6	100 0	8/8	100 0	67 6	100 0	7/8	87 5	52 9	97 8
細菌性肺炎＋非定型肺炎	4/4	---	---	---	4/4	---	---	---	3/4	---	---	---
細菌＋マイコプラズマ肺炎	4/4	---	---	---	4/4	---	---	---	3/4	---	---	---
慢性呼吸器病変の二次感染	42/45	93 3	82 1	97 7	45/46	97 8	88 7	99 6	40/46	87 0	74 3	93 9
COPD（慢性気管支炎・肺気腫）	24/27	88 9	71 9	96 1	26/27	96 3	81 7	99 3	24/27	88 9	71 9	96 1
びまん性汎細気管支炎	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---	1/2	---	---	---
気管支拡張症	6/6	100 0	61 0	100 0	7/7	100 0	64 6	100 0	6/7	85 7	48 7	97 4
肺線維症	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---	1/2	---	---	---
陳旧性肺結核	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---
COPD＋気管支拡張症	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---	2/2	---	---	---
COPD＋肺線維症	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---
COPD＋陳旧性肺結核	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---
COPD＋びまん性汎細気管支炎＋気管支拡張症	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---
COPD＋肺線維症＋陳旧性肺結核	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---	1/1	---	---	---
誤嚥性肺炎	---	---	---	---	12/12	100 0	75 8	100 0	12/13	92 3	66 7	98 6
肺化膿症・肺膿瘍	---	---	---	---	10/11	90 9	62 3	98 4	9/11	81 8	52 3	94 9

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-2a、表 3.2.3-2b 及び表 3.2.3-2c を改変)

原因菌別の奏効率を表 2.7.3.3-10、単数菌感染・複数菌感染別の奏効率及びその詳細を表 2.7.3.3-11、付録表 2.7.3.6-4 に示す。

呼吸器感染症全体での奏効率は、単数菌感染で 99.1%(116/117 例)、複数菌感染で 93.9%(31/33 例)であり、両者に乖離はなかった。また、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)であり、菌種によらず高い奏効率が認められた。

市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染において、単数菌感染例の奏効率は 99.1%(115/116 例)、複数菌感染例の奏効率は 90.9%(10/11 例)であり、両者に乖離はなかった。また、好気性グラム陽性菌検出例で 100.0%(56/56 例)、好気性グラム陰性菌検出例で 94.9%(37/39 例)、非定型菌検出例で 100.0%(42/42 例)であった。主要菌種別の奏効率は、*S. aureus* 100.0%(9/9 例)、*S. pneumoniae* 100.0%(44/44 例)、*H. influenzae* 95.7%(22/23 例)、*M. catarrhalis* 100.0%(9/9 例)及び *M. pneumoniae* 100.0%(40/40 例)を示し、各菌種で高い効果が確認された。

誤嚥性肺炎では、単数菌感染例は認められず、複数菌感染例の奏効率は 100.0%(12/12 例)であった。また、好気性グラム陽性菌検出例で 100.0%(10/10 例)、好気性グラム陰性菌検出例で 100.0%(8/8 例)、嫌気性菌検出例で 100.0%(10/10 例)であった。主要菌種別の奏効率でも、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 100.0%(8/8 例)、*H. influenzae* 100.0%(6/6 例)、*Veillonella* 属 100.0%(6/6 例)、*Prevotella* 属 100.0%(8/8 例)を示し、各菌種で高い効果が確認された。

肺化膿症・肺膿瘍において、複数菌感染例の奏効率は 90.0%(9/10 例)、単数菌感染例の 1 例も奏効であった。また、好気性グラム陽性菌検出例で 100.0%(9/9 例)、嫌気性菌検出例で 88.9%(8/9 例)、好気性グラム陰性菌検出例の 1 例も奏効であった。主要菌種別の有効率では、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)が 100.0%(9/9 例)、*Fusobacterium* 属が 100.0%(6/6 例)、*Prevotella* 属が 80.0%(4/5 例)を示し、各菌種で高い効果が確認された。

表 2.7.3.3-10　原因菌別の奏効率 (BPPS) (1/2)

原因菌[*a]	奏効率											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
Gram-positive Bacteria	43/43	(100 0)	13/13	(100 0)	56/56	(100 0)	10/10	(100 0)	9/9	(100 0)	75/75	(100 0)
Enterococcus	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
E. casseliflavus	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Rothia	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Rothia sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Staphylococcus	2/2	(---)	7/7	(100 0)	9/9	(100 0)	1/1	(---)	0/0	(---)	10/10	(100 0)
S. aureus	2/2	(---)	7/7	(100 0)	9/9	(100 0)	1/1	(---)	0/0	(---)	10/10	(100 0)
MRSA	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
MSSA	2/2	(---)	6/6	(100 0)	8/8	(100 0)	1/1	(---)	0/0	(---)	9/9	(100 0)
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	39/39	(100 0)	5/5	(100 0)	44/44	(100 0)	2/2	(---)	0/0	(---)	46/46	(100 0)
S. pneumoniae	39/39	(100 0)	5/5	(100 0)	44/44	(100 0)	2/2	(---)	0/0	(---)	46/46	(100 0)
PSSP	20/20	(100 0)	1/1	(---)	21/21	(100 0)	1/1	(---)	0/0	(---)	22/22	(100 0)
PISP	4/4	(---)	0/0	(---)	4/4	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	4/4	(---)
PRSP	4/4	(---)	1/1	(---)	5/5	(100 0)	1/1	(---)	0/0	(---)	6/6	(100 0)
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	2/2	(---)	1/1	(---)	3/3	(---)	8/8	(100 0)	9/9	(100 0)	20/20	(100 0)
Streptococcus sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
Alpha-*Streptococcus*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	3/3	(---)	1/1	(---)	4/4	(---)
S. agalactiae	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
S. constellatus	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	3/3	(---)	3/3	(---)
Streptococcus intermedius	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	3/3	(---)	3/3	(---)
S. mitis	2/2	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	4/4	(---)	3/3	(---)	9/9	(100 0)
S. oralis	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)
S. sanguis	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. parasanguis	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Gram-negative Bacteria	24/26	(92 3)	13/13	(100 0)	37/39	(94 9)	8/8	(100 0)	1/1	(---)	46/48	(95 8)
Escherichia	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	4/4	(---)
E. coli	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	4/4	(---)
Haemophilus	19/20	(95 0)	3/3	(---)	22/23	(95 7)	6/6	(100 0)	0/0	(---)	28/29	(96 6)
H. influenzae	19/20	(95 0)	3/3	(---)	22/23	(95 7)	6/6	(100 0)	0/0	(---)	28/29	(96 6)
BLNAS	10/10	(100 0)	2/2	(---)	12/12	(100 0)	2/2	(---)	0/0	(---)	14/14	(100 0)
BLNAR	6/7	(85 7)	1/1	(---)	7/8	(87 5)	2/2	(---)	0/0	(---)	9/10	(90 0)
BLPAR	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
Klebsiella	1/2	(---)	2/2	(---)	3/4	(---)	3/3	(---)	0/0	(---)	6/7	(85 7)
K. planticola	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1/2	(---)	1/1	(---)	2/3	(---)	3/3	(---)	0/0	(---)	5/6	(83 3)
Moraxella	3/3	(---)	6/6	(100 0)	9/9	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	9/9	(100 0)
M. catarrhalis	3/3	(---)	6/6	(100 0)	9/9	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	9/9	(100 0)
Pseudomonas	0/1	(---)	3/3	(---)	3/4	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	3/4	(---)
P. aeruginosa	0/1	(---)	3/3	(---)	3/4	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	3/4	(---)

表 2.7.3.3-10　原因菌別の奏効率 (BPPS) (2/2)

原因菌[*a]	奏効率											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
Anaerobic Bacteria	---	(---)	---	(---)	---	(---)	10/10	(100 0)	8/9	(88 9)	18/19	(94 7)
Actinomyces	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
A. odontolyticus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Peptostreptococcus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	2/3	(---)	3/4	(---)
Peptostreptococcus sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)	0/1	(---)
P. micros	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)	3/3	(---)
Veillonella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	6/6	(100 0)	3/3	(---)	9/9	(100 0)
Veillonella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	6/6	(100 0)	3/3	(---)	9/9	(100 0)
Capnocytophaga	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Capnocytophaga sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Bacteroides	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)
Bacteroides sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
B. fragilis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Fusobacterium	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	6/6	(100 0)	6/6	(100 0)
F. necrophorum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
F. nucleatum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	5/5	(100 0)	5/5	(100 0)
Leptotrichia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	2/2	(---)
Leptotrichia sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Leptotrichia buccalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Porphyromonas	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	2/2	(---)
P. endodontalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
P. gingivalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Prevotella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	8/8	(100 0)	4/5	(80 0)	12/13	(92 3)
Prevotella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	6/6	(100 0)	2/2	(---)	8/8	(100 0)
P. buccae	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
P. intermedia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1/1	(---)	0/1	(---)	1/2	(---)
P. melaninogenica	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
P. oralis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
P. oris	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Tissierella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)	0/1	(---)
T. creatinini	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)	0/1	(---)
Atypical Bacteria	40/40	(100 0)	2/2	(---)	42/42	(100 0)	---	(---)	---	(---)	42/42	(100 0)
Legionella	2/2	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	---	(---)	---	(---)	2/2	(---)
L. pneumophila	2/2	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	---	(---)	---	(---)	2/2	(---)
Mycoplasma	38/38	(100 0)	2/2	(---)	40/40	(100 0)	---	(---)	---	(---)	40/40	(100 0)
M. pneumoniae	38/38	(100 0)	2/2	(---)	40/40	(100 0)	---	(---)	---	(---)	40/40	(100 0)

*a：複数の原因菌が検出された被験者は、それぞれの原因菌で1例として重複集計した。
同一被験者から同一原因菌が複数検出された場合は1例として集計した。

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-5d を引用)

表 2.7.3.3-11　単数菌感染・複数菌感染別の奏効率(BPPS)

原因菌	奏効率											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
単数菌感染	94/95	(98.9)	21/21	(100.0)	115/116	(99.1)	0/0	(---)	1/1	(---)	116/117	(99.1)
複数菌感染	6/7	(85.7)	4/4	(---)	10/11	(90.9)	12/12	(100.0)	9/10	(90.0)	31/33	(93.9)

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-4d を改変)

2.7.3.3.2.2 微生物学的効果

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。

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.3.3-12 に示す。

呼吸器感染症全体での陰性化率は 95.1%(97/102 例)であった。

各疾患の陰性化率は、市中肺炎で 96.6%(56/58 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 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)であった。

市中肺炎では、細菌性肺炎の陰性化率は 96.2%(50/52 例)であり、非定型肺炎の 4 例、細菌性肺炎と非定型肺炎の複数菌感染の 2 例で、推定消失と判定された。推定存続となったのは、BLNAR と *P. aeruginosa* による複数菌感染の 1 例、存続となったのは、*K. pneumoniae* による単数菌感染の 1 例であった。

慢性呼吸器病変の二次感染のうち、COPD を有する被験者の陰性化率は 100.0%(13/13 例)、その他の基礎疾患を有する被験者では、存続例 1 例を除いて消失又は推定消失と判定された。存続となった 1 例は、COPD・びまん性汎細気管支炎・気管支拡張症の 3 疾患を有する *P. aeruginosa* による単数菌感染例であったが、元より *P. aeruginosa* を保菌している患者であり、臨床効果は治癒と判定されている。

誤嚥性肺炎では、存続例 1 例を除いて全て推定消失と判定された。存続となった 1 例は、*S. mitis*、*Veillonella* sp.、*Prevotella* sp.が投与開始日の培養検査で原因菌として分離され、そのうち *Veillonella* sp.の存続が確認されたが、本被験者の臨床効果は有効であり、後抗菌薬は不要と判断されている。

肺化膿症・肺膿瘍では、推定存続例 1 例を除いて全て推定消失と判定された。推定存続となった 1 例は、原因菌の存続は認められていなかったものの、臨床効果の判定を踏まえて *P. intermedia* が推定存続と判定された。

表 2.7.3.3-12 被験者別の微生物学的効果(BPPS)

疾患名	陰性化率		95% CI	
	n/N	%	Lower	Upper
合計	97/102	95.1	89.0	97.9
市中肺炎	56/58	96.6	88.3	99.0
細菌性肺炎	50/52	96.2	87.0	98.9
非定型肺炎	4/4	---	---	---
マイコプラズマ肺炎	4/4	---	---	---
細菌性肺炎＋非定型肺炎	2/2	---	---	---
細菌＋マイコプラズマ肺炎	2/2	---	---	---
慢性呼吸器病変の二次感染	20/21	95.2	77.3	99.2
COPD（慢性気管支炎・肺気腫）	13/13	100.0	77.2	100.0
びまん性汎細気管支炎	1/1	---	---	---
気管支拡張症	1/1	---	---	---
肺線維症	1/1	---	---	---
陳旧性肺結核	1/1	---	---	---
COPD＋気管支拡張症	2/2	---	---	---
COPD＋陳旧性肺結核	1/1	---	---	---
COPD＋びまん性汎細気管支炎＋気管支拡張症	0/1	---	---	---
誤嚥性肺炎	11/12	91.7	64.6	98.5
肺化膿症・肺膿瘍	10/11	90.9	62.3	98.4

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-7 を一部改変)

原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.3.3-13 に示す。

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 4 例すべてが推定消失であった。

好気性菌の原因菌別の消失率は、*S. aureus* 100.0%(10/10 例)、*S. pneumoniae* 100.0%(32/32 株)、*H. influenzae* 96.4%(27/28 株) 及び *M. catarrhalis* 100.0%(9/9 株)を示し、市中呼吸器感染症で分離頻度の高いこれらすべてで 90%以上の高い有効性が確認された。このうち *S. pneumoniae* に含まれていた PISP 4 株及び PRSP 6 株の微生物学的効果はいずれも消失又は推定消失、*H. influenzae* に含まれていた BLNAR の消失率は 90.0%(9/10 株)、BLPAR 2 株の微生物学的効果はいずれも推定消失であり、他系統の薬剤耐性菌に対しても本剤は高い有効性を示した。また、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍で多く分離された *Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)の消失率は 100.0%(23/23 株)、*K. pneumoniae* の消失率は 83.3%(5/6 株)であり、培養検査で次いで多く分離された *E. coli* 4 株の微生物学的効果も全て推定消失であった。

嫌気性菌の原因菌別の消失率は、*Fusobacterium* 属 100.0%(5/5 株)及び *Prevotella* 属 91.7%(11/12 株)を示し、培養検査で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いずれも推定消失であった。呼吸器感染症での関与が知られており、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍での分離頻度が高いとされる嫌気性菌に対して本剤は高い有効性を示すことが確認された。また、呼吸器感染症での報告は少ないものの、近年網羅的細菌叢解析等による検討で検出が報告されている *Veillonella* 属は本試験でも多く分離され、その消失率は 77.8%(7/9 株)であり、存続となった 2 株は同一症例から分離された MIC の異なる 2 株であった。

非定型菌の *M. pneumoniae* は培養検査で 4 株分離され、いずれの株も微生物学的効果は推定消失であった。

以上より、前項で示した臨床効果を支持する本剤の高い微生物学的効果が示された。

表 2.7.3.3-13　原因菌別の微生物学的効果 (BPPS)

原因菌	菌数	微生物学的効果					消失率 (%)		95% CI	
		消失	推定消失	存続	推定存続	判定不能			Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	66	12	54	0	0	0	66/66	100 0	94 5	100 0
Enterococcus	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
E. casseliflavus	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Staphylococcus	10	4	6	0	0	0	10/10	100 0	72 2	100 0
S. aureus	10	4	6	0	0	0	10/10	100 0	72 2	100 0
MRSA	1	1	0	0	0	0	1/1	---	---	---
MSSA	9	3	6	0	0	0	9/9	100 0	70 1	100 0
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	32	7	25	0	0	0	32/32	100 0	89 3	100 0
S. pneumoniae	32	7	25	0	0	0	32/32	100 0	89 3	100 0
PSSP	22	5	17	0	0	0	22/22	100 0	85 1	100 0
PISP	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---
PRSP	6	2	4	0	0	0	6/6	100 0	61 0	100 0
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	23	1	22	0	0	0	23/23	100 0	85 7	100 0
Alpha-*Streptococcus*	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---
S. agalactiae	2	0	2	0	0	0	2/2	---	---	---
S. constellatus	3	0	3	0	0	0	3/3	---	---	---
Streptococcus intermedius	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
S. mitis	9	1	8	0	0	0	9/9	100 0	70 1	100 0
S. oralis	2	0	2	0	0	0	2/2	---	---	---
S. sanguis	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
S. parasanguis	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Gram-negative Bacteria	53	9	39	2	2	1	48/52	92 3	81 8	97 0
Escherichia	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---
E. coli	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---
Haemophilus	29	6	21	0	1	1	27/28	96 4	82 3	99 4
H. influenzae	29	6	21	0	1	1	27/28	96 4	82 3	99 4
BLNAS	15	3	11	0	0	1	14/14	100 0	78 5	100 0
BLNAR	10	3	6	0	1	0	9/10	90 0	59 6	98 2
BLPAR	2	0	2	0	0	0	2/2	---	---	---
Klebsiella	7	0	6	1	0	0	6/7	85 7	48 7	97 4
K. planticola	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	6	0	5	1	0	0	5/6	83 3	43 6	97 0
Moraxella	9	2	7	0	0	0	9/9	100 0	70 1	100 0
M. catarrhalis	9	2	7	0	0	0	9/9	100 0	70 1	100 0
Pseudomonas	4	1	1	1	1	0	2/4	---	---	---
P. aeruginosa	4	1	1	1	1	0	2/4	---	---	---
Anaerobic Bacteria	36	1	32	2	1	0	33/36	91 7	78 2	97 1
Actinomyces	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
A. odontolyticus	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Peptostreptococcus	3	0	3	0	0	0	3/3	---	---	---
P. micros	3	0	3	0	0	0	3/3	---	---	---
Veillonella	9	0	7	2	0	0	7/9	77 8	45 3	93 7
Veillonella sp	9	0	7	2	0	0	7/9	77 8	45 3	93 7
Capnocytophaga	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Capnocytophaga sp	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Bacteroides	3	0	3	0	0	0	3/3	---	---	---
Bacteroides sp	2	0	2	0	0	0	2/2	---	---	---
B. fragilis	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Fusobacterium	5	0	5	0	0	0	5/5	100 0	56 6	100 0
F. necrophorum	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
F. nucleatum	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---
Leptotrichia	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Leptotrichia buccalis	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Porphyromonas	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
P. gingivalis	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Prevotella	12	1	10	0	1	0	11/12	91 7	64 6	98 5
Prevotella sp	7	1	6	0	0	0	7/7	100 0	64 6	100 0
P. buccae	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
P. intermedia	2	0	1	0	1	0	1/2	---	---	---
P. melaninogenica	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
P. oralis	1	0	1	0	0	0	1/1	---	---	---
Atypical Bacteria	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---
Mycoplasma	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---
M. pneumoniae	4	0	4	0	0	0	4/4	---	---	---

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-6 を引用)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 被験者背景別臨床効果

被験者の背景因子別の奏効率を表 2.7.3.3-14、重症・超重症被験者における原因菌別の奏効率を付録表 2.7.3.6-5 に示す。

性別や年齢、体重、PORT スコア、重症度等の背景因子による奏効率の差は認められず、全ての部分集団で 80%以上の奏効率が確認された。誤嚥性肺炎では、誤嚥の背景因子によらず高い奏効率を示した。重症・超重症被験者は全例奏効しており、そのうちの 1 例は重症肺炎の代表であるレジオネラ肺炎であった。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、糖尿病又は心疾患の合併も、各サブグループ間で奏効率に大きな差は認められず、7 日間を超えた治験薬投与が必要と判断された被験者においても、高い奏効率が得られた。

表 2.7.3.3-14 背景因子別の奏効率(PPS) (1/2)

疾患群		奏効率				
		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
項目		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
性別	男	86/93 (92.5)	34/37 (91 9)	8/8 (100.0)	7/7 (100.0)	135/145 (93.1)
	女	67/68 (98.5)	8/8 (100.0)	4/4 (---)	3/4 (---)	82/84 (97.6)
年齢 (歳)[*a]	< 65	78/80 (97.5)	4/4 (---)	0/0 (---)	2/2 (---)	84/86 (97.7)
	65 <=	75/81 (92.6)	38/41 (92.7)	12/12 (100.0)	8/9 (88 9)	133/143 (93.0)
体重 (kg)[*b]	< 40	8/8 (100.0)	4/4 (---)	2/2 (---)	0/0 (---)	14/14 (100.0)
	40 <=, < 60	86/92 (93.5)	31/33 (93 9)	8/8 (100.0)	7/7 (100.0)	132/140 (94.3)
	60 <=, < 80	55/57 (96.5)	7/8 (87 5)	2/2 (---)	2/3 (---)	66/70 (94.3)
	80 <=	4/4 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/1 (---)	5/5 (100.0)
BMI (kg/m^2)[*c]	< 25.0	125/133 (94.0)	36/39 (92 3)	12/12 (100.0)	9/9 (100.0)	182/193 (94.3)
	25.0 <=	28/28 (100.0)	6/6 (100.0)	0/0 (---)	1/2 (---)	35/36 (97.2)
PORT スコア	1	34/34 (100.0)	---	---	---	34/34 (100.0)
	2	73/76 (96.1)	---	---	---	73/76 (96.1)
	3	37/41 (90.2)	---	---	---	37/41 (90.2)
	4	9/10 (90.0)	---	---	---	9/10 (90.0)
	5	0/0 (---)	---	---	---	0/0 (---)
重症度[*d]	軽症	100/102 (98.0)	---	1/1 (---)	3/3 (---)	104/106 (98.1)
	中等症	52/58 (89.7)	---	9/9 (100.0)	7/8 (87 5)	68/75 (90.7)
	重症	1/1 (---)	---	1/1 (---)	0/0 (---)	2/2 (---)
	超重症	0/0 (---)	---	1/1 (---)	0/0 (---)	1/1 (---)
むせの有無	なし	---	---	6/6 (100.0)	---	6/6 (100.0)
	あり	---	---	6/6 (100.0)	---	6/6 (100.0)
嚥下機能障害の有無	なし	---	---	3/3 (---)	---	3/3 (---)
	あり	---	---	5/5 (100.0)	---	5/5 (100.0)
	検査結果なし	---	---	4/4 (---)	---	4/4 (---)
嚥下機能障害の可能性をもつ疾患の有無	なし	---	---	6/6 (100.0)	---	6/6 (100.0)
	あり	---	---	6/6 (100.0)	---	6/6 (100.0)
	胃腸障害	---	---	2/2 (---)	---	2/2 (---)
	神経系障害	---	---	2/2 (---)	---	2/2 (---)
	外科および内科処置	---	---	1/1 (---)	---	1/1 (---)
	胃腸障害+神経系障害	---	---	1/1 (---)	---	1/1 (---)

表 2.7.3.3-14　背景因子別の奏効率(PPS) (2/2)

疾患群		奏効率				
		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
項目		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療の有無	なし	130/138 (94.2)	39/42 (92.9)	8/8 (100.0)	8/9 (88.9)	185/197 (93.9)
	あり	23/23 (100.0)	3/3 (---)	4/4 (---)	2/2 (---)	32/32 (100.0)
投与延長の有無	なし	120/126 (95.2)	31/34 (91.2)	8/8 (100.0)	1/1 (---)	160/169 (94.7)
	あり	33/35 (94.3)	11/11 (100.0)	4/4 (---)	9/10 (90.0)	57/60 (95.0)
合併症	なし	35/36 (97.2)	0/0 (---)	0/0 (---)	1/1 (---)	36/37 (97.3)
	あり	118/125 (94.4)	42/45 (93.3)	12/12 (100.0)	9/10 (90.0)	181/192 (94.3)
肝機能低下	なし	91/97 (93.8)	32/34 (94.1)	6/6 (100.0)	9/10 (90.0)	138/147 (93.9)
	軽度	54/56 (96.4)	10/11 (90.9)	5/5 (100.0)	1/1 (---)	70/73 (95.9)
	中等度	8/8 (100.0)	0/0 (---)	1/1 (---)	0/0 (---)	9/9 (100.0)
	高度	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)	0/0 (---)
腎機能低下	なし	117/123 (95.1)	24/26 (92.3)	4/4 (---)	4/4 (---)	149/157 (94.9)
	軽度	31/33 (93.9)	17/18 (94.4)	5/5 (100.0)	5/6 (83.3)	58/62 (93.5)
	中等度	5/5 (100.0)	0/0 (---)	2/2 (---)	1/1 (---)	8/8 (100.0)
	高度	0/0 (---)	1/1 (---)	1/1 (---)	0/0 (---)	2/2 (---)
合併症・慢性呼吸器疾患	なし	112/113 (99.1)	0/0 (---)	9/9 (100.0)	8/9 (88.9)	129/131 (98.5)
	あり	41/48 (85.4)	42/45 (93.3)	3/3 (---)	2/2 (---)	88/98 (89.8)
合併症・糖尿病	なし	139/145 (95.9)	38/40 (95.0)	11/11 (100.0)	9/9 (100.0)	197/205 (96.1)
	あり	14/16 (87.5)	4/5 (80.0)	1/1 (---)	1/2 (---)	20/24 (83.3)
合併症・心疾患	なし	145/153 (94.8)	31/32 (96.9)	8/8 (100.0)	9/10 (90.0)	193/203 (95.1)
	あり	8/8 (100.0)	11/13 (84.6)	4/4 (---)	1/1 (---)	24/26 (92.3)

(%) = (n ÷ N) × 100
*a：同意取得時
*b：投与開始時
*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
*d：A-DROPシステムに基づく評価

(5.3.5.3-1 表 3.2.5-1 を一部改変)

2.7.3.3.3.2　治験薬投与直前の抗菌薬無効被験者の臨床効果

治験薬投与直前 7 日間以内に他の抗菌薬(直前抗菌薬)が無効と判定された被験者における奏効率を表 2.7.3.3-15 に示す。

呼吸器感染症全体で、直前抗菌薬が無効であった被験者に対する本剤の奏効率は 100.0%(32/32 例)であった。

市中肺炎の奏効率は 100.0%(23/23 例)、慢性呼吸器病変の二次感染の 3 例、誤嚥性肺炎の 4 例、肺化膿症・肺膿瘍の 2 例は、いずれも奏効であった。

治験薬投与直前に投与されていた抗菌薬はセフェム系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬が多数を占めており、無効抗菌薬の系統別の奏効率は、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)であった。注射剤無効例の 2 例には注射用セフェム系抗菌薬が投与されており、本剤の投与により奏効と判定された。また、抗菌薬が 2 剤以上投与されていた被験者は 2 例であったが、いずれも奏効と判定された。いずれの疾患においても、抗菌薬の系統、経口・注射の別に関わらず、直前の抗菌薬無効例に対して本剤は高い奏効率を示した。

表 2.7.3.3-15　治験薬投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者の奏効率(PPS)

疾患群		奏効率									
		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	
抗菌薬の分類		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
ペニシリン系	経口	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
セフェム系	経口	12/12	(100.0)	2/2	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	15/15	(100.0)
	注射	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)
カルバペネム系	経口	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
アミノグリコシド系	経口	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
マクロライド系	経口	7/7	(100.0)	1/1	(---)	3/3	(---)	0/0	(---)	11/11	(100.0)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
テトラサイクリン系	経口	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
その他	経口	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
	注射	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
薬剤不明		0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)
2剤以上		2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
合計		23/23	(100.0)	3/3	(---)	4/4	(---)	2/2	(---)	32/32	(100.0)

(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.2.5-2 を一部改変)

2.7.3.3.3.3　主要原因菌の耐性区分別消失率

培養検査によって分離同定された *S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* について、CLSI 標準法 [14] 及び山口らの報告 [15] に従い、微生物学的検査機関で耐性区分の判定を行った。これらの菌種の耐性菌別・MIC 別の消失率を表 2.7.3.3-16 に示す。

S. aureus は 10 株が同定され、すべての菌株で消失又は推定消失が確認された。そのうち 1 株は MRSA であり、当該菌株に対する AM-1977 の MIC は 0.5 μg/mL であった。

S. pneumoniae は、同定された 32 株のうち 4 株が PISP、6 株が PRSP と判定され、PSSP を含むすべての菌株で消失又は推定消失が確認された。PISP 及び PRSP の 10 株に対する AM-1977 の MIC は、1 株が 0.12 μg/mL、その他 9 株はすべて 0.06 μg/mL であった。

H. influenzae は、同定された 28 株のうち 10 株が BLNAR、2 株が BLPAR と判定された。消失率は、耐性区分不明の株も含めた *H. influenzae* 全体で 96.4%(27/28 株)であり、BLNAR 及び BLPAR と判定された 12 株のうち 11 株は消失又は推定消失が確認された。BLNAR に対する AM-1977 の MIC は 2 株が 0.12 μg/mL、5 株が 0.06 μg/mL、その他 3 株は 0.03 μg/mL を示した。BLPAR の MIC は、2 株とも 0.06 μg/mL を示した。

以上より、*S. aureus*、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* について、その耐性菌区分に関わらず、本剤は高い有効性を示した。

表 2.7.3.3-16　耐性菌別・MIC 別の消失率(BPPS)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)									合計	消失率 (%)
	<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	>4	missing		
S. aureus	6/6		2/2	1/1	1/1					10/10	100.0
MRSA					1/1					1/1	---
MSSA	6/6		2/2	1/1						9/9	100.0
S. pneumoniae	2/2	24/24	5/5						1/1	32/32	100.0
PSSP	2/2	15/15	4/4						1/1	22/22	100.0
PISP		4/4								4/4	---
PRSP		5/5	1/1							6/6	100.0
H. influenzae	9/10	12/12	2/2		1/1		1/1		2/2	27/28	96.4
BLNAS	7/7	5/5			1/1		1/1			14/14	100.0
BLNAR	2/3	5/5	2/2							9/10	90.0
BLPAR		2/2								2/2	---

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-8 を一部改変)

2.7.3.3.3.4　対照薬で高い MIC を示した主な原因菌の消失率

培養検査によって分離同定された主要原因菌 *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)及び *H. influenzae*、並びに嫌気性菌のうち、対照薬の感性ブレイクポイントを超える高い MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を解析した。表 2.7.3.3-17 に示すとおり、各対照薬の MIC ブレイクポイントは CLSI から引用し検討した。

表 2.7.3.3-17　対照薬の MIC ブレイクポイント

対照薬	ブレイクポイント(μg/mL)									
	S. aureus		*S. pneumoniae*		*Streptococcus* 属 [a]		*H. influenzae*		嫌気性菌	
	感性	耐性	感性	耐性	感性	耐性	感性	耐性	感性	耐性
LVFX	1	4	2	8	2	8	2	-	-	-
AZM	2	8	0.5	2	0.5	2	4	-	-	-
SBT/ABPC[b]	-	-	-	-	-	-	2	4	8	32
CLDM	-	-	-	-	-	-	-	-	2	8

a：*S. pneumoniae* を除く *Streptococcus* 属。β-Hemolytic Group 及び Viridans Group の MIC ブレイクポイントより設定した

b：ABPC の MIC ブレイクポイントのみ表記した

2.7.3.3.3.4.1　レボフロキサシン

レボフロキサシンの感性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3.3-18 に示す。

該当する菌株は、MRSA 1 株、MSSA 3 株及び *Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 5 株であり、このうち *S. aureus* の 4 株は分離された *S. aureus* 全体の約半数を占めていた。また、9 株すべてがレボフロキサシン耐性株であった。MRSA 1 株に対する AM-1977 の MIC は 0.5 μg/mL であり、レボフロキサシンは 16 μg/mL 以上であった。MSSA 3 株に対する AM-1977 の MIC は全て 0.12 μg/mL 以下であり、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 5 株に対する AM-1977 の MIC は

全て 0.5 μg/mL 以下であった。これらの菌株の、本剤投与後の消失率は、100.0%(9/9 株)であった。

表 2.7.3.3-18　LVFX で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS)

原因菌	LVFX MIC (μg/mL)					合計	消失率 (%)
	2	4	8	16	> 16		
Staphylococcus		1/1	2/2		1/1	4/4	---
S. aureus		1/1	2/2		1/1	4/4	---
MRSA					1/1	1/1	---
MSSA		1/1	2/2			3/3	---
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)			1/1	3/3	1/1	5/5	100.0
Alpha-*Streptococcus*				1/1		1/1	---
S. agalactiae					1/1	1/1	---
S. mitis			1/1	1/1		2/2	---
S. parasanguis				1/1		1/1	---
Total		1/1	3/3	3/3	2/2	9/9	100.0
(%)		---	---	---	---	100.0	

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-9a を一部改変)

2.7.3.3.3.4.2　アジスロマイシン

アジスロマイシンの感性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3.3-19 に示す。

該当する菌株は、MRSA 1 株、MSSA 4 株、*S. pneumoniae* 28 株及び *Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く) 13 株であった。これらは、分離された *S. aureus* の半数、*S. pneumoniae* の約 9 割、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)の約 6 割を占めており、さらに全 46 株中 44 株がアジスロマイシン耐性株であった。これらの菌株の本剤投与後の消失率は、100.0%(46/46 株)であった。

表 2.7.3.3-19　AZM で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS)

原因菌	AZM MIC (μg/mL)						合計	消失率 (%)
	1	2	4	8	16	> 16		
Staphylococcus						5/5	5/5	100.0
S. aureus						5/5	5/5	100.0
MRSA						1/1	1/1	---
MSSA						4/4	4/4	---
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	1/1	1/1	3/3	3/3		20/20	28/28	100.0
S. pneumoniae	1/1	1/1	3/3	3/3		20/20	28/28	100.0
PSSP				2/2		16/16	18/18	100.0
PISP				1/1		3/3	4/4	---
PRSP	1/1	1/1	3/3			1/1	6/6	100.0
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	1/1	1/1	7/7	4/4			13/13	100.0
Alpha-*Streptococcus*				2/2			2/2	---
S. constellatus	1/1						1/1	---
S. mitis		1/1	4/4	1/1			6/6	100.0
S. oralis			1/1	1/1			2/2	---
S. sanguis			1/1				1/1	---
S. parasanguis			1/1				1/1	---
Total	2/2	2/2	10/10	7/7		25/25	46/46	100.0
(%)	---	---	100.0	100.0		100.0	100.0	

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-9c を一部改変)

2.7.3.3.3.4.3 スルバクタム／アンピシリン

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 MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3.3-20 に示す。

該当する菌株は、*H. influenzae* 10 株であった。これらは、分離された *H. influenzae* 全体の約 4 割を占めており、10 株すべてがスルバクタム／アンピシリン耐性株であった。これらの菌株の本剤投与後の消失率は 90.0%(9/10 株)であった。

表 2.7.3.3-20 SBT/ABPC で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS)

原因菌	SBT/ABPC MIC (μg/mL)				合計	消失率 (%)
	4	8	16	> 16		
Haemophilus	4/4	5/6			9/10	90.0
H. influenzae	4/4	5/6			9/10	90.0
BLNAR	4/4	3/4			7/8	87.5
BLPAR		2/2			2/2	---
Total	4/4	5/6			9/10	90.0
(%)	---	83.3			90.0	

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-9b を一部改変)

2.7.3.3.3.4.4 クリンダマイシン

クリンダマイシンの感性ブレイクポイントを上回る MIC を示した菌株の、本剤投与後の消失率を表 2.7.3.3-21 に示す。

該当する菌株は、嫌気性菌 5 株であり、5 株すべてがクリンダマイシン耐性株であった。そのうち、*Prevotella* 属の 3 株は分離された *Prevotella* 属全体の約 2 割を占めていた。これらの菌株の本剤投与後の消失率は 100.0%(5/5 株)であった。

表 2.7.3.3-21 CLDM で高い MIC を示した原因菌の消失率(BPPS)

原因菌	CLDM MIC (μg/mL)				合計	消失率 (%)
	4	8	16	> 16		
Actinomyces				1/1	1/1	---
A. odontolyticus				1/1	1/1	---
Peptostreptococcus		1/1			1/1	---
P. micros		1/1			1/1	---
Prevotella				3/3	3/3	---
Prevotella sp.				3/3	3/3	---
Total		1/1		4/4	5/5	100.0
(%)		---		---	100.0	

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-9d を一部改変)

2.7.3.3.3.5 非奏効被験者

2.7.3.3.3.5.1 背景因子

主要評価項目の臨床効果が判定された PPS 採用被験者のうち、非奏効例は市中肺炎 8 例、慢性呼吸器病変の二次感染 3 例、肺化膿症・肺膿瘍 1 例であり、誤嚥性肺炎では非奏効例はいなかっ

た。これら非奏効例に特定の偏った背景因子は認められなかった(2.7.3.3.3.1)。

2.7.3.3.3.5.2 原因菌の構成

非奏効例において、培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析によって判明した原因菌の構成を表 2.7.3.3-22 に示す。

非奏効例 2 例以上から分離又は検出された菌種はなく、好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、嫌気性菌及び非定型菌のいずれにおいても、本剤で特定の菌種に対して臨床効果が弱い傾向は認められなかった。

表 2.7.3.3-22 非奏効例における原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析)(BPPS)

原因菌	BPPS									
	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	
	(N= 2)		(N= 0)		(N= ---)		(N= 1)		(N= 3)	
単数菌感染	1	(---)	0	(---)	---	(---)	0	(---)	1	(---)
Gram-negative Bacteria	1	(---)	0	(---)	---	(---)	0	(---)	1	(---)
Klebsiella	1	(---)	0	(---)	---	(---)	0	(---)	1	(---)
K. pneumoniae subsp. pneumoniae	1	(---)	0	(---)	---	(---)	0	(---)	1	(---)
複数菌感染	1	(---)	0	(---)	---	(---)	1	(---)	2	(---)
Polymicrobial infection (2 species)	1	(---)	0	(---)	---	(---)	0	(---)	1	(---)
H. influenzae (BLNAR) + *P. aeruginosa*	1	(---)	0	(---)	---	(---)	0	(---)	1	(---)
Polymicrobial infection (3 species)	0	(---)	0	(---)	---	(---)	1	(---)	1	(---)
Peptostreptococcus sp. + *P. intermedia* + *T. creatinini*	0	(---)	0	(---)	---	(---)	1	(---)	1	(---)

N: 原因菌が特定された非奏効被験者数

(5.3.5.3-1 表 3.2.5-5 を一部改変)

2.7.3.3.3.5.3 微生物学的効果

非奏効例における原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.3.3-23 に示す。

該当被験者 3 例から分離同定された 4 株の原因菌のうち、存続と判定されたのは *K. pneumoniae* 1 株であった。その他、微生物学的効果判定時に培養検査にて存続菌の分離はされなかったが、非奏効例であることより推定存続と判定されたのは BLNAR 1 株、*P. aeruginosa* 1 株、*P. intermedia* 1 株であった。

表 2.7.3.3-23　非奏効例における原因菌別の微生物学的効果(BPPS)

原因菌[*a]	微生物学的効果 (存続) n/N	微生物学的効果 (推定存続) n/N
Gram-negative Bacteria	1/3	2/3
Haemophilus	0/1	1/1
H. influenzae	0/1	1/1
BLNAR	0/1	1/1
Klebsiella	1/1	0/1
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1/1	0/1
Pseudomonas	0/1	1/1
P. aeruginosa	0/1	1/1
Anaerobic Bacteria	0/1	1/1
Prevotella	0/1	1/1
P. intermedia	0/1	1/1

*a: 複数の原因菌が検出された被験者は、それぞれの原因菌で1例として重複集計した。
同一被験者から同一原因菌が複数検出された場合は1例として集計した。

(5.3.5.3-1 表 3.2.5-4 を引用)

2.7.3.3.3.6　存続菌

市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染の治癒判定時、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍の投与終了時に存続と判定された菌株(以下、存続菌) に対する本剤の MIC を表 2.7.3.3-24 に示す。

存続菌は 158 株中 4 株(2.5%)で、内訳は *K. pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Veillonella* sp. 2 株であった。*Veillonella* sp. 2 株は投与開始日に同一症例から分離された菌株であり、MIC が異なる 2 株であったため、両株を存続菌とした。投与開始時及び治癒判定時共に薬剤感受性が確認されたこれらの分離株では、本剤の投与前後で明らかな MIC の上昇は確認されず、本剤に対する感受性変化は惹起されていないものと考えられた。

表 2.7.3.3-24　存続菌に対する AM-1977 の MIC (BPPS)

疾患名	原因菌	MIC[*a] (μg/mL)	存続菌	MIC[*b] (μg/mL)	臨床効果 TOC	臨床効果 EOT
市中肺炎	*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	2	*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	4	治癒せず	有効
慢性呼吸器病変の二次感染	*P. aeruginosa*	>16	*P. aeruginosa*	8 16	治癒	有効
誤嚥性肺炎	*Veillonella* sp	2 4	*Veillonella* sp	4	–	有効

*a：投与開始日に収集された検体の測定値
*b：主要評価項目の判定時に収集された検体の測定値

(5.3.5.3-1 表 3.2.5-7 を引用)

2.7.3.3.4　PK/PD パラメータ解析

2.7.3.3.4.1　PK/PD ターゲット値による有効性評価

本剤の有効性評価及び用法・用量の妥当性評価のため、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)における個々の被験者の薬物動態、原因菌の MIC 及び微生物学的効果を用いて、PK/PD 解析を実施した。キノロン系抗菌薬の有効性と最も良く相関する PK/PD パラメータは、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC であることが知られている [16]。ラスビック錠 75 mg の臨床試験において、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC と微生物学的効果等の有効性との相関性を検討し、

AM-1977 の有効性が期待できるターゲット値は、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 付近と推定されていることから(1.13.1.3)、本剤においても、「抗菌薬の PK/PD ガイドライン [17]」を参考に、当該ターゲット値を基準とした評価を行った。なお、PK/PD パラメータ解析に用いた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。

2.7.3.3.4.1.1 $AUC_{0\text{-}24}$/MIC の分布

本解析の対象は、本剤 150 mg(初日は 300 mg)が投与され、PK パラメータが算出された被験者のうち、原因菌の薬剤感受性が測定された 101 例(155 株)とした。また、PPK モデル(2.7.2.2.3)に基づき推定した血漿中薬物濃度と、原因菌に対する本剤の MIC を用いて、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC を算出した。$AUC_{0\text{-}24}$/MIC の分布を表 2.7.3.3-25 に示す。

本剤 150 mg(初日は 300 mg)を 1 日 1 回投与した被験者では、90%以上で $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 を達成していることが確認された。

表 2.7.3.3-25　PPK モデルに基づき推定した $AUC_{0\text{-}24}$/MIC の分布(BPPS)

項目	分類及び要約統計量	呼吸器感染症
投与群		150 mg
被験者数[*a]		101
$AUC_{0\text{-}24}$/MIC[*b]	総菌株数	155
	平均値	1024.14
	標準偏差	987.64
	最小値	1.9
	5%点	14.70
	10%点	70.30
	25%点	309.00
	中央値	727.20
	75%点	1488.50
	最大値	5752.7

*a：複数菌感染の症例は、重複集計せず1例として集計した。
*b：AUCは投与開始日における投与後0～24hの濃度推定値から算出した。
解析対象集団：PK/PD解析対象集団(有効性)
(5.3.5.3-3 表 2.1-2 を引用)

2.7.3.3.4.1.2 $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別菌消失率

本剤 75mg(初日は 150 mg)又は本剤 150 mg(初日は 300 mg)が投与され、PK パラメータが算出された呼吸器感染症患者から分離され、薬剤感受性が測定された全原因菌 159 株を対象として、PK/PD の観点から本剤のターゲット値に対する本剤の有効性の評価を行った [17]。

$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別菌消失率を付録表 2.7.3.6-6 に、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別奏効率を付録表 2.7.3.6-7 に、原因菌・MIC 別の菌消失率を付録表 2.7.3.6-8 に示す。

$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別菌消失率は、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 を上回る菌株では 96.7%(146/151 株)と 95%以上の

菌消失率が確認された。また、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 別奏効率でも、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 を上回る分類での奏効率は 96.9%(95/98 例)と良好であった。以上より、AM-1977 のターゲット値である $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 を上回ることで、本剤は確実な微生物学的効果と臨床効果が得られていたと考えられた。

AM-1977 の PK/PD ターゲット値を踏まえると、本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は 65.00 ± 18.55 μg·h/mL(平均値±標準偏差)であることから、MIC がおよそ 4 μg/mL までの菌株であれば、本剤は 90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が期待できると考えられた。さらに、臨床試験(AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)の本剤 150 mg 投与群では、MIC 4 μg/mL を超えた菌株が 6 株(MIC 8～>16 μg/mL)得られており、微生物学的効果は 5/6 株が消失又は推定消失、臨床効果はこれらを原因菌とする 6 例全例が奏効であったことから、本剤 150 mg(初日は 300 mg)は MIC 8 μg/mL 以上の菌株に対しても有効性が期待できるものと考えられた。

2.7.3.3.4.1.3 モンテカルロシミュレーションを用いた検討

前項までの PK/PD 解析の結果に基づき、実臨床での有効性を予測するため、申請適応菌種におけるモンテカルロシミュレーションを用いた検討を実施した。PPK モデルを用いて、呼吸器感染症患者 10,000 例を発生させたモンテカルロシミュレーションにより本剤 150 mg(初日は 300 mg)を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注投与時の血漿中濃度推移を算出した。PPK モデルの共変量データは、呼吸器感染症(AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)の被験者データと同様の分布となるように作成した。モンテカルロシミュレーションにより算出した投与 1 日目の C_{trough}、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は、1.076 μg/mL、3.996 μg/mL 及び 51.92 μg·h/mL であった。また、PPK パラメータの推定値と本剤の臨床試験で得られた臨床分離株の MIC 分布を用いて被験者 10,000 例分の $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 仮想データを作成し、申請適応菌種における本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与時の PK/PD ターゲット値達成確率を推定した。その結果、$AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 を達成する確率は、投与初日 97.3%、投与 3 日目 96.8%、投与 7 日目 96.9%と、治療早期から高値を示した。

2.7.3.3.4.2 耐性化リスクの評価

呼吸器感染症の主要原因菌であり、重症化リスクの高い菌種としても知られる *S. pneumoniae* は、β-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に加えて近年、本剤と同系薬であるレボフロキサシンに対しても感受性低下が確認されており [18)-21)]、耐性株の増加が懸念されている。そこで、特に *S. pneumoniae* の本剤に対する耐性化リスクについて臨床試験及び非臨床試験データを用いて評価を行った。また、申請適応菌種についても、本剤の耐性化リスクの検討を行った。

2.7.3.3.4.2.1 *S. pneumoniae* の耐性化リスク

2.7.3.3.4.2.1.1 C_{max}/MIC

キノロン系抗菌薬では、耐性化リスクの指標として C_{max}/MIC が知られており、*S. pneumoniae* に対しては C_{max}/MIC が 5 を上回れば耐性菌発現を抑制できるとの報告があることから [22)]、同パラメータを用いて本剤 150 mg(初日は 300 mg)投与時の耐性化リスクを評価した。*S. pneumoniae* が分離された症例における C_{max}/MIC を PPK モデルで算出した結果を付録表 2.7.3.6-9 に示す。

32 例すべてで C_{max}/MIC 5 を上回っていたことから、本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与に対する *S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いことが示唆された。

2.7.3.3.4.2.1.2 MSW

一般に、MPC−MIC 間の濃度で抗菌薬を曝露すると耐性菌が選択増殖されると考えられており、血中濃度がこの耐性菌選択域(MSW)にかからないよう投与設計することも、抗菌薬に対する耐性

菌の発生を抑制する上で重要と考えられている[23]。そこで、本剤 150 mg(初日は 300 mg)投与時の C_{trough} が *S. pneumoniae* の MPC を上回る患者の割合を評価した。*S. pneumoniae* が分離された症例における C_{trough} の分布を付録表 2.7.3.6-10 に示す。

PPK モデルから算出した *S. pneumoniae* 分離例における C_{trough} は、平均値 0.933 μg/mL、最小値 0.28 μg/mL であり、非臨床試験で確認した *S. pneumoniae* に対する本剤の MPC は 0.12 μg/mL であった(1.13.1.3)。対象被験者 33 例すべてで C_{trough} が 0.12 μg/mL を上回ることが確認されたことから、本検討からも本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与により *S. pneumoniae* の耐性株を選択する可能性は低いことが示唆された。

2.7.3.3.4.2.1.3 モンテカルロシミュレーションを用いた検討

前項までの PK/PD 解析を一般化し、実臨床における *S. pneumoniae* の耐性菌発現リスクを評価するため、モンテカルロシミュレーションを用いた検討を実施した。血漿中濃度推移は、2.7.3.3.4.1.3 と同一の条件を用いて算出し、PPK パラメータの推定値と本剤の臨床試験で得られた *S. pneumoniae* 臨床分離株の MIC 分布を用いて被験者 10,000 例分の C_{max}/MIC 仮想データを作成した。

本剤 150 mg (初日は 300 mg)投与時に C_{max}/MIC が 5 を上回る確率は、投与初日から 100.0%と高値を示した。また、C_{trough} が *S. pneumoniae* の MPC である 0.12 μg/mL を上回る確率は、投与初日は 100.0%、投与後 7 日目にも 100.0%に達することが示された。

したがって、モンテカルロシミュレーションを用いた検討からも、本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与による *S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いと考えられた。

2.7.3.3.4.2.2 申請適応菌種の耐性化リスク

S. pneumoniae の他、主要原因菌である *H. nfluenzae*、*M. catarrhalis*、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)及び *Prevotella* 属が分離された症例、並びに申請適応菌種が分離された症例における C_{max}/MIC を PPK モデルで算出した結果を付録表 2.7.3.6-9 に示す。

キノロン系抗菌薬の耐性菌発現抑制の指標として、*S. pneumoniae* 以外の菌種では C_{max}/MIC > 8[24, 25]が報告されている。*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属(*S. pneumoniae* を除く)が分離された症例における C_{max}/MIC はいずれも 90%を超える症例で、*Prevotella* 属においても約 8 割の症例で C_{max}/MIC が 8 を上回っていた。また、申請適応菌種が分離された 98 例でも 89.2%で C_{max}/MIC が 8 を上回っていた。このことより、本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与は、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耐性菌を発現させるリスクは低いと考えられた。

2.7.3.3.5 全投与群における MIC 分布

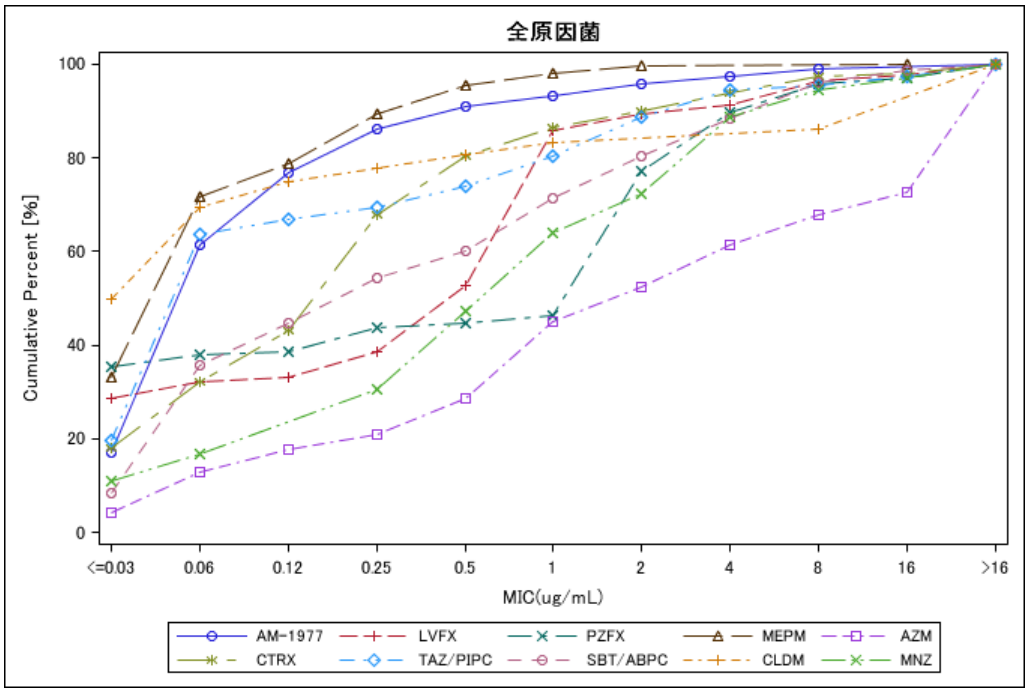
本剤 150 mg 投与群に加え、AMY-I201 試験の本剤 75 mg 投与群及び AMY-I301 試験のレボフロキサシン 500 mg 投与群も含む全投与群(MFAS 採用被験者)を対象とし、培養検査において得られた全原因菌について、薬剤感受性試験が測定された菌株に対する各種注射用抗菌薬の MIC 分布を示す。

薬剤感受性が測定された全ての原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC 分布を図 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-26 に示し、培養検査により分離された原因菌の構成を付録表 2.7.3.6-11 に、原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC を付録表 2.7.3.6-12 に示した。

原因菌として好気性菌 186 株、嫌気性菌 37 株、非定型菌 10 株の総計 233 株の臨床分離株が得られた。これら全原因菌に対する本剤の MIC_{90} は 0.5 μg/mL であり、既存のキノロン系抗菌薬と

比べて 8～16 倍低い値を示しており、他系統薬剤との比較では、アジスロマイシンの 32 倍以上、セフトリアキソンの 4 倍、スルバクタム・アンピシリンの 16 倍低く、他のキノロン系抗菌薬、並びにマクロライド系、セフェム系及びペニシリン系の抗菌薬と比較しても良好な抗菌力が確認された。本剤は市中肺炎をはじめ、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍などの呼吸器感染症の原因菌を十分にカバーし、従来の注射用キノロン系抗菌薬とは異なる優れた抗菌力を有することが確認された。また PK/PD 解析から本剤の感性領域と考えられた MIC 4 μg/mL 以下の範囲に含まれる菌株の割合は、97.4%(227/233 株) であった。(5.3.5.3-1)

図 2.7.3.3-2　全原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC の累積分布(全投与群)(MFAS)



(5.3.5.3-1 図 3.2.4-10 を引用)

表 2.7.3.3-26　全原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC (全投与群)(MFAS)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
全原因菌	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
	MEPM	223	74	86	16	23	14	6	3			1		<=0 008 - 16	<=0 06	0 5
	AZM	233	10	20	11	8	18	38	17	21	15	11	64	<=0 00012 - >64	2	>16
	CTRX	223	40	32	24	55	28	14	8	8	8	2	4	<=0 008 - >128	0 25	2
	TAZ/PIPC	223	44	98	7	6	10	14	19	13	2	4	6	<=0 008 - 64	<=0 06	4
	SBT/ABPC	223	19	61	20	21	13	25	20	18	17	6	3	<=0 008 - >128	0 25	8
	CLDM	36	18	7	2	1	1	1			1		5	<=0 03 - >64	<=0 03	>64
	MNZ	36	4	2		5	6	6	3	6	2	1	1	<=0 03 - >64	1	8

(5.3.5.3-1 表 3.2.4-9 を引用)

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の臨床試験では、150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回、1 製剤あたり約 60 分(約 30 分以内の投与は避ける)かけて点滴静注する投与法の有効性を以下のとおり評価した。

- 有効性の用量反応性：
  市中肺炎を対象疾患とした AMY-I201 試験(非盲検比較試験)において本剤 75 mg(初日は 150 mg)及び 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与の用量反応性を検討した。本剤 75 mg 投与群及び

本剤 150 mg 投与群の治癒率は、それぞれ 90.6%(29/32 例)及び 94.4%(34/36 例)、有効率はそれぞれ 97.0%(32/33 例)及び 97.4%(38/39 例)と、両投与群共に 90%以上と同等の有効性を示した。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、150 mg 投与群でより高い有効性を示した。被験者別の微生物学的効果である陰性化率も、本剤 75 mg 投与群で 100.0%(13/13 例)、本剤 150 mg 投与群で 93.8%(15/16 例)と、両投与群共に 90%以上と同等の有効性を示した。

- レボフロキサシンに対する非劣性：
  市中肺炎を対象疾患とした AMY-I301 試験(二重盲検比較試験)において、本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与の治癒率は 95.2%(119/125 例、95%CI：89.9%～97.8%)であり、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与の治癒率 90.0%(108/120 例、95%CI：83.3%～94.2%)に対する非劣性が検証された。また、陰性化率は本剤投与群 97.6%(41/42 例)、レボフロキサシン投与群 91.7%(44/48 例)であり、レボフロキサシンに劣らない高い有効性を示した。
- 市中肺炎以外の呼吸器感染症での有効性：
  AMY-I302 試験(非盲検非対照試験)における臨床効果は、慢性呼吸器病変の二次感染では治癒率 93.3%(42/45 例)、誤嚥性肺炎では有効率 100.0%(12/12 例)、肺化膿症・肺膿瘍では有効率 90.9%(10/11 例)と、いずれも 90%以上の高い有効性を示した。陰性化率は慢性呼吸器病変の二次感染 95.2%(20/21 例)、誤嚥性肺炎 91.7%(11/12 例)、肺化膿症・肺膿瘍 90.9%(10/11 例)と、いずれも 90%以上の高い有効性を示した。
- PK/PD 解析：
  本剤 150 mg(初日は 300 mg)を 1 日 1 回投与した際、AM-1977 のターゲット値である $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 を達成する被験者は、臨床試験(AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)及びモンテカルロシミュレーション共に、90%以上の高い割合を占めていた。また、臨床試験における PK/PD 解析の結果から $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 15 を上回る菌株で 90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が得られた。
  AM-1977 のターゲット値と本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ を踏まえると、MIC がおよそ 4 μg/mL の菌株までは、本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与で 90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が期待できると考えられ、さらに臨床試験(AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)における微生物学的効果及び臨床効果を踏まえると、本剤 150 mg は MIC 8 μg/mL 以上の菌株に対しても有効性が期待された。
- 耐性化リスク：
  本剤 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与で、*S. pneumoniae* が分離され、C_{max}/MIC が算出された 32 例すべてにおいて C_{max}/MIC は 5 を上回り、C_{trough} も MPC を上回ったことから、*S. pneumoniae* の耐性化リスクは低いと考えられ、モンテカルロシミュレーションでもこの見解を支持する結果が得られた。また、申請適応菌種が分離され、C_{max}/MIC が算出された 98 例でも 89.2%で C_{max}/MIC が 8 を上回り、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が耐性菌を発現させるリスクは低いと考えられた。
- 用法：
  キノロン系抗菌薬は、濃度依存的に抗菌作用を発揮し、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から、1 回投与量を増量することが治療効果及び耐性化の抑制に有効であると考え、本剤は投与回数を分割せず、1 日 1 回投与の用法を採用した。また、維持用量を低く抑えて安全性を確保した上で、確実な初期治療効果を得る目的で、早期に血中濃度を定常状態に到達させられるよう、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。したがって、本剤の臨床試験では初日から 1 日 1 回投与(初日ローディングドーズ)

で実施し、上記のとおり優れた有効性が確認されたことから、当該用法が適切と判断した。

以上より、臨床効果及び微生物学的効果が十分期待でき、PK/PD 解析からもこれらを支持する結果が得られたことに加え、呼吸器感染症の主要原因菌をはじめとした申請適応菌種全般に対する耐性化リスクも低いと考えられたことから、本剤の臨床推奨用法・用量は「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」が適切であると判断した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 原因菌別の治癒率(AMY-I301 試験) (BPPS)

原因菌[*a]	治癒率(TOC)			
	KRP-AM1977Y 150mg		LVFX 500mg	
Gram-positive Bacteria	31/31	(100.0)	25/30	(83.3)
Enterococcus	1/1	(---)	0/0	(---)
E. casseliflavus	1/1	(---)	0/0	(---)
Staphylococcus	2/2	(---)	0/1	(---)
S. aureus	2/2	(---)	0/1	(---)
MSSA	2/2	(---)	0/1	(---)
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	27/27	(100.0)	25/29	(86.2)
S. pneumoniae	27/27	(100.0)	25/29	(86.2)
PSSP	14/14	(100.0)	15/18	(83.3)
PISP	3/3	(---)	4/4	(---)
PRSP	3/3	(---)	1/1	(---)
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	2/2	(---)	0/0	(---)
S. mitis	2/2	(---)	0/0	(---)
Gram-negative Bacteria	17/18	(94.4)	18/20	(90.0)
Escherichia	1/1	(---)	0/0	(---)
E. coli	1/1	(---)	0/0	(---)
Haemophilus	14/15	(93.3)	14/14	(100.0)
H. influenzae	14/15	(93.3)	14/14	(100.0)
BLNAS	8/8	(100.0)	4/4	(---)
BLNAR	4/5	(80.0)	1/1	(---)
BLPAR	1/1	(---)	7/7	(100.0)
Klebsiella	1/1	(---)	2/2	(---)
K. oxytoca	0/0	(---)	1/1	(---)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1/1	(---)	1/1	(---)
Moraxella	1/1	(---)	4/6	(66.7)
M. catarrhalis	1/1	(---)	4/6	(66.7)
Pseudomonas	0/1	(---)	0/0	(---)
P. aeruginosa	0/1	(---)	0/0	(---)
Atypical Bacteria	37/37	(100.0)	28/30	(93.3)
Legionella	2/2	(---)	1/1	(---)
L. pneumophila	2/2	(---)	1/1	(---)
Mycoplasma	35/35	(100.0)	27/29	(93.1)
M. pneumoniae	35/35	(100.0)	27/29	(93.1)

*a：複数の原因菌が検出された被験者は、それぞれの原因菌で1例として重複集計した。
同一被験者から同一原因菌が複数検出された場合は1例として集計した。

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-10a を引用)

表 2.7.3.6-2　単数菌感染・複数菌感染別の原因菌の構成 (培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) (1/3)

原因菌	BPPS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
	(N= 106)		(N= 26)		(N= 132)		(N= 13)		(N= 11)		(N= 156)	
単数菌感染	99	(93 4)	22	(84 6)	121	(91 7)	0	(0 0)	1	(9 1)	122	(78 2)
Gram-positive Bacteria	39	(36 8)	11	(42 3)	50	(37 9)	0	(0 0)	1	(9 1)	51	(32 7)
Staphylococcus	1	(0 9)	5	(19 2)	6	(4 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	6	(3 8)
S. aureus	1	(0 9)	5	(19 2)	6	(4 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	6	(3 8)
MRSA	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
MSSA	1	(0 9)	4	(15 4)	5	(3 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	5	(3 2)
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	37	(34 9)	5	(19 2)	42	(31 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	42	(26 9)
S. pneumoniae	37	(34 9)	5	(19 2)	42	(31 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	42	(26 9)
PSSP	18	(17 0)	1	(3 8)	19	(14 4)	0	(0 0)	0	(0 0)	19	(12 2)
PISP	5	(4 7)	0	(0 0)	5	(3 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	5	(3 2)
PRSP	4	(3 8)	1	(3 8)	5	(3 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	5	(3 2)
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	1	(0 9)	1	(3 8)	2	(1 5)	0	(0 0)	1	(9 1)	3	(1 9)
S. agalactiae	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. mitis	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	1	(9 1)	2	(1 3)
Gram-negative Bacteria	22	(20 8)	10	(38 5)	32	(24 2)	0	(0 0)	0	(0 0)	32	(20 5)
Escherichia	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
E. coli	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
Haemophilus	18	(17 0)	1	(3 8)	19	(14 4)	0	(0 0)	0	(0 0)	19	(12 2)
H. influenzae	18	(17 0)	1	(3 8)	19	(14 4)	0	(0 0)	0	(0 0)	19	(12 2)
BLNAS	9	(8 5)	0	(0 0)	9	(6 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	9	(5 8)
BLNAR	6	(5 7)	1	(3 8)	7	(5 3)	0	(0 0)	0	(0 0)	7	(4 5)
BLPAR	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
Klebsiella	2	(1 9)	1	(3 8)	3	(2 3)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(1 9)
K. planticola	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	2	(1 9)	0	(0 0)	2	(1 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	2	(1 3)
Moraxella	2	(1 9)	4	(15 4)	6	(4 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	6	(3 8)
M. catarrhalis	2	(1 9)	4	(15 4)	6	(4 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	6	(3 8)
Pseudomonas	0	(0 0)	3	(11 5)	3	(2 3)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(1 9)
P. aeruginosa	0	(0 0)	3	(11 5)	3	(2 3)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(1 9)
Atypical Bacteria	38	(35 8)	1	(3 8)	39	(29 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	39	(25 0)
Legionella	2	(1 9)	0	(0 0)	2	(1 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	2	(1 3)
L. pneumophila	2	(1 9)	0	(0 0)	2	(1 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	2	(1 3)
Mycoplasma	36	(34 0)	1	(3 8)	37	(28 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	37	(23 7)
M. pneumoniae	36	(34 0)	1	(3 8)	37	(28 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	37	(23 7)
複数菌感染	7	(6 6)	4	(15 4)	11	(8 3)	13	(100 0)	10	(90 9)	34	(21 8)
Polymicrobial infection (2 species)	5	(4 7)	3	(11 5)	8	(6 1)	5	(38 5)	3	(27 3)	16	(10 3)
Rothia sp + Alpha-*Streptococcus*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
S. aureus (MSSA) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAR)	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
Streptococcus sp + *S. agalactiae*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. pneumoniae + *M. pneumoniae*	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. pneumoniae (PSSP) + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
H. influenzae (BLNAR) + *P. aeruginosa*	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. constellatus + *F. necrophorum*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
S. mitis + *F. nucleatum*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
S. mitis + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
H. influenzae (BLPAR) + *P. buccae*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	1	(0 9)	1	(3 8)	2	(1 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	2	(1 3)

表 2.7.3.6-2　単数菌感染・複数菌感染別の原因菌の構成 (培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) (2/3)

原因菌	BPPS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
	(N= 106)		(N= 26)		(N= 132)		(N= 13)		(N= 11)		(N= 156)	
Polymicrobial infection (3 species)	2	(1 9)	1	(3 8)	3	(2 3)	0	(0 0)	2	(18 2)	5	(3 2)
E. casseliflavus + *S. mitis* + *E. coli*	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0	(0 0)	1	(3 8)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. pneumoniae*	1	(0 9)	0	(0 0)	1	(0 8)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 6)
Peptostreptococcus sp + *P. intermedia* + *T. creatinini*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
P. micros + *F. nucleatum* + *P. gingivalis*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
Polymicrobial infection (4 species)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	2	(15 4)	2	(18 2)	4	(2 6)
Streptococcus sp + *Veillonella* sp + *P. buccae* + *P. melaninogenica*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. endodontalis*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. oris*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
S. mitis + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
Polymicrobial infection (5 species)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	4	(30 8)	1	(9 1)	5	(3 2)
S. aureus (MSSA) + Alpha-*Streptococcus* + *A. odontolyticus* + *H. influenzae* (BLNAR) + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
Alpha-*Streptococcus* + *S. mitis* + *S. oralis* + *S. sanguis* + *Veillonella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
Alpha-*Streptococcus* + *P. micros* + *E. coli* + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
Streptococcus intermedius + *Veillonella* sp + *B. fragilis* + *Leptotrichia* sp + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
S. mitis + *H. influenzae* + *Veillonella* sp + *Veillonella* sp + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)

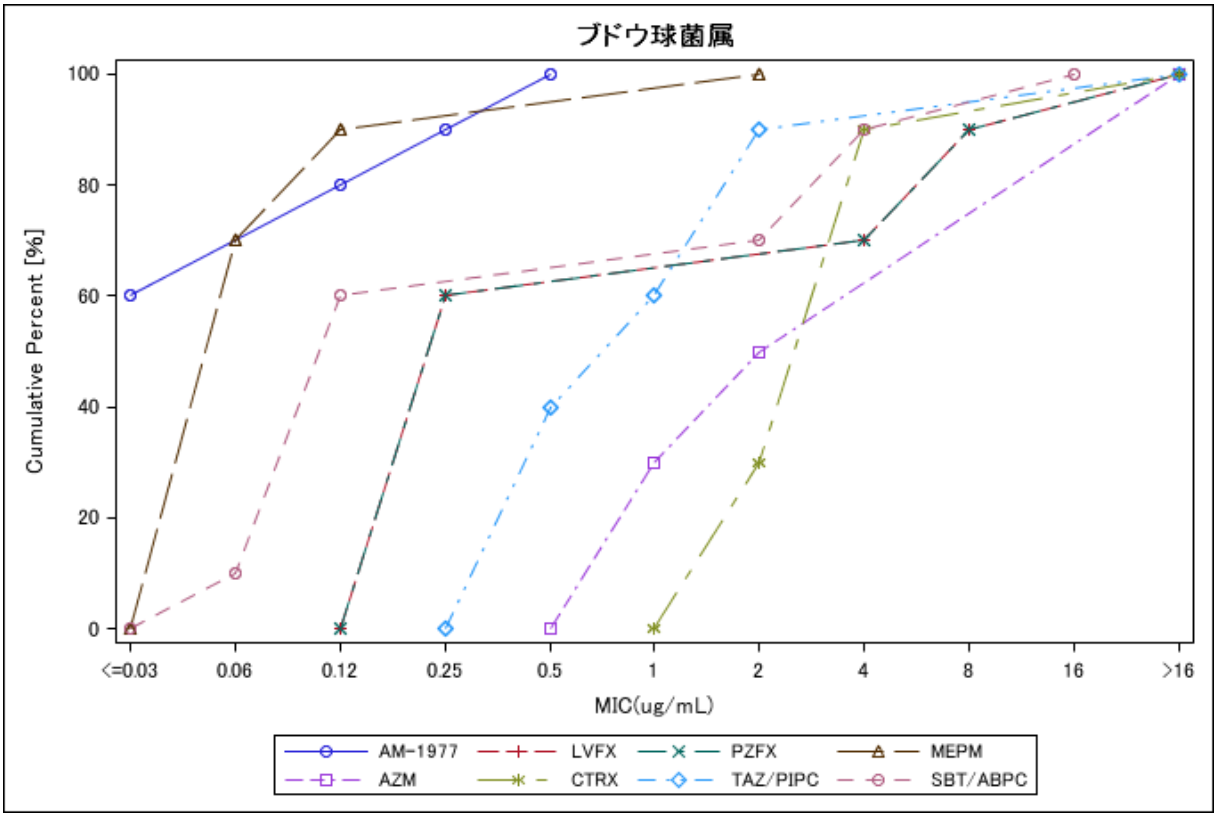
表 2.7.3.6-2　単数菌感染・複数菌感染別の原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び網羅的細菌叢解析) (BPPS) (3/3)

原因菌	BPPS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
	(N= 106)		(N= 26)		(N= 132)		(N= 13)		(N= 11)		(N= 156)	
Polymicrobial infection (6 species)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	2	(15 4)	1	(9 1)	3	(1 9)
Streptococcus sp + *H. influenzae* (BLNAR) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp + *Veillonella* sp + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
S. mitis + *S. parasanguis* + *Veillonella* sp + *F. nucleatum* + *Leptotrichia buccalis* + *Prevotella* sp	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
H. influenzae (BLNAS) + *Veillonella* sp + *Veillonella* sp + *Bacteroides* sp + *Bacteroides* sp + *P. intermedia*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(7 7)	0	(0 0)	1	(0 6)
Polymicrobial infection (7 species)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)
S. oralis + *P. micros* + *E. coli* + *Veillonella* sp + *Capnocytophaga* sp + *P. melaninogenica* + *P. oralis*	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 6)

N: 原因菌が特定された被験者数

(5.3.5.3-1 表 3.2.2-5 を引用)

図 2.7.3.6-1 主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC 累積分布(BPPS) (1/4)



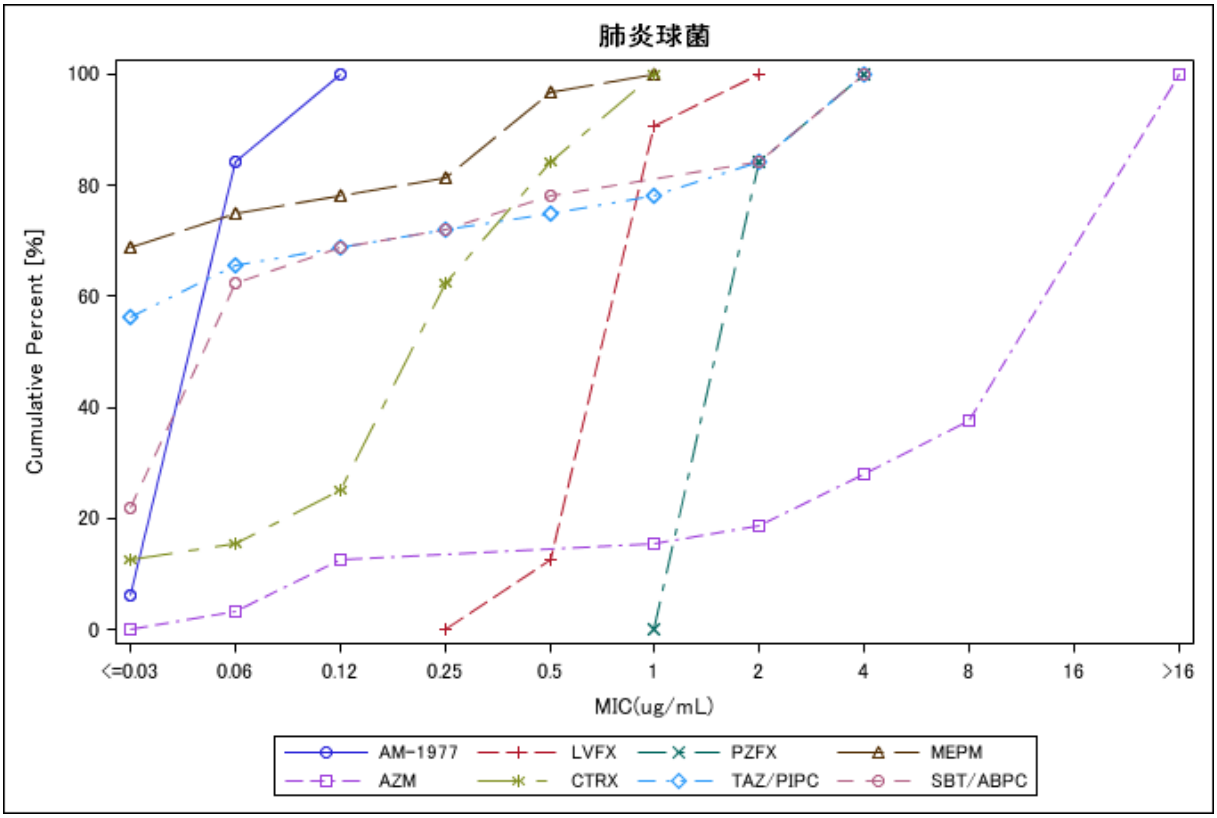
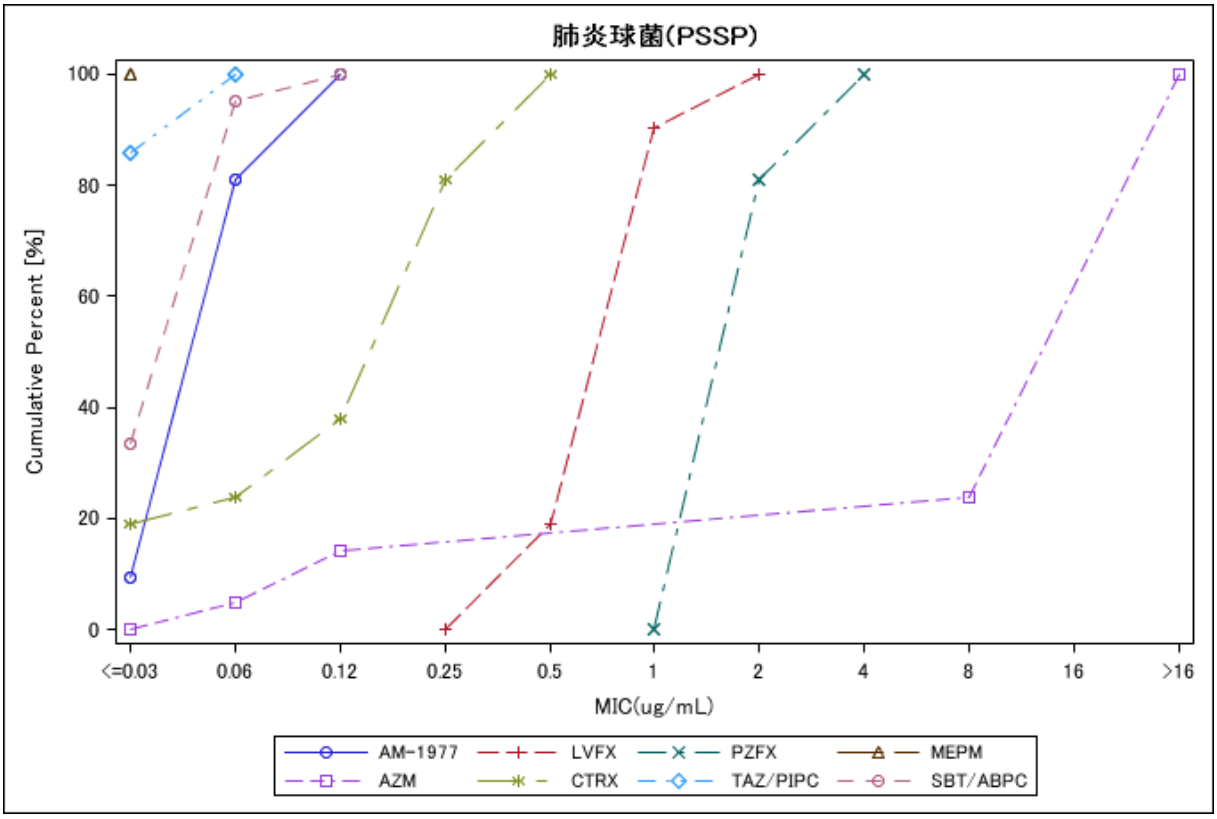


図 2.7.3.6-1 主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC 累積分布(BPPS) (2/4)



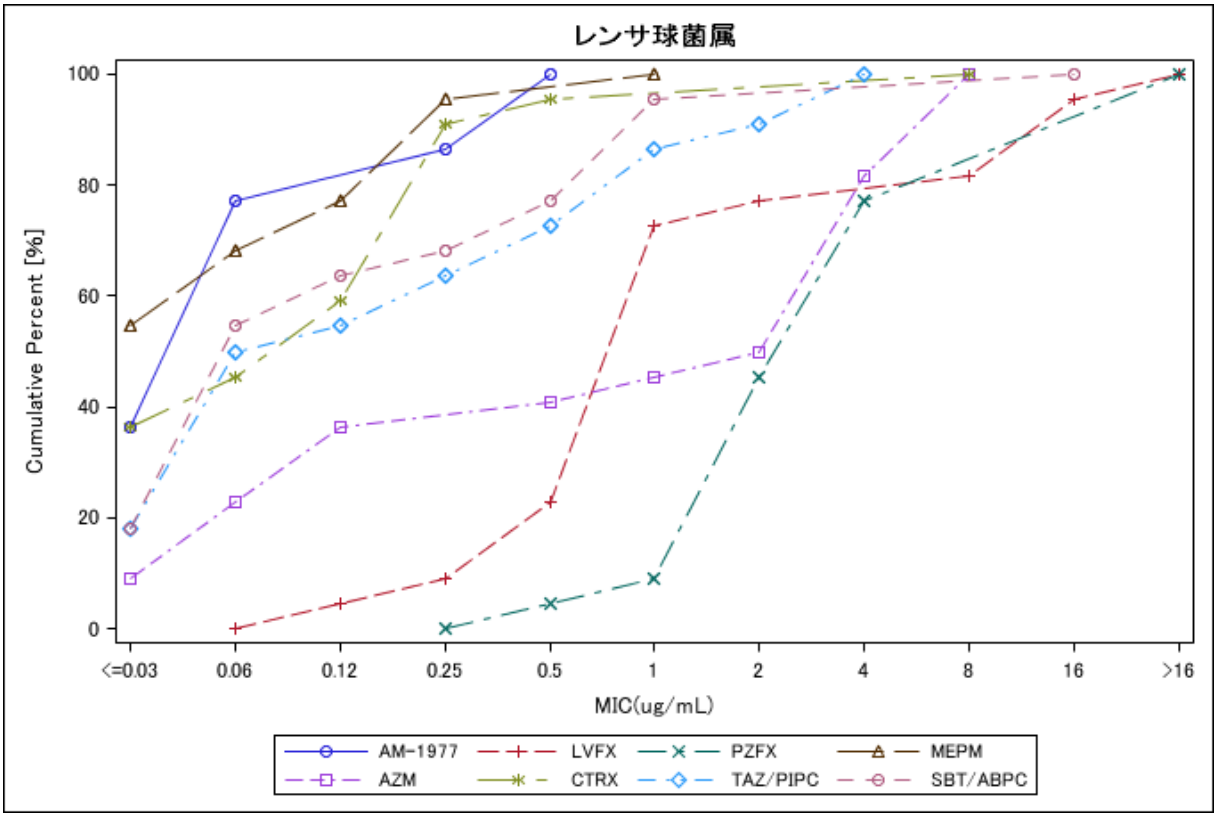
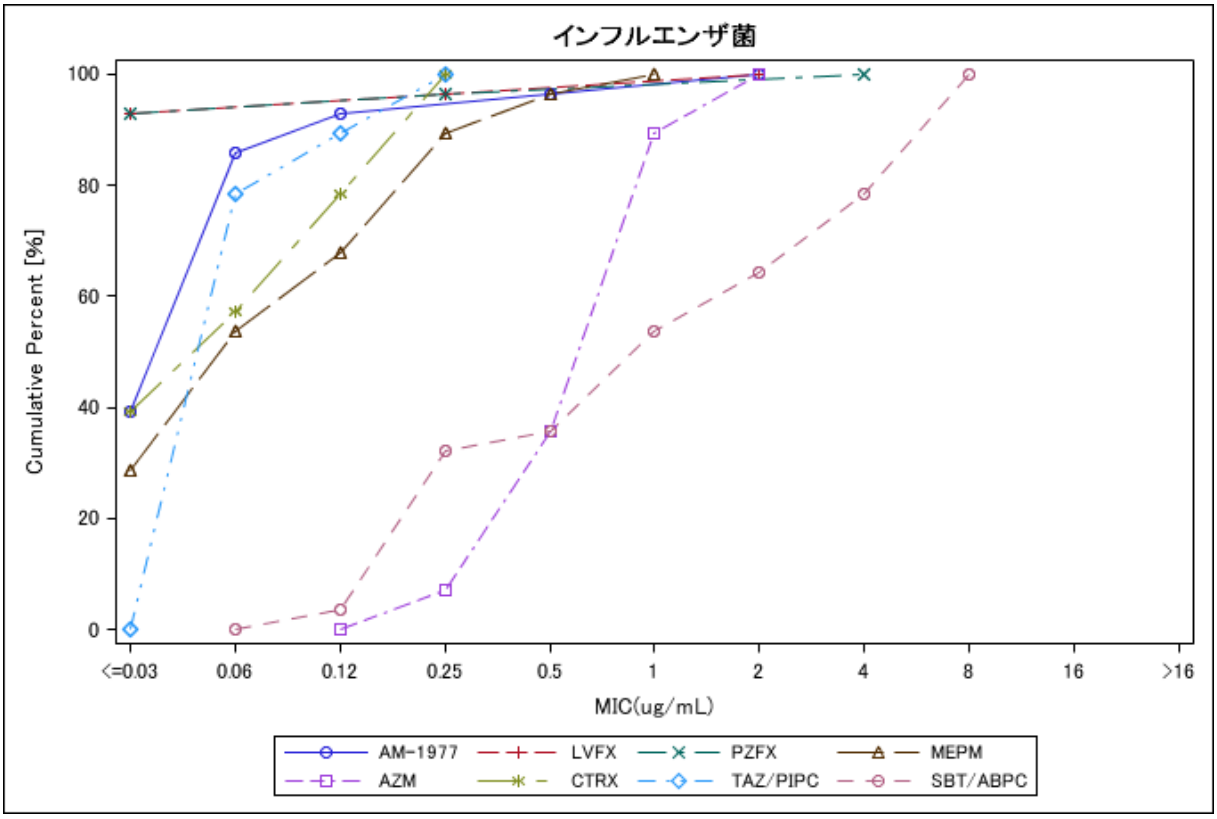


図 2.7.3.6-1 主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC 累積分布(BPPS) (3/4)



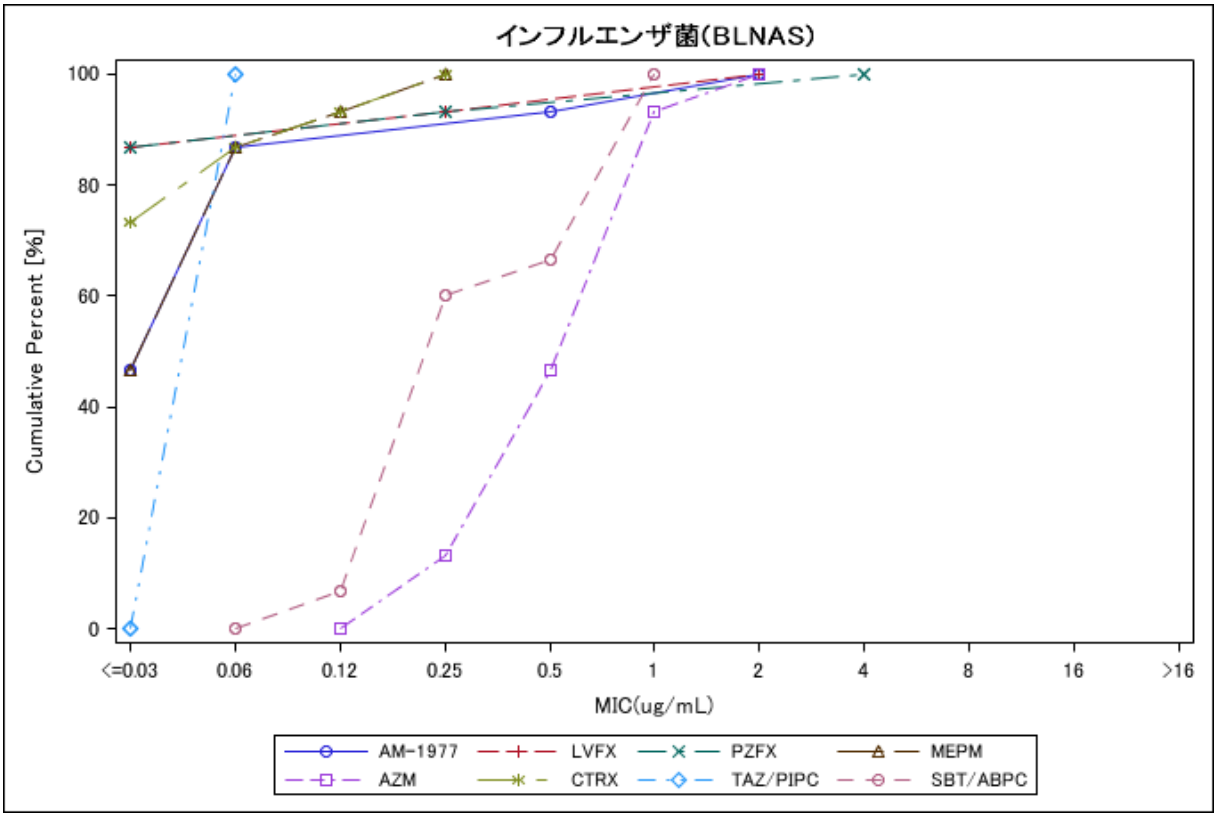
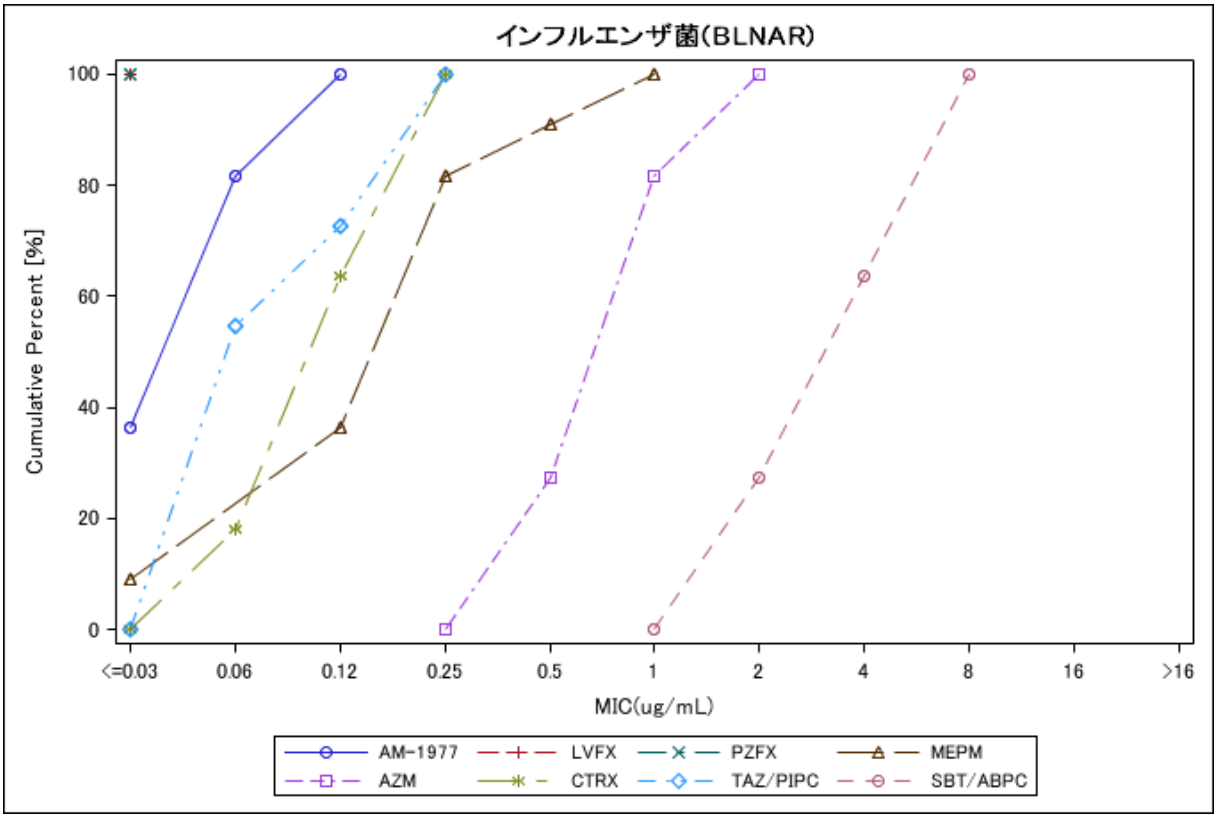
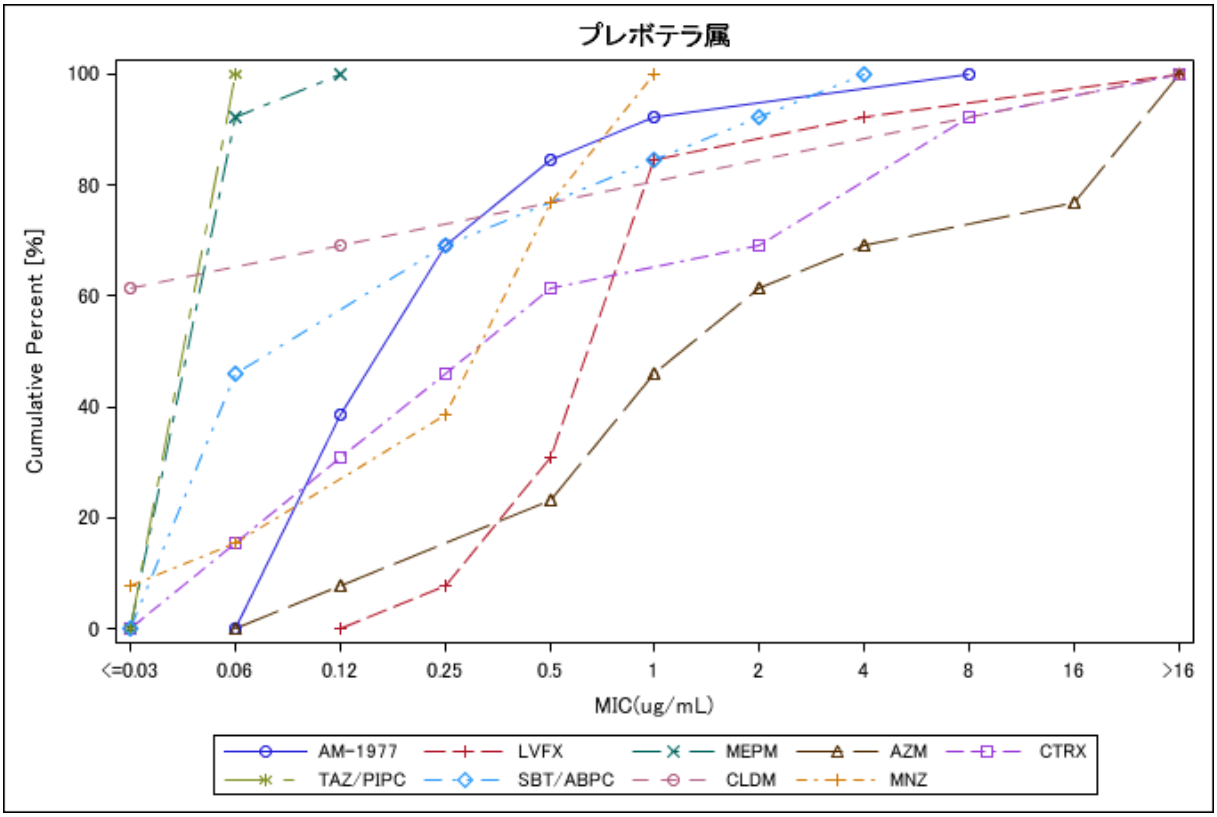


図 2.7.3.6-1　主要原因菌に対する各種注射用抗菌薬の MIC 累積分布(BPPS) (4/4)





(5.3.5.3-1 図 3.2.4-15 を引用)

表 2.7.3.6-3　臨床効果別の後抗菌薬の使用割合(誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍)(PPS)

	疾患群	誤嚥性肺炎	肺化膿症 ・肺膿瘍
	臨床効果	n/N (%)	n/N (%)
EOT	有効	12/12 (100.0)	10/11 (90.9)
	後抗菌薬なし	12/12 (100.0)	3/10 (30.0)
	後抗菌薬あり	0/12 (0.0)	7/10 (70.0)
	経口剤	0/0 (---)	7/7 (100.0)
	注射剤	0/0 (---)	0/7 (0.0)
	無効	0/12 (0.0)	1/11 (9.1)
	後抗菌薬なし	0/0 (---)	0/1 (---)
	後抗菌薬あり	0/0 (---)	1/1 (---)
	経口剤	0/0 (---)	0/1 (---)
	注射剤	0/0 (---)	1/1 (---)

(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.2.5-10 を引用)

表 2.7.3.6-4　単数菌感染・複数菌感染別の奏効率(BPPS) (1/3)

原因菌	奏効率											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
単数菌感染	94/95	(98 9)	21/21	(100 0)	115/116	(99 1)	0/0	(---)	1/1	(---)	116/117	(99 1)
Gram-positive Bacteria	38/38	(100 0)	11/11	(100 0)	49/49	(100 0)	0/0	(---)	1/1	(---)	50/50	(100 0)
Staphylococcus	1/1	(---)	5/5	(100 0)	6/6	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	6/6	(100 0)
S. aureus	1/1	(---)	5/5	(100 0)	6/6	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	6/6	(100 0)
MRSA	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
MSSA	1/1	(---)	4/4	(---)	5/5	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	5/5	(100 0)
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	36/36	(100 0)	5/5	(100 0)	41/41	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	41/41	(100 0)
S. pneumoniae	36/36	(100 0)	5/5	(100 0)	41/41	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	41/41	(100 0)
PSSP	18/18	(100 0)	1/1	(---)	19/19	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	19/19	(100 0)
PISP	4/4	(---)	0/0	(---)	4/4	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	4/4	(---)
PRSP	4/4	(---)	1/1	(---)	5/5	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	5/5	(100 0)
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	3/3	(---)
S. agalactiae	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. mitis	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)
Gram-negative Bacteria	19/20	(95 0)	9/9	(100 0)	28/29	(96 6)	0/0	(---)	0/0	(---)	28/29	(96 6)
Escherichia	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
E. coli	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Haemophilus	16/16	(100 0)	1/1	(---)	17/17	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	17/17	(100 0)
H. influenzae	16/16	(100 0)	1/1	(---)	17/17	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	17/17	(100 0)
BLNAS	8/8	(100 0)	0/0	(---)	8/8	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	8/8	(100 0)
BLNAR	5/5	(100 0)	1/1	(---)	6/6	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	6/6	(100 0)
BLPAR	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Klebsiella	1/2	(---)	1/1	(---)	2/3	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/3	(---)
K. planticola	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1/2	(---)	0/0	(---)	1/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/2	(---)
Moraxella	2/2	(---)	3/3	(---)	5/5	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	5/5	(100 0)
M. catarrhalis	2/2	(---)	3/3	(---)	5/5	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	5/5	(100 0)
Pseudomonas	0/0	(---)	3/3	(---)	3/3	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	3/3	(---)
P. aeruginosa	0/0	(---)	3/3	(---)	3/3	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	3/3	(---)
Atypical Bacteria	37/37	(100 0)	1/1	(---)	38/38	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	38/38	(100 0)
Legionella	2/2	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
L. pneumophila	2/2	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)
Mycoplasma	35/35	(100 0)	1/1	(---)	36/36	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	36/36	(100 0)
M. pneumoniae	35/35	(100 0)	1/1	(---)	36/36	(100 0)	0/0	(---)	0/0	(---)	36/36	(100 0)
複数菌感染	6/7	(85 7)	4/4	(---)	10/11	(90 9)	12/12	(100 0)	9/10	(90 0)	31/33	(93 9)
Polymicrobial infection (2 species)	4/5	(80 0)	3/3	(---)	7/8	(87 5)	5/5	(100 0)	3/3	(---)	15/16	(93 8)
Rothia sp + Alpha-*Streptococcus*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
S. aureus (MSSA) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAR)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Streptococcus sp + *S. agalactiae*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. pneumoniae + *M. pneumoniae*	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. pneumoniae (PSSP) + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
H. influenzae (BLNAR) + *P. aeruginosa*	0/1	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. constellatus + *F. necrophorum*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
S. mitis + *F. nucleatum*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
S. mitis + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
H. influenzae (BLPAR) + *P. buccae*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	1/1	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)

表 2.7.3.6-4　単数菌感染・複数菌感染別の奏効率(BPPS) (2/3)

原因菌	奏効率											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
Polymicrobial infection (3 species)	2/2	(---)	1/1	(---)	3/3	(---)	0/0	(---)	1/2	(---)	4/5	(80 0)
E. casseliflavus + *S. mitis* + *E. coli*	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. pneumoniae*	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Peptostreptococcus sp + *P. intermedia* + *T. creatinini*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/1	(---)	0/1	(---)
P. micros + *F. nucleatum* + *P. gingivalis*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
Polymicrobial infection (4 species)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	2/2	(---)	3/3	(---)
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. endodontalis*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. oris*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
S. mitis + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Polymicrobial infection (5 species)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	4/4	(---)	1/1	(---)	5/5	(100 0)
S. aureus (MSSA) + Alpha-*Streptococcus* + *A. odontolyticus* + *H. influenzae* (BLNAR) + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Alpha-*Streptococcus* + *S. mitis* + *S. oralis* + *S. sanguis* + *Veillonella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Alpha-*Streptococcus* + *P. micros* + *E. coli* + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Streptococcus intermedius + *Veillonella* sp + *B. fragilis* + *Leptotrichia* sp + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
S. mitis + *H. influenzae* + *Veillonella* sp + *Veillonella* sp + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)

表 2.7.3.6-4　単数菌感染・複数菌感染別の奏効率(BPPS) (3/3)

原因菌	奏効率											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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	
Polymicrobial infection (6 species)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	2/2	(---)	1/1	(---)	3/3	(---)
Streptococcus sp + *H. influenzae* (BLNAR) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp + *Veillonella* sp + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
S. mitis + *S. parasanguis* + *Veillonella* sp + *F. nucleatum* + *Leptotrichia buccalis* + *Prevotella* sp	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
H. influenzae (BLNAS) + *Veillonella* sp + *Veillonella* sp + *Bacteroides* sp + *Bacteroides* sp + *P. intermedia*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)
Polymicrobial infection (7 species)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)
S. oralis + *P. micros* + *E. coli* + *Veillonella* sp + *Capnocytophaga* sp + *P. melaninogenica* + *P. oralis*	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	0/0	(---)	1/1	(---)	1/1	(---)

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-4d を一部改変)

表 2.7.3.6-5　重症・超重症被験者における原因菌別の奏効率(BPPS)

原因菌	奏効率							
	市中肺炎		誤嚥性肺炎		肺化膿症・肺膿瘍		合計	
	(N= 1)		(N= 2)		(N= 0)		(N= 3)	
単数菌感染	1/1	(---)	0/0	(---)	---	(---)	1/1	(---)
Atypical Bacteria	1/1	(---)	0/0	(---)	---	(---)	1/1	(---)
Legionella	1/1	(---)	0/0	(---)	---	(---)	1/1	(---)
L. pneumophila	1/1	(---)	0/0	(---)	---	(---)	1/1	(---)
複数菌感染	0/0	(---)	2/2	(---)	---	(---)	2/2	(---)
Polymicrobial infection (2 species)	0/0	(---)	1/1	(---)	---	(---)	1/1	(---)
Streptococcus sp. + *S. agalactiae*	0/0	(---)	1/1	(---)	---	(---)	1/1	(---)
Polymicrobial infection (4 species)	0/0	(---)	1/1	(---)	---	(---)	1/1	(---)
S. mitis + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	0/0	(---)	1/1	(---)	---	(---)	1/1	(---)

N: A-DROPシステムにおいて重症又は超重症の被験者数

(5.3.5.3-1 表 3.2.5-12 を引用)

表 2.7.3.6-6　AUC_{0-24}/MIC 別菌消失率 (BPPS)

AUC_{0-24}/MIC[*a]	菌消失率	
	n/N	%
<=15	6/8	75.0
15<	146/151	96.7

*a:AUCは投与開始日における投与後0～24hの濃度推定値から算出した。
　また、複数菌感染の症例は、菌別に算出し、重複集計とした。
解析対象集団：PK/PD解析対象集団(有効性)

(5.3.5.3-3 表 3.2-2 を一部改変)

表 2.7.3.6-7　AUC_{0-24}/MIC 別奏効率(BPPS)

AUC_{0-24}/MIC[*a]	奏効率	
	n/N	%
<=15	8/8	100.0
15<	95/98	96.9

*a:AUCは投与開始日における投与後0～24hの濃度推定値から算出した。
　また、複数菌感染の症例は、MICの最大値を用いて算出した。
解析対象集団：PK/PD解析対象集団(有効性)

(5.3.5.3-3 表 3.1-2 を一部改変)

表 2.7.3.6-8　原因菌・MIC 別の菌消失率(BPPS)

原因菌	AM-1977 MIC (μg/mL)												合計	消失率 (%)
	<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16	missing		
Gram-positive Bacteria	16/16	33/33	7/7	4/4	4/4							2/2	66/66	100 0
Enterococcus				1/1									1/1	---
E. casseliflavus				1/1									1/1	---
Staphylococcus	6/6		2/2	1/1	1/1								10/10	100 0
S. aureus	6/6		2/2	1/1	1/1								10/10	100 0
MRSA					1/1								1/1	---
MSSA	6/6		2/2	1/1									9/9	100 0
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	2/2	24/24	5/5									1/1	32/32	100 0
S. pneumoniae	2/2	24/24	5/5									1/1	32/32	100 0
PSSP	2/2	15/15	4/4									1/1	22/22	100 0
PISP		4/4											4/4	---
PRSP		5/5	1/1										6/6	100 0
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	8/8	9/9		2/2	3/3							1/1	23/23	100 0
Alpha-*Streptococcus*		2/2			1/1							1/1	4/4	---
S. agalactiae		1/1			1/1								2/2	---
S. constellatus	2/2	1/1											3/3	---
Streptococcus intermedius	1/1												1/1	---
S. mitis	3/3	4/4		2/2									9/9	100 0
S. oralis	1/1	1/1											2/2	---
S. sanguis	1/1												1/1	---
S. parasanguis					1/1								1/1	---
Gram-negative Bacteria	9/10	18/18	10/10	2/2	2/2	1/1	1/3		1/1		0/1	4/4	48/52	92 3
Escherichia		3/3	1/1										4/4	---
E. coli		3/3	1/1										4/4	---
Haemophilus	9/10	12/12	2/2		1/1		1/1					2/2	27/28	96 4
H. influenzae	9/10	12/12	2/2		1/1		1/1					2/2	27/28	96 4
BLNAS	7/7	5/5			1/1		1/1						14/14	100 0
BLNAR	2/3	5/5	2/2										9/10	90 0
BLPAR		2/2											2/2	---
Klebsiella			2/2	2/2	1/1	1/1	0/1						6/7	85 7
K. planticola					1/1								1/1	---
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*			2/2	2/2		1/1	0/1						5/6	83 3
Moraxella		3/3	4/4									2/2	9/9	100 0
M. catarrhalis		3/3	4/4									2/2	9/9	100 0
Pseudomonas			1/1				0/1		1/1		0/1		2/4	---
P. aeruginosa			1/1				0/1		1/1		0/1		2/4	---
Anaerobic Bacteria		2/2	5/6	9/9	5/5	2/2	1/2	2/3	3/3		1/1	3/3	33/36	91 7
Actinomyces						1/1							1/1	---
A. odontolyticus						1/1							1/1	---
Peptostreptococcus				1/1	1/1						1/1		3/3	---
P. micros				1/1	1/1						1/1		3/3	---
Veillonella				2/2	1/1		1/2	1/2	2/2				7/9	77 8
Veillonella sp				2/2	1/1		1/2	1/2	2/2				7/9	77 8
Capnocytophaga					1/1								1/1	---
Capnocytophaga sp					1/1								1/1	---
Bacteroides				2/2		1/1							3/3	---
Bacteroides sp				2/2									2/2	---
B. fragilis						1/1							1/1	---
Fusobacterium		2/2	2/2									1/1	5/5	100 0
F. necrophorum			1/1										1/1	---
F. nucleatum		2/2	1/1									1/1	4/4	---
Leptotrichia								1/1					1/1	---
Leptotrichia buccalis								1/1					1/1	---
Porphyromonas												1/1	1/1	---
P. gingivalis												1/1	1/1	---
Prevotella			3/4	4/4	2/2				1/1			1/1	11/12	91 7
Prevotella sp			1/1	3/3	1/1				1/1			1/1	7/7	100 0
P. buccae					1/1								1/1	---
P. intermedia			1/2										1/2	---
P. melaninogenica			1/1										1/1	---
P. oralis				1/1									1/1	---
Atypical Bacteria			2/2	2/2									4/4	---
Mycoplasma			2/2	2/2									4/4	---
M. pneumoniae			2/2	2/2									4/4	---
Total	25/26	53/53	24/25	17/17	11/11	3/3	2/5	2/3	4/4		1/2	9/9	151/158	95 6
(%)	96 2	100 0	96 0	100 0	100 0	---	40 0	---	---		---	100 0	95 6	

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-8 を引用)

表 2.7.3.6-9　主要原因菌及び申請適応菌種における C_{max}/MIC の分布 (BPPS)

項目	分類及び要約統計量	原因菌						
		S. pneumoniae	*H. influenzae*	*M. catarrhalis*	ブドウ球菌属	レンサ球菌属 (*S. pneumoniae* 以外)	プレボテラ属	申請適応菌種
投与群		150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
被験者数[*a]		32	28	8	10	18	11	98
C_{max}/MIC[*b]	総菌株数	32	28	8	10	22	13	148
	平均値	71 12	92 93	53 99	155 05	89 45	22 59	67 58
	標準偏差	32 04	46 24	22 14	121 44	69 18	13 81	61 00
	最小値	22 5	2 0	23 8	10 8	7 2	0 6	0 1
	5%点	27 70	6 80	23 80	10 80	9 70	0 60	1 80
	10%点	34 20	30 90	23 80	13 00	13 20	5 30	7 20
	25%点	47 35	56 40	33 35	31 40	47 80	16 10	21 40
	中央値	65 95	99 75	56 05	172 35	77 70	19 80	54 25
	75%点	81 80	122 65	75 55	247 30	131 10	32 60	90 70
	最大値	147 9	168 9	78 2	323 2	290 0	44 0	323 2
	Cmax/MIC > 8	32 100 0%	26 92 9%	8 100 0%	10 100 0%	21 95 5%	10 76 9%	132 89 2%

*a：複数菌感染の症例は、重複集計せず1例として集計した。
*b：C_{max}は投与開始日における投与後0～24hの濃度推定値から算出した。
解析対象集団：PK/PD解析対象集団(有効性)

(5.3.5.3-3 表 2.2-1 を引用)

表 2.7.3.6-10　*S. pneumoniae* 分離例における C_{trough} の分布 (BPPS)

項目	分類及び要約統計量	原因菌 *S. pneumoniae*
投与群		150 mg
被験者数[*a]		33
C_{trough}[*b]	総菌株数	33
	平均値	0.933
	標準偏差	0.427
	最小値	0.28
	5%点	0.503
	10%点	0.519
	25%点	0.633
	中央値	0.830
	75%点	1.097
	最大値	1.99
	＞0.12	33 100.0%

*a：複数菌感染の症例は、重複集計せず1例として集計した。

*b：投与2日目以降の最低濃度推定値から算出した。

解析対象集団：PK/PD解析対象集団(有効性)

(5.3.5.3-3 表 2.2-1 を引用)

表 2.7.3.6-11　原因菌の構成(培養検査) (全投与群) (MFAS) (1/2)

原因菌[*a]	MFAS									
	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[*b]	
	(N= 64)		(N= 24)		(N= 16)		(N= 11)		(N= 115)	
Gram-positive Bacteria	35	(54 7)	11	(45 8)	11	(68 8)	9	(81 8)	66	(57 4)
Enterococcus	1	(1 6)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
E. casseliflavus	1	(1 6)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
Staphylococcus	2	(3 1)	7	(29 2)	1	(6 3)	0	(0 0)	10	(8 7)
S. aureus	2	(3 1)	7	(29 2)	1	(6 3)	0	(0 0)	10	(8 7)
MRSA	0	(0 0)	1	(4 2)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
MSSA	2	(3 1)	6	(25 0)	1	(6 3)	0	(0 0)	9	(7 8)
Streptococcus (*S. pneumoniae*)	31	(48 4)	3	(12 5)	2	(12 5)	0	(0 0)	36	(31 3)
S. pneumoniae	31	(48 4)	3	(12 5)	2	(12 5)	0	(0 0)	36	(31 3)
PSSP	21	(32 8)	2	(8 3)	1	(6 3)	0	(0 0)	24	(20 9)
PISP	6	(9 4)	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	6	(5 2)
PRSP	4	(6 3)	1	(4 2)	1	(6 3)	0	(0 0)	6	(5 2)
Streptococcus (excluding *S. pneumoniae*)	2	(3 1)	1	(4 2)	9	(56 3)	9	(81 8)	21	(18 3)
Alpha-*Streptococcus*	0	(0 0)	0	(0 0)	5	(31 3)	1	(9 1)	6	(5 2)
Gamma-*Streptococcus*	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(6 3)	0	(0 0)	1	(0 9)
S. agalactiae	0	(0 0)	1	(4 2)	1	(6 3)	0	(0 0)	2	(1 7)
S. constellatus	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	3	(27 3)	3	(2 6)
Streptococcus intermedius	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 9)
S. mitis	2	(3 1)	0	(0 0)	4	(25 0)	3	(27 3)	9	(7 8)
S. oralis	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(6 3)	1	(9 1)	2	(1 7)
S. sanguis	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(6 3)	0	(0 0)	1	(0 9)
S. parasanguis	0	(0 0)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(0 9)
Gram-negative Bacteria	29	(45 3)	15	(62 5)	9	(56 3)	1	(9 1)	54	(47 0)
Escherichia	1	(1 6)	1	(4 2)	2	(12 5)	1	(9 1)	5	(4 3)
E. coli	1	(1 6)	1	(4 2)	2	(12 5)	1	(9 1)	5	(4 3)
Haemophilus	22	(34 4)	4	(16 7)	5	(31 3)	0	(0 0)	31	(27 0)
H. influenzae	22	(34 4)	4	(16 7)	5	(31 3)	0	(0 0)	31	(27 0)
BLNAS	11	(17 2)	3	(12 5)	2	(12 5)	0	(0 0)	16	(13 9)
BLNAR	8	(12 5)	1	(4 2)	2	(12 5)	0	(0 0)	11	(9 6)
BLPAR	1	(1 6)	0	(0 0)	1	(6 3)	0	(0 0)	2	(1 7)
Klebsiella	2	(3 1)	2	(8 3)	4	(25 0)	0	(0 0)	8	(7 0)
K. planticola	0	(0 0)	1	(4 2)	0	(0 0)	0	(0 0)	1	(0 9)
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	2	(3 1)	1	(4 2)	4	(25 0)	0	(0 0)	7	(6 1)
Moraxella	4	(6 3)	8	(33 3)	0	(0 0)	0	(0 0)	12	(10 4)
M. catarrhalis	4	(6 3)	8	(33 3)	0	(0 0)	0	(0 0)	12	(10 4)
Pseudomonas	1	(1 6)	3	(12 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	4	(3 5)
P. aeruginosa	1	(1 6)	3	(12 5)	0	(0 0)	0	(0 0)	4	(3 5)

表 2.7.3.6-11　原因菌の構成(培養検査) (全投与群) (MFAS) (2/2)

原因菌[*a]	MFAS											
	市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染		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[*b]	
	(N= 64)		(N= 24)		(N= 88)		(N= 16)		(N= 11)		(N= 115)	
Anaerobic Bacteria	---	(---)	---	(---)	---	(---)	13	(81 3)	9	(81 8)	22	(81 5)
Actinomyces	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(6 3)	0	(0 0)	1	(3 7)
A. odontolyticus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(6 3)	0	(0 0)	1	(3 7)
Peptostreptococcus	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(6 3)	2	(18 2)	3	(11 1)
P. micros	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(6 3)	2	(18 2)	3	(11 1)
Veillonella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	5	(31 3)	2	(18 2)	7	(25 9)
Veillonella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	5	(31 3)	2	(18 2)	7	(25 9)
Capnocytophaga	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
Capnocytophaga sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
Bacteroides	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(6 3)	1	(9 1)	2	(7 4)
Bacteroides sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(6 3)	0	(0 0)	1	(3 7)
B. fragilis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
Fusobacterium	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	5	(45 5)	5	(18 5)
F. necrophorum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
F. nucleatum	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	4	(36 4)	4	(14 8)
Leptotrichia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
Leptotrichia buccalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
Porphyromonas	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
P. gingivalis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
Prevotella	---	(---)	---	(---)	---	(---)	10	(62 5)	3	(27 3)	13	(48 1)
Prevotella sp	---	(---)	---	(---)	---	(---)	6	(37 5)	1	(9 1)	7	(25 9)
P. buccae	---	(---)	---	(---)	---	(---)	2	(12 5)	0	(0 0)	2	(7 4)
P. intermedia	---	(---)	---	(---)	---	(---)	2	(12 5)	1	(9 1)	3	(11 1)
P. melaninogenica	---	(---)	---	(---)	---	(---)	1	(6 3)	1	(9 1)	2	(7 4)
P. oralis	---	(---)	---	(---)	---	(---)	0	(0 0)	1	(9 1)	1	(3 7)
Atypical Bacteria	4	(6 3)	0	(0 0)	4	(4 5)	---	(---)	---	(---)	4	(4 5)
Mycoplasma	4	(6 3)	0	(0 0)	4	(4 5)	---	(---)	---	(---)	4	(4 5)
M. pneumoniae	4	(6 3)	0	(0 0)	4	(4 5)	---	(---)	---	(---)	4	(4 5)

N : 原因菌が特定された被験者数

*a : 複数の原因菌が検出された被験者は、それぞれの原因菌で1例として重複集計した。
同一被験者から同一原因菌が複数検出された場合は1例として集計した。

*b :「Anaerobic Bacteria」は、「市中肺炎」及び「慢性呼吸器病変の二次感染」の被験者では、検査未実施のため、割合の算出から除外した。
同様に、「Atypical Bacteria」は、「誤嚥性肺炎」及び「肺化膿症・肺膿瘍」の被験者は、割合の算出から除外した。

(5.3.5.3-1 表 3.2.2-8 を引用)

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (1/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Enterococcus 属	AM-1977	1				1								0 25	---	---
	LVFX	1							1					2	---	---
	PZFX	1								1				4	---	---
	MEPM	1							1					2	---	---
	AZM	1								1				4	---	---
	CTRX	1											1	64	---	---
	TAZ/PIPC	1										1		16	---	---
	SBT/ABPC	1						1						1	---	---
E. casseliflavus	AM-1977	1				1								0 25	---	---
	LVFX	1							1					2	---	---
	PZFX	1								1				4	---	---
	MEPM	1							1					2	---	---
	AZM	1								1				4	---	---
	CTRX	1											1	64	---	---
	TAZ/PIPC	1										1		16	---	---
	SBT/ABPC	1						1						1	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
S. aureus (*Staphylococcus* 属)	AM-1977	11	7		2	1	1							0 015 - 0 5	0 03	0 25
	LVFX	11			1	6				1	2		1	0 12 - >16	0 25	8
	PZFX	11				7				1	2		1	0 25 - >16	0 25	8
	MEPM	11		8	2				1					<=0 06 - 2	<=0 06	0 12
	AZM	11						4	2				5	1 - >64	2	>64
	CTRX	11							3	7			1	2 - 32	4	4
	TAZ/PIPC	11					4	3	3				1	0 5 - 64	1	2
	SBT/ABPC	11		1	5		1		1	2		1		<=0 06 - 16	0 12	4
S. aureus (MRSA)	AM-1977	1					1							0 5	---	---
	LVFX	1											1	>16	---	---
	PZFX	1											1	>16	---	---
	MEPM	1							1					2	---	---
	AZM	1											1	>64	---	---
	CTRX	1											1	32	---	---
	TAZ/PIPC	1											1	64	---	---
	SBT/ABPC	1										1		16	---	---
S. aureus (MSSA)	AM-1977	10	7		2	1								0 015 - 0 25	0 015	0 12
	LVFX	10			1	6				1	2			0 12 - 8	0 25	8
	PZFX	10				7				1	2			0 25 - 8	0 25	8
	MEPM	10		8	2									<=0 06 - 0 12	<=0 06	0 12
	AZM	10						4	2				4	1 - >64	2	>64
	CTRX	10							3	7				2 - 4	4	4
	TAZ/PIPC	10					4	3	3					0 5 - 2	1	2
	SBT/ABPC	10		1	5		1		1	2				<=0 06 - 4	0 12	4

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (2/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			
S. pneumoniae	AM-1977	68	5	53	10									0.03 - 0.12	0.06	0.12
	LVFX	68					9	54	4		1			0.5 - 8	1	1
	PZFX	68							53	14		1		2 - 16	2	4
	MEPM	68	48	4	2	4	9	1						<=0.008 - 1	0.015	0.5
	AZM	68		1	5	1		1	2	6	3		49	0.06 - >16	>16	>16
	CTRX	68	9	1	9	28	15	6						0.015 - 1	0.25	0.5
	TAZ/PIPC	68	39	8	1	1	2	4	6	7				<=0.008 - 4	0.03	4
	SBT/ABPC	68	15	31	2	1	4	2	6	7				0.015 - 4	0.06	4
S. pneumoniae (PSSP)	AM-1977	47	5	35	7									0.03 - 0.12	0.06	0.12
	LVFX	47					8	36	2		1			0.5 - 8	1	1
	PZFX	47							34	12		1		2 - 16	2	4
	MEPM	47	47											<=0.008 - 0.015	0.015	0.015
	AZM	47		1	4	1			1		2		38	0.06 - >16	>16	>16
	CTRX	47	9	1	9	22	6							0.015 - 0.5	0.25	0.5
	TAZ/PIPC	47	39	8										<=0.008 - 0.06	0.03	0.06
	SBT/ABPC	47	15	31	1									0.015 - 0.12	0.06	0.06
S. pneumoniae (PISP)	AM-1977	13		11	2									0.06 - 0.12	0.06	0.12
	LVFX	13					1	11	1					0.5 - 2	1	1
	PZFX	13							12	1				2 - 4	2	2
	MEPM	13	1	4	2	3	3							0.03 - 0.5	0.12	0.5
	AZM	13			1					2	1		9	0.12 - >16	>16	>16
	CTRX	13				6	6	1						0.25 - 1	0.5	0.5
	TAZ/PIPC	13			1	1	2	4	5					0.12 - 2	1	2
	SBT/ABPC	13			1	1	4	2	5					0.12 - 2	1	2
S. pneumoniae (PRSP)	AM-1977	8		7	1									0.06 - 0.12	---	---
	LVFX	8						7	1					1 - 2	---	---
	PZFX	8							7	1				2 - 4	---	---
	MEPM	8				1	6	1						0.25 - 1	---	---
	AZM	8						1	1	4			2	1 - >16	---	---
	CTRX	8					3	5						0.5 - 1	---	---
	TAZ/PIPC	8							1	7				2 - 4	---	---
	SBT/ABPC	8							1	7				2 - 4	---	---

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (3/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Streptococcus 属	AM-1977	22	8	9		2	3							0 015 - 0 5	0 06	0 5
(excluding *S. pneumoniae*)	LVFX	22			1	1	3	11	1		1	3	1	0 12 - >16	1	16
	PZFX	22					1	1	8	7			5	0 5 - >16	4	>16
	MEPM	22	12	3	2	4		1						<=0 008 - 1	0 03	0 25
	AZM	22	2	3	3		1	1	1	7	4			0 015 - 8	2	8
	CTRX	22	8	2	3	7	1				1			<=0 008 - 8	0 12	0 25
	TAZ/PIPC	22	4	7	1	2	2	3	1	2				<=0 008 - 4	0 06	2
	SBT/ABPC	22	4	8	2	1	2	4				1		<=0 008 - 16	0 06	1
Alpha-*Streptococcus*	AM-1977	3		2			1							0 06 - 0 5	---	---
	LVFX	3						2				1		1 - 16	---	---
	PZFX	3								2			1	4 - >16	---	---
	MEPM	3	2		1									<=0 008 - 0 12	---	---
	AZM	3		1							2			0 06 - 8	---	---
	CTRX	3	2			1								0 03 - 0 25	---	---
	TAZ/PIPC	3		2					1					0 06 - 2	---	---
	SBT/ABPC	3		2				1						0 06 - 1	---	---
S. agalactiae	AM-1977	2		1			1							0 06 - 0 5	---	---
	LVFX	2						1					1	1 - >16	---	---
	PZFX	2							1				1	2 - >16	---	---
	MEPM	2	1	1										0 03 - 0 06	---	---
	AZM	2			2									0 12	---	---
	CTRX	2		1	1									0 06 - 0 12	---	---
	TAZ/PIPC	2				1	1							0 25 - 0 5	---	---
	SBT/ABPC	2			2									0 12	---	---
S. constellatus	AM-1977	3	2	1										0 03 - 0 06	---	---
	LVFX	3			1		2							0 12 - 0 5	---	---
	PZFX	3						1	2					1 - 2	---	---
	MEPM	3	2	1										<=0 008 - 0 06	---	---
	AZM	3	1	1				1						0 015 - 1	---	---
	CTRX	3	1	1		1								0 015 - 0 25	---	---
	TAZ/PIPC	3	2		1									<=0 008 - 0 12	---	---
	SBT/ABPC	3	2	1										0 015 - 0 06	---	---
Streptococcus intermedius	AM-1977	1	1											0 015	---	---
	LVFX	1				1								0 25	---	---
	PZFX	1					1							0 5	---	---
	MEPM	1	1											<=0 008	---	---
	AZM	1	1											0 03	---	---
	CTRX	1	1											<=0 008	---	---
	TAZ/PIPC	1	1											<=0 008	---	---
	SBT/ABPC	1	1											<=0 008	---	---
S. mitis	AM-1977	9	3	4		2								0 03 - 0 25	---	---
	LVFX	9						6	1		1	1		1 - 16	---	---
	PZFX	9							4	3			2	2 - >16	---	---
	MEPM	9	3	1	1	4								0 015 - 0 25	---	---
	AZM	9		1	1		1		1	4	1			0 06 - 8	---	---
	CTRX	9	1		2	5	1							0 015 - 0 5	---	---
	TAZ/PIPC	9	1	2		1	1	3		1				0 03 - 4	---	---
	SBT/ABPC	9	1	2		1	2	3						0 03 - 1	---	---
S. oralis	AM-1977	2	1	1										0 03 - 0 06	---	---
	LVFX	2						2						1	---	---
	PZFX	2								2				4	---	---
	MEPM	2	1					1						<=0 008 - 1	---	---
	AZM	2								1	1			4 - 8	---	---
	CTRX	2	1								1			0 03 - 8	---	---
	TAZ/PIPC	2		1						1				0 06 - 4	---	---
	SBT/ABPC	2		1								1		0 06 - 16	---	---
S. sanguis	AM-1977	1	1											0 03	---	---
	LVFX	1					1							0 5	---	---
	PZFX	1							1					2	---	---
	MEPM	1	1											<=0 008	---	---
	AZM	1								1				4	---	---
	CTRX	1	1											0 015	---	---
	TAZ/PIPC	1		1										0 06	---	---
	SBT/ABPC	1		1										0 06	---	---
S. parasanguis	AM-1977	1					1							0 5	---	---
	LVFX	1										1		16	---	---
	PZFX	1											1	>16	---	---
	MEPM	1	1											<=0 008	---	---
	AZM	1								1				4	---	---
	CTRX	1	1											0 015	---	---
	TAZ/PIPC	1		1										0 06	---	---
	SBT/ABPC	1		1										0 06	---	---

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (4/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Escherichia 属	AM-1977	4		3	1									0 06 - 0 12	---	---
	LVFX	4	4											0 015 - 0 03	---	---
	PZFX	4	4											0 015 - 0 03	---	---
	MEPM	4		4										<=0 06	---	---
	AZM	4								3	1			4 - 8	---	---
	CTRX	4		4										<=0 06	---	---
	TAZ/PIPC	4						2	2					1 - 2	---	---
	SBT/ABPC	4						1	3					1 - 2	---	---
E. coli	AM-1977	4		3	1									0 06 - 0 12	---	---
	LVFX	4	4											0 015 - 0 03	---	---
	PZFX	4	4											0 015 - 0 03	---	---
	MEPM	4		4										<=0 06	---	---
	AZM	4								3	1			4 - 8	---	---
	CTRX	4		4										<=0 06	---	---
	TAZ/PIPC	4						2	2					1 - 2	---	---
	SBT/ABPC	4						1	3					1 - 2	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
H. influenzae	AM-1977	49	20	25	2		1		1					0 03 - 2	0 06	0 06
(*Haemophilus* 属)	LVFX	49	47			1			1					0 015 - 2	0 015	0 03
	PZFX	49	47			1				1				0 015 - 4	0 015	0 03
	MEPM	49	13	12	7	10	4	3						0 015 - 1	0 06	0 5
	AZM	49				4	13	26	6					0 25 - 2	1	2
	CTRX	49	23	5	9	11	1							<=0 008 - 0 5	0 06	0 25
	TAZ/PIPC	49		42	4	3								<=0 06 - 0 25	<=0 06	0 12
	SBT/ABPC	49			1	11	2	11	6	5	13			0 12 - 8	1	8
H. influenzae (BLNAS)	AM-1977	22	9	11			1		1					0 03 - 2	0 06	0 06
	LVFX	22	20			1			1					0 015 - 2	0 015	0 03
	PZFX	22	20			1				1				0 015 - 4	0 015	0 03
	MEPM	22	9	10	2	1								0 015 - 0 25	0 06	0 12
	AZM	22				2	7	11	2					0 25 - 2	1	1
	CTRX	22	18	2	1	1								<=0 008 - 0 25	<=0 008	0 06
	TAZ/PIPC	22		21	1									<=0 06 - 0 12	<=0 06	<=0 06
	SBT/ABPC	22			1	11	2	8						0 12 - 1	0 25	1
H. influenzae (BLNAR)	AM-1977	17	5	10	2									0 03 - 0 12	0 06	0 12
	LVFX	17	17											0 015 - 0 03	0 015	0 03
	PZFX	17	17											0 015 - 0 03	0 03	0 03
	MEPM	17	1		4	7	2	3						0 015 - 1	0 25	1
	AZM	17					5	8	4					0 5 - 2	1	2
	CTRX	17	1	2	6	7	1							0 015 - 0 5	0 12	0 25
	TAZ/PIPC	17		12	2	3								<=0 06 - 0 25	<=0 06	0 25
	SBT/ABPC	17							5	5	7			2 - 8	4	8
H. influenzae (BLPAR)	AM-1977	10	6	4										0 03 - 0 06	0 03	0 06
	LVFX	10	10											0 015 - 0 03	0 015	0 03
	PZFX	10	10											0 015 - 0 03	0 015	0 03
	MEPM	10	3	2	1	2	2							0 015 - 0 5	0 06	0 5
	AZM	10				2	1	7						0 25 - 1	1	1
	CTRX	10	4	1	2	3								<=0 008 - 0 25	0 06	0 25
	TAZ/PIPC	10		9	1									<=0 06 - 0 12	<=0 06	<=0 06
	SBT/ABPC	10						3	1		6			1 - 8	8	8

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (5/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Klebsiella 属	AM-1977	10			2	4	1	1	2					0 12 - 2	0 25	2
	LVFX	10	2	5			3							0 03 - 0 5	0 06	0 5
	PZFX	10	6	1		2	1							0 015 - 0 5	0 03	0 25
	MEPM	10		10										<=0 06	<=0 06	<=0 06
	AZM	10							1		4	4	1	2 - 32	8	16
	CTRX	10		9		1								<=0 06 - 0 25	<=0 06	<=0 06
	TAZ/PIPC	10					2		6	1			1	0 5 - 32	2	4
	SBT/ABPC	10							1	3	3	2	1	2 - 32	8	16
K. oxytoca	AM-1977	1				1								0 25	---	---
	LVFX	1		1										0 06	---	---
	PZFX	1	1											0 03	---	---
	MEPM	1		1										<=0 06	---	---
	AZM	1										1		16	---	---
	CTRX	1		1										<=0 06	---	---
	TAZ/PIPC	1							1					2	---	---
	SBT/ABPC	1										1		16	---	---
K. planticola	AM-1977	1					1							0 5	---	---
	LVFX	1		1										0 06	---	---
	PZFX	1	1											0 03	---	---
	MEPM	1		1										<=0 06	---	---
	AZM	1										1		16	---	---
	CTRX	1		1										<=0 06	---	---
	TAZ/PIPC	1								1				4	---	---
	SBT/ABPC	1								1				4	---	---
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	AM-1977	8			2	3		1	2					0 12 - 2	---	---
	LVFX	8	2	3			3							0 03 - 0 5	---	---
	PZFX	8	4	1		2	1							0 015 - 0 5	---	---
	MEPM	8		8										<=0 06	---	---
	AZM	8							1		4	2	1	2 - 32	---	---
	CTRX	8		7		1								<=0 06 - 0 25	---	---
	TAZ/PIPC	8					2		5				1	0 5 - 32	---	---
	SBT/ABPC	8							1	2	3	1	1	2 - 32	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Moraxella 属	AM-1977	17		11	5	1								0 06 - 0 25	0 06	0 12
	LVFX	17	13	3				1						0 015 - 1	0 03	0 06
	PZFX	17	12	4				1						0 015 - 1	0 03	0 06
	MEPM	17		17										<=0 06	<=0 06	<=0 06
	AZM	17		16	1									<=0 06 - 0 12	<=0 06	<=0 06
	CTRX	17		3		1	8	4	1					<=0 06 - 2	0 5	1
	TAZ/PIPC	17		17										<=0 06	<=0 06	<=0 06
	SBT/ABPC	17		4	10	3								<=0 06 - 0 25	0 12	0 25
M. catarrhalis	AM-1977	17		11	5	1								0 06 - 0 25	0 06	0 12
	LVFX	17	13	3				1						0 015 - 1	0 03	0 06
	PZFX	17	12	4				1						0 015 - 1	0 03	0 06
	MEPM	17		17										<=0 06	<=0 06	<=0 06
	AZM	17		16	1									<=0 06 - 0 12	<=0 06	<=0 06
	CTRX	17		3		1	8	4	1					<=0 06 - 2	0 5	1
	TAZ/PIPC	17		17										<=0 06	<=0 06	<=0 06
	SBT/ABPC	17		4	10	3								<=0 06 - 0 25	0 12	0 25

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Pseudomonas 属	AM-1977	4			1				1		1		1	0 12 - >16	---	---
	LVFX	4	1				1	1			1			0 015 - 8	---	---
	PZFX	4	1		1			1			1			0 015 - 8	---	---
	MEPM	4		2		1		1						<=0 06 - 1	---	---
	AZM	4								1			3	4 - >64	---	---
	CTRX	4						1	1			1	1	1 - >128	---	---
	TAZ/PIPC	4			1			1			1		1	0 12 - 64	---	---
	SBT/ABPC	4										2	2	16 - >128	---	---
P. aeruginosa	AM-1977	4			1				1		1		1	0 12 - >16	---	---
	LVFX	4	1				1	1			1			0 015 - 8	---	---
	PZFX	4	1		1			1			1			0 015 - 8	---	---
	MEPM	4		2		1		1						<=0 06 - 1	---	---
	AZM	4								1			3	4 - >64	---	---
	CTRX	4						1	1			1	1	1 - >128	---	---
	TAZ/PIPC	4			1			1			1		1	0 12 - 64	---	---
	SBT/ABPC	4										2	2	16 - >128	---	---

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (6/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Actinomyces 属	AM-1977	1						1						1	---	---
	LVFX	1									1			8	---	---
	MEPM	1			1									0 12	---	---
	AZM	1										1		16	---	---
	CTRX	1				1								0 25	---	---
	TAZ/PIPC	1							1					2	---	---
	SBT/ABPC	1					1							0 5	---	---
	CLDM	1											1	64	---	---
	MNZ	1											1	>64	---	---
A. odontolyticus	AM-1977	1						1						1	---	---
	LVFX	1									1			8	---	---
	MEPM	1			1									0 12	---	---
	AZM	1										1		16	---	---
	CTRX	1				1								0 25	---	---
	TAZ/PIPC	1							1					2	---	---
	SBT/ABPC	1					1							0 5	---	---
	CLDM	1											1	64	---	---
	MNZ	1											1	>64	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Peptostreptococcus 属	AM-1977	3				1	1						1	0 25 - 32	---	---
	LVFX	3				1	1						1	0 25 - 32	---	---
	MEPM	3		3										<=0 06	---	---
	AZM	3						1			1		1	1 - >16	---	---
	CTRX	3		1	1	1								<=0 06 - 0 25	---	---
	TAZ/PIPC	3		3										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	3		3										<=0 06	---	---
	CLDM	3				1	1				1			0 25 - 8	---	---
	MNZ	3						2	1					1 - 2	---	---
P. micros	AM-1977	3				1	1						1	0 25 - 32	---	---
	LVFX	3				1	1						1	0 25 - 32	---	---
	MEPM	3		3										<=0 06	---	---
	AZM	3						1			1		1	1 - >16	---	---
	CTRX	3		1	1	1								<=0 06 - 0 25	---	---
	TAZ/PIPC	3		3										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	3		3										<=0 06	---	---
	CLDM	3				1	1				1			0 25 - 8	---	---
	MNZ	3						2	1					1 - 2	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Veillonella 属	AM-1977	10				2	1		2	3	2			0 25 - 8	2	8
	LVFX	10				3				1	6			0 25 - 8	8	8
	MEPM	10		3	1	4	1		1					<=0 06 - 2	0 25	0 5
	AZM	10						1	2	2	1	3	1	1 - >16	4	16
	CTRX	10		1			1	3	2	1	2			<=0 06 - 8	1	8
	TAZ/PIPC	10						1		2	1	3	3	1 - 64	16	32
	SBT/ABPC	10		2		2	1	4	1					<=0 06 - 2	0 5	1
	CLDM	10	5	4	1									<=0 03 - 0 12	<=0 03	0 06
	MNZ	10						1	2	5	1	1		1 - 16	4	8
Veillonella sp	AM-1977	10				2	1		2	3	2			0 25 - 8	2	8
	LVFX	10				3				1	6			0 25 - 8	8	8
	MEPM	10		3	1	4	1		1					<=0 06 - 2	0 25	0 5
	AZM	10						1	2	2	1	3	1	1 - >16	4	16
	CTRX	10		1			1	3	2	1	2			<=0 06 - 8	1	8
	TAZ/PIPC	10						1		2	1	3	3	1 - 64	16	32
	SBT/ABPC	10		2		2	1	4	1					<=0 06 - 2	0 5	1
	CLDM	10	5	4	1									<=0 03 - 0 12	<=0 03	0 06
	MNZ	10						1	2	5	1	1		1 - 16	4	8

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (7/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Capnocytophaga 属	AM-1977	1					1							0 5	---	---
	LVFX	1								1				4	---	---
	PZFX	1										1		16	---	---
	MEPM	1	1											<=0 008	---	---
	AZM	1	1											0 03	---	---
	CTRX	1									1			8	---	---
	TAZ/PIPC	1	1											<=0 008	---	---
	SBT/ABPC	1					1							0 5	---	---
Capnocytophaga sp	AM-1977	1					1							0 5	---	---
	LVFX	1								1				4	---	---
	PZFX	1										1		16	---	---
	MEPM	1	1											<=0 008	---	---
	AZM	1	1											0 03	---	---
	CTRX	1									1			8	---	---
	TAZ/PIPC	1	1											<=0 008	---	---
	SBT/ABPC	1					1							0 5	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Bacteroides 属	AM-1977	3				2		1						0 25 - 1	---	---
	LVFX	3						2	1					1 - 2	---	---
	MEPM	3		2								1		<=0 06 - 16	---	---
	AZM	3					1	1					1	0 5 - >16	---	---
	CTRX	3				2						1		0 25 - 16	---	---
	TAZ/PIPC	3		2						1				<=0 06 - 4	---	---
	SBT/ABPC	3		2							1			<=0 06 - 8	---	---
	CLDM	3	2					1						<=0 03 - 1	---	---
	MNZ	3				2				1				0 25 - 4	---	---
Bacteroides sp	AM-1977	2				2								0 25	---	---
	LVFX	2						2						1	---	---
	MEPM	2		2										<=0 06	---	---
	AZM	2					1	1						0 5 - 1	---	---
	CTRX	2				2								0 25	---	---
	TAZ/PIPC	2		2										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	2		2										<=0 06	---	---
	CLDM	2	2											<=0 03	---	---
	MNZ	2				2								0 25	---	---
B.fragilis	AM-1977	1						1						1	---	---
	LVFX	1							1					2	---	---
	MEPM	1										1		16	---	---
	AZM	1											1	>16	---	---
	CTRX	1										1		16	---	---
	TAZ/PIPC	1								1				4	---	---
	SBT/ABPC	1									1			8	---	---
	CLDM	1						1						1	---	---
	MNZ	1								1				4	---	---

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (8/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Fusobacterium 属	AM-1977	4		2	2									0 06 - 0 12	---	---
	LVFX	4					4							0 5	---	---
	MEPM	4		4										<=0 06	---	---
	AZM	4			1	2	1							0 12 - 0 5	---	---
	CTRX	4		4										<=0 06	---	---
	TAZ/PIPC	4		4										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	4		4										<=0 06	---	---
	CLDM	4	2	2										<=0 03 - 0 06	---	---
	MNZ	4	3	1										<=0 03 - 0 06	---	---
F. necrophorum	AM-1977	1			1									0 12	---	---
	LVFX	1					1							0 5	---	---
	MEPM	1		1										<=0 06	---	---
	AZM	1				1								0 25	---	---
	CTRX	1		1										<=0 06	---	---
	TAZ/PIPC	1		1										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	1		1										<=0 06	---	---
	CLDM	1		1										0 06	---	---
	MNZ	1		1										0 06	---	---
F. nucleatum	AM-1977	3		2	1									0 06 - 0 12	---	---
	LVFX	3					3							0 5	---	---
	MEPM	3		3										<=0 06	---	---
	AZM	3			1	1	1							0 12 - 0 5	---	---
	CTRX	3		3										<=0 06	---	---
	TAZ/PIPC	3		3										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	3		3										<=0 06	---	---
	CLDM	3	2	1										<=0 03 - 0 06	---	---
	MNZ	3	3											<=0 03	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Leptotrichia 属	AM-1977	1								1				4	---	---
	LVFX	1											1	>32	---	---
	MEPM	1		1										<=0 06	---	---
	AZM	1							1					2	---	---
	CTRX	1				1								0 25	---	---
	TAZ/PIPC	1		1										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	1					1							0 5	---	---
	CLDM	1		1										0 06	---	---
	MNZ	1									1			8	---	---
Leptotrichia buccalis	AM-1977	1								1				4	---	---
	LVFX	1											1	>32	---	---
	MEPM	1		1										<=0 06	---	---
	AZM	1							1					2	---	---
	CTRX	1				1								0 25	---	---
	TAZ/PIPC	1		1										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	1					1							0 5	---	---
	CLDM	1		1										0 06	---	---
	MNZ	1									1			8	---	---

表 2.7.3.6-12　原因菌に対する各種注射用抗菌薬の菌属別・菌種別 MIC (全投与群) (MFAS) (9/9)

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Prevotella 属	AM-1977	14			5	4	2	2			1			0 12 - 8	0 25	1
	LVFX	14				1	3	7		2			1	0 25 - 32	1	4
	MEPM	14		13	1									<=0 06 - 0 12	<=0 06	<=0 06
	AZM	14			1	1	2	3	2	1		1	3	0 12 - >16	1	>16
	CTRX	14		2	2	2	2		1		4		1	<=0 06 - 128	0 5	8
	TAZ/PIPC	14		14										<=0 06	<=0 06	<=0 06
	SBT/ABPC	14		6		3		2	2	1				<=0 06 - 4	0 25	2
	CLDM	14	9		1								4	<=0 03 - >64	<=0 03	>64
	MNZ	14	1	1		3	6	3						<=0 03 - 1	0 5	1
Prevotella sp	AM-1977	6			1	3	1				1			0 12 - 8	---	---
	LVFX	6						4		1			1	1 - 32	---	---
	MEPM	6		6										<=0 06	---	---
	AZM	6						1	1	1		1	2	1 - >16	---	---
	CTRX	6		2	1	1	1				1			<=0 06 - 8	---	---
	TAZ/PIPC	6		6										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	6		4		2								<=0 06 - 0 25	---	---
	CLDM	6	3										3	<=0 03 - >64	---	---
	MNZ	6	1			2	3							<=0 03 - 0 5	---	---
P. buccae	AM-1977	2					1	1						0 5 - 1	---	---
	LVFX	2						2						1	---	---
	MEPM	2		1	1									<=0 06 - 0 12	---	---
	AZM	2						1					1	1 - >16	---	---
	CTRX	2					1						1	0 5 - 128	---	---
	TAZ/PIPC	2		2										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	2				1				1				0 25 - 4	---	---
	CLDM	2	1										1	<=0 03 - >64	---	---
	MNZ	2						2						1	---	---
P. intermedia	AM-1977	3			2			1						0 12 - 1	---	---
	LVFX	3					2			1				0 5 - 4	---	---
	MEPM	3		3										<=0 06	---	---
	AZM	3			1	1	1							0 12 - 0 5	---	---
	CTRX	3			1						2			0 12 - 8	---	---
	TAZ/PIPC	3		3										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	3		1				1	1					<=0 06 - 2	---	---
	CLDM	3	3											<=0 03	---	---
	MNZ	3					2	1						0 5 - 1	---	---
P. melaninogenica	AM-1977	2			2									0 12	---	---
	LVFX	2				1	1							0 25 - 0 5	---	---
	MEPM	2		2										<=0 06	---	---
	AZM	2						1	1					1 - 2	---	---
	CTRX	2				1					1			0 25 - 8	---	---
	TAZ/PIPC	2		2										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	2		1				1						<=0 06 - 1	---	---
	CLDM	2	1		1									<=0 03 - 0 12	---	---
	MNZ	2		1		1								0 06 - 0 25	---	---
P. oralis	AM-1977	1				1								0 25	---	---
	LVFX	1						1						1	---	---
	MEPM	1		1										<=0 06	---	---
	AZM	1					1							0 5	---	---
	CTRX	1							1					2	---	---
	TAZ/PIPC	1		1										<=0 06	---	---
	SBT/ABPC	1							1					2	---	---
	CLDM	1	1											<=0 03	---	---
	MNZ	1					1							0 5	---	---

原因菌	Antibacterial	N	MIC (μg/mL)											MIC range (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}
			<=0 03	0 06	0 12	0 25	0 5	1	2	4	8	16	>16			
Mycoplasma 属	AM-1977	10			6	4								0 12 - 0 25	0 12	0 25
	LVFX	10					9	1						0 5 - 1	0 5	0 5
	PZFX	10								1	9			4 - 8	8	8
	AZM	10	7								1	2		<=0 00012 - 16	0 00025	16
M. pneumoniae	AM-1977	10			6	4								0 12 - 0 25	0 12	0 25
	LVFX	10					9	1						0 5 - 1	0 5	0 5
	PZFX	10								1	9			4 - 8	8	8
	AZM	10	7								1	2		<=0 00012 - 16	0 00025	16

(5.3.5.3-1 表 3.2.4-4 及び表 3.2.4-9 を改変)

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)

2.7.4　臨床的安全性

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 臨床試験の概括 7
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1 解析対象集団の内訳 10
2.7.4.1.2.2 治験薬曝露状況 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.1.3.1 感染症被験者 12
2.7.4.1.3.2 非感染症被験者 14
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 14
2.7.4.2.1.2 死亡 26
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 27
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 27
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 31
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 45
2.7.4.2.3 治験コンビネーション製品の不具合による有害事象 45
2.7.4.3 臨床検査値の評価 46
2.7.4.3.1 臨床検査全般 46
2.7.4.3.2 白血球数および好中球数 46
2.7.4.3.3 血糖 49
2.7.4.3.4 腎機能 50
2.7.4.3.5 肝機能 51
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 51
2.7.4.4.1 血圧・脈拍数・体温 51
2.7.4.4.2 心電図 51
2.7.4.4.2.1 心電図所見 51
2.7.4.4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響 52
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 53
2.7.4.5.1 内因性要因 53
2.7.4.5.1.1 性別 53
2.7.4.5.1.2 年齢 54
2.7.4.5.1.3 体重 54
2.7.4.5.1.4 糖尿病 54
2.7.4.5.1.5 心疾患 54
2.7.4.5.1.6 腎機能低下 55
2.7.4.5.1.7 肝機能低下 56
2.7.4.5.2 外因性要因 56
2.7.4.5.2.1 光線過敏性反応 56

2.7.4.5.3 併用薬 56
2.7.4.5.3.1 テオフィリン 57
2.7.4.5.3.2 解熱消炎鎮痛剤 57
2.7.4.5.3.3 CYP3A4 で代謝される薬剤 57
2.7.4.5.3.4 CYP2C8 で代謝される薬剤 57
2.7.4.5.3.5 MATE を介して排泄される薬剤 58
2.7.4.5.4 薬物相互作用 58
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 58
2.7.4.5.6 過量投与 58
2.7.4.5.7 薬物乱用 58
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象 58
2.7.4.5.9 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 59
2.7.4.6 市販後データ 59

表一覧

表 2.7.4.1-1 安全性評価を行った臨床試験一覧 7
表 2.7.4.1-2 重症度判定基準 8
表 2.7.4.1-3 因果関係判定基準 8
表 2.7.4.1-4 安全性解析対象集団の内訳(感染症被験者) 11
表 2.7.4.1-5 心電図パラメータ解析対象集団の内訳(感染症被験者) 11
表 2.7.4.1-6 治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) (感染症被験者) 12
表 2.7.4.1-7 人口統計学及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (感染症被験者) 13
表 2.7.4.2-1 有害事象発現割合(器官別集計) (感染症被験者) 15
表 2.7.4.2-2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現割合(器官別集計) (感染症被験者) 16
表 2.7.4.2-3 有害事象発現割合(2%以上) (感染症被験者) 18
表 2.7.4.2-4 治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現割合(2%以上) (感染症被験者) 19
表 2.7.4.2-5 有害事象の重症度別発現割合(2%以上) (感染症被験者) (1/2) 21
表 2.7.4.2-6 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(2%以上) (感染症被験者) (1/2) 23
表 2.7.4.2-7 有害事象の発現時期別発現割合(感染症被験者) 26
表 2.7.4.2-8 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別発現割合 (感染症被験者) 26
表 2.7.4.2-9 重篤な有害事象一覧(感染症被験者) 28
表 2.7.4.2-10 治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の一覧(感染症被験者) (1/2) 29
表 2.7.4.2-11 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧(非感染症被験者) 30
表 2.7.4.2-12 器官別大分類「心臓障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 31
表 2.7.4.2-13 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 有害事象発現割合 (感染症被験者) 32
表 2.7.4.2-14 器官別大分類「胃腸障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 33
表 2.7.4.2-15 治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「胃腸障害」の 有害事象発現割合 (感染症被験者) 33

表 2.7.4.2-16　器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 34
表 2.7.4.2-17　治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「肝胆道系障害」の 有害事象発現割合 (感染症被験者) 35
表 2.7.4.2-18　器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 36
表 2.7.4.2-19　治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 36
表 2.7.4.2-20　器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 37
表 2.7.4.2-21　治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「神経系障害」の 有害事象発現割合 (感染症被験者) 38
表 2.7.4.2-22　器官別大分類「精神障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 38
表 2.7.4.2-23　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 有害事象発現割合 (感染症被験者) 39
表 2.7.4.2-24　器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者) 40
表 2.7.4.2-25　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 有害事象発現割合 (感染症被験者) 40
表 2.7.4.2-26　注射部位反応の有害事象発現割合 (器官別大分類)(感染症被験者) 42
表 2.7.4.2-27　症状別の注射部位反応の有害事象発現割合 (感染症被験者) 43
表 2.7.4.2-28　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発現割合　(器官別大分類)(感染症被験者) 44
表 2.7.4.2-29　治験薬との因果関係が否定できない症状別の注射部位反応の 有害事象発現割合 (感染症被験者) 45
表 2.7.4.3-1　治験期間を通しての白血球数及び好中球数 (感染症被験者) 48
表 2.7.4.3-2　白血球数の減少に関する有害事象発現割合 (感染症被験者) 48
表 2.7.4.3-3　治験薬との因果関係は否定できない白血球数の減少に関する 有害事象発現割合 (感染症被験者) 49
表 2.7.4.3-4　血糖異常に関する有害事象発現割合 (感染症被験者) 50
表 2.7.4.3-5　腎機能に関する有害事象発現割合 (感染症被験者) 51
表 2.7.4.4-1　QTc(Fridericia)のカテゴリカル解析 53

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index：体格指数
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語基準
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase：ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
LD	Loding dose：負荷投与(量)
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
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
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

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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 臨床試験の概括

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

本剤の安全性は、KRP-AM1977Y を投与したすべての臨床試験の成績を用いて評価し、KRP-AM1977Y の QT/QTc 間隔への影響は、KRP-AM1977Y の全臨床試験に加え、QT/QTc 間隔への影響を検討した KRP-AM1977X による臨床薬理試験(AMX-T111 試験)の成績を用いて評価した。なお、感染症被験者における評価は、呼吸器感染症被験者を対象とした AMY-I201 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験を併合して実施した。

各試験の方法・結果は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価を行った臨床試験一覧

分類	試験番号 CTD 番号 資料区分	試験デザイン	用法・用量(1 回投与量) 投与期間	対象 割付被験者数
非感染症被験者	第 I 相試験			
	AMY-I101 5.3.3.1-1 評価	ステップ 1： 非盲検 ステップ 2~6： 単盲検 無作為化 プラセボ対照 群用量漸増	ステップ 1：KRP-AM1977Y 50 mg ステップ 2：KRP-AM1977Y 100 mg 又はプラセボ ステップ 3：KRP-AM1977Y 200 mg 又はプラセボ ステップ 4：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ ステップ 5：KRP-AM1977Y 600 mg 又はプラセボ ステップ 6：KRP-AM1977Y 800 mg 又はプラセボ 単回点滴静注	日本人 健康成人男性 43 例
	AMY-I102 5.3.3.1-2 評価	単盲検 無作為化 プラセボ対照 群用量漸増	ステップ 1：KRP-AM1977Y 200 mg 又はプラセボ ステップ 2：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ ステップ 1 及び 2 は、1 日 1 回反復点滴静注、7 日間 ステップ 3：KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ 1 日目 1 日 2 回、2 日目以降 1 日 1 回反復点滴静注、7 日間	日本人 健康成人男性 24 例
	AMY-I103 5.3.3.1-3 評価	非盲検 非対照	A 群：KRP-AM1977Y 150 mg B 群：KRP-AM1977Y 300 mg A 群及び B 群は、単回点滴静注 C 群：KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回、7 日間投与	日本人 健康成人男性 18 例
	AMX-T111 5.3.4.1-1 評価	二重盲検(陽性対照は非盲検) 無作為化 プラセボ対照 陽性対照 クロスオーバー	KRP-AM1977X 225 mg KRP-AM1977X 450 mg KRP-AM1977X 750 mg プラセボ モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与 ×5 回	日本人 健康成人男性 60 例
感染症被験者	第 II 相試験			
	AMY-I201 5.3.5.1-2 評価	非盲検 無作為化 並行群間比較	KRP-AM1977Y 75 mg(1 日目は倍量 150 mg) KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回、7~14 日間投与	日本人 市中肺炎患者 84 例
	第 III 相試験			
	AMY-I301 5.3.5.1-1 評価	二重盲検 無作為化 実薬対照 並行群間比較	KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量 300 mg) LVFX 500 mg(1 日目はプラセボを追加) 点滴静注により 1 日 1 回、7~14 日間投与	日本人 市中肺炎患者 286 例
	AMY-I302 5.3.5.2-1 評価	非盲検 非対照	KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回、7~14 日間投与	日本人 慢性呼吸器病変の二次感染患者：50 例 誤嚥性肺炎患者：17 例 肺化膿症・肺膿瘍患者：11 例 計 78 例

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

安全性評価は、治験薬が投与され、かつ投与後の安全性データを有するすべての被験者を対象とし、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に基づき評価した。

2.7.4.1.1.2.1　有害事象

(1) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬投与後に生じた、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

(2) 有害事象の収集

自覚症状及び他覚所見は、被験者の自発報告又は治験責任医師等の診断により治験薬投与後に新たに認められたものを有害事象とした。バイタルサイン、心電図所見及び臨床検査値は、治験責任医師等が治験薬投与前後の推移から異常変動(臨床上問題となる変動)の有無を判定し、異常変動と認めたものを有害事象とした。

(3) 有害事象の重症度

重症度は、下記の基準及び「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）を参考に、「軽度(MILD)」「中等度(MODERATE)」「高度(SEVERE)」の 3 段階で判定した。副作用の重篤度分類基準で規定する「グレード 1」は「軽度」に、「グレード 2」は「中等度」に、「グレード 3」は「高度」に各々対応するものとした。

表 2.7.4.1-2　重症度判定基準

1	軽度	例えば特に処置を要さず、日常生活に支障を来さない程度のもの
2	中等度	例えば何らかの処置を要したが、日常生活に支障を来さない程度のもの
3	高度	例えば何らかの処置を要し、かつ日常生活に支障を来す程度

(4) 治験薬との因果関係

治験薬投与後に認められた有害事象について、治験責任医師等が治験薬概要書、被験者の体質等を総合的に勘案し、下記に示す基準を参考として治験薬との因果関係を「なし(NOT RELATED)」、「あるかもしれない(POSSIBLY RELATED)」及び「あり(RELATED)」の 3 段階で判定した。

そのうち、因果関係が「あるかもしれない(POSSIBLY RELATED)」又は「あり(RELATED)」と判定された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。

表 2.7.4.1-3　因果関係判定基準

1	なし	治験薬以外の明確な何らかの他の要因があり、治験薬との関連性が否定される場合
2	あるかもしれない	治験薬以外の要因も推定されるが、治験薬による可能性が除外できない場合
3	あり	治験薬以外の要因が除外される場合、又は治験薬による影響が明らかに推測される場合

(5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、治験薬投与後に認められた有害事象のうち、下記の基準(「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」[以下、医薬品医療機器等法]施行規則第 273 条)に該当するものとした。また、重篤度の判定には、重症度の判定でも参考とした副作用の重篤度分類基準も参考とした。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのある症例
3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
4) 障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの)
5) 障害につながるおそれのある症例
6) 1)～5)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
7) 後世代における先天性の疾病又は異常

(6) その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象とは、重篤なものを除く、顕著な血液学的異常又はその他の臨床検査値異常、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重要な併用療法を追加した有害事象と定義した。

(7) 有害事象の集計

治験薬投与後に発現したすべての有害事象を収集し、それぞれの有害事象の発現割合を集計した。

有害事象名は、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。

MedDRA/J の器官別大分類／基本語別集計では、同一被験者が同一の器官別大分類／基本語に属する有害事象を複数回発現した場合には、該当する器官別大分類／基本語名で 1 例として集計した。重症度別集計では、同一被験者で重症度が異なる同一の有害事象を複数回発現した場合には、各々の重症度で 1 例として集計した。同一被験者で重症度が等しい同一の有害事象が複数回発現した場合は、その重症度で 1 例として集計した。

2.7.4.1.1.2.2 治験コンビネーション製品の不具合による有害事象

AMY-I103 試験、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験では、「「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」の改正等について」(平成 28 年 11 月 22 日、薬生薬審発 1122 第 4 号/薬生機審発 1122 第 10 号/薬生安発 1122 第 7 号/薬生監麻発 1122 第 4 号)に基づき、KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg 及び治験用レボフロキサシン点滴静注用キットの不具合の状況(不具合の内容、不具合の生じた箇所、発生原因等)、不具合による有害事象の発生又は発生するおそれの有無について確認した。

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査

臨床検査は、血液学的検査、血液生化学的検査、免疫血清学検査及び尿検査を評価し、いずれも集中測定機関で測定した。評価項目毎に、検査時期別の要約統計量を算出した。

2.7.4.1.1.2.4 バイタルサイン

バイタルサインは、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温を評価した。評価項目毎に、検査時期別の要約統計量を算出した。

2.7.4.1.1.2.5 12 誘導心電図検査

12 誘導心電図検査は、心電図所見及び心電図パラメータ(QT 及び QTc)を評価項目とした。心電図パラメータは集中測定機関で測定した。心電図所見では、ベースラインに対する治験薬投与後の推移を評価した。心電図パラメータでは、評価項目毎に絶対値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。絶対値及びベースラインからの変化量は、被験者毎に治験薬投与後の各検査時期での測定値及び治験薬投与期間中(投与 3 日後から投与終了時又は中止時まで)の検査時期の中で最大の測定値を求め、ベースラインに対する治験薬投与後の推移を要約した。ベースラインは初回の治験薬投与前の測定値とした。

なお、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験では、ICH-E14 ガイドライン及び ICH-E14 に関する Q&A に基づき、初回投与後の血漿中薬物濃度のピーク付近及びトラフ付近での心電図データを収集した。

2.7.4.1.1.2.6 併合解析

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、感染症患者を対象とした AMY-I201 試験(75 mg 投与群を含む)、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験を併合した。また、AMY-I301 試験で対照薬としたレボフロキサシンを投与した感染症患者の安全性成績を併記した。

なお、AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験で発生した不具合による有害事象及びそのおそれとして発現した事象は、上記の安全性成績とは分けて記載することとした。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 解析対象集団の内訳

2.7.4.1.2.1.1 感染症被験者

安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-4、心電図パラメータ解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-5 に示した。

KRP-AM1977Y を投与した感染症被験者 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。

また、登録された被験者数から、心電図パラメータデータ欠損の理由により本剤 75 mg 投与群で 1 例、本剤 150 mg 投与群で 6 例、レボフロキサシン投与群で 3 例を除いた被験者を心電図パラメータ解析対象集団とした。

表 2.7.4.1-4　安全性解析対象集団の内訳(感染症被験者)

	感染症被験者		
	KRP-AM1977Y 全投与被験者	比較対照試験	
		KRP-AM1977Y 150mg	LVFX 500mg
登録被験者数	305	143	143
安全性解析対象集団　採用	305	143	143
安全性解析対象集団　除外	0	0	0

(5.3.5.3-1 表 3.3.1-1 を引用)

表 2.7.4.1-5　心電図パラメータ解析対象集団の内訳(感染症被験者)

	感染症被験者			
	KRP-AM1977Y投与被験者		比較対照試験	
	KRP-AM1977Y 75mg	KRP-AM1977Y 150mg	KRP-AM1977Y 150mg	LVFX 500mg
登録被験者数	42	263	143	143
心電図パラメータ解析対象集団　採用	41	257	142	140
心電図パラメータ解析対象集団　除外	1	6	1	3

(5.3.5.3-1 表 3.3.1-2 を引用)

2.7.4.1.2.1.2　非感染症被験者

KRP-AM1977Y を投与した非感染症被験者 69 例(AMY-I101 試験が 33 例、AMY-I102 試験が 18 例、AMY-I103 試験が 18 例)すべてを安全性解析対象集団とした。なお、プラセボ投与群(AMY-I101 試験の 10 例、AMY-I102 試験の 6 例)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、評価には含めなかった。

心電図パラメータ解析対象集団は、KRP-AM1977Y 投与群は安全性解析対象集団と同様とし、QT 間隔に及ぼす影響の評価には AMX-T111 試験の KRP-AM1977X 投与群のべ 172 例を加えた。

2.7.4.1.2.2　治験薬曝露状況

2.7.4.1.2.2.1　感染症被験者

安全性解析対象集団での治験薬曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示した。

安全性解析対象集団において、KRP-AM1977Y を点滴静注投与した感染症被験者全体では、KRP-AM1977Y の 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。

心電図パラメータの解析対象集団においても、安全性解析対象集団と同様の傾向が認められた(付録表 2.7.4.1-1)。

表 2.7.4.1-6　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) (感染症被験者)

投与日数(日)	感染症被験者			
	KRP-AM1977Y 全投与被験者		比較対照試験	
			KRP-AM1977Y	LVFX
	75mg	150mg	150mg	500mg
1 - 3	1	9	6	9
4 - 7	23	191	111	106
8 - 10	8	30	12	10
11 - 14	10	33	14	18
合計	42	263	143	143

(5.3.5.3-1 表 3.3.2-1 を引用)

2.7.4.1.2.2.2　非感染症被験者

非感染症被験者での KRP-AM1977Y の曝露状況を、試験ごとに以下に示した。

AMY-I101 試験では本剤 50 mg が 3 例に、100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 及び 800 mg が各 6 例にそれぞれ 1 回点滴静注投与された。

AMY-I102 試験では、ステップ 1 では本剤 200 mg が 5 例に 1 日 1 回 7 日間、ステップ 2 では 400 mg が 6 例に 1 日 1 回 7 日間、及びステップ 3 では 400 mg が 5 例に 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、反復点滴静注投与された。また、ステップ 1 とステップ 3 で、各 1 例が治験を中止しており、ステップ 1 の 1 例は 1 日目に本剤 200 mg が 1 回のみ、ステップ 3 の 1 例は 3 日目まで(合計 4 回)400 mg が反復点滴静注投与された。

AMY-I103 試験では、本剤 150 mg、300 mg が各 6 例にそれぞれ 1 回投与された。また、他の 6 例には本剤 150 mg が 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、反復点滴静注投与された。

AMX-T111 試験では、KRP-AM1977X 225 mg が 57 例、450 mg が 57 例、750 mg が 58 例にそれぞれ 1 回経口投与された。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　感染症被験者

安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-7 に示した。

安全性解析対象集団において、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% (72/143 例)、レボフロキサシン投与群で 49.0% (70/143 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

心電図パラメータの解析対象集団においても、安全性解析対象集団と同様の傾向が認められ、感染症被験者全体における本剤 75 mg 投与群と 150 mg 投与群でも大きな違いは認められなかった(付録表 2.7.4.1-2)。

表 2.7.4.1-7　人口統計学及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (感染症被験者)

		安全性解析対象集団		
		感染症被験者		
		KRP-AM1977Y 全投与被験者	比較対照試験	
			KRP-AM1977Y 150mg	LVFX 500mg
		(N= 305)	(N= 143)	(N= 143)
項目		n (%)	n (%)	n (%)
性別	男	202 (66 2)	89 (62 2)	81 (56 6)
	女	103 (33 8)	54 (37 8)	62 (43 4)
年齢 (歳)[*a]	< 65	108 (35 4)	71 (49 7)	73 (51 0)
	65 <=	197 (64 6)	72 (50 3)	70 (49 0)
	平均値	64 4	57 4	57 1
	標準偏差	16 8	17 9	18 2
	最小値	16	16	16
	中央値	69 0	65 0	64 0
	最大値	91	79	79
体重 (kg)[*b]	< 40	17 (5 6)	5 (3 5)	7 (4 9)
	40 <=, < 60	184 (60 3)	80 (55 9)	80 (55 9)
	60 <=, < 80	96 (31 5)	55 (38 5)	51 (35 7)
	80 <=	8 (2 6)	3 (2 1)	5 (3 5)
	平均値	55 85	56 84	57 72
	標準偏差	12 96	13 53	12 92
	最小値	31 4	34 1	31 0
	中央値	53 90	56 50	55 70
	最大値	146 6	146 6	109 9
BMI (kg/m^2)[*c]	< 25 0	256 (83 9)	121 (84 6)	113 (79 0)
	25 0 <=	49 (16 1)	22 (15 4)	30 (21 0)
	平均値	21 51	21 50	21 92
	標準偏差	4 06	4 45	4 04
	最小値	13 9	13 9	14 0
	中央値	21 25	21 30	21 41
	最大値	53 5	53 5	42 0
肝機能低下	なし	199 (65 2)	91 (63 6)	90 (62 9)
	軽度	93 (30 5)	45 (31 5)	46 (32 2)
	中等度	13 (4 3)	7 (4 9)	7 (4 9)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
腎機能低下	なし	208 (68 2)	114 (79 7)	108 (75 5)
	軽度	79 (25 9)	23 (16 1)	32 (22 4)
	中等度	14 (4 6)	6 (4 2)	3 (2 1)
	高度	4 (1 3)	0 (0 0)	0 (0 0)
合併症・糖尿病	なし	274 (89 8)	128 (89 5)	132 (92 3)
	あり	31 (10 2)	15 (10 5)	11 (7 7)
合併症・心疾患	なし	262 (85 9)	133 (93 0)	128 (89 5)
	あり	43 (14 1)	10 (7 0)	15 (10 5)
テオフィリンの併用	なし	301 (98 7)	143 (100 0)	141 (98 6)
	あり	4 (1 3)	0 (0 0)	2 (1 4)
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし	290 (95 1)	139 (97 2)	137 (95 8)
	あり	15 (4 9)	4 (2 8)	6 (4 2)
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし	300 (98 4)	140 (97 9)	142 (99 3)
	あり	5 (1 6)	3 (2 1)	1 (0 7)
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし	287 (94 1)	132 (92 3)	129 (90 2)
	あり	18 (5 9)	11 (7 7)	14 (9 8)
メトホルミンの併用	なし	303 (99 3)	141 (98 6)	142 (99 3)
	あり	2 (0 7)	2 (1 4)	1 (0 7)
投与延長の有無	なし	224 (73 4)	117 (81 8)	115 (80 4)
	あり	81 (26 6)	26 (18 2)	28 (19 6)

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時　　*b：投与開始時　　*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)2

(5.3.5.3-1 表 3.3.3-1 を引用)

2.7.4.1.3.2 非感染症被験者

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。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 因果関係別有害事象発現状況

####### 2.7.4.2.1.1.1.1 感染症被験者

有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示した。

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。本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験の本剤投与群で共に、発現割合の高かった器官別大分類は「胃腸障害」「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「臨床検査」であった。比較対照試験での「胃腸障害」の発現割合は本剤 150 mg 投与群で 18.2% (26/143 例)、レボフロキサシン投与群で 15.4% (22/143 例)、「臨床検査」の発現割合はそれぞれ 12.6% (18/143 例)、10.5% (15/143 例)であり、いずれも投与群間で同様であった。「一般・全身障害及び投与部位の状態」の発現割合は本剤 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。

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投与群で共に、発現割合の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類は「一般・全身障害及び投与部位の状態」、「胃腸障害」及び「臨床検査」であった。比較対照試験での器官別大分類が「胃腸障害」の発現割合は本剤 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)、「臨床検査」の発現割合はそれぞれ 4.9% (7/143 例)、7.0% (10/143 例)であり、投与群間で同様であった。「一般・全身障害及び投与部位の状態」の発現割合は本剤 150 mg 投与群で 11.9% (17/143 例)、レボフロキサシン投与群で 17.5% (25/143 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 2.7.4.2-1　有害事象発現割合(器官別集計) (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	182	309	59.7	77	120	53.8	79	129	55.2
血液およびリンパ系障害	2	2	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
心臓障害	7	8	2.3	1	1	0.7	1	1	0.7
耳および迷路障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	59	65	19.3	26	27	18.2	22	27	15.4
一般・全身障害および投与部位の状態	57	77	18.7	23	29	16.1	32	43	22.4
肝胆道系障害	5	5	1.6	3	3	2.1	2	2	1.4
感染症および寄生虫症	13	13	4.3	5	5	3.5	4	4	2.8
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1.3	1	1	0.7	1	1	0.7
臨床検査	38	45	12.5	18	20	12.6	15	16	10.5
代謝および栄養障害	2	2	0.7	0	0	0.0	3	3	2.1
筋骨格系および結合組織障害	7	7	2.3	4	4	2.8	3	3	2.1
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	14	15	4.6	5	5	3.5	4	4	2.8
精神障害	14	14	4.6	3	3	2.1	6	6	4.2
腎および尿路障害	3	3	1.0	2	2	1.4	1	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	17	4.9	7	7	4.9	6	6	4.2
皮膚および皮下組織障害	22	23	7.2	11	11	7.7	6	6	4.2
血管障害	5	7	1.6	1	1	0.7	4	6	2.8

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-2 を一部改変)

表 2.7.4.2-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現割合(器官別集計) (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	89	136	29.2	37	52	25.9	52	72	36.4
血液およびリンパ系障害	2	2	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
心臓障害	1	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	23	25	7.5	11	11	7.7	14	17	9.8
一般・全身障害および投与部位の状態	37	49	12.1	17	21	11.9	25	32	17.5
肝胆道系障害	3	3	1.0	1	1	0.7	1	1	0.7
臨床検査	24	30	7.9	7	8	4.9	10	10	7.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	1.4
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
神経系障害	1	1	0.3	1	1	0.7	1	1	0.7
精神障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	2	2	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	11	11	3.6	6	6	4.2	3	3	2.1
血管障害	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-3 を一部改変)

比較的よく見られる有害事象として、本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 2%以上の有害事象又は比較対照試験のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-3 及び表 2.7.4.2-4 に示した。また、すべての有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-3 及び付録表 2.7.4.7-4 に示した。

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。一方、感染症被験者全体及び比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で共に発現割合が 2%未満だったが、レボフロキサシン投与群で発現割合が 2%以上だった有害事象は、嘔吐、注射部位そう痒感、静脈炎及び投与部位反応であった。

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。一方、感染症被験者全体及び比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で共に発現割合が 2%未満だったが、レボフロキサシン投与群で発現割合が 2%以上だった、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、好酸球数増加、便秘、静脈炎、悪心、投与部位反応及び注射部位そう痒感であった。

本剤 150 mg を投与した感染症被験者で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を試験毎に付録表 2.7.4.7-5 に示した。AMY-I201 試験の本剤 150 mg 投与群並びに第 III 相試験 (AMY-I301 試験の本剤 150 mg 投与群と AMY-I302 試験の合計)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の発現割合は、本剤を投与した感染症被験者全体の発現割合と概ね同様であった。

表 2.7.4.2-3　有害事象発現割合(2%以上) (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
胃腸障害	50	53	16.4	25	26	17.5	19	22	13.3
便秘	25	25	8.2	12	12	8.4	9	9	6.3
下痢	15	16	4.9	9	9	6.3	7	7	4.9
悪心	7	7	2.3	3	3	2.1	3	3	2.1
嘔吐	5	5	1.6	2	2	1.4	3	3	2.1
一般・全身障害および投与部位の状態	35	46	11.5	15	19	10.5	25	35	17.5
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位紅斑	15	18	4.9	6	8	4.2	10	11	7.0
注射部位疼痛	10	12	3.3	4	4	2.8	3	4	2.1
注射部位静脈炎	6	7	2.0	5	6	3.5	10	12	7.0
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	4	4	2.8
注射部位腫脹	8	8	2.6	1	1	0.7	1	1	0.7
肝胆道系障害	4	4	1.3	3	3	2.1	1	1	0.7
肝機能異常	4	4	1.3	3	3	2.1	1	1	0.7
臨床検査	19	19	6.2	11	11	7.7	9	9	6.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2.0	4	4	2.8	1	1	0.7
好酸球数増加	6	6	2.0	2	2	1.4	7	7	4.9
好中球数減少	7	7	2.3	5	5	3.5	1	1	0.7
神経系障害	9	9	3.0	3	3	2.1	1	1	0.7
頭痛	9	9	3.0	3	3	2.1	1	1	0.7
精神障害	9	9	3.0	3	3	2.1	6	6	4.2
不眠症	9	9	3.0	3	3	2.1	6	6	4.2
血管障害	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象:いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-4 を一部改変)

表 2.7.4.2-4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現割合(2%以上) (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
胃腸障害	16	17	5.2	10	10	7.0	12	14	8.4
便秘	3	3	1.0	1	1	0.7	5	5	3.5
下痢	11	12	3.6	7	7	4.9	6	6	4.2
悪心	2	2	0.7	2	2	1.4	3	3	2.1
一般・全身障害および投与部位の状態	18	21	5.9	9	11	6.3	22	27	15.4
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位紅斑	12	13	3.9	4	5	2.8	9	9	6.3
注射部位静脈炎	6	7	2.0	5	6	3.5	10	12	7.0
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	3	3	2.1
臨床検査	10	10	3.3	5	5	3.5	7	7	4.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1.6	3	3	2.1	1	1	0.7
好酸球数増加	5	5	1.6	2	2	1.4	6	6	4.2
血管障害	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-5 を一部改変)

2.7.4.2.1.1.1.2　　非感染症被験者

(1) AMY-I101 試験

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、KRP-AM1977Y 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。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 例であった。

(2) AMY-I102 試験

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、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。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 例であった。

(3) AMY-I103 試験

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。

2.7.4.2.1.1.2 重症度別有害事象発現状況

2.7.4.2.1.1.2.1 感染症被験者

感染症被験者でのすべての有害事象の重症度別集計を付録表 2.7.4.7-6 及び付録表 2.7.4.7-7 に示した。また、比較的よく見られる有害事象として、本剤を投与した感染症被験者全体で発現割合が 2%以上の有害事象又は比較対照試験の感染症被験者のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象の重症度別集計を表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示した。

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。

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 2.7.4.2-5　有害事象の重症度別発現割合(2%以上) (感染症被験者) (1/2)

	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	149	230	48.9	47	64	15.4	12	15	3.9
胃腸障害	39	41	12.8	11	12	3.6	0	0	0.0
便秘	19	19	6.2	6	6	2.0	0	0	0.0
下痢	13	14	4.3	2	2	0.7	0	0	0.0
悪心	4	4	1.3	3	3	1.0	0	0	0.0
嘔吐	4	4	1.3	1	1	0 3	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	31	42	10.2	4	4	1 3	0	0	0.0
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	13	16	4.3	2	2	0.7	0	0	0.0
注射部位疼痛	9	11	3.0	1	1	0 3	0	0	0.0
注射部位静脈炎	5	6	1.6	1	1	0 3	0	0	0.0
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位腫脹	8	8	2.6	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	4	4	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	4	4	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	14	14	4.6	2	2	0.7	3	3	1.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	5	5	1.6	1	1	0 3	0	0	0.0
好中球数減少	3	3	1.0	1	1	0 3	3	3	1.0
神経系障害	6	6	2.0	3	3	1.0	0	0	0.0
頭痛	6	6	2.0	3	3	1.0	0	0	0.0
精神障害	4	4	1.3	5	5	1.6	0	0	0.0
不眠症	4	4	1.3	5	5	1.6	0	0	0.0
血管障害	4	6	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-6a 及び表 3.3.4-8a を一部改変)

表 2.7.4.2-5　有害事象の重症度別発現割合(2%以上) (感染症被験者) (2/2)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	60	90	42.0	20	26	14.0	4	4	2.8	66	104	46.2	22	24	15.4	1	1	0.7
胃腸障害	19	20	13.3	6	6	4.2	0	0	0.0	15	16	10.5	5	6	3.5	0	0	0.0
便秘	8	8	5.6	4	4	2.8	0	0	0.0	5	5	3 5	4	4	2.8	0	0	0.0
下痢	8	8	5.6	1	1	0.7	0	0	0.0	6	6	4 2	1	1	0.7	0	0	0.0
悪心	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0
嘔吐	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2 1	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	13	17	9.1	2	2	1.4	0	0	0.0	25	35	17.5	0	0	0.0	0	0	0.0
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2 1	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	6	8	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	10	11	7.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位疼痛	3	3	2.1	1	1	0.7	0	0	0.0	3	4	2 1	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位静脈炎	4	5	2.8	1	1	0.7	0	0	0.0	10	12	7.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位そう痒感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位腫脹	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	3	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
肝機能異常	3	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
臨床検査	8	8	5.6	0	0	0.0	3	3	2 1	9	9	6 3	0	0	0.0	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	7	7	4 9	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	2	2	1.4	0	0	0.0	3	3	2 1	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
頭痛	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
精神障害	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0	5	5	3 5	1	1	0.7	0	0	0.0
不眠症	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0	5	5	3 5	1	1	0.7	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	6	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0
静脈炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	6	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20 1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-6b 及び表 3.3.4-8b を一部改変)

表 2.7.4.2-6　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(2%以上) (感染症被験者) (1/2)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者								
	(N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	77	115	25.2	16	19	5.2	2	2	0.7
胃腸障害	13	14	4.3	3	3	1.0	0	0	0.0
便秘	2	2	0.7	1	1	0.3	0	0	0.0
下痢	10	11	3.3	1	1	0.3	0	0	0.0
悪心	1	1	0.3	1	1	0.3	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	18	4.9	3	3	1.0	0	0	0.0
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	10	11	3.3	2	2	0.7	0	0	0.0
注射部位静脈炎	5	6	1.6	1	1	0.3	0	0	0.0
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	9	9	3.0	1	1	0.3	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	4	4	1.3	1	1	0.3	0	0	0.0
血管障害	4	6	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-7a 及び表 3.3.4-9a を一部改変)

表 2.7.4.2-6　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度別発現割合(2%以上) (感染症被験者) (2/2)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	33	44	23.1	7	8	4.9	0	0	0.0	46	60	32.2	10	12	7.0	0	0	0.0
胃腸障害	7	7	4.9	3	3	2.1	0	0	0.0	9	9	6.3	4	5	2.8	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	1.4	3	3	2.1	0	0	0.0
下痢	6	6	4.2	1	1	0.7	0	0	0.0	5	5	3.5	1	1	0.7	0	0	0.0
悪心	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	10	5.6	1	1	0.7	0	0	0.0	22	27	15.4	0	0	0.0	0	0	0.0
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	4	5	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0	9	9	6.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位静脈炎	4	5	2.8	1	1	0.7	0	0	0.0	10	12	7.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位そう痒感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	5	5	3.5	0	0	0.0	0	0	0.0	7	7	4.9	0	0	0.0	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	6	6	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	6	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0
静脈炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	6	2.8	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-7b 及び表 3.3.4-9b を一部改変)

2.7.4.2.1.1.2.2 非感染症被験者

(1) AMY-I101 試験

重症度が高度の有害事象は発現しなかった。重症度が中等度の有害事象は、KRP-AM1977Y 600 mg 投与群で起立性低血圧が 1 例 1 件、800 mg 投与群で体位性めまいが 1 例 1 件であり、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。この他の有害事象の重症度はすべて軽度であった。

(2) AMY-I102 試験

重症度が高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象として、400 mg LD 投与群で体位性めまいが 1 例 1 件発現し、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。

(3) AMY-I103 試験

重症度が中等度及び高度の有害事象は発現しなかった。本試験で発現した有害事象は、C 群(150 mg 反復投与)で発現した蕁麻疹の 1 例 1 件であり、重症度は軽度で処置することなく回復した。治験責任医師等により、因果関係はありと判断された。

2.7.4.2.1.1.3 発現時期別有害事象発現状況

KRP-AM1977Y の投与を延長した感染症被験者全体での発現時期別有害事象の器官別集計を表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示した。また、すべての有害事象の発現時期別集計を付録表 2.7.4.7.8 及び付録表 2.7.4.7-9 に示した。なお、7 日を超えて治験薬の投与が必要と判断された感染症被験者は、305 例中 81 例であった。

KRP-AM1977Y 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　有害事象の発現時期別発現割合(感染症被験者)

発現時期(日)	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者								
	投与延長あり								
	0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	44	60	54.3	20	28	24.7	14	18	17.3
胃腸障害	16	17	19.8	4	4	4.9	1	1	1.2
便秘	8	8	9.9	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	6	7	7.4	1	1	1.2	1	1	1.2
悪心	2	2	2.5	3	3	3.7	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	7	6.2	6	7	7.4	1	1	1.2
注射部位紅斑	2	3	2.5	2	2	2.5	0	0	0.0
注射部位疼痛	2	2	2.5	3	3	3.7	1	1	1.2
注射部位腫脹	2	2	2.5	2	2	2.5	0	0	0.0
神経系障害	2	2	2.5	1	1	1.2	0	0	0.0
頭痛	2	2	2.5	1	1	1.2	0	0	0.0
精神障害	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2
不眠症	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.2

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：発現割合が2%以上の有害事象

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-10 及び表 3.3.4-12 を一部改変)

表 2.7.4.2-8　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現時期別発現割合
(感染症被験者)

発現時期(日)	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者								
	投与延長あり								
	0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	24	34	29.6	12	17	14.8	2	2	2.5
胃腸障害	5	6	6.2	1	1	1.2	0	0	0.0
下痢	5	6	6.2	1	1	1.2	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	3	2.5	2	2	2.5	0	0	0.0
注射部位紅斑	2	3	2.5	2	2	2.5	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

比較的よくみられる有害事象：発現割合が2%以上の有害事象

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-11 及び表 3.3.4-13 を一部改変)

2.7.4.2.1.2　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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 感染症被験者

重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-9 に示した。

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。

2.7.4.2.1.3.2 非感染症被験者

いずれの試験でも重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 感染症被験者

治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の一覧(重篤な有害事象は除く)を表 2.7.4.2-10 に示した。

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。

2.7.4.2.1.4.2 非感染症被験者

治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-11 に示した。

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 mg LD 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 2.7.4.2-9　重篤な有害事象一覧(感染症被験者)

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	発現日までの経過日数	転帰日までの経過日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	[redacted]	肺炎	16	35	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	F	[redacted]	顔面麻痺	10	64	NOT RELATED	MODERATE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	[redacted]	肺炎	16	58	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
							慢性心不全	16	58	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
							出血性脳梗塞	25	58	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	[redacted]	心膜炎	10	29	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING
	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	肛門膿瘍	9	31	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I301	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	上気道の炎症	14	33	NOT RELATED	MILD	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	気胸	5	15	NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	F	[redacted]	誤嚥性肺炎	8	20	NOT RELATED	MODERATE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	胆管結石	7	23	NOT RELATED	SEVERE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	低ナトリウム血症	9	13	POSSIBLY RELATED	MODERATE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
AMY-I302	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	肺炎	8	36	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	アルコール中毒	13	14	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	気胸	14	34	NOT RELATED	SEVERE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	肺炎	1	14	NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	肺障害	7	15	POSSIBLY RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	喘息	8	18	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

(5.3.5.1-1 表 14.3.2-1、5.3.5.1-2 表 14.3.2-1、及び 5.3.5.2-1 表 14.3.2-1 を一部改変)

表 2.7.4.2-10 治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の一覧(感染症被験者) (1/2)

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	発現日までの経過日数	転帰日までの経過日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMY-I201	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	75 mg	M	[redacted]	肝障害	3	17	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
							胸膜炎	4	10	POSSIBLY RELATED	SEVERE	N	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING
	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	150 mg	F	[redacted]	好中球数減少	4	11	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In201-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	蕁麻疹	4	6	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
AMY-I301	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	F	[redacted]	好中球数減少	3	7	NOT RELATED	SEVERE	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	肝機能異常	4	26	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	F	[redacted]	好中球数減少	4	12	NOT RELATED	SEVERE	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	F	[redacted]	そう痒性皮疹	2	26	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
							好中球数減少	5	13	NOT RELATED	SEVERE	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	腎機能障害	5	26	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	F	[redacted]	湿疹	2	8	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In301-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	器質化肺炎	7	30	NOT RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	注射部位静脈炎	8	9	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	F	[redacted]	静脈炎	4	16	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	肝機能異常	4	15	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	紅斑	6	16	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	F	[redacted]	注射部位紅斑	5	6	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

表 2.7.4.2-10　治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の一覧(感染症被験者)　(2/2)

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	発現日までの経過日数	転帰日までの経過日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMY-I301	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	感染性皮膚嚢腫	3	43	NOT RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	静脈炎	1	1	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	F	[redacted]	紅斑	3	3	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	M	[redacted]	器質化肺炎	4	54	NOT RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	500 mg	F	[redacted]	静脈炎	3	4	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
AMY-I302	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	F	[redacted]	好中球数減少	4	11	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	血中クレアチニン増加	4	11	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
							貧血	4	11	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In302-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	薬疹	7	11	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

(5.3.5.1-1 表 14.3.2-1、5.3.5.1-2 表 14.3.2-1、及び 5.3.5.2-1 表 14.3.2-1 を一部改変)

表 2.7.4.2-11　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧(非感染症被験者)

試験名	投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢	有害事象名	発現日までの経過日数	転帰日までの経過日数	因果関係	重症度	重篤度	治験薬投与	転帰
AMY-I102	KRP-AM1977Y	In102-[redacted]	JAPANESE	200 mg	M	[redacted]	発疹	1	3	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	KRP-AM1977Y	In102-[redacted]	JAPANESE	400 mg	M	[redacted]	体位性めまい	3	3	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
AMY-I103	KRP-AM1977Y	In103-[redacted]	JAPANESE	150 mg	M	[redacted]	蕁麻疹	1	1	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

(5.3.3.1-2 表 14.3.2-1 及び 5.3.3.1-3 表 14.3.2-1 を一部改変)

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、本剤及びキノロン系抗菌薬で留意すべき有害事象として、器官別大分類の「心臓障害」「胃腸障害」「肝胆道系障害」「筋骨格系および結合組織障害」「神経系障害」「精神障害」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 2.7.4.3 に示した。

2.7.4.2.1.5.1 心臓障害

感染症被験者での器官別大分類「心臓障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-13 に示した。

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。

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本剤を投与した感染症被験者全体で 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 2.7.4.2-12 器官別大分類「心臓障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
心臓障害	7	8	2.3	1	1	0.7	1	1	0.7
心房細動	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
第二度房室ブロック	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
心不全	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
慢性心不全	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	2	2	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
心膜炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性頻脈	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.2 を一部改変)

表 2.7.4.2-13　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」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
心臓障害	1	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
第二度房室ブロック	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.2 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.2　胃腸障害

感染症被験者での器官別大分類「胃腸障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-14 及び表 2.7.4.2-15 に示した。

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 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。

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 2.7.4.2-14　器官別大分類「胃腸障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
胃腸障害	59	65	19.3	26	27	18.2	22	27	15.4
腹部不快感	2	2	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7
上腹部痛	2	2	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
便秘	25	25	8.2	12	12	8.4	9	9	6.3
下痢	15	16	4.9	9	9	6.3	7	7	4.9
胃炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	7	7	2.3	3	3	2.1	3	3	2.1
直腸炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	5	5	1.6	2	2	1.4	3	3	2.1
肛門周囲紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
口の感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
軟便	3	3	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.6 を一部改変)

表 2.7.4.2-15　治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「胃腸障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
胃腸障害	23	25	7.5	11	11	7.7	14	17	9.8
上腹部痛	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.7
便秘	3	3	1.0	1	1	0.7	5	5	3.5
下痢	11	12	3.6	7	7	4.9	6	6	4.2
悪心	2	2	0.7	2	2	1.4	3	3	2.1
口内炎	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	2	2	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7
口の感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
軟便	3	3	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.6 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.3 肝胆道系障害

感染症被験者での器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象並びに器官別大分類「臨床検査」のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加の発現割合を表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-17 に示した。

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、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。

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、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 2.7.4.2-16 器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	15	19	4.9	9	11	6.3	4	4	2.8
肝胆道系障害	5	5	1.6	3	3	2.1	2	2	1.4
胆管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
肝機能異常	4	4	1.3	3	3	2.1	1	1	0.7
肝障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	10	14	3.3	6	8	4.2	2	2	1.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2.0	4	4	2.8	1	1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1.3	2	2	1.4	0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1.0	2	2	1.4	1	1	0.7
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.1 を引用)

表 2.7.4.2-17　治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	10	13	3.3	4	5	2.8	3	3	2.1
肝胆道系障害	3	3	1.0	1	1	0.7	1	1	0.7
肝機能異常	2	2	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7
肝障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	7	10	2.3	3	4	2.1	2	2	1.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1.6	3	3	2.1	1	1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.0	1	1	0.7	0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.7
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.1 を引用)

2.7.4.2.1.5.4　筋骨格系および結合組織障害

感染症被験者での器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象並びに器官別大分類「臨床検査」の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合を表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-19 に示した。

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象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。

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 2.7.4.2-18　器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	7	7	2.3	4	4	2.8	4	4	2.8
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	7	7	2.3	4	4	2.8	3	3	2.1
関節痛	2	2	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7
関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
背部痛	2	2	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
頚部痛	1	1	0.3	1	1	0.7	1	1	0.7
四肢痛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.7 を引用)

表 2.7.4.2-19　治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	1	1	0.3	1	1	0.7	1	1	0.7
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
関節痛	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.7 を引用)

2.7.4.2.1.5.5　神経系障害

感染症被験者での器官別大分類「神経系障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-20 及び表 2.7.4.2-21 に示した。

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。

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 2.7.4.2-20　器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
				比較対照試験					
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
神経系障害	14	15	4.6	5	5	3.5	4	4	2.8
意識変容状態	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
浮動性めまい	2	2	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0
顔面麻痺	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
出血性脳梗塞	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	9	9	3.0	3	3	2.1	1	1	0.7
片頭痛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
緊張性頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
認知障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.4 を一部改変)

表 2.7.4.2-21　治験薬との因果関係が否定できない器官別大分類「神経系障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
神経系障害	1	1	0.3	1	1	0.7	1	1	0.7
浮動性めまい	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.4 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.6　精神障害

感染症被験者での器官別大分類「精神障害」の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-22 及び表 2.7.4.2-23 に示した。

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。

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本剤を投与した感染症被験者全体で 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 2.7.4.2-22　器官別大分類「精神障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
精神障害	14	14	4.6	3	3	2.1	6	6	4.2
譫妄	5	5	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	9	9	3.0	3	3	2.1	6	6	4.2

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.5 を一部改変)

表 2.7.4.2-23　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」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
精神障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.5 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.7　皮膚および皮下組織障害

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を表 2.7.4.2-24 及び表 2.7.4.2-25 に示した。

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。

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 2.7.4.2-24　器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	22	23	7.2	11	11	7.7	6	6	4.2
血管浮腫	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
接触皮膚炎	2	2	0.7	2	2	1.4	2	2	1.4
薬疹	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
紅斑	3	4	1.0	0	0	0.0	2	2	1.4
そう痒症	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.7
発疹	4	4	1.3	2	2	1.4	1	1	0.7
そう痒性皮疹	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚剥脱	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	3	3	1.0	2	2	1.4	0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.3 を一部改変)

表 2.7.4.2-25　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」の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	11	11	3.6	6	6	4.2	3	3	2.1
薬疹	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
紅斑	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	1.4
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
発疹	4	4	1.3	2	2	1.4	0	0	0.0
そう痒性皮疹	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
蕁麻疹	2	2	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.3 を一部改変)

2.7.4.2.1.5.8 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。

感染症被験者での器官別大分類及び症状別の注射部位反応に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-26～表 2.7.4.2-29 に示した。

「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。この他に比較対照試験で発現した「注射部位反応」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、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 5.6% (8/143 例)及び 7.0% (10/143 例)、疼痛(注射部位疼痛、注入部位疼痛、穿刺部位疼痛及び血管穿刺部位疼痛)が 4.2% (6/143 例)及び 2.8% (4/143 例)、その他(投与部位反応、注射部位内出血、注射部位反応、穿刺部位反応及び内出血)が 2.1% (3/143 例)及び 2.8% (4/143 例)、硬結(注射部位硬結及び注入部位硬結)が 1.4% (2/143 例)及び 0.0% (0/143 例)、腫脹(注射部位腫脹及び穿刺部位腫脹)が 0.7% (1/143 例)及び 1.4% (2/143 例)、湿疹(注射部位湿疹)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。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。

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% (0/143 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。この他に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、疼痛(注射部位疼痛、注入部位疼痛、穿刺部位疼痛及び血管穿刺部位疼痛)が 2.1% (3/143 例)及び 0.7% (1/143 例)、その他(投与部位反応、注射部位反応及び穿刺部位反応)が 1.4% (2/143 例)及び 2.8% (4/143 例)、硬結(注射部位硬結及び注入部位硬結) 及び腫脹(注射部位腫脹)がそれぞれ 0.7% (1/143 例)及び 0.0% (0/143 例)、湿疹(注射部位湿疹)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。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　注射部位反応の有害事象発現割合 (器官別大分類)(感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	58	81	19.0	23	30	16.1	32	46	22.4
一般・全身障害および投与部位の状態	54	74	17.7	23	29	16.1	29	40	20.3
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位内出血	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	15	18	4.9	6	8	4.2	10	11	7.0
注射部位硬結	4	4	1.3	1	1	0.7	0	0	0.0
注射部位疼痛	10	12	3.3	4	4	2.8	3	4	2.1
注射部位静脈炎	6	7	2.0	5	6	3.5	10	12	7.0
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	4	4	2.8
注射部位反応	3	4	1.0	2	2	1.4	1	1	0.7
注射部位腫脹	8	8	2.6	1	1	0.7	1	1	0.7
注入部位硬結	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
注入部位疼痛	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
穿刺部位反応	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位疼痛	3	3	1.0	0	0	0.0	1	1	0.7
注射部位湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7
血管穿刺部位疼痛	3	4	1.0	1	1	0.7	0	0	0.0
穿刺部位腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
穿刺部位紅斑	1	2	0.3	1	2	0.7	0	0	0.0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
投与部位紅斑	2	3	0.7	1	2	0.7	0	0	0.0
血管障害	5	7	1.6	1	1	0.7	4	6	2.8
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8
内出血	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.11 を引用)

表 2.7.4.2-27　症状別の注射部位反応の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg			LVFX 500mg		
	(N=305)			(N=143)			(N=143)		
症状 Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	58	81	19.0	23	30	16.1	32	46	22.4
紅斑	21	26	6.9	8	12	5.6	10	11	7.0
注射部位紅斑	15	18	4.9	6	8	4.2	10	11	7.0
穿刺部位紅斑	1	2	0.3	1	2	0.7	0	0	0.0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
投与部位紅斑	2	3	0.7	1	2	0.7	0	0	0.0
硬結	5	5	1.6	2	2	1.4	0	0	0.0
注射部位硬結	4	4	1.3	1	1	0.7	0	0	0.0
注入部位硬結	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
疼痛	17	20	5.6	6	6	4.2	4	5	2.8
注射部位疼痛	10	12	3.3	4	4	2.8	3	4	2.1
注入部位疼痛	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
穿刺部位疼痛	3	3	1.0	0	0	0.0	1	1	0.7
血管穿刺部位疼痛	3	4	1.0	1	1	0.7	0	0	0.0
静脈炎	10	13	3.3	5	6	3.5	14	18	9.8
注射部位静脈炎	6	7	2.0	5	6	3.5	10	12	7.0
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8
そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	4	4	2.8
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	4	4	2.8
腫脹	8	8	2.6	1	1	0.7	2	2	1.4
注射部位腫脹	8	8	2.6	1	1	0.7	1	1	0.7
穿刺部位腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7
注射部位湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7
その他	7	8	2.3	3	3	2.1	4	4	2.8
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位内出血	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位反応	3	4	1.0	2	2	1.4	1	1	0.7
穿刺部位反応	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
内出血	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.12 を引用)

表 2.7.4.2-28　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発現割合
(器官別大分類)(感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	41	55	13.4	17	21	11.9	28	37	19.6
一般・全身障害および投与部位の状態	37	49	12.1	17	21	11.9	24	31	16.8
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位紅斑	12	13	3.9	4	5	2.8	9	9	6.3
注射部位硬結	3	3	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位疼痛	6	6	2.0	2	2	1.4	1	1	0.7
注射部位静脈炎	6	7	2.0	5	6	3.5	10	12	7.0
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位反応	3	3	1.0	2	2	1.4	1	1	0.7
注射部位腫脹	6	6	2.0	1	1	0.7	0	0	0.0
注入部位硬結	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
注入部位疼痛	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
穿刺部位反応	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位疼痛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7
血管穿刺部位疼痛	1	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位紅斑	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
投与部位紅斑	2	3	0.7	1	2	0.7	0	0	0.0
血管障害	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.11 を引用)

表 2.7.4.2-29　治験薬との因果関係が否定できない症状別の注射部位反応の有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
症状 Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	41	55	13.4	17	21	11.9	28	37	19.6
紅斑	15	17	4.9	6	8	4.2	9	9	6.3
注射部位紅斑	12	13	3.9	4	5	2.8	9	9	6.3
穿刺部位紅斑	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
投与部位紅斑	2	3	0.7	1	2	0.7	0	0	0.0
硬結	4	4	1.3	1	1	0.7	0	0	0.0
注射部位硬結	3	3	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注入部位硬結	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
疼痛	9	10	3.0	3	3	2.1	1	1	0.7
注射部位疼痛	6	6	2.0	2	2	1.4	1	1	0.7
注入部位疼痛	1	1	0.3	1	1	0.7	0	0	0.0
穿刺部位疼痛	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
静脈炎	10	13	3.3	5	6	3.5	14	18	9.8
注射部位静脈炎	6	7	2.0	5	6	3.5	10	12	7.0
静脈炎	4	6	1.3	0	0	0.0	4	6	2.8
そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位そう痒感	1	1	0.3	0	0	0.0	3	3	2.1
腫脹	6	6	2.0	1	1	0.7	0	0	0.0
注射部位腫脹	6	6	2.0	1	1	0.7	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7
注射部位湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.7
その他	4	4	1.3	2	2	1.4	4	4	2.8
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	2.1
注射部位反応	3	3	1.0	2	2	1.4	1	1	0.7
穿刺部位反応	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.12 を引用)

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象について、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記述した。2.7.6 に記述した事象を含め、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の記述については、各試験の総括報告書に示した。

2.7.4.2.3　治験コンビネーション製品の不具合による有害事象

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認められなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では血液学的検査、血液生化学的検査、免疫血清学検査及び尿検査の検査値と器官別大分類「臨床検査」、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の好酸球増加症、器官別大分類「肝胆道系障害」の肝機能異常及び肝障害、器官別大分類「代謝および栄養障害」の高血糖、高カリウム血症及び低ナトリウム血症、並びに器官別大分類「腎および尿路障害」の腎機能障害の有害事象を評価した。また、本剤及びキノロン薬で留意すべき白血球(好中球)減少、血糖異常、肝機能及び腎機能に関する臨床検査値異常について詳細に評価した。

2.7.4.3.1 臨床検査全般

感染症被験者での治験期間を通しての臨床検査値の要約統計量を付録表 2.7.4.7-10～付録表 2.7.4.7-16 に示した。

本剤を投与した感染症被験者全体では、白血球数、好中球数及び CRP が基準値範囲内まで減少する傾向が認められ、原疾患の治癒に伴う変動の寄与があると考えられた。その他の検査項目は、その平均値が治験期間を通して基準値範囲内で推移しており、要約統計量に臨床的に重要な変化又は特に問題とすべき傾向は認められなかった。また、比較対照試験では、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、本剤投与時に特有の変化は認められなかった。

感染症被験者で、重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常は本剤投与群では認められなかった。レボフロキサシン投与群では 1 例(低ナトリウム血症)に認められ、治験責任医師等により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。当該事象は中等度であり、入院加療等の処置により回復した(表 2.7.4.2-9)。

2.7.4.3.2 白血球数および好中球数

経口剤である KRP-AM1977X で実施した KRPAM1977X-T201 試験において、KRP-AM1977X 150 mg 投与群で治験薬との因果関係が否定できない、重篤な有害事象(白血球減少症)が 1 例報告されている。また、類薬のレボフロキサシン点滴静注の添付文書には、重大な副作用として汎血球減少症、無顆粒球症が記載されている。以上のことから、本項では、本剤の白血球数及び好中球数への影響について、感染症被験者で詳細に評価した。

感染症被験者における投与開始日、投与 3 日後、投与終了時/中止時及び投与終了 7 日後/中止 7 日後の白血球数の平均値は、本剤を投与した感染症被験者全体では 11313.8、7031.5、6466.4 及び 6605.4/μL であり、本剤投与後に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 であり、いずれの投与群でも同程度の減少が認められた。また、本剤を投与した感染症被験者全体での好中球数の平均値の推移は、9174.6、4816.1、4224.4 及び 4291.5/μL であり、白血球数と同様に本剤投与後に減少した。比較対照試験での好中球数の平均値の推移は、本剤 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、白血球数と同様にいずれの投与群でも同程度の減少が認められた。一般に細菌感染症による炎症反応の治癒過程でこれらの数値は低下することから、白血球数及び好中球数の推移は原疾患の治癒に伴う変動の寄与があると考えられた(表 2.7.4.3-1)。

比較対照試験での治験期間を通しての白血球数及び好中球数の CTCAE グレード別の推移を付録表 2.7.4.7-17 に示した。

白血球数は治験期間を通して、いずれの投与群でも G4 (1000/μL 未満)に該当した被験者はいなかった。G3 (1000～2000/μL 未満)に該当した被験者は、本剤 150 mg 投与群では投与 3 日後で 134 例中 2 例、レボフロキサシン投与群では該当した被験者はいなかった。G2 (2000～3000/μL 未満)に該当した被験者は、本剤 150 mg 投与群では投与 3 日後で 134 例中 2 例、投与終了時/中止時で 142 例中 5 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 139 例中 2 例、レボフロキサシン投与群では投与 3 日後で 130 例中 1 例、投与終了時/中止時で 143 例中 2 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 143 例中 1 例であった。

好中球数は治験期間を通して、いずれの投与群でも G4 (500/μL 未満)に該当した被験者はいなかった。G3 (500～1000/μL 未満)に該当した被験者は、本剤 150 mg 投与群では投与 3 日後で 134 例中 3 例、投与終了時/中止時で 139 例中 1 例、レボフロキサシン投与群では投与終了 7 日後/中止 7 日後で 142 例中 1 例であった。G2 (1000～1500/μL 未満)に該当した被験者は、本剤 150 mg 投与群では投与 3 日後で 134 例中 3 例、投与終了時/中止時で 139 例中 4 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 139 例中 1 例、レボフロキサシン投与群では投与 3 日後で 129 例中 3 例、投与終了時/中止時で 143 例中 3 例、投与終了 7 日後/中止 7 日後で 142 例中 2 例であった。

白血球数の減少に関する有害事象として、感染症被験者での器官別大分類「臨床検査」の好中球数減少及び白血球数減少の発現割合を表 2.7.4.3-2 及び表 2.7.4.3-3 に示した。

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。

KRP-AM1977Y 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「臨床検査」の好中球数減少及び白血球数減少の発現割合は 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。

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。

表 2.7.4.3-1　治験期間を通しての白血球数及び好中球数 (感染症被験者)

		感染症被験者								
		KRP-AM1977Y 全投与被験者			比較対照試験					
					KRP-AM1977Y 150mg			LVFX 500mg		
検査項目 (単位)	検査時期	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
白血球数	投与開始日	304	11313.8	4440.9	143	11189.5	4481.7	143	10774.8	4310.6
(/uL)	投与3日後	289	7031.5	2877.2	134	6775.4	2977.1	130	6876.9	2556.3
基準値	投与終了時/中止時	304	6466.4	2725.6	142	6537.3	3066.6	143	6755.2	2410.4
3300 - 9000	投与終了7日後/中止7日後	298	6605.4	2587.1	139	6595.7	2435.9	143	6406.3	2301.6
好中球数	投与開始日	304	9174.6	4184.5	143	9002.4	4018.1	142	8695.7	3936.0
(/uL)	投与3日後	289	4816.1	2603.8	134	4564.1	2649.5	129	4556.8	2251.4
	投与終了時/中止時	300	4224.4	2510.9	139	4228.8	2827.5	143	4326.6	2056.6
	投与終了7日後/中止7日後	298	4291.5	2334.0	139	4213.9	2128.0	142	4011.1	1923.0

(5.3.5.3-1 表 3.3.5-1 及び 5.3.5.1-1 表 14.3.5-1 を改変)

表 2.7.4.3-2　白血球数の減少に関する有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	8	8	2.6	5	5	3.5	1	1	0.7
好中球数減少	7	7	2.3	5	5	3.5	1	1	0.7
白血球数減少	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　　*b：発現件数　　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.9 を一部改変)

表 2.7.4.3-3　治験薬との因果関係は否定できない白血球数の減少に関する有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	4	4	1.3	1	1	0.7	0	0	0.0
好中球数減少	3	3	1.0	1	1	0.7	0	0	0.0
白血球数減少	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-15.9 を一部改変)

2.7.4.3.3　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)。

感染症被験者での器官別大分類「代謝および栄養障害」に分類される血糖異常並びに器官別大分類「臨床検査」に分類される血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖増加に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4.3-4 に示した。

血糖異常に関する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 0.7% (2/305 例)、比較対照試験の本剤 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。

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、血糖異常に関する有害事象の発現はなかった。

感染症被験者で重篤な有害事象又は重症度が高度の有害事象に該当する血糖異常及び治験薬の投与中止に至った血糖異常は認められなかった。

表 2.7.4.3-4　血糖異常に関する有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	2	2	0.7	0	0	0.0	2	2	1.4
臨床検査	1	1	0.3	0	0	0.0	2	2	1.4
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.7
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.3	0	0	0.0	1	1	0.7
代謝および栄養障害	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0
高血糖	1	1	0.3	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.8 を引用)

2.7.4.3.4　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)。

感染症被験者での器官別大分類「臨床検査」に分類される血中クレアチニン増加及び血中尿素増加並びに器官別大分類「腎および尿路障害」に分類される腎機能障害の有害事象の発現割合を表 2.7.4.3-5 に示した。

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を投与した感染症被験者全体で 2.0% (6/305 例)、比較対照試験の本剤 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。

また、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は、その全件が治験薬との因果関係が否定できないと判断されたため、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上記と同様であった。

感染症被験者で重篤な有害事象又は重症度が高度の有害事象に該当する腎機能の臨床検査及び腎機能障害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腎機能の臨床検査及び腎機能障害に関する有害事象が本剤投与群で 2 例(腎機能障害 1 例、血中クレアチニン増加 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た。これらの事象の重症度は軽度又は中等度であり、処置なく回復した(表 2.7.4.2-10)。

表 2.7.4.3-5　腎機能に関する有害事象発現割合 (感染症被験者)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N=305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N=143)			LVFX 500mg (N=143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	6	7	2.0	2	2	1.4	0	0	0.0
臨床検査	4	5	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	3	3	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿素増加	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	2	2	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0
腎機能障害	2	2	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1　*b：発現件数　*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5.3.5.3-1 表 3.3.4-14.10 を引用)

2.7.4.3.5　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 2.7.4.2.1.5.3 で評価した。

感染症被験者で重篤な有害事象又は重症度が高度の有害事象に該当する肝機能の臨床検査及び肝機能障害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肝機能の臨床検査及び肝機能障害に関する有害事象が本剤投与群で 2 例(肝障害 1 例、肝機能異常 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た。これらの事象の重症度は軽度又は中等度であり、処置なく軽快した(表 2.7.4.2-10)。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　血圧・脈拍数・体温

本剤を投与した感染症被験者全体での治験期間を通してのバイタルサインの要約統計量を付録表 2.7.4.7-18 に示した。

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(5.3.5.1-1 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。

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　心電図所見

本剤を投与した感染症被験者全体での心電図所見の推移を付録表 2.7.4.7-19 に示した。

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(上室性期外収縮が 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。いずれも非重篤、軽度であり、処置なく回復した。比較対照試験の本剤投与群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いなかった。レボフロキサシン投与群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 2 例であったが、投与後の異常変動として有害事象と判定された被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響

2.7.4.4.2.2.1 感染症被験者

心電図パラメータ(QTcF)の結果を付録表 2.7.4.7-20～付録表 2.7.4.7-23 に示した。

本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験でのいずれの投与群でも、治験薬投与後の QTcF の絶対値及びベースラインからの変化量の要約統計量に特に問題とすべき傾向は認められなかった。

本剤を投与した感染症被験者全体では、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。当該被験者のベースラインの QTcF 絶対値は 480 msec 超 500 msec 以下であった。当該被験者は比較対照試験における本剤 150 mg 投与群であり、レボフロキサシン投与群では投与期間中に QTcF 絶対値が 500 msec を超えた被験者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 例であり、いずれもベースラインの QTcF 絶対値は 450 msec 以下であった。当該 2 被験者は比較対照試験における本剤 150 mg 投与群であった。レボフロキサシン投与群では投与期間中に QTcF 変化量が 60 msec を超えた被験者は 2 例であり、いずれもベースラインの QTcF 絶対値は 450 msec 以下であった。また、本剤を投与した感染症被験者全体及び比較対照試験で、本剤投与期間中に QTcF 絶対値が 500 msec を超えた又は QTcF 変化量が 60 msec を超えた被験者の中で、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を発現した被験者はいなかった(2.7.6.2.5.2.8)。

2.7.4.4.2.2.2 非感染症被験者(QT/QTc 評価試験)

AMX-T111 試験は、日本人健康成人男性 60 例を対象とした無作為化二重盲検(陽性対照薬であるモキシフロキサシンは非盲検下)、プラセボ対照、陽性対照、5 群 5 期クロスオーバー試験であり、KRP-AM1977X 225 mg、450 mg、750 mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与した際の QT 又は QTc へ及ぼす影響を評価した試験である。

ICH-E14 ガイドラインでは、曝露量が増大する新投与経路においても、再度 QT/QTc 評価試験を実施する旨が記載されているが、経口剤である KRP-AM1977X のバイオアベイラビリティは高く(2.5.3.1.2 参照)、注射剤である本剤 150 mg(1 日目は倍量投与 300 mg) 静注投与時の血漿中濃度を KRP-AM1977X 450 mg 単回経口投与により達成することが可能であることから、本剤 150 mg(1 日目は倍量投与 300 mg)の QT 又は QTc へ及ぼす影響の評価は、KRP-AM1977X 450 mg (中用量)の経口投与により実施した。また、本剤で予想される最大曝露量の相当倍として、KRP-AM1977X 750 mg (高用量)を設定した。

本試験の詳細は、2.7.6.2.4 に示した。

KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg を単回経口投与した際の QT 又は QTc を評価した結果、225 mg 投与群は陰性であったが、450 mg 投与群で、治験薬投与後 3 時間の 1 時点で ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼性区間上限が 10 msec を上回ったため(10.4 msec)、ICH-E14 ガイドラインに基づき、QTcF の延長は陽性と判定した。参考として解析された 750 mg 投与群では、治験薬投与後 2 時間から 24 時間までの 7 時点で ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼性区間

上限が 10 msec を上回る値を示した。また、AM-1977 血漿中濃度と ΔΔQTcF の間に正の相関が認められた。ΔΔQTcF の最大値は、225 mg 投与群が 5.1 msec、450 mg 投与群が 8.2 msec、750 mg 投与群が 12.6 msec であり、陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与群 は 14.7 msec であった。

450 mg 投与群及び 750 mg 投与群のいずれにおいても、治験薬投与後の QTcF の最大値が 480 msec を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与後の QTcF の最大値が 450 msec を超え 480 msec 以下であった被験者は、450 mg 投与群で 1 例(1.8%)、750 mg 投与群で 2 例(3.4%)であった。また、450 mg 投与群及び 750 mg 投与群のいずれにおいても、治験薬投与後の ΔQTcF の最大値が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。また、同様に治験薬投与後の ΔQTcF の最大値が 30 msec を超え 60 msec 以下であった被験者は認められなかった(表 2.7.4.4-1)。

一方、陽性対照であるモキシフロキサシン投与群では治験薬投与後の QTcF の最大値が 480 msec を超えた被験者は認められなかったが、450 msec を超え 480 msec 以下であった被験者は 4 例(6.9%)であった。また、治験薬投与後の ΔQTcF の最大値が 60 msec を超えた被験者は認められなかったが、30 msec を超え 60 msec 以下であった被験者は 3 例(5.2%)であった。

心電図所見について、450 mg 投与群では異常所見は認められなかった。750 mg 投与群では、心電図 QT 延長が 1 例に認められ、本事象の重症度は軽度であり、処置なく回復した。当該被験者は、治験薬投与後 12 時間の 12 誘導心電図検査で QTcF が高値(464 msec)であったが、その他の時間での 12 誘導心電図検査異常、並びに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。

表 2.7.4.4-1 QTc(Fridericia)のカテゴリカル解析

	プラセボ	KRP-AM1977X			MFLX
		225 mg	450 mg	750 mg	
	(n=59)	(n=57)	(n=57)	(n=58)	(n=58)
投与後の最大値(絶対値)					
>450 ms	1 (1.7%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	2 (3.4%)	4 (6.9%)
>480 ms	0	0	0	0	0
>500 ms	0	0	0	0	0
投与後の最大値(変化量)					
>30 ms	0	1 (1.8%)	0	0	3 (5.2%)
>60 ms	0	0	0	0	0

(5.3.4.1-1 表 11.4.1-9 及び表 11.4.1-10 より改変)

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

感染症被験者での男女別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-24 及び付録表 2.7.4.7-25 に示した。

本剤を投与した感染症被験者全体(75 mg 及び 150 mg 併合群)での男女別の有害事象の発現割合は、男性が 56.9% (115/202 例)、女性が 65.0% (67/103 例)であり、性別により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。比較対照試験での男女別の有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で男性が 50.6% (45/89 例)、女性が 59.3% (32/54 例)、レボフロキサシン投与群で男性が 50.6% (41/81 例)、女性が 61.3% (38/62 例)であり、150 mg 投与群では性別により有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢

感染症被験者での年齢別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-26 及び付録表 2.7.4.7-27 に示した。

本剤を投与した感染症被験者全体での年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満が 57.4% (62/108 例)、65 歳以上が 60.9% (120/197 例)であった。比較対照試験での年齢別の有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で 65 歳未満が 53.5% (38/71 例)、65 歳以上が 54.2% (39/72 例)、レボフロキサシン投与群で 65 歳未満が 56.2% (41/73 例)、65 歳以上が 54.3% (38/70 例)であった。いずれも高齢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。

2.7.4.5.1.3 体重

感染症被験者での体重別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-28 及び付録表 2.7.4.7-29 に示した。

本剤を投与した感染症被験者全体での体重別の有害事象の発現割合は、40 kg 未満が 70.6% (12/17 例)、40 kg 以上 60 kg 未満が 60.3% (111/184 例)、60 kg 以上 80 kg 未満が 59.4% (57/96 例)、80 kg 以上が 25.0% (2/8 例)であった。体重低下に伴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。比較対照試験での体重別の有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で 40 kg 未満が 80.0% (4/5 例)、40 kg 以上 60 kg 未満が 53.8% (43/80 例)、60 kg 以上 80 kg 未満が 52.7% (29/55 例)、80 kg 以上が 33.3% (1/3 例)、レボフロキサシン投与群で 40 kg 未満が 42.9% (3/7 例)、40 kg 以上 60 kg 未満が 57.5% (46/80 例)、60 kg 以上 80 kg 未満が 54.9% (28/51 例)、80 kg 以上が 40.0% (2/5 例)であった。本剤 150 mg 投与群で 40 kg 未満の 80.0%に有害事象が発現しているが、被験者数が少ないことが影響したものと考えられた。2 例以上に発現した有害事象はなく、体重低下に伴い特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 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。糖尿病患者は、「糖尿病」、「2 型糖尿病」、「耐糖能障害」、又は「低インスリン血症」に該当する基本語を合併症に有する被験者と定義した。

感染症被験者での糖尿病合併の有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-30 及び付録表 2.7.4.7-31 に示した。

本剤の臨床試験で糖尿病を合併していた感染症被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体では 305 例中 31 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 15 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 11 例であった。

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。また、血糖値の低下に関する有害事象の発現は認められなかった。比較対照試験での糖尿病合併の有無別による有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で合併なしが 57.0% (73/128 例)、合併ありが 26.7% (4/15 例)、レボフロキサシン投与群で合併なしが 56.8% (75/132 例)、合併ありが 36.4% (4/11 例)であった。いずれの投与群でも糖尿病患者で有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。血糖異常に関する有害事象の発現被験者数はレボフロキサシン投与群で合併なしで 1 例(血中ブドウ糖陽性)、合併ありで 0 例であったが、本剤 150 mg 投与群では認められなかった。

2.7.4.5.1.5 心疾患

キノロン系抗菌薬の副作用として QT/QTc 間隔の延長が報告されているため、心疾患を有する

患者での安全性を評価した。心疾患を有する患者は、器官別大分類の「心臓障害」に含まれる基本語、もしくは「肥大型心筋症」又は「心房中隔欠損修復」に該当する基本語を合併症に有する被験者と定義した。

感染症被験者での心疾患合併の有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-32 及び付録表 2.7.4.7-33 に示した。

本剤の臨床試験で心疾患を合併していた感染症被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体では 305 例中 43 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 10 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 15 例であった。

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。比較対照試験での心疾患合併の有無別による有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で合併なしが 53.4% (71/133 例)、合併ありが 60.0% (6/10 例)、レボフロキサシン投与群で合併なしが 53.9% (69/128 例)、合併ありが 66.7% (10/15 例)であった。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。

2.7.4.5.1.6 腎機能低下

腎機能低下者は、「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号)を参考に、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、クレアチニン及びシスタチン C)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の腎機能低下の程度と定義した。

	軽度	中等度	高度
BUN (mg/dL)	1×Nを超え25未満	25以上～40未満	40以上
クレアチニン(mg/dL)	1×Nを超え2未満	2以上～4未満	4以上
シスタチンC (mg/L)	1×Nを超える	－	－

N：正常値上限値

感染症被験者での腎機能低下の程度別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-34 及び付録表 2.7.4.7-35 に示した。

腎機能低下の程度が軽度及び中等度の被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体で 305 例中 93 例及び 13 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 45 例及び 7 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 46 例及び 7 例であった。腎機能低下の程度が高度の被験者はいなかった。

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。

2.7.4.5.1.7 肝機能低下

肝機能低下者は、「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号)を参考に、肝機能に関連する臨床検査項目(総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP 及び LDH)のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に下表の基準に該当した被験者と定義した。なお、複数の項目が基準に該当した被験者では、最も重いものを当該被験者の肝機能低下の程度と定義した。

	軽度	中等度	高度
総ビリルビン(mg/dL)	1.6以上～3.0未満	3.0以上～10未満	10以上
AST、ALT (U/L)	1.25×N以上～2.5×N未満 50以上～100未満	2.5×N以上～12×N未満 100以上～500未満	12×N以上 500以上
ALP	1.25×N以上～2.5×N未満	2.5×N以上～5×N未満	5×N以上
γ-GTP	1.5×N以上	–	–
LDH	1.5×N以上	–	–

N：正常値上限値

感染症被験者での肝機能低下の程度別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-36 及び付録表 2.7.4.7-37 に示した。

肝機能低下の程度が軽度及び中等度の被験者数は、本剤を投与した感染症被験者全体で 305 例中 79 例及び 18 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 23 例及び 6 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 32 例及び 3 例であった。肝機能低下の程度が高度の被験者はいなかった。

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 11.1% (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。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 光線過敏性反応

本剤では、光線過敏症反応を評価する臨床試験は実施していない。感染症被験者での器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は 2.7.4.2.1.5.7 で記載した。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。

2.7.4.5.3 併用薬

テオフィリン、解熱消炎鎮痛剤、CYP3A4 で代謝される薬剤、CYP2C8 で代謝される薬剤及び MATE を介して排泄される薬剤は、本剤及びキノロン系抗菌薬との併用により、安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる。本項では、これらの薬剤を併用した際の安全性を評価した。

2.7.4.5.3.1 テオフィリン

感染症被験者でのテオフィリン併用の有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-38 及び付録表 2.7.4.7-39 に示した。

本剤の臨床試験でテオフィリンを併用していた感染症被験者数は、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。

2.7.4.5.3.2 解熱消炎鎮痛剤

感染症被験者での解熱消炎鎮痛剤併用の有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-40 及び付録表 2.7.4.7-41 に示した。

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。

2.7.4.5.3.3 CYP3A4 で代謝される薬剤

感染症被験者での CYP3A4 により代謝される薬剤の併用有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-42 及び付録表 2.7.4.7-43 に示した。

本剤の臨床試験で CYP3A4 により代謝される薬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 15 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 4 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 6 例であった。

本剤を投与した感染症被験者全体での CYP3A4 により代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 59.7% (173/290 例)、併用ありが 60.0% (9/15 例)であり、CYP3A4 により代謝される薬剤併用の有無で有害事象の発現割合に差はなかった。比較対照試験での CYP3A4 により代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で併用なしが 54.0% (75/139 例)、併用ありが 50.0% (2/4 例)、レボフロキサシン投与群で併用なしが 54.0% (74/137 例)、併用ありが 83.3% (5/6 例)であった。

2.7.4.5.3.4 CYP2C8 で代謝される薬剤

感染症被験者での CYP2C8 で代謝される薬剤の併用有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-44 及び付録表 2.7.4.7-45 に示した。

本剤の臨床試験で CYP2C8 により代謝される薬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 5 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 3 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 1 例であった。

本剤を投与した感染症被験者全体での CYP2C8 により代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 59.7% (179/300 例)、併用ありが 60.0% (3/5 例)であり、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に差はなかった。比較対照試験での CYP2C8 により代謝される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、本剤 150 mg 投与群で併用なしが 53.6% (75/140 例)、併用ありが 66.7% (2/3 例)、レボフロキサシン投与群で併用なしが 54.9% (78/142 例)、併用ありが 100.0% (1/1 例)であった。

2.7.4.5.3.5 MATE を介して排泄される薬剤

感染症被験者での MATE を介して排泄される薬剤(メトホルミン)の併用有無別の有害事象発現割合を付録表 2.7.4.7-46 及び付録表 2.7.4.7-47 に示した。

本剤の臨床試験でメトホルミ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 2 例、比較対照試験の本剤 150 mg 投与群で 143 例中 2 例、レボフロキサシン投与群で 143 例中 1 例であった。

本剤を投与した感染症被験者全体での MATE を介して排泄される薬剤併用の有無別による有害事象の発現割合は、併用なしが 60.1% (182/303 例)、併用ありが 0% (0/2 例)であった。

2.7.4.5.4 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する KRP-AM1977Y 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。

経口剤に対しては、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。本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 初回承認申請資料：CTD 2.7.4.5.3 項参照)。

2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用

本剤のすべての臨床試験で、妊娠及び授乳中の被験者の参加はなかった。本剤の妊娠及び授乳時の使用に関する情報はない。

2.7.4.5.6 過量投与

すべての臨床試験で、本剤の過量投与は報告されていない。

非感染症被験者を対象とした AMY-I101 試験では、投与量の 800 mg まで単回点滴静注され、AMY-I102 試験では、400 mg LD、1 日 1 回 7 日間反復点滴静注されているが、臨床上問題となる有害事象は報告されなかった (2.7.6.2.1、2.7.6.2.2) 。

2.7.4.5.7 薬物乱用

薬物乱用を評価する試験は実施していないが、これまでに薬物乱用に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していないが、これまでに離脱症状及び反跳現象に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすと考えられる有害事象として、器官別大分類「神経系障害」、「精神障害」及び「耳および迷路障害」の有害事象を評価した。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 2.7.4.7-6、付録表 2.7.4.7-7)。

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

2.7.4.6 市販後データ

本剤は国内外で市販されていないため、市販後のデータは存在しない。

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)

2.7.4.7　付録

杏林製薬株式会社

図表番号	図表タイトル
表2 7 4 7-1	治験薬曝露状況(心電図パラメータ解析対象集団)
表2 7 4 7-2	人口統計学的及び他の基準値の特性(心電図パラメータ解析対象集団)
表2 7 4 7-3	有害事象の要約(因果関係を問わない)
表2 7 4 7-4	有害事象の要約(因果関係が否定できない)
表2 7 4 7-5	発現例数別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(KRP-AM1977Y 150 mg投与感染症被験者)
表2 7 4 7-6	有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)
表2 7 4 7-7	有害事象の集計(重症度別、因果関係が否定できない)
表2 7 4 7-8	有害事象の集計(発現時期別、因果関係を問わない)
表2 7 4 7-9	有害事象の集計(発現時期別、因果関係が否定できない)
表2 7 4 7-10	治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者
表2 7 4 7-11	治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者
表2 7 4 7-12	治験期間を通しての臨床検査値(定量)：免疫血清学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者
表2 7 4 7-13	治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)
表2 7 4 7-14	治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)
表2 7 4 7-15	治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：免疫血清学検査：感染症被験者(比較対照試験)
表2 7 4 7-16	治験期間を通しての臨床検査値(定性)：尿検査：KRP-AM1977Y全投与被験者
表2 7 4 7-17	白血球及び好中球数のCTCAEグレードによる評価：感染症被験者(比較対照試験)
表2 7 4 7-18	治験期間を通してのバイタルサイン：KRP-AM1977Y全投与被験者
表2 7 4 7-19	治験期間を通しての12誘導心電図検査所見のクロス表：KRP-AM1977Y全投与被験者
表2 7 4 7-20	心電図パラメータの要約：絶対値：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)
表2 7 4 7-21	心電図パラメータの要約：ベースラインからの変化量：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)
表2 7 4 7-22	心電図パラメータの投与前後のクロス表：絶対値：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)
表2 7 4 7-23	心電図パラメータの投与前後のクロス表：ベースラインからの変化量：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)
表2 7 4 7-24	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(性別)
表2 7 4 7-25	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(性別)
表2 7 4 7-26	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(年齢)
表2 7 4 7-27	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(年齢)
表2 7 4 7-28	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(体重)
表2 7 4 7-29	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(体重)
表2 7 4 7-30	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(糖尿病)
表2 7 4 7-31	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(糖尿病)
表2 7 4 7-32	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(心疾患)
表2 7 4 7-33	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(心疾患)
表2 7 4 7-34	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(腎機能低下)
表2 7 4 7-35	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(腎機能低下)
表2 7 4 7-36	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(肝機能低下)
表2 7 4 7-37	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(肝機能低下)
表2 7 4 7-38	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(テオフィリンの併用)
表2 7 4 7-39	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(テオフィリンの併用)
表2 7 4 7-40	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)
表2 7 4 7-41	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)
表2 7 4 7-42	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)
表2 7 4 7-43	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)
表2 7 4 7-44	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)
表2 7 4 7-45	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)
表2 7 4 7-46	背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(メトホルミンの併用)
表2 7 4 7-47	背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(メトホルミンの併用)

表2.7.4.7-1 治験薬曝露状況(心電図パラメータ解析対象集団)

投与日数(日)	感染症被験者			
	KRP-AM1977Y全投与被験者		比較対照試験	
			KRP-AM1977Y	LVFX
	75mg	150mg	150mg	500mg
1 - 3	1	9	6	9
4 - 7	22	186	110	104
8 - 10	8	29	12	10
11 - 14	10	33	14	17
合計	41	257	142	140

(5.3.5.3-1 表3.3.2-2を引用)

表2 7 4 7-2 人口統計学的及び他の基準値の特性(心電図パラメータ解析対象集団)

		心電図パラメータ解析対象集団			
		感染症被験者			
		KRP-AM1977Y全投与被験者		比較対照試験	
		KRP-AM1977Y 75mg	KRP-AM1977Y 150mg	KRP-AM1977Y 150mg	LVFX 500mg
		(N= 41)	(N= 257)	(N= 142)	(N= 140)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
性別	男	27 (65 9)	169 (65 8)	88 (62 0)	79 (56 4)
	女	14 (34 1)	88 (34 2)	54 (38 0)	61 (43 6)
年齢 (歳)[*a]	< 65	15 (36 6)	93 (36 2)	71 (50 0)	73 (52 1)
	65 <=	26 (63 4)	164 (63 8)	71 (50 0)	67 (47 9)
	平均値	64 0	64 0	57 3	56 8
	標準偏差	14 0	17 2	18 0	18 3
	最小値	26	16	16	16
	中央値	69 0	69 0	64 5	63 0
	最大値	79	91	79	79
体重 (kg)[*b]	< 40	1 (2 4)	14 (5 4)	5 (3 5)	7 (5 0)
	40 <=, < 60	26 (63 4)	156 (60 7)	80 (56 3)	80 (57 1)
	60 <=, < 80	11 (26 8)	82 (31 9)	54 (38 0)	48 (34 3)
	80 <=	3 (7 3)	5 (1 9)	3 (2 1)	5 (3 6)
	平均値	57 92	55 55	56 73	57 49
	標準偏差	14 97	12 60	13 51	12 95
	最小値	36 8	31 4	34 1	31 0
	中央値	53 20	54 10	56 35	55 55
	最大値	118 0	146 6	146 6	109 9
BMI (kg/m^2)[*c]	< 25 0	32 (78 0)	218 (84 8)	120 (84 5)	111 (79 3)
	25 0 <=	9 (22 0)	39 (15 2)	22 (15 5)	29 (20 7)
	平均値	22 29	21 41	21 49	21 82
	標準偏差	4 25	4 05	4 46	3 99
	最小値	16 1	13 9	13 9	14 0
	中央値	21 63	21 24	21 29	21 37
	最大値	37 2	53 5	53 5	42 0
肝機能低下	なし	28 (68 3)	167 (65 0)	91 (64 1)	89 (63 6)
	軽度	10 (24 4)	80 (31 1)	44 (31 0)	45 (32 1)
	中等度	3 (7 3)	10 (3 9)	7 (4 9)	6 (4 3)
	高度	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
腎機能低下	なし	29 (70 7)	176 (68 5)	113 (79 6)	107 (76 4)
	軽度	10 (24 4)	66 (25 7)	23 (16 2)	30 (21 4)
	中等度	2 (4 9)	11 (4 3)	6 (4 2)	3 (2 1)
	高度	0 (0 0)	4 (1 6)	0 (0 0)	0 (0 0)
合併症・糖尿病	なし	37 (90 2)	231 (89 9)	127 (89 4)	130 (92 9)
	あり	4 (9 8)	26 (10 1)	15 (10 6)	10 (7 1)
合併症・心疾患	なし	33 (80 5)	229 (89 1)	133 (93 7)	128 (91 4)
	あり	8 (19 5)	28 (10 9)	9 (6 3)	12 (8 6)
テオフィリンの併用	なし	41 (100 0)	254 (98 8)	142 (100 0)	138 (98 6)
	あり	0 (0 0)	3 (1 2)	0 (0 0)	2 (1 4)
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし	40 (97 6)	243 (94 6)	138 (97 2)	134 (95 7)
	あり	1 (2 4)	14 (5 4)	4 (2 8)	6 (4 3)
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし	41 (100 0)	252 (98 1)	139 (97 9)	139 (99 3)
	あり	0 (0 0)	5 (1 9)	3 (2 1)	1 (0 7)
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし	41 (100 0)	241 (93 8)	131 (92 3)	126 (90 0)
	あり	0 (0 0)	16 (6 2)	11 (7 7)	14 (10 0)
メトホルミンの併用	なし	41 (100 0)	255 (99 2)	140 (98 6)	139 (99 3)
	あり	0 (0 0)	2 (0 8)	2 (1 4)	1 (0 7)
投与延長の有無	なし	23 (56 1)	195 (75 9)	116 (81 7)	113 (80 7)
	あり	18 (43 9)	62 (24 1)	26 (18 3)	27 (19 3)

(%) = (n ÷ N) × 100

*a：同意取得時

*b：投与開始時

*c：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)2

(5 3 5 3-1 表3 3 3-2を引用)

表2 7 4 7-3 有害事象の要約(因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	182	309	59 7	77	120	53 8	79	129	55 2
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
心臓障害	7	8	2 3	1	1	0 7	1	1	0 7
心房細動	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
慢性心不全	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	59	65	19 3	26	27	18 2	22	27	15 4
腹部不快感	2	2	0 7	1	1	0 7	1	1	0 7
上腹部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
便秘	25	25	8 2	12	12	8 4	9	9	6 3
下痢	15	16	4 9	9	9	6 3	7	7	4 9
胃炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	7	7	2 3	3	3	2 1	3	3	2 1
直腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	5	5	1 6	2	2	1 4	3	3	2 1
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-3 有害事象の要約(因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	57	77	18 7	23	29	16 1	32	43	22 4
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
熱感	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7
注射部位内出血	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	15	18	4 9	6	8	4 2	10	11	7 0
注射部位硬結	4	4	1 3	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位疼痛	10	12	3 3	4	4	2 8	3	4	2 1
注射部位静脈炎	6	7	2 0	5	6	3 5	10	12	7 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	4	4	2 8
注射部位反応	3	4	1 0	2	2	1 4	1	1	0 7
疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 6	1	1	0 7	1	1	0 7
注入部位硬結	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7
血管穿刺部位疼痛	3	4	1 0	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
穿刺部位紅斑	1	2	0 3	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	1	2	0 7	0	0	0 0
肝胆道系障害	5	5	1 6	3	3	2 1	2	2	1 4
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
肝機能異常	4	4	1 3	3	3	2 1	1	1	0 7
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-3 有害事象の要約(因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	13	13	4 3	5	5	3 5	4	4	2 8
口角口唇炎	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
胃腸炎	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 0	2	2	1 4	2	2	1 4
中耳炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
肺炎	4	4	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1 3	1	1	0 7	1	1	0 7
アルコール中毒	2	2	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7

表2 7 4 7-3 有害事象の要約(因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	38	45	12 5	18	20	12 6	15	16	10 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2 0	4	4	2 8	1	1	0 7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 3	2	2	1 4	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
血中カリウム増加	3	3	1 0	2	2	1 4	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
好酸球数増加	6	6	2 0	2	2	1 4	7	7	4 9
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	2	2	1 4	1	1	0 7
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
好中球数減少	7	7	2 3	5	5	3 5	1	1	0 7
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	0 7	0	0	0 0	3	3	2 1
高血糖	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
食欲減退	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7
筋骨格系および結合組織障害	7	7	2 3	4	4	2 8	3	3	2 1
関節痛	2	2	0 7	1	1	0 7	1	1	0 7
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
背部痛	2	2	0 7	2	2	1 4	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 3	1	1	0 7	1	1	0 7
四肢痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-3 有害事象の要約(因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	14	15	4 6	5	5	3 5	4	4	2 8
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
浮動性めまい	2	2	0 7	2	2	1 4	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	9	9	3 0	3	3	2 1	1	1	0 7
片頭痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
認知障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	14	14	4 6	3	3	2 1	6	6	4 2
譫妄	5	5	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	9	9	3 0	3	3	2 1	6	6	4 2
腎および尿路障害	3	3	1 0	2	2	1 4	1	1	0 7
頻尿	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
腎機能障害	2	2	0 7	2	2	1 4	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	17	4 9	7	7	4 9	6	6	4 2
誤嚥	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 0	2	2	1 4	2	2	1 4
低酸素症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
気胸	3	3	1 0	2	2	1 4	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
上気道の炎症	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 3	1	1	0 7	2	2	1 4

表2 7 4 7-3 有害事象の要約(因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	22	23	7 2	11	11	7 7	6	6	4 2
血管浮腫	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 7	2	2	1 4	2	2	1 4
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4
そう痒症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7
発疹	4	4	1 3	2	2	1 4	1	1	0 7
そう痒性皮疹	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 0	2	2	1 4	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 6	1	1	0 7	4	6	2 8
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	4	6	2 8
内出血	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1 表3 3 4-2を引用)

表2 7 4 7-4 有害事象の要約(因果関係が否定できない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験 KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			比較対照試験 LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	89	136	29 2	37	52	25 9	52	72	36 4
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	23	25	7 5	11	11	7 7	14	17	9 8
上腹部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7
便秘	3	3	1 0	1	1	0 7	5	5	3 5
下痢	11	12	3 6	7	7	4 9	6	6	4 2
悪心	2	2	0 7	2	2	1 4	3	3	2 1
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	1	1	0 7	1	1	0 7
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	37	49	12 1	17	21	11 9	25	32	17 5
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
注射部位紅斑	12	13	3 9	4	5	2 8	9	9	6 3
注射部位硬結	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	6	2 0	2	2	1 4	1	1	0 7
注射部位静脈炎	6	7	2 0	5	6	3 5	10	12	7 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	3	3	2 1
注射部位反応	3	3	1 0	2	2	1 4	1	1	0 7
注射部位腫脹	6	6	2 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	1	2	0 7	0	0	0 0

表2 7 4 7-4 有害事象の要約(因果関係が否定できない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	3	3	1 0	1	1	0 7	1	1	0 7
肝機能異常	2	2	0 7	1	1	0 7	1	1	0 7
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	24	30	7 9	7	8	4 9	10	10	7 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 6	3	3	2 1	1	1	0 7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 6	2	2	1 4	6	6	4 2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7
好中球数減少	3	3	1 0	1	1	0 7	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 3	1	1	0 7	1	1	0 7
浮動性めまい	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
精神障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	0 7	2	2	1 4	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	2	2	1 4	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-4 有害事象の要約(因果関係が否定できない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)			比較対照試験					
				KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)			LVFX 500mg (N= 143)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	11	11	3 6	6	6	4 2	3	3	2 1
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	2	2	1 4
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
発疹	4	4	1 3	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	1	1	0 7	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 3	0	0	0 0	4	6	2 8
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	4	6	2 8

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c: 発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-3を引用)

表2 7 4 7-5 発現例数別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(KRP-AM1977Y 150 mg投与感染症被験者)

試験	KRPAM1977Y-I201		KRPAM1977Y-I301	KRPAM1977Y-I302	(I301、I302試験)合計	
投与群	150 mg		150 mg	150 mg	150 mg	
	(N= 42)		(N= 143)	(N= 78)	(N= 221)	---
n	12		37	26	63	---
Events[*a]	18		52	40	92	---
%[*b]	28 6		25 9	33 3	28 5	---
System Organ Class[*c] Preferred Term[*c]	n	%[*b]	n	n	n	%[*b]
血液およびリンパ系障害	0	0 0	1	1	2	0 9
貧血	0	0 0	0	1	1	0 5
好酸球増加症	0	0 0	1	0	1	0 5
心臓障害	0	0 0	0	1	1	0 5
第二度房室ブロック	0	0 0	0	1	1	0 5
上室性期外収縮	0	0 0	0	1	1	0 5
耳および迷路障害	0	0 0	0	1	1	0 5
回転性めまい	0	0 0	0	1	1	0 5
胃腸障害	2	4 8	11	5	16	7 2
便秘	0	0 0	1	1	2	0 9
下痢	0	0 0	7	3	10	4 5
悪心	0	0 0	2	0	2	0 9
口内炎	1	2 4	0	1	1	0 5
嘔吐	0	0 0	1	1	2	0 9
軟便	1	2 4	0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	6	14 3	17	10	27	12 2
注射部位紅斑	1	2 4	4	6	10	4 5
注射部位硬結	1	2 4	0	1	1	0 5
注射部位疼痛	2	4 8	2	0	2	0 9
注射部位静脈炎	0	0 0	5	1	6	2 7
注射部位そう痒感	1	2 4	0	0	0	0 0
注射部位反応	0	0 0	2	1	3	1 4
注射部位腫脹	3	7 1	1	1	2	0 9
注入部位硬結	0	0 0	1	0	1	0 5
注入部位疼痛	0	0 0	1	0	1	0 5
穿刺部位反応	1	2 4	0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	2 4	0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	0	0 0	1	0	1	0 5
投与部位紅斑	0	0 0	1	1	2	0 9
肝胆道系障害	0	0 0	1	0	1	0 5
肝機能異常	0	0 0	1	0	1	0 5
臨床検査	2	4 8	7	10	17	7 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	2 4	3	1	4	1 8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	2 4	1	0	1	0 5
血中クレアチニン増加	0	0 0	0	1	1	0 5
血中カリウム増加	0	0 0	1	0	1	0 5
血中尿素増加	0	0 0	0	1	1	0 5

表2 7 4 7-5 発現例数別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(KRP-AM1977Y 150 mg投与感染症被験者)

試験	KRPAM1977Y-I201		KRPAM1977Y-I301	KRPAM1977Y-I302	(I301、I302試験)合計	
投与群	150 mg		150 mg	150 mg	150 mg	
	(N= 42)		(N= 143)	(N= 78)	(N= 221)	---
n	12		37	26	63	---
Events[*a]	18		52	40	92	---
%[*b]	28 6		25 9	33 3	28 5	---
System Organ Class[*c] Preferred Term[*c]	n	%[*b]	n	n	n	%[*b]
好酸球数増加	0	0 0	2	3	5	2 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0 0	0	1	1	0 5
好中球数減少	1	2 4	1	1	2	0 9
白血球数減少	0	0 0	0	1	1	0 5
好酸球百分率増加	0	0 0	0	1	1	0 5
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0 0	0	1	1	0 5
筋骨格系および結合組織障害	0	0 0	1	0	1	0 5
関節痛	0	0 0	1	0	1	0 5
神経系障害	0	0 0	1	0	1	0 5
浮動性めまい	0	0 0	1	0	1	0 5
精神障害	1	2 4	0	0	0	0 0
不眠症	1	2 4	0	0	0	0 0
腎および尿路障害	0	0 0	2	0	2	0 9
腎機能障害	0	0 0	2	0	2	0 9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 0	0	1	1	0 5
肺障害	0	0 0	0	1	1	0 5
皮膚および皮下組織障害	1	2 4	6	3	9	4 1
薬疹	0	0 0	0	1	1	0 5
湿疹	0	0 0	1	0	1	0 5
発疹	0	0 0	2	2	4	1 8
そう痒性皮疹	0	0 0	1	0	1	0 5
蕁麻疹	1	2 4	1	0	1	0 5
皮膚腫瘤	0	0 0	1	0	1	0 5
血管障害	1	2 4	0	2	2	0 9
静脈炎	1	2 4	0	2	2	0 9

*a：発現件数

*b：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

*c：MedDRA/J V20 1

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	149	230	48 9	47	64	15 4	12	15	3 9
血液およびリンパ系障害	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
心臓障害	5	6	1 6	0	0	0 0	2	2	0 7
心房細動	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
慢性心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3
動悸	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
胃腸障害	46	49	15 1	14	16	4 6	0	0	0 0
腹部不快感	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	19	19	6 2	6	6	2 0	0	0	0 0
下痢	13	14	4 3	2	2	0 7	0	0	0 0
胃炎	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
悪心	4	4	1 3	3	3	1 0	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
嘔吐	4	4	1 3	1	1	0 3	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者								
	(N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	53	73	17 4	4	4	1 3	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
熱感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位内出血	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	13	16	4 3	2	2	0 7	0	0	0 0
注射部位硬結	4	4	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	9	11	3 0	1	1	0 3	0	0	0 0
注射部位静脈炎	5	6	1 6	1	1	0 3	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 6	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	4	4	1 3	1	1	0 3	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝機能異常	4	4	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者								
	(N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	3	3	1 0	6	6	2 0	4	4	1 3
口角口唇炎	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	2	2	0 7	1	1	0 3	0	0	0 0
中耳炎	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
咽頭炎	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
肺炎	0	0	0 0	1	1	0 3	3	3	1 0
肛門膿瘍	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3
口腔ヘルペス	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0 3	2	2	0 7	1	1	0 3
アルコール中毒	0	0	0 0	1	1	0 3	1	1	0 3
擦過傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	31	38	10 2	4	4	1 3	3	3	1 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 7	1	1	0 3	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 6	1	1	0 3	0	0	0 0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 0	1	1	0 3	3	3	1 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
高血糖	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	6	6	2 0	1	1	0 3	0	0	0 0
関節痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者								
	(N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	8	8	2 6	6	6	2 0	1	1	0 3
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
顔面麻痺	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
出血性脳梗塞	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3
頭痛	6	6	2 0	3	3	1 0	0	0	0 0
片頭痛	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
認知障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	8	8	2 6	6	6	2 0	0	0	0 0
譫妄	4	4	1 3	1	1	0 3	0	0	0 0
不眠症	4	4	1 3	5	5	1 6	0	0	0 0
腎および尿路障害	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	1 6	7	7	2 3	4	4	1 3
誤嚥	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
喘息	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
咳嗽	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
好酸球性肺炎	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
低酸素症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3
胸水	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
気胸	0	0	0 0	1	1	0 3	2	2	0 7
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	14	15	4 6	8	8	2 6	0	0	0 0
血管浮腫	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
接触皮膚炎	0	0	0 0	2	2	0 7	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	2	2	0 7	2	2	0 7	0	0	0 0
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0
内出血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1 表3 3 4-6を引用)

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	60	90	42 0	20	26	14 0	4	4	2 8	66	104	46 2	22	24	15 4	1	1	0 7
血液およびリンパ系障害	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
心房細動	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
慢性心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	20	21	14 0	6	6	4 2	0	0	0 0	18	20	12 6	6	7	4 2	0	0	0 0
腹部不快感	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
上腹部痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	8	8	5 6	4	4	2 8	0	0	0 0	5	5	3 5	4	4	2 8	0	0	0 0
下痢	8	8	5 6	1	1	0 7	0	0	0 0	6	6	4 2	1	1	0 7	0	0	0 0
胃炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0
直腸炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	21	27	14 7	2	2	1 4	0	0	0 0	30	40	21 0	2	3	1 4	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位内出血	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	6	8	4 2	0	0	0 0	0	0	0 0	10	11	7 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位硬結	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	3	3	2 1	1	1	0 7	0	0	0 0	3	4	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位静脈炎	4	5	2 8	1	1	0 7	0	0	0 0	10	12	7 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
疼痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	3	3	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	1	1	0 7
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7
肝機能異常	3	3	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	2	2	1 4	3	3	2 1	0	0	0 0	2	2	1 4	2	2	1 4	0	0	0 0
口角口唇炎	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
中耳炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
アルコール中毒	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	14	16	9 8	1	1	0 7	3	3	2 1	14	15	9 8	1	1	0 7	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好酸球数増加	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	7	7	4 9	0	0	0 0	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	2	2	1 4	0	0	0 0	3	3	2 1	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0
高血糖	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
食欲減退	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	2 1	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
背部痛	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
四肢痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	3	3	2 1	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	2	2	1 4	0	0	0 0
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
片頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
認知障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0	5	5	3 5	1	1	0 7	0	0	0 0
譫妄	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0	5	5	3 5	1	1	0 7	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
頻尿	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	2 1	3	3	2 1	1	1	0 7	4	4	2 8	2	2	1 4	0	0	0 0
誤嚥	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
低酸素症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
気胸	0	0	0 0	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-6 有害事象の集計(重症度別、因果関係を問わない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	6	6	4 2	5	5	3 5	0	0	0 0	4	4	2 8	2	2	1 4	0	0	0 0
血管浮腫	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
静脈炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
内出血	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1 表3 3 4-6を引用)

表2 7 4 7-7 有害事象の集計(重症度別、因果関係が否定できない)

	感染症被験者								
	KRP-AM1977Y 全投与被験者								
	(N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	77	115	25 2	16	19	5 2	2	2	0 7
血液およびリンパ系障害	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
胃腸障害	19	21	6 2	4	4	1 3	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	2	2	0 7	1	1	0 3	0	0	0 0
下痢	10	11	3 3	1	1	0 3	0	0	0 0
悪心	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 3	1	1	0 3	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	33	45	10 8	4	4	1 3	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	10	11	3 3	2	2	0 7	0	0	0 0
注射部位硬結	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	5	5	1 6	1	1	0 3	0	0	0 0
注射部位静脈炎	5	6	1 6	1	1	0 3	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-7 有害事象の集計(重症度別、因果関係が否定できない)

	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	2	2	0 7	1	1	0 3	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
臨床検査	21	27	6 9	3	3	1 0	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 7	1	1	0 3	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	4	4	1 3	1	1	0 3	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	2	2	0 7	1	1	0 3	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
浮動性めまい	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
不眠症	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	0 7
肺障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3
胸膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 3

表2 7 4 7-7 有害事象の集計(重症度別、因果関係が否定できない)

	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者 (N= 305)								
重症度	軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	8	8	2 6	3	3	1 0	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	2	2	0 7	2	2	0 7	0	0	0 0
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	0 3	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-7を引用)

表2 7 4 7-7 有害事象の集計(重症度別、因果関係が否定できない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	33	44	23 1	7	8	4 9	0	0	0 0	46	60	32 2	10	12	7 0	0	0	0 0
血液およびリンパ系障害	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	8	8	5 6	3	3	2 1	0	0	0 0	11	12	7 7	4	5	2 8	0	0	0 0
上腹部痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	3	3	2 1	0	0	0 0
下痢	6	6	4 2	1	1	0 7	0	0	0 0	5	5	3 5	1	1	0 7	0	0	0 0
悪心	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	1	1	0 7	0	0	0 0
口内炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	15	19	10 5	2	2	1 4	0	0	0 0	24	30	16 8	1	2	0 7	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	4	5	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0	9	9	6 3	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位硬結	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位静脈炎	4	5	2 8	1	1	0 7	0	0	0 0	10	12	7 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-7 有害事象の集計(重症度別、因果関係が否定できない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	7	8	4 9	0	0	0 0	0	0	0 0	10	10	7 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
精神障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-7 有害事象の集計(重症度別、因果関係が否定できない)

	感染症被験者																	
	比較対照試験																	
	KRP-AM1977Y 150mg (N= 143)									LVFX 500mg (N= 143)								
重症度	軽度			中等度			高度			軽度			中等度			高度		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	5	5	3 5	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	2	2	1 4	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
静脈炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-7を引用)

表2 7 4 7-8 有害事象の集計(発現時期別、因果関係を問わない)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	99	152	44 2	39	51	17 4	44	60	54 3	20	28	24 7	14	18	17 3
血液およびリンパ系障害	1	1	0 4	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	3	4	1 3	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 5
心房細動	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
慢性心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
動悸	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
心膜炎	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	31	33	13 8	6	6	2 7	18	19	22 2	5	5	6 2	2	2	2 5
腹部不快感	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	14	14	6 3	3	3	1 3	8	8	9 9	0	0	0 0	0	0	0 0
下痢	5	5	2 2	2	2	0 9	6	7	7 4	1	1	1 2	1	1	1 2
胃炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
悪心	1	1	0 4	1	1	0 4	2	2	2 5	3	3	3 7	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
嘔吐	4	4	1 8	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	2	2	0 9	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-8 有害事象の集計(発現時期別、因果関係を問わない)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	37	49	16 5	2	2	0 9	12	16	14 8	8	9	9 9	1	1	1 2
熱感	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位内出血	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
注射部位紅斑	11	13	4 9	0	0	0 0	2	3	2 5	2	2	2 5	0	0	0 0
注射部位硬結	3	3	1 3	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	5	6	2 2	0	0	0 0	2	2	2 5	3	3	3 7	1	1	1 2
注射部位静脈炎	5	6	2 2	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	2	3	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	4	4	1 8	0	0	0 0	2	2	2 5	2	2	2 5	0	0	0 0
注入部位硬結	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	2	2	0 9	0	0	0 0	1	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	2	2	0 9	2	2	0 9	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
肝機能異常	1	1	0 4	2	2	0 9	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-8 有害事象の集計(発現時期別、因果関係を問わない)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	3	3	1 3	5	5	2 2	1	1	1 2	0	0	0 0	4	4	4 9
口角口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	1	1	0 4	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
中耳炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
咽頭炎	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	1	1	0 4	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 5
肛門膿瘍	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0 4	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 5
アルコール中毒	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
擦過傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
挫傷	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-8 有害事象の集計(発現時期別、因果関係を問わない)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	17	19	7 6	10	11	4 5	7	8	8 6	5	5	6 2	2	2	2 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0 4	2	2	0 9	3	3	3 7	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0 9	1	1	0 4	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
血中カリウム増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	1	1	0 4	2	2	0 9	1	1	1 2	2	2	2 5	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	0 9	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	6	6	2 7	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
白血球数増加	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
高血糖	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
食欲減退	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0 9	1	1	0 4	3	3	3 7	1	1	1 2	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
背部痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-8 有害事象の集計(発現時期別、因果関係を問わない)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	6	6	2 7	2	2	0 9	3	3	3 7	3	3	3 7	1	1	1 2
浮動性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
顔面麻痺	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
出血性脳梗塞	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
頭痛	5	5	2 2	1	1	0 4	2	2	2 5	1	1	1 2	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
認知障害	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	10	10	4 5	1	1	0 4	1	1	1 2	0	0	0 0	2	2	2 5
譫妄	3	3	1 3	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
不眠症	7	7	3 1	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	1	1	1 2
腎および尿路障害	1	1	0 4	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0
頻尿	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	1 3	9	10	4 0	1	1	1 2	1	1	1 2	1	1	1 2
誤嚥	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
喘息	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	1	2	0 4	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
低酸素症	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
気胸	1	1	0 4	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
上気道の炎症	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-8 有害事象の集計(発現時期別、因果関係を問わない)

発現時期(日)	感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	12	12	5 4	5	5	2 2	3	3	3 7	3	3	3 7	0	0	0 0
血管浮腫	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	2	2	0 9	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	1	1	0 4	1	1	0 4	1	1	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 9	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	4	1 8	0	0	0 0	1	2	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
静脈炎	3	3	1 3	0	0	0 0	1	2	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
内出血	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

(5 3 5 3-1 表3 3 4-10を引用)

表2 7 4 7-9 有害事象の集計(発現時期別、因果関係が否定できない)

発現時期(日)	感染症被験者														
	KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	51	69	22 8	13	14	5 8	24	34	29 6	12	17	14 8	2	2	2 5
血液およびリンパ系障害	1	1	0 4	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	12	12	5 4	1	1	0 4	8	9	9 9	3	3	3 7	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	2	2	0 9	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
下痢	5	5	2 2	0	0	0 0	5	6	6 2	1	1	1 2	0	0	0 0
悪心	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
嘔吐	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	2	2	0 9	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	24	30	10 7	0	0	0 0	8	12	9 9	6	7	7 4	0	0	0 0
注射部位紅斑	8	8	3 6	0	0	0 0	2	3	2 5	2	2	2 5	0	0	0 0
注射部位硬結	2	2	0 9	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	2	2	0 9	0	0	0 0	2	2	2 5	2	2	2 5	0	0	0 0
注射部位静脈炎	5	6	2 2	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
注射部位腫脹	3	3	1 3	0	0	0 0	1	1	1 2	2	2	2 5	0	0	0 0
注入部位硬結	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-9 有害事象の集計(発現時期別、因果関係が否定できない)

発現時期(日)	感染症被験者														
	KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	1	1	0 4	1	1	0 4	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
肝機能異常	0	0	0 0	1	1	0 4	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	11	13	4 9	5	5	2 2	5	6	6 2	4	4	4 9	2	2	2 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0 4	1	1	0 4	3	3	3 7	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0 9	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
血中カリウム増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	1	1	0 4	2	2	0 9	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	2	2	0 9	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2
血中リン減少	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
浮動性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
精神障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0 0	2	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-9 有害事象の集計(発現時期別、因果関係が否定できない)

発現時期(日)	感染症被験者														
	KRP-AM1977Y 全投与被験者														
	投与延長なし						投与延長あり								
	0 - EOT			EOT -			0 - 6			7 - EOT			EOT -		
	(N= 224)			(N= 224)			(N= 81)			(N= 81)			(N= 81)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	5	5	2 2	3	3	1 3	2	2	2 5	1	1	1 2	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	1	1	0 4	1	1	0 4	1	1	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	0	0	0 0	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	3	3	1 3	0	0	0 0	1	2	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0
静脈炎	3	3	1 3	0	0	0 0	1	2	1 2	1	1	1 2	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-11を引用)

表2.7.4.7-10 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
白血球数	感染症被験者	投与開始日	304	11313.8	4440.9	2600	8050.0	10800.0	13600.0	31400	2	101	201
(/uL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	7031.5	2877.2	1800	5200.0	6400.0	8400.0	20500	8	226	55
	全投与被験者	投与7日後	257	6301.6	2089.3	2700	4900.0	5900.0	7400.0	14600	9	223	25
基準値		中止時	39	9123.1	5215.8	3000	5600.0	8000.0	11600.0	25100	2	20	17
3300 - 9000		投与終了時/中止時	304	6466.4	2725.6	2700	4900.0	5900.0	7500.0	25100	11	257	36
		投与終了7日後/中止7日後	298	6605.4	2587.1	2400	5000.0	6150.0	7600.0	21200	7	256	35
好中球数	感染症被験者	投与開始日	304	9174.6	4184.5	1378	6160.0	8519.0	11392.8	28731	---	---	---
(/uL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	4816.1	2603.8	738	3060.0	4189.0	6059.0	18450	---	---	---
	全投与被験者	投与7日後	253	4069.8	1872.7	945	2736.0	3710.0	4864.0	11753	---	---	---
		中止時	39	6958.5	4973.3	900	3496.0	6068.0	8932.0	21712	---	---	---
		投与終了時/中止時	300	4224.4	2510.9	900	2724.3	3660.0	5003.5	21712	---	---	---
		投与終了7日後/中止7日後	298	4291.5	2334.0	1292	2829.0	3762.5	4960.0	18974	---	---	---
好中球(桿状核)	感染症被験者	投与開始日	305	2.50	1.28	1.0	2.00	2.00	2.50	10.5	0	298	7
(%)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	2.23	0.62	1.0	2.00	2.00	2.00	6.0	0	289	0
	全投与被験者	投与7日後	253	2.14	0.48	1.0	2.00	2.00	2.00	5.0	0	253	0
基準値		中止時	39	2.32	0.63	2.0	2.00	2.00	2.50	4.5	0	39	0
1.0 - 7.0		投与終了時/中止時	300	2.17	0.49	2.0	2.00	2.00	2.00	5.0	0	300	0
		投与終了7日後/中止7日後	298	2.08	0.29	1.0	2.00	2.00	2.00	3.5	0	298	0
好中球(分葉核)	感染症被験者	投与開始日	305	76.84	7.89	51.0	72.00	77.50	82.50	94.0	0	60	245
(%)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	63.52	11.43	27.5	56.00	63.00	72.00	88.5	3	200	86
	全投与被験者	投与7日後	253	60.47	10.71	30.5	53.50	60.00	69.00	84.5	2	206	45
基準値		中止時	39	68.54	15.14	28.0	57.00	69.00	82.00	90.0	1	19	19
34.0 - 70.0		投与終了時/中止時	300	60.55	11.10	28.0	53.25	60.00	68.50	90.0	3	244	53
		投与終了7日後/中止7日後	298	60.83	10.55	36.0	53.50	60.25	68.00	90.0	0	247	51

表2.7.4.7-10 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
リンパ球	感染症被験者	投与開始日	305	13.50	6.43	1.5	9.00	12.50	17.00	38.0	236	69	0
(%)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	24.23	10.13	3.5	17.00	23.50	31.00	58.5	84	202	3
	全投与被験者	投与7日後	253	28.02	9.47	5.0	21.00	28.00	34.00	54.0	39	211	3
基準値		中止時	39	21.14	13.55	5.0	9.00	18.00	32.00	55.0	19	17	3
18.0 - 49.0		投与終了時/中止時	300	28.12	9.91	5.0	21.00	28.00	35.00	55.0	44	249	7
		投与終了7日後/中止7日後	298	28.05	9.50	3.0	21.00	29.00	34.50	52.0	43	252	3
単球	感染症被験者	投与開始日	305	6.08	2.75	1.0	4.00	6.00	7.50	18.5	9	275	21
(%)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	7.03	2.49	2.0	5.00	7.00	9.00	17.5	0	263	26
	全投与被験者	投与7日後	253	6.25	2.10	2.0	5.00	6.00	8.00	14.0	0	244	9
基準値		中止時	39	5.83	2.31	2.0	3.50	6.00	8.00	10.5	0	38	1
2.0 - 10.0		投与終了時/中止時	300	6.06	2.12	2.0	5.00	6.00	7.50	14.0	0	293	7
		投与終了7日後/中止7日後	298	5.97	2.07	1.0	5.00	6.00	7.00	16.0	1	291	6
好酸球	感染症被験者	投与開始日	305	0.93	1.36	0.0	0.00	0.50	1.00	7.0	0	305	0
(%)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	2.76	2.57	0.0	1.00	2.00	4.00	23.0	0	281	8
	全投与被験者	投与7日後	253	2.87	2.48	0.0	1.00	2.00	4.00	21.0	0	245	8
基準値		中止時	39	2.05	2.70	0.0	0.50	1.00	3.00	14.0	0	38	1
0.0 - 8.0		投与終了時/中止時	300	2.84	2.52	0.0	1.00	2.00	4.00	21.0	0	290	10
		投与終了7日後/中止7日後	298	2.79	3.23	0.0	1.00	2.00	3.50	31.5	0	288	10
好塩基球	感染症被験者	投与開始日	305	0.11	0.25	0.0	0.00	0.00	0.00	1.0	0	305	0
(%)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	0.21	0.38	0.0	0.00	0.00	0.50	1.0	0	289	0
	全投与被験者	投与7日後	253	0.24	0.42	0.0	0.00	0.00	0.50	2.0	0	253	0
基準値		中止時	39	0.12	0.29	0.0	0.00	0.00	0.00	1.0	0	39	0
0.0 - 2.0		投与終了時/中止時	300	0.27	0.44	0.0	0.00	0.00	0.50	2.0	0	300	0
		投与終了7日後/中止7日後	298	0.28	0.45	0.0	0.00	0.00	0.50	2.0	0	298	0

表2.7.4.7-10 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目 (単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
赤血球数	感染症被験者	投与開始日	304	416.6	51.9	248	383.0	418.0	453.0	548	131	171	2
(10^4/uL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	402.1	51.4	231	368.0	403.0	439.0	559	155	134	0
	全投与被験者	投与7日後	257	409.2	51.5	247	373.0	410.0	445.0	537	126	131	0
基準値		中止時	39	396.7	49.1	246	371.0	401.0	429.0	519	25	14	0
男性:430 - 570		投与終了時/中止時	304	408.8	52.3	237	374.5	409.5	447.0	546	149	155	0
女性:380 - 500		投与終了7日後/中止7日後	298	417.9	49.7	288	383.0	419.0	456.0	574	120	176	2
網状赤血球	感染症被験者	投与開始日	304	12.8	5.2	1	9.0	12.0	16.0	35	3	262	39
(ppth)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	11.5	5.2	1	8.0	11.0	14.0	33	7	261	21
	全投与被験者	投与7日後	257	12.1	5.2	3	8.0	11.0	15.0	34	2	232	23
基準値		中止時	39	13.2	5.2	3	9.0	13.0	17.0	25	1	34	4
4 - 19		投与終了時/中止時	304	12.1	5.4	2	8.0	11.0	16.0	30	5	273	26
		投与終了7日後/中止7日後	298	13.1	5.8	1	9.0	12.0	16.0	33	8	253	37
ヘマトクリット値	感染症被験者	投与開始日	304	38.20	4.34	26.6	35.00	38.20	41.30	48.0	140	162	2
(%)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	36.90	4.36	20.8	33.60	37.10	40.10	48.7	166	123	0
	全投与被験者	投与7日後	257	37.40	4.27	24.9	34.00	37.60	40.50	48.3	135	122	0
基準値		中止時	39	36.19	4.20	22.4	33.20	37.00	39.40	43.5	28	11	0
男性:39.7 - 52.4		投与終了時/中止時	304	37.37	4.35	22.4	34.05	37.55	40.35	48.3	166	138	0
女性:34.8 - 45.0		投与終了7日後/中止7日後	298	38.22	4.16	27.1	34.90	38.35	41.40	50.8	129	169	0
ヘモグロビン量	感染症被験者	投与開始日	304	13.00	1.52	9.1	11.90	12.90	14.10	16.4	124	177	3
(g/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	12.53	1.54	7.1	11.40	12.60	13.50	16.5	160	129	0
	全投与被験者	投与7日後	257	12.73	1.51	8.4	11.60	12.70	13.80	16.1	123	134	0
基準値		中止時	39	12.28	1.47	7.5	11.50	12.40	13.50	14.5	24	15	0
男性:13.5 - 17.5		投与終了時/中止時	304	12.71	1.53	7.5	11.60	12.70	13.80	16.1	148	156	0
女性:11.5 - 15.0		投与終了7日後/中止7日後	298	12.98	1.47	9.2	11.80	13.00	14.10	17.4	115	183	0

表2.7.4.7-10 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目 (単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
血小板数	感染症被験者	投与開始日	282	25.24	9.88	8.6	18.70	23.10	29.50	71.7	20	220	42
(10^4/uL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	278	28.86	10.72	8.3	21.20	27.25	34.40	83.7	11	193	74
	全投与被験者	投与7日後	253	34.44	12.14	10.5	26.50	31.50	39.70	76.5	1	149	103
基準値		中止時	38	32.07	12.28	11.3	25.10	29.70	38.40	71.5	1	25	12
14.0 - 34.0		投与終了時/中止時	299	34.14	12.10	10.5	26.00	30.60	39.40	71.5	2	178	119
		投与終了7日後/中止7日後	295	31.21	10.51	12.0	24.20	29.20	36.20	72.5	2	199	94

(5.3.5.3-1 表3.3.5-1を引用)

表2.7.4.7-11 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
AST	感染症被験者	投与開始日	305	32.1	21.6	12	20.0	25.0	36.0	244	0	242	63
(U/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	32.1	22.3	12	19.0	25.0	37.0	180	0	228	60
	全投与被験者	投与7日後	257	30.3	17.0	13	21.0	25.0	32.0	183	0	214	43
基準値		中止時	39	44.5	61.9	12	19.0	28.0	37.0	371	0	30	9
10 - 40		投与終了時/中止時	304	32.9	28.1	12	21.0	26.0	35.0	371	0	249	55
		投与終了7日後/中止7日後	298	27.4	12.0	11	21.0	24.0	30.0	107	0	274	24
ALT	感染症被験者	投与開始日	305	26.4	21.1	6	13.0	19.0	31.0	128	0	265	40
(U/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	30.7	26.9	6	14.0	20.0	39.0	225	0	229	59
	全投与被験者	投与7日後	257	31.9	23.0	7	17.0	24.0	39.0	144	0	207	50
基準値		中止時	39	40.5	57.1	9	16.0	25.0	39.0	305	0	33	6
5 - 45		投与終了時/中止時	304	33.9	31.1	7	17.0	25.0	40.0	305	0	245	59
		投与終了7日後/中止7日後	298	27.7	20.3	7	15.0	22.5	33.0	170	0	267	31
ALP	感染症被験者	投与開始日	305	280.4	135.3	88	200.0	248.0	316.0	1204	1	240	64
(U/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	276.5	153.2	82	191.0	237.5	307.5	1421	1	226	61
	全投与被験者	投与7日後	257	268.8	125.1	97	198.0	235.0	307.0	1093	1	199	57
基準値		中止時	39	313.1	188.8	136	211.0	266.0	320.0	1069	0	30	9
100 - 325		投与終了時/中止時	304	266.8	119.3	97	198.0	236.0	306.0	1069	1	240	63
		投与終了7日後/中止7日後	298	263.8	94.7	97	202.0	248.5	305.0	997	1	242	55
LDH	感染症被験者	投与開始日	305	211.2	66.2	128	172.0	203.0	229.0	809	0	249	56
(U/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	179.9	48.8	103	149.0	171.0	201.0	419	9	259	20
	全投与被験者	投与7日後	257	166.3	36.5	93	145.0	161.0	183.0	334	15	233	9
基準値		中止時	39	200.1	78.4	90	147.0	173.0	234.0	470	2	29	8
120 - 240		投与終了時/中止時	304	169.4	48.0	90	144.0	161.5	182.0	470	19	268	17
		投与終了7日後/中止7日後	298	175.4	35.6	101	152.0	170.0	193.0	369	5	282	11

表2.7.4.7-11 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
γ-GTP	感染症被験者	投与開始日	305	58.6	73.5	6	19.0	32.0	69.0	521	---	221	84
(U/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	59.6	74.0	7	20.0	32.0	68.0	633	---	210	78
	全投与被験者	投与7日後	257	53.4	60.3	8	19.0	32.0	60.0	514	---	185	72
基準値		中止時	39	85.7	139.2	10	26.0	41.0	88.0	834	---	26	13
男性:<= 80		投与終了時/中止時	304	54.4	71.0	8	19.0	32.0	61.5	834	---	223	81
女性:<= 30		投与終了7日後/中止7日後	298	44.9	53.5	7	18.0	30.0	53.0	708	---	231	67
CK	感染症被験者	投与開始日	305	133.8	232.9	14	51.0	80.0	133.0	2304	67	204	34
(U/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	75.0	75.4	10	37.0	55.0	85.5	878	135	146	7
	全投与被験者	投与7日後	257	52.2	29.1	11	34.0	45.0	61.0	202	156	101	0
基準値		中止時	39	61.1	52.1	17	34.0	49.0	60.0	239	24	15	0
男性:60 - 270		投与終了時/中止時	304	54.6	37.6	12	34.0	45.5	61.0	374	183	120	1
女性:40 - 150		投与終了7日後/中止7日後	298	72.7	48.5	14	43.0	63.0	86.0	415	104	189	5
BUN	感染症被験者	投与開始日	305	14.7	7.1	3	10.0	14.0	17.0	68	18	268	19
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	12.6	3.9	4	10.0	12.0	15.0	35	16	270	2
	全投与被験者	投与7日後	257	13.4	3.7	3	11.0	13.0	15.0	30	6	248	3
基準値		中止時	39	18.4	13.5	8	11.0	14.0	20.0	70	0	32	7
8 - 23		投与終了時/中止時	304	14.2	5.9	4	11.0	13.0	16.0	70	7	287	10
		投与終了7日後/中止7日後	298	14.1	5.5	3	11.0	13.0	16.0	53	7	279	12
Cr	感染症被験者	投与開始日	305	0.755	0.259	0.32	0.600	0.710	0.850	2.76	36	238	31
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	0.789	0.210	0.31	0.640	0.765	0.895	2.07	15	237	36
	全投与被験者	投与7日後	257	0.821	0.206	0.39	0.670	0.800	0.940	1.98	10	202	45
基準値		中止時	39	0.928	0.548	0.46	0.660	0.780	0.950	3.65	5	27	7
男性:0.61 - 1.04		投与終了時/中止時	304	0.839	0.266	0.39	0.680	0.810	0.960	3.65	15	233	56
女性:0.47 - 0.79		投与終了7日後/中止7日後	298	0.740	0.214	0.34	0.600	0.710	0.840	2.26	33	239	26

表2.7.4.7-11 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
UA	感染症被験者	投与開始日	305	4.45	1.43	1.7	3.40	4.30	5.40	10.7	56	237	12
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	4.29	1.36	1.1	3.30	4.20	5.30	9.1	58	221	9
	全投与被験者	投与7日後	257	4.79	1.37	1.8	3.80	4.70	5.80	10.2	30	217	10
基準値		中止時	39	4.43	1.39	1.7	3.30	4.30	5.20	7.3	9	28	2
男性:3.8 - 7.0		投与終了時/中止時	304	4.82	1.35	1.7	3.85	4.70	5.80	10.4	34	257	13
女性:2.5 - 7.0		投与終了7日後/中止7日後	298	5.10	1.52	1.2	4.00	5.00	6.10	11.4	30	244	24
Na	感染症被験者	投与開始日	305	137.7	3.6	121	135.0	138.0	140.0	147	106	199	0
(mEq/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	139.4	3.2	121	138.0	140.0	141.0	147	32	256	0
	全投与被験者	投与7日後	257	139.7	2.6	130	138.0	140.0	141.0	145	25	232	0
基準値		中止時	39	138.3	4.3	125	137.0	139.0	141.0	150	9	29	1
137 - 147		投与終了時/中止時	304	139.6	2.8	125	138.0	140.0	141.0	150	37	266	1
		投与終了7日後/中止7日後	298	140.2	2.7	127	139.0	140.0	142.0	151	22	275	1
K	感染症被験者	投与開始日	305	4.04	0.49	2.2	3.70	4.00	4.30	6.9	26	270	9
(mEq/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	4.19	0.44	2.2	3.90	4.20	4.40	6.8	10	269	9
	全投与被験者	投与7日後	257	4.35	0.37	2.6	4.10	4.30	4.60	5.2	1	246	10
基準値		中止時	39	4.40	0.45	3.7	4.00	4.40	4.70	5.6	0	36	3
3.5 - 5.0		投与終了時/中止時	304	4.38	0.39	2.6	4.10	4.40	4.60	5.8	2	285	17
		投与終了7日後/中止7日後	298	4.28	0.39	3.3	4.00	4.30	4.50	5.4	3	283	12
Cl	感染症被験者	投与開始日	305	99.7	3.9	84	97.0	100.0	102.0	110	83	220	2
(mEq/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	101.9	3.5	83	100.0	102.0	104.0	110	23	261	4
	全投与被験者	投与7日後	257	102.2	3.1	85	101.0	102.0	104.0	109	13	242	2
基準値		中止時	39	101.2	4.1	90	99.0	101.0	104.0	114	5	33	1
98 - 108		投与終了時/中止時	304	102.1	3.1	85	100.0	102.0	104.0	114	17	285	2
		投与終了7日後/中止7日後	298	102.2	3.0	88	101.0	102.0	104.0	118	17	278	3

表2.7.4.7-11 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
Ca	感染症被験者	投与開始日	305	8.71	0.44	7.2	8.50	8.70	9.00	10.0	62	243	0
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	8.63	0.43	7.2	8.40	8.60	8.90	10.0	69	219	0
	全投与被験者	投与7日後	257	8.73	0.41	7.5	8.50	8.70	9.00	10.1	42	215	0
基準値		中止時	39	8.58	0.53	7.3	8.30	8.60	9.10	9.6	12	27	0
8.4 - 10.4		投与終了時/中止時	304	8.73	0.43	7.3	8.50	8.70	9.00	10.0	55	249	0
		投与終了7日後/中止7日後	298	8.94	0.48	7.2	8.70	9.00	9.20	10.2	25	273	0
P	感染症被験者	投与開始日	305	2.90	0.59	0.7	2.50	2.90	3.30	4.8	62	242	1
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	3.22	0.51	1.4	2.90	3.20	3.50	4.6	18	269	1
	全投与被験者	投与7日後	257	3.23	0.48	2.2	2.90	3.20	3.60	4.6	11	245	1
基準値		中止時	39	3.29	0.62	1.6	2.90	3.30	3.70	4.7	2	36	1
2.5 - 4.5		投与終了時/中止時	304	3.24	0.50	1.8	2.90	3.20	3.60	4.7	13	289	2
		投与終了7日後/中止7日後	298	3.35	0.51	1.8	3.00	3.30	3.80	4.5	10	288	0
TP	感染症被験者	投与開始日	305	6.98	0.60	5.0	6.60	7.00	7.40	8.7	82	220	3
(g/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	6.59	0.58	5.0	6.20	6.60	7.00	8.7	148	139	1
	全投与被験者	投与7日後	257	6.72	0.56	5.1	6.40	6.70	7.10	8.5	119	136	2
基準値		中止時	39	6.58	0.64	5.0	6.30	6.60	7.10	7.6	22	17	0
6.7 - 8.3		投与終了時/中止時	304	6.72	0.58	5.0	6.40	6.70	7.10	8.3	143	161	0
		投与終了7日後/中止7日後	298	7.12	0.65	4.9	6.80	7.10	7.50	9.0	61	230	7
Alb	感染症被験者	投与開始日	305	3.87	0.45	2.3	3.60	3.90	4.20	4.8	111	194	0
(g/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	3.58	0.43	2.1	3.30	3.60	3.90	4.6	179	109	0
	全投与被験者	投与7日後	257	3.68	0.41	2.5	3.40	3.70	4.00	4.9	136	121	0
基準値		中止時	39	3.42	0.60	2.0	3.00	3.60	3.80	4.6	28	11	0
3.8 - 5.3		投与終了時/中止時	304	3.68	0.44	2.0	3.40	3.70	4.00	4.9	163	141	0
		投与終了7日後/中止7日後	298	4.05	0.49	2.1	3.80	4.10	4.40	5.0	64	234	0

表2.7.4.7-11 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
A/G比	感染症被験者	投与開始日	305	1.28	0.27	0.5	1.10	1.30	1.50	2.0	51	254	0
	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	1.22	0.26	0.4	1.10	1.20	1.40	1.9	71	217	0
	全投与被験者	投与7日後	257	1.25	0.26	0.5	1.10	1.30	1.40	2.0	61	196	0
基準値		中止時	39	1.15	0.32	0.4	1.00	1.20	1.30	1.9	13	26	0
1.1 - 2.0		投与終了時/中止時	304	1.25	0.27	0.4	1.10	1.30	1.40	2.0	68	236	0
		投与終了7日後/中止7日後	298	1.36	0.30	0.4	1.10	1.40	1.60	2.0	39	259	0
T-Bil	感染症被験者	投与開始日	305	0.82	0.40	0.2	0.50	0.70	1.00	2.3	0	265	40
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	0.56	0.25	0.2	0.40	0.50	0.70	1.9	0	280	8
	全投与被験者	投与7日後	257	0.49	0.19	0.2	0.40	0.50	0.60	1.4	0	256	1
基準値		中止時	39	0.51	0.27	0.2	0.30	0.40	0.60	1.4	0	38	1
0.2 - 1.2		投与終了時/中止時	304	0.50	0.21	0.2	0.40	0.50	0.60	1.7	0	301	3
		投与終了7日後/中止7日後	298	0.65	0.27	0.2	0.50	0.60	0.80	2.0	0	285	13
D-Bil	感染症被験者	投与開始日	305	0.22	0.15	0.0	0.10	0.20	0.30	0.9	0	258	47
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	0.14	0.09	0.0	0.10	0.10	0.20	1.0	0	280	8
	全投与被験者	投与7日後	257	0.11	0.05	0.0	0.10	0.10	0.10	0.3	0	257	0
基準値		中止時	39	0.14	0.13	0.0	0.10	0.10	0.20	0.7	0	36	3
0.0 - 0.3		投与終了時/中止時	304	0.11	0.07	0.0	0.10	0.10	0.10	0.7	0	300	4
		投与終了7日後/中止7日後	298	0.13	0.07	0.0	0.10	0.10	0.20	0.5	0	291	7
血糖	感染症被験者	投与開始日	305	123.1	36.0	72	100.0	113.0	133.0	384	0	125	180
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	102.2	21.7	67	90.0	97.0	108.0	309	1	222	67
	全投与被験者	投与7日後	257	96.4	17.9	68	86.0	93.0	100.0	221	2	218	37
基準値		中止時	39	122.3	54.0	78	92.0	106.0	132.0	350	0	22	17
70 - 109		投与終了時/中止時	304	99.1	28.2	68	86.0	93.0	101.5	350	1	250	53
		投与終了7日後/中止7日後	298	101.2	19.6	56	90.0	98.0	106.0	218	5	237	56

表2.7.4.7-11 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目 (単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
血糖 (Fasting)	感染症被験者	投与開始日	168	113.8	23.1	72	100.0	110.0	121.5	225	0	81	87
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	159	102.2	17.5	67	91.0	99.0	108.0	180	1	120	38
	全投与被験者	投与7日後	139	96.0	15.0	68	87.0	94.0	100.0	196	1	121	17
基準値		中止時	16	107.6	21.7	78	92.5	104.5	124.5	151	0	10	6
70 - 109		投与終了時/中止時	163	95.6	13.3	68	87.0	93.0	100.0	162	1	141	21
		投与終了7日後/中止7日後	159	100.2	15.7	57	92.0	98.0	105.0	174	1	131	27
インスリン	感染症被験者	投与開始日	288	12.872	14.113	0.39	4.520	7.845	14.695	84.29	14	199	75
(uIU/mL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	283	8.021	5.735	0.20	4.390	6.830	9.780	57.51	14	242	27
	全投与被験者	投与7日後	251	8.008	6.934	0.20	4.330	6.450	9.250	57.67	14	219	18
基準値		中止時	38	13.902	16.905	1.66	5.540	8.270	14.730	87.08	2	26	10
2.18 - 14.21		投与終了時/中止時	296	8.483	8.283	0.20	4.410	6.800	9.655	87.08	17	249	30
		投与終了7日後/中止7日後	295	8.098	8.558	0.35	3.440	5.830	8.890	57.13	26	239	30
インスリン (Fasting)	感染症被験者	投与開始日	159	7.943	6.675	0.46	4.300	6.130	10.130	59.13	9	132	18
(uIU/mL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	150	7.434	4.399	0.20	4.610	6.380	9.430	27.42	7	132	11
	全投与被験者	投与7日後	127	7.032	4.876	0.20	3.810	6.290	8.630	37.35	8	115	4
基準値		中止時	15	10.008	5.820	2.05	6.440	8.390	12.020	25.17	1	12	2
2.18 - 14.21		投与終了時/中止時	149	7.025	4.301	0.20	4.210	6.540	8.960	27.45	10	133	6
		投与終了7日後/中止7日後	147	7.326	7.266	0.66	3.440	5.880	8.060	57.13	12	125	10
T-Cho	感染症被験者	投与開始日	305	163.0	37.1	63	139.0	161.0	183.0	271	36	246	23
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	159.0	32.6	84	137.0	157.5	179.5	291	30	248	10
	全投与被験者	投与7日後	257	162.4	30.4	88	141.0	160.0	182.0	277	18	227	12
基準値		中止時	39	151.9	37.8	69	124.0	151.0	181.0	214	8	31	0
120 - 219		投与終了時/中止時	304	163.3	32.8	69	142.0	160.5	184.5	277	25	265	14
		投与終了7日後/中止7日後	298	187.4	36.4	65	163.0	187.0	209.0	326	3	244	51

表2.7.4.7-11 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：血液生化学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
TG	感染症被験者	投与開始日	305	77.2	37.6	25	55.0	69.0	89.0	458	3	294	8
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	95.2	41.8	31	69.0	85.5	113.0	427	0	268	20
	全投与被験者	投与7日後	257	119.7	54.0	25	84.0	105.0	140.0	379	1	201	55
基準値		中止時	39	95.6	34.3	26	66.0	103.0	122.0	162	1	36	2
30 - 149		投与終了時/中止時	304	117.6	53.7	25	81.0	105.0	138.5	379	2	239	63
		投与終了7日後/中止7日後	298	104.7	66.5	29	65.0	86.5	119.0	464	1	256	41
リン脂質	感染症被験者	投与開始日	305	181.9	35.4	81	158.0	182.0	205.0	314	54	250	1
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	176.4	30.8	104	153.5	175.0	196.0	304	62	224	2
	全投与被験者	投与7日後	257	181.4	28.9	112	161.0	179.0	198.0	302	29	226	2
基準値		中止時	39	171.6	34.4	90	144.0	174.0	195.0	247	11	28	0
150 - 280		投与終了時/中止時	304	182.1	29.8	90	162.0	179.0	199.0	302	37	265	2
		投与終了7日後/中止7日後	298	206.0	33.6	88	184.0	206.0	229.0	319	10	284	4
シスタチンC	感染症被験者	投与開始日	305	0.898	0.294	0.46	0.720	0.850	0.990	3.03	3	213	89
(mg/L)	KRP-AM1977Y	投与3日後	288	0.881	0.218	0.49	0.735	0.850	0.960	2.03	3	200	85
	全投与被験者	投与7日後	256	0.888	0.219	0.44	0.730	0.850	0.985	2.11	3	171	82
基準値		中止時	39	1.056	0.622	0.52	0.760	0.860	1.130	3.49	0	25	14
男性:0.61 - 1.00		投与終了時/中止時	303	0.902	0.259	0.50	0.740	0.850	1.000	3.28	2	199	102
女性:0.51 - 0.82		投与終了7日後/中止7日後	298	0.900	0.264	0.38	0.740	0.850	1.000	2.96	4	203	91
プロカルシトニン	感染症被験者	投与開始日	305	0.932	6.435	0.02	0.050	0.100	0.220	109.00	---	77	228
(ng/mL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	0.363	2.470	0.02	0.030	0.060	0.140	41.00	---	135	154
	全投与被験者	投与7日後	257	0.079	0.384	0.02	0.020	0.040	0.060	6.11	---	189	68
基準値		中止時	39	0.801	2.805	0.02	0.030	0.060	0.130	14.80	---	18	21
<= 0.05		投与終了時/中止時	304	0.162	1.081	0.02	0.020	0.040	0.060	14.80	---	222	82
		投与終了7日後/中止7日後	298	0.041	0.071	0.02	0.020	0.030	0.040	1.18	---	252	46

(5.3.5.3-1 表3.3.5-2を引用)

表2.7.4.7-12 治験期間を通しての臨床検査値(定量)：免疫血清学検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	基準値内	高値
CRP	感染症被験者	投与開始日	305	11.66	8.18	0.2	5.20	9.80	16.60	40.2	---	5	300
(mg/dL)	KRP-AM1977Y	投与3日後	289	5.97	5.71	0.1	2.10	4.30	7.90	34.2	---	18	271
	全投与被験者	投与7日後	257	1.51	2.36	0.0	0.30	0.70	1.60	18.9	---	102	155
基準値		中止時	39	7.39	8.27	0.1	1.20	2.80	10.90	34.4	---	4	35
<= 0.5		投与終了時/中止時	304	1.79	3.83	0.0	0.30	0.70	1.50	34.4	---	130	174
		投与終了7日後/中止7日後	298	0.72	2.12	0.0	0.10	0.20	0.60	24.4	---	223	75

(5.3.5.3-1 表3.3.5-3を引用)

表2.7.4.7-13 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
白血球数(/uL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-4377.6	3507.5	-17700	-5700.0	-3600.0	-2100.0	1400
		投与7日後	121	-4942.1	4250.0	-19900	-7700.0	-4100.0	-2100.0	4000
		中止時	21	-2904.8	5825.7	-14200	-7000.0	-2100.0	-300.0	12500
		投与終了時/中止時	142	-4664.8	4643.5	-19200	-7700.0	-3650.0	-1700.0	12500
		投与終了7日後/中止7日後	139	-4504.3	4232.8	-19000	-6800.0	-3700.0	-1800.0	6800
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-3766.2	3418.1	-23000	-5200.0	-3400.0	-1500.0	3700
		投与7日後	119	-4142.9	4288.0	-24000	-6500.0	-4000.0	-600.0	4600
		中止時	27	-3288.9	3776.0	-13400	-5800.0	-2500.0	-500.0	3700
		投与終了時/中止時	143	-4019.6	4179.9	-24300	-6600.0	-3700.0	-1000.0	4600
		投与終了7日後/中止7日後	143	-4368.5	4124.4	-21900	-7000.0	-3900.0	-1400.0	6600
好中球数(/uL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-4403.5	3437.1	-17567	-5917.5	-3639.8	-2147.0	1775
		投与7日後	118	-5096.3	3961.5	-19953	-6983.0	-3926.0	-2676.0	2326
		中止時	21	-2972.5	5818.3	-14986	-6928.5	-1839.0	-440.0	11821
		投与終了時/中止時	139	-4826.3	4431.4	-20142	-7630.0	-3788.0	-1802.0	11821
		投与終了7日後/中止7日後	139	-4718.1	3932.7	-18976	-7024.0	-3930.0	-2238.0	4471
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	128	-4067.0	3305.4	-23159	-5396.0	-3269.5	-1880.5	1060
		投与7日後	118	-4515.9	3890.8	-23829	-6720.0	-4384.3	-1490.0	2828
		中止時	27	-3511.8	3682.6	-14175	-5347.0	-2966.0	-766.0	3534
		投与終了時/中止時	142	-4369.1	3828.6	-24250	-6621.0	-4198.8	-1523.0	3534
		投与終了7日後/中止7日後	141	-4723.5	3830.8	-22150	-7060.0	-4532.0	-2164.0	5934

表2.7.4.7-13 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
好中球(桿状核)(%)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.25	1.31	-7.5	-0.50	0.00	0.00	4.0
		投与7日後	118	-0.39	1.18	-7.0	-0.50	0.00	0.00	2.0
		中止時	21	-0.14	1.06	-3.5	-0.50	0.00	0.50	1.5
		投与終了時/中止時	139	-0.35	1.18	-7.0	-0.50	0.00	0.00	2.0
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.44	1.17	-7.0	-0.50	0.00	0.00	1.5
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	128	-0.38	1.21	-4.5	-0.75	0.00	0.00	3.5
		投与7日後	118	-0.47	1.07	-4.5	-1.00	0.00	0.00	1.5
		中止時	27	-0.02	1.02	-2.0	-0.50	0.00	0.00	2.5
		投与終了時/中止時	142	-0.38	1.07	-4.5	-0.50	0.00	0.00	2.5
		投与終了7日後/中止7日後	141	-0.39	1.05	-4.5	-0.50	0.00	0.00	2.5
好中球(分葉核)(%)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-14.57	11.37	-44.5	-22.00	-14.00	-6.00	7.0
		投与7日後	118	-17.77	11.53	-46.5	-25.00	-17.25	-10.50	10.0
		中止時	21	-10.69	15.02	-44.5	-22.50	-7.50	2.50	7.5
		投与終了時/中止時	139	-17.29	12.50	-58.5	-25.00	-17.00	-10.00	10.0
		投与終了7日後/中止7日後	139	-16.58	10.43	-44.5	-23.00	-16.00	-10.00	8.0
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	128	-14.50	10.19	-44.0	-21.50	-15.00	-6.25	12.0
		投与7日後	118	-16.60	9.51	-42.5	-22.50	-17.00	-10.00	7.0
		中止時	27	-11.48	10.24	-38.0	-16.50	-11.00	-2.50	2.5
		投与終了時/中止時	142	-16.12	9.41	-42.5	-21.50	-16.50	-10.00	7.0
		投与終了7日後/中止7日後	141	-17.49	10.26	-48.0	-23.50	-18.50	-12.00	21.0

表2.7.4.7-13 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
リンパ球	KRP-AM1977Y	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
(%)	150mg	投与3日後	134	12.14	9.73	-8.5	4.00	11.75	18.00	40.5
		投与7日後	118	16.07	9.32	-7.0	9.00	17.00	22.00	43.0
		中止時	21	10.62	13.39	-5.5	0.00	11.50	16.50	44.5
		投与終了時/中止時	139	15.85	10.19	-7.0	9.50	16.00	22.00	45.5
		投与終了7日後/中止7日後	139	15.68	8.90	-6.0	9.50	14.50	21.50	42.5
	LVFX	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
	500mg	投与3日後	128	11.55	8.07	-7.0	5.00	11.50	17.50	34.0
		投与7日後	118	14.41	8.04	-9.0	9.50	14.00	20.50	34.0
		中止時	27	8.65	9.45	-2.0	1.50	8.50	12.00	36.0
		投与終了時/中止時	142	13.80	8.24	-9.0	9.00	13.75	18.00	36.0
		投与終了7日後/中止7日後	141	15.61	8.65	-17.0	10.50	15.50	22.00	41.5
単球	KRP-AM1977Y	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
(%)	150mg	投与3日後	134	0.71	3.06	-8.5	-1.50	0.50	2.50	8.0
		投与7日後	118	-0.06	3.24	-11.5	-2.50	0.00	2.00	9.0
		中止時	21	-1.24	3.12	-9.5	-2.00	-0.50	0.50	3.5
		投与終了時/中止時	139	-0.31	3.43	-15.0	-2.50	0.00	2.00	9.0
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.54	3.06	-12.0	-2.00	-0.50	1.50	6.0
	LVFX	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
	500mg	投与3日後	128	1.58	2.67	-5.0	0.00	1.50	3.00	8.0
		投与7日後	118	0.69	2.86	-8.0	-1.00	1.00	3.00	7.5
		中止時	27	1.50	3.13	-4.0	-0.50	1.50	4.00	7.5
		投与終了時/中止時	142	0.79	2.88	-8.0	-0.50	1.00	2.50	7.5
		投与終了7日後/中止7日後	141	0.43	3.12	-10.0	-1.00	0.00	2.00	11.5

表2.7.4.7-13 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
好酸球	KRP-AM1977Y	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
(%)	150mg	投与3日後	134	1.83	2.40	-4.0	0.50	1.00	2.50	15.0
		投与7日後	118	1.98	2.77	-5.0	0.50	1.50	3.00	20.0
		中止時	21	1.45	3.13	-1.5	0.00	0.50	2.00	14.0
		投与終了時/中止時	139	1.96	2.80	-4.0	0.50	1.50	3.00	20.0
		投与終了7日後/中止7日後	139	1.74	3.12	-3.0	0.00	1.50	2.50	30.5
	LVFX	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
	500mg	投与3日後	128	1.70	1.97	-3.5	0.00	1.50	2.50	8.5
		投与7日後	118	1.92	1.93	-4.0	1.00	1.50	3.00	8.5
		中止時	27	1.31	1.21	-2.0	0.50	1.50	2.00	3.5
		投与終了時/中止時	142	1.85	1.94	-4.0	1.00	1.50	3.00	8.5
		投与終了7日後/中止7日後	141	1.73	2.20	-5.0	0.50	1.50	3.00	15.5
好塩基球	KRP-AM1977Y	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
(%)	150mg	投与3日後	134	0.13	0.42	-1.0	0.00	0.00	0.00	1.0
		投与7日後	118	0.19	0.48	-1.0	0.00	0.00	0.00	2.0
		中止時	21	0.00	0.39	-1.0	0.00	0.00	0.00	1.0
		投与終了時/中止時	139	0.17	0.48	-1.0	0.00	0.00	0.50	2.0
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.17	0.48	-1.0	0.00	0.00	0.50	1.0
	LVFX	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
	500mg	投与3日後	128	0.07	0.47	-1.0	0.00	0.00	0.00	2.0
		投与7日後	118	0.08	0.48	-1.0	0.00	0.00	0.00	1.0
		中止時	27	0.00	0.44	-1.0	0.00	0.00	0.00	1.0
		投与終了時/中止時	142	0.07	0.49	-1.0	0.00	0.00	0.00	2.0
		投与終了7日後/中止7日後	141	0.16	0.50	-1.0	0.00	0.00	0.50	1.0

表2.7.4.7-13 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
赤血球数(10^4/uL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-13.8	32.5	-138	-32.0	-16.0	8.0	61
		投与7日後	121	-5.7	33.0	-130	-26.0	-7.0	17.0	82
		中止時	21	-15.0	26.7	-76	-33.0	-12.0	2.0	28
		投与終了時/中止時	142	-7.0	35.4	-147	-26.0	-7.0	17.0	82
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.7	30.4	-85	-21.0	5.0	22.0	59
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-11.2	31.1	-144	-30.0	-12.0	6.0	150
		投与7日後	119	-6.2	30.8	-105	-26.0	-8.0	15.0	104
		中止時	27	-18.6	36.2	-90	-47.0	-14.0	16.0	46
		投与終了時/中止時	143	-7.1	31.0	-90	-27.0	-8.0	16.0	104
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.2	30.3	-91	-20.0	2.0	21.0	72
網状赤血球(ppth)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-1.5	3.5	-12	-4.0	-1.0	1.0	7
		投与7日後	121	0.2	4.9	-11	-3.0	0.0	4.0	13
		中止時	21	-0.9	4.8	-8	-4.0	-1.0	2.0	12
		投与終了時/中止時	142	0.1	5.1	-11	-3.0	0.0	3.0	13
		投与終了7日後/中止7日後	139	1.5	5.9	-11	-2.0	1.0	6.0	16
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-1.8	3.6	-12	-4.0	-2.0	1.0	8
		投与7日後	119	-0.8	5.0	-14	-5.0	-1.0	3.0	17
		中止時	27	-0.2	3.8	-6	-3.0	0.0	1.0	10
		投与終了時/中止時	143	-0.8	4.9	-12	-5.0	-1.0	3.0	17
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.8	6.0	-20	-3.0	0.0	5.0	22

表2.7.4.7-13 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
ヘマトクリット値(%)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-1.23	2.98	-12.4	-3.10	-1.30	0.90	6.1
		投与7日後	121	-0.55	2.89	-7.5	-2.30	-0.60	1.50	7.1
		中止時	21	-1.40	2.43	-6.8	-2.50	-0.70	0.10	2.3
		投与終了時/中止時	142	-0.68	3.15	-14.0	-2.30	-0.55	1.40	7.1
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.07	2.77	-5.7	-1.70	0.40	2.00	5.5
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-1.00	2.61	-7.5	-2.60	-1.00	0.40	13.0
		投与7日後	119	-0.61	2.76	-9.6	-2.40	-0.90	1.20	8.8
		中止時	27	-1.74	3.26	-8.1	-4.30	-1.60	1.80	3.3
		投与終了時/中止時	143	-0.73	2.76	-8.1	-2.50	-0.80	1.20	8.8
		投与終了7日後/中止7日後	143	-0.02	2.74	-9.6	-1.90	-0.10	2.00	6.4
ヘモグロビン量(g/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.46	0.99	-4.3	-1.10	-0.45	0.20	1.8
		投与7日後	121	-0.19	0.96	-2.9	-0.90	-0.20	0.50	2.4
		中止時	21	-0.54	0.85	-2.6	-1.00	-0.30	0.00	0.6
		投与終了時/中止時	142	-0.23	1.05	-4.6	-0.90	-0.20	0.40	2.4
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.01	0.89	-2.2	-0.70	0.10	0.60	1.9
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.35	0.87	-2.7	-0.90	-0.30	0.20	4.4
		投与7日後	119	-0.23	0.91	-3.2	-0.80	-0.30	0.40	3.0
		中止時	27	-0.60	1.06	-2.6	-1.50	-0.50	0.50	1.2
		投与終了時/中止時	143	-0.27	0.92	-2.8	-0.80	-0.30	0.40	3.0
		投与終了7日後/中止7日後	143	-0.05	0.90	-3.3	-0.70	0.00	0.60	2.2

表2.7.4.7-13 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
血小板数(10^4/uL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	115	4.17	4.81	-7.8	1.00	3.60	6.30	19.8
		投与7日後	107	11.07	9.53	-8.5	5.20	9.90	16.00	48.4
		中止時	19	5.17	7.35	-3.3	0.60	2.30	7.30	27.5
		投与終了時/中止時	126	9.94	10.30	-17.5	3.80	8.90	14.80	48.4
		投与終了7日後/中止7日後	123	7.59	10.67	-27.0	2.40	7.40	13.60	48.9
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	121	4.39	4.11	-5.6	1.10	4.10	7.60	15.2
		投与7日後	110	10.26	8.18	-15.6	4.70	10.10	14.50	31.4
		中止時	25	7.64	7.89	-1.3	1.40	5.60	11.00	28.4
		投与終了時/中止時	133	10.08	8.79	-15.6	3.20	9.50	15.10	44.1
		投与終了7日後/中止7日後	133	8.08	10.80	-26.3	1.50	7.40	13.60	45.4

ベースライン：投与開始日(投与前)

(5.3.5.3-1 表3.3.5-4を引用)

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
AST (U/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.1	19.6	-61	-5.0	-1.0	6.0	147
		投与7日後	121	-1.9	20.6	-67	-8.0	0.0	6.0	76
		中止時	21	16.4	80.1	-61	-1.0	1.0	12.0	355
		投与終了時/中止時	142	0.2	36.2	-66	-6.0	0.0	7.0	355
		投与終了7日後/中止7日後	139	-5.0	19.4	-72	-10.0	-1.0	5.0	52
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-1.4	18.8	-84	-6.0	-1.0	4.0	64
		投与7日後	119	-4.3	18.5	-78	-8.0	-1.0	4.0	39
		中止時	27	-0.7	16.5	-58	-5.0	-1.0	5.0	46
		投与終了時/中止時	143	-4.3	17.1	-78	-7.0	-1.0	4.0	46
		投与終了7日後/中止7日後	143	-4.3	18.5	-87	-8.0	-1.0	4.0	53
ALT (U/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	6.3	18.3	-32	-2.0	1.0	11.0	99
		投与7日後	121	6.7	25.2	-69	-4.0	4.0	16.0	106
		中止時	21	18.3	64.5	-23	0.0	3.0	12.0	295
		投与終了時/中止時	142	8.0	34.4	-69	-3.0	4.5	16.0	295
		投与終了7日後/中止7日後	139	1.9	27.7	-111	-6.0	1.0	11.0	109
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	2.1	19.6	-54	-3.0	0.5	6.0	108
		投与7日後	119	0.1	24.4	-96	-3.0	2.0	8.0	84
		中止時	27	6.7	16.8	-21	-3.0	1.0	15.0	62
		投与終了時/中止時	143	0.3	23.3	-96	-3.0	1.0	8.0	77
		投与終了7日後/中止7日後	143	-3.1	27.1	-143	-5.0	1.0	7.0	58

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
ALP (U/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	3.8	62.8	-87	-29.0	-8.0	17.0	297
		投与7日後	121	-9.2	74.5	-251	-42.0	-11.0	15.0	445
		中止時	21	32.0	140.6	-86	-30.0	-8.0	21.0	495
		投与終了時/中止時	142	-10.3	80.8	-280	-40.0	-11.0	13.0	495
		投与終了7日後/中止7日後	139	-12.3	102.5	-512	-45.0	0.0	28.0	456
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-5.9	57.5	-111	-27.0	-12.5	5.0	432
		投与7日後	119	-4.9	58.7	-231	-32.0	-9.0	15.0	205
		中止時	27	12.7	92.5	-154	-31.0	-3.0	31.0	325
		投与終了時/中止時	143	-3.8	65.2	-322	-32.0	-8.0	18.0	325
		投与終了7日後/中止7日後	143	1.0	74.0	-457	-28.0	4.0	35.0	213
LDH (U/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-31.9	73.0	-704	-44.0	-24.0	-8.0	107
		投与7日後	121	-44.1	48.1	-376	-61.0	-34.0	-19.0	56
		中止時	21	-28.2	171.4	-719	-31.0	-18.0	14.0	236
		投与終了時/中止時	142	-43.8	79.2	-719	-61.0	-32.0	-16.0	236
		投与終了7日後/中止7日後	139	-41.3	73.9	-676	-56.0	-30.0	-9.0	128
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-32.2	50.0	-454	-48.0	-26.0	-11.0	57
		投与7日後	119	-46.7	56.3	-464	-66.0	-37.0	-21.0	103
		中止時	27	-47.4	86.1	-439	-68.0	-26.0	-7.0	28
		投与終了時/中止時	143	-49.1	63.7	-464	-66.0	-37.0	-20.0	103
		投与終了7日後/中止7日後	143	-43.5	63.9	-446	-61.0	-32.0	-12.0	83

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
γ-GTP (U/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	3.8	22.1	-43	-4.0	0.0	5.0	143
		投与7日後	121	-4.0	24.7	-76	-14.0	0.0	3.0	120
		中止時	21	13.9	67.6	-112	-4.0	1.0	6.0	257
		投与終了時/中止時	142	-3.9	33.2	-112	-14.0	0.0	4.0	257
		投与終了7日後/中止7日後	139	-11.4	42.9	-175	-22.0	-2.0	4.0	167
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	1.8	35.9	-167	-3.0	0.0	4.0	296
		投与7日後	119	-4.7	39.6	-337	-7.0	0.0	4.0	104
		中止時	27	13.8	54.2	-77	-4.0	1.0	18.0	249
		投与終了時/中止時	143	-3.5	43.6	-337	-7.0	0.0	4.0	249
		投与終了7日後/中止7日後	143	-12.6	66.5	-698	-13.0	0.0	3.0	104
CK (U/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-55.7	133.1	-1295	-53.0	-24.0	-10.0	47
		投与7日後	121	-84.7	206.8	-2033	-78.0	-34.0	-11.0	137
		中止時	21	-36.7	41.0	-150	-48.0	-34.0	-12.0	23
		投与終了時/中止時	142	-77.7	192.3	-2033	-73.0	-32.5	-12.0	137
		投与終了7日後/中止7日後	139	-58.8	202.0	-2070	-57.0	-8.0	12.0	75
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-42.4	165.5	-777	-44.0	-22.5	-6.0	817
		投与7日後	119	-73.7	135.6	-807	-65.0	-32.0	-11.0	108
		中止時	27	-41.3	52.4	-196	-57.0	-27.0	-10.0	51
		投与終了時/中止時	143	-65.9	125.6	-807	-59.0	-29.0	-11.0	108
		投与終了7日後/中止7日後	143	-51.2	137.7	-778	-45.0	-12.0	7.0	436

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
BUN (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-1.2	4.4	-19	-3.0	0.0	1.0	9
		投与7日後	121	-0.3	4.1	-18	-2.0	1.0	2.0	8
		中止時	21	0.3	4.3	-8	-2.0	-1.0	3.0	10
		投与終了時/中止時	142	-0.1	4.1	-16	-2.0	1.0	2.0	10
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.1	4.2	-17	-2.0	0.0	3.0	10
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-1.1	4.1	-16	-3.0	-1.0	2.0	6
		投与7日後	119	0.1	4.4	-19	-2.0	1.0	3.0	8
		中止時	27	-0.6	3.1	-10	-3.0	0.0	1.0	5
		投与終了時/中止時	143	0.2	4.3	-22	-2.0	1.0	3.0	8
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.0	4.8	-18	-2.0	0.0	3.0	8
Cr (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	0.042	0.089	-0.24	-0.010	0.050	0.100	0.24
		投与7日後	121	0.082	0.098	-0.19	0.010	0.100	0.150	0.38
		中止時	21	0.071	0.148	-0.28	0.020	0.050	0.120	0.44
		投与終了時/中止時	142	0.086	0.105	-0.28	0.020	0.095	0.150	0.44
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.009	0.103	-0.32	-0.060	0.000	0.060	0.38
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.019	0.102	-0.77	-0.060	0.000	0.040	0.12
		投与7日後	119	0.008	0.113	-0.73	-0.050	0.030	0.070	0.27
		中止時	27	-0.016	0.071	-0.19	-0.060	-0.020	0.020	0.18
		投与終了時/中止時	143	0.010	0.104	-0.73	-0.040	0.020	0.060	0.27
		投与終了7日後/中止7日後	143	-0.013	0.107	-0.80	-0.060	0.000	0.050	0.20

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
UA (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.03	0.83	-2.2	-0.50	0.00	0.60	1.9
		投与7日後	121	0.59	0.99	-2.0	-0.10	0.60	1.30	3.1
		中止時	21	-0.03	1.33	-2.9	-0.60	0.00	1.00	3.0
		投与終了時/中止時	142	0.57	1.04	-2.9	0.00	0.60	1.30	3.1
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.91	1.19	-2.5	0.30	0.90	1.60	4.3
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.08	0.80	-1.9	-0.60	-0.10	0.40	2.1
		投与7日後	119	0.40	1.01	-3.5	-0.10	0.30	0.90	3.2
		中止時	27	-0.09	0.94	-2.6	-0.70	-0.10	0.30	1.9
		投与終了時/中止時	143	0.43	0.95	-2.6	-0.10	0.30	1.00	3.2
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.73	0.98	-2.5	0.00	0.70	1.40	3.5
Na (mEq/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	2.2	2.8	-3	0.0	2.0	4.0	11
		投与7日後	121	2.6	3.4	-7	0.0	2.0	4.0	12
		中止時	21	2.3	3.3	-4	1.0	2.0	4.0	11
		投与終了時/中止時	142	2.6	3.4	-7	1.0	2.0	5.0	12
		投与終了7日後/中止7日後	139	2.9	3.3	-5	0.0	3.0	5.0	13
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	129	1.9	3.3	-8	0.0	2.0	4.0	11
		投与7日後	118	2.0	3.6	-9	0.0	2.0	4.0	12
		中止時	27	0.9	2.9	-4	-1.0	0.0	3.0	7
		投与終了時/中止時	142	1.8	3.9	-19	0.0	2.0	4.0	13
		投与終了7日後/中止7日後	142	2.7	3.4	-7	0.0	2.5	5.0	15

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
K (mEq/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	0.17	0.53	-2.7	0.00	0.20	0.40	2.6
		投与7日後	121	0.39	0.49	-1.6	0.10	0.40	0.70	1.3
		中止時	21	0.07	0.78	-2.8	0.00	0.20	0.60	0.7
		投与終了時/中止時	142	0.36	0.58	-2.8	0.10	0.40	0.70	2.1
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.26	0.53	-2.4	0.00	0.30	0.60	1.4
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	0.16	0.41	-1.2	-0.10	0.20	0.50	1.1
		投与7日後	119	0.43	0.44	-0.9	0.20	0.50	0.70	1.6
		中止時	27	0.22	0.62	-2.1	-0.10	0.30	0.60	1.2
		投与終了時/中止時	143	0.42	0.50	-2.1	0.20	0.50	0.70	2.0
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.36	0.44	-1.8	0.10	0.40	0.60	1.6
Cl (mEq/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	2.7	3.1	-9	1.0	3.0	5.0	11
		投与7日後	121	3.0	3.8	-12	1.0	3.0	5.0	11
		中止時	21	2.5	3.6	-4	0.0	3.0	5.0	10
		投与終了時/中止時	142	3.1	3.8	-12	1.0	3.0	5.0	13
		投与終了7日後/中止7日後	139	3.0	3.3	-6	1.0	3.0	5.0	12
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	2.3	3.3	-8	0.0	2.0	5.0	13
		投与7日後	119	2.5	3.5	-8	0.0	2.0	5.0	13
		中止時	27	1.7	3.3	-5	-1.0	2.0	4.0	10
		投与終了時/中止時	143	2.4	3.8	-15	0.0	2.0	4.0	14
		投与終了7日後/中止7日後	143	2.7	3.4	-6	0.0	3.0	5.0	15

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
Ca (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.04	0.37	-0.8	-0.30	-0.10	0.20	0.9
		投与7日後	121	0.09	0.42	-0.9	-0.20	0.10	0.40	1.3
		中止時	21	-0.05	0.43	-0.7	-0.30	-0.10	0.20	1.1
		投与終了時/中止時	142	0.07	0.43	-0.9	-0.20	0.10	0.40	1.3
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.27	0.45	-1.2	0.00	0.20	0.60	1.6
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.01	0.33	-1.2	-0.20	0.00	0.20	1.0
		投与7日後	119	0.08	0.34	-0.8	-0.10	0.10	0.30	0.8
		中止時	27	-0.07	0.28	-0.5	-0.20	-0.10	0.10	0.6
		投与終了時/中止時	143	0.10	0.33	-0.8	-0.10	0.10	0.30	1.0
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.30	0.41	-0.7	0.00	0.30	0.60	1.3
P (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	0.40	0.71	-2.6	0.00	0.30	0.80	3.1
		投与7日後	121	0.44	0.65	-1.7	0.00	0.40	0.80	2.5
		中止時	21	0.28	0.64	-0.7	-0.10	0.20	0.80	1.7
		投与終了時/中止時	142	0.40	0.64	-1.7	-0.10	0.35	0.80	2.5
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.60	0.71	-2.4	0.20	0.60	1.00	2.7
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	0.47	0.63	-1.2	0.10	0.40	0.80	2.1
		投与7日後	119	0.46	0.66	-1.1	0.00	0.40	0.80	2.2
		中止時	27	0.42	0.77	-1.1	-0.10	0.50	0.80	2.7
		投与終了時/中止時	143	0.50	0.70	-1.1	0.10	0.50	0.90	2.7
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.60	0.72	-1.0	0.10	0.60	1.00	2.4

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TP (g/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.33	0.55	-1.6	-0.70	-0.30	0.10	1.0
		投与7日後	121	-0.19	0.59	-1.6	-0.60	-0.30	0.30	1.5
		中止時	21	-0.45	0.60	-1.9	-0.80	-0.40	-0.10	0.4
		投与終了時/中止時	142	-0.22	0.60	-1.9	-0.60	-0.30	0.30	1.5
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.14	0.54	-1.3	-0.20	0.10	0.50	1.6
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.31	0.44	-1.4	-0.60	-0.30	0.00	0.8
		投与7日後	119	-0.20	0.48	-1.5	-0.50	-0.20	0.10	1.2
		中止時	27	-0.43	0.55	-1.8	-0.70	-0.30	0.00	0.4
		投与終了時/中止時	143	-0.20	0.52	-1.8	-0.50	-0.20	0.10	1.2
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.16	0.52	-1.3	-0.20	0.20	0.50	1.3
Alb (g/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.27	0.31	-1.1	-0.50	-0.30	0.00	0.5
		投与7日後	121	-0.16	0.33	-1.0	-0.40	-0.20	0.10	0.6
		中止時	21	-0.34	0.36	-1.3	-0.60	-0.40	-0.10	0.2
		投与終了時/中止時	142	-0.17	0.35	-1.3	-0.40	-0.20	0.10	0.8
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.22	0.37	-1.2	0.00	0.20	0.50	1.1
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.28	0.25	-1.0	-0.40	-0.25	-0.10	0.3
		投与7日後	119	-0.19	0.29	-1.0	-0.40	-0.20	0.00	0.5
		中止時	27	-0.41	0.38	-1.3	-0.70	-0.40	-0.20	0.2
		投与終了時/中止時	143	-0.19	0.33	-1.3	-0.40	-0.20	0.00	0.6
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.18	0.35	-0.9	0.00	0.20	0.40	1.1

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
A/G比	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.08	0.13	-0.5	-0.10	-0.10	0.00	0.3
		投与7日後	121	-0.05	0.13	-0.4	-0.10	0.00	0.00	0.3
		中止時	21	-0.04	0.13	-0.3	-0.10	-0.10	0.00	0.3
		投与終了時/中止時	142	-0.04	0.13	-0.4	-0.10	0.00	0.00	0.3
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.10	0.18	-0.6	0.00	0.10	0.20	0.7
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.09	0.11	-0.4	-0.20	-0.10	0.00	0.1
		投与7日後	119	-0.06	0.14	-0.4	-0.20	-0.10	0.00	0.3
		中止時	27	-0.13	0.15	-0.4	-0.30	-0.10	0.00	0.1
		投与終了時/中止時	143	-0.06	0.14	-0.4	-0.20	-0.10	0.00	0.3
		投与終了7日後/中止7日後	143	0.08	0.17	-0.4	0.00	0.10	0.20	0.6
T-Bil (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.27	0.30	-1.3	-0.50	-0.20	-0.10	0.3
		投与7日後	121	-0.33	0.39	-1.8	-0.50	-0.30	-0.10	0.6
		中止時	21	-0.32	0.45	-1.1	-0.80	-0.20	0.00	0.2
		投与終了時/中止時	142	-0.31	0.40	-1.7	-0.60	-0.20	-0.10	0.6
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.14	0.44	-1.3	-0.40	-0.10	0.10	1.0
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.29	0.45	-2.6	-0.40	-0.10	0.00	0.4
		投与7日後	119	-0.39	0.55	-3.0	-0.60	-0.20	-0.10	0.6
		中止時	27	-0.21	0.30	-1.1	-0.40	-0.10	-0.10	0.2
		投与終了時/中止時	143	-0.36	0.52	-3.0	-0.50	-0.20	-0.10	0.6
		投与終了7日後/中止7日後	143	-0.23	0.55	-3.1	-0.40	-0.10	0.10	0.9

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
D-Bil (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.09	0.12	-0.7	-0.10	-0.10	0.00	0.1
		投与7日後	121	-0.11	0.14	-0.8	-0.20	-0.10	0.00	0.2
		中止時	21	-0.09	0.15	-0.4	-0.20	0.00	0.00	0.1
		投与終了時/中止時	142	-0.10	0.14	-0.8	-0.20	-0.10	0.00	0.2
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.08	0.15	-0.8	-0.20	0.00	0.00	0.2
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.10	0.17	-0.8	-0.10	0.00	0.00	0.2
		投与7日後	119	-0.14	0.21	-0.9	-0.20	-0.10	0.00	0.2
		中止時	27	-0.04	0.11	-0.3	-0.10	0.00	0.00	0.2
		投与終了時/中止時	143	-0.12	0.20	-0.9	-0.20	-0.10	0.00	0.2
		投与終了7日後/中止7日後	143	-0.11	0.21	-1.0	-0.20	0.00	0.00	0.2
血糖 (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	135	-20.9	29.7	-141	-37.0	-12.0	-2.0	32
		投与7日後	121	-24.3	33.0	-144	-40.0	-16.0	-6.0	108
		中止時	21	-17.5	53.1	-109	-31.0	-19.0	2.0	141
		投与終了時/中止時	142	-24.9	34.5	-144	-41.0	-18.0	-7.0	141
		投与終了7日後/中止7日後	139	-24.2	37.1	-197	-34.0	-13.0	-2.0	30
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-21.9	34.3	-158	-30.0	-10.5	-2.0	62
		投与7日後	119	-28.8	34.0	-161	-38.0	-18.0	-7.0	10
		中止時	27	-22.7	48.7	-138	-43.0	-25.0	-5.0	145
		投与終了時/中止時	143	-28.3	37.2	-161	-40.0	-20.0	-8.0	145
		投与終了7日後/中止7日後	143	-23.2	35.5	-145	-38.0	-15.0	-3.0	79

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目 (単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
血糖 (Fasting) (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	71	-12.9	18.8	-66	-20.0	-9.0	-1.0	19
		投与7日後	65	-17.5	18.6	-82	-22.0	-14.0	-8.0	28
		中止時	4	-13.3	8.8	-23	-19.5	-14.0	-7.0	-2
		投与終了時/中止時	70	-19.2	19.8	-93	-24.0	-16.0	-8.0	15
		投与終了7日後/中止7日後	69	-11.8	19.8	-96	-21.0	-7.0	0.0	30
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	60	-9.8	21.5	-136	-15.0	-7.0	-1.5	28
		投与7日後	57	-16.8	19.0	-120	-21.0	-14.0	-6.0	10
		中止時	8	-12.9	16.7	-29	-26.0	-19.5	-0.5	18
		投与終了時/中止時	65	-16.6	19.0	-120	-22.0	-15.0	-6.0	18
		投与終了7日後/中止7日後	64	-10.1	24.2	-110	-17.5	-8.0	-1.5	79
インスリン (uIU/mL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	122	-5.281	13.596	-63.78	-9.290	-0.510	2.280	30.03
		投与7日後	110	-4.589	15.635	-64.24	-7.540	-0.245	2.640	49.86
		中止時	20	0.825	30.048	-56.97	-14.110	-2.020	5.605	80.91
		投与終了時/中止時	130	-4.195	17.843	-64.24	-9.270	-0.250	2.780	80.91
		投与終了7日後/中止7日後	130	-6.022	15.075	-67.08	-11.470	-2.000	1.060	32.80
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	119	-6.733	22.379	-137.89	-6.570	-0.770	1.870	50.78
		投与7日後	110	-7.028	22.695	-137.12	-5.250	-0.850	1.710	28.57
		中止時	23	-7.263	22.665	-55.22	-16.050	-8.850	1.660	59.48
		投与終了時/中止時	130	-7.339	22.690	-137.12	-8.400	-1.425	1.710	59.48
		投与終了7日後/中止7日後	131	-7.422	21.893	-132.89	-10.210	-1.570	1.050	45.35

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
インスリン (Fasting) (uIU/mL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	66	-0.507	6.037	-27.98	-2.370	0.315	3.110	10.03
		投与7日後	59	-0.138	7.209	-28.49	-3.130	0.350	2.760	31.56
		中止時	4	3.470	2.239	0.78	1.780	3.520	5.160	6.06
		投与終了時/中止時	64	-0.366	6.102	-28.49	-2.550	0.685	2.995	12.31
		投与終了7日後/中止7日後	64	-0.683	7.027	-28.28	-3.135	-0.680	1.740	24.66
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	55	1.129	3.614	-8.10	-0.980	1.030	2.870	13.01
		投与7日後	52	1.105	5.995	-6.61	-1.930	-0.345	1.855	28.57
		中止時	6	-2.998	6.844	-12.45	-10.860	0.265	1.660	3.13
		投与終了時/中止時	58	-0.083	4.922	-12.45	-2.440	-0.375	1.810	17.65
		投与終了7日後/中止7日後	57	-0.303	4.968	-10.48	-2.560	-0.410	2.160	19.05
T-Cho (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-1.1	20.2	-60	-13.0	-0.5	10.0	52
		投与7日後	121	2.7	26.8	-93	-13.0	4.0	20.0	72
		中止時	21	-3.0	25.7	-33	-17.0	-5.0	5.0	92
		投与終了時/中止時	142	2.9	26.9	-77	-14.0	3.0	20.0	92
		投与終了7日後/中止7日後	139	29.3	29.6	-60	8.0	33.0	50.0	95
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	129	-0.9	16.6	-59	-12.0	-2.0	10.0	56
		投与7日後	118	-0.9	21.3	-53	-15.0	-0.5	13.0	56
		中止時	27	-12.7	18.1	-60	-18.0	-11.0	0.0	14
		投与終了時/中止時	142	0.2	23.1	-60	-14.0	-2.0	14.0	87
		投与終了7日後/中止7日後	142	27.9	28.6	-44	9.0	28.0	46.0	103

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
TG (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	20.1	29.8	-42	2.0	15.0	37.0	176
		投与7日後	121	49.0	47.1	-38	15.0	36.0	73.0	214
		中止時	21	9.6	87.9	-347	10.0	19.0	41.0	113
		投与終了時/中止時	142	44.8	57.5	-347	13.0	33.0	73.0	214
		投与終了7日後/中止7日後	139	30.5	63.8	-93	-4.0	15.0	43.0	352
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	25.2	26.7	-86	10.0	22.5	37.0	107
		投与7日後	119	46.4	48.7	-14	12.0	38.0	65.0	327
		中止時	27	27.1	39.7	-70	11.0	20.0	48.0	125
		投与終了時/中止時	143	45.6	48.3	-70	14.0	38.0	67.0	327
		投与終了7日後/中止7日後	143	29.4	68.7	-96	-3.0	20.0	50.0	643
リン脂質 (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-2.6	21.7	-63	-14.0	-1.0	9.0	51
		投与7日後	121	4.2	28.3	-91	-13.0	6.0	23.0	76
		中止時	21	-2.8	28.9	-96	-15.0	-8.0	14.0	49
		投与終了時/中止時	142	4.6	28.4	-96	-12.0	7.0	23.0	76
		投与終了7日後/中止7日後	139	29.6	29.4	-57	9.0	33.0	50.0	117
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-3.1	17.3	-55	-15.0	-3.0	9.0	40
		投与7日後	119	-0.2	21.1	-51	-14.0	0.0	14.0	48
		中止時	27	-10.8	16.4	-49	-21.0	-14.0	0.0	22
		投与終了時/中止時	143	1.5	22.2	-51	-14.0	0.0	15.0	79
		投与終了7日後/中止7日後	143	27.9	29.3	-51	7.0	29.0	45.0	119

表2.7.4.7-14 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：血液生化学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
シスタチンC (mg/L)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	0.005	0.097	-0.46	-0.030	0.020	0.060	0.19
		投与7日後	120	0.010	0.114	-0.46	-0.065	0.020	0.080	0.30
		中止時	21	0.028	0.163	-0.43	-0.010	0.030	0.100	0.32
		投与終了時/中止時	141	0.012	0.119	-0.43	-0.060	0.020	0.080	0.32
		投与終了7日後/中止7日後	139	0.009	0.120	-0.37	-0.060	0.020	0.100	0.37
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	129	0.013	0.092	-0.55	-0.030	0.020	0.060	0.33
		投与7日後	118	0.028	0.141	-0.53	-0.030	0.020	0.090	1.00
		中止時	27	0.014	0.066	-0.20	-0.020	0.020	0.060	0.12
		投与終了時/中止時	142	0.030	0.127	-0.53	-0.020	0.020	0.080	1.00
		投与終了7日後/中止7日後	142	0.013	0.171	-0.62	-0.050	0.010	0.080	1.60
プロカルシトニン (ng/mL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-0.363	1.193	-8.15	-0.090	-0.035	-0.020	0.12
		投与7日後	121	-0.578	1.841	-11.65	-0.180	-0.070	-0.030	0.03
		中止時	21	0.287	1.981	-1.33	-0.090	-0.040	-0.010	8.81
		投与終了時/中止時	142	-0.460	1.916	-11.65	-0.160	-0.070	-0.030	8.81
		投与終了7日後/中止7日後	139	-0.578	1.839	-11.98	-0.190	-0.070	-0.030	0.06
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-0.356	1.014	-6.99	-0.150	-0.040	-0.010	0.25
		投与7日後	119	-0.453	1.256	-10.95	-0.280	-0.060	-0.020	0.03
		中止時	27	-0.593	2.144	-10.99	-0.160	-0.060	-0.020	0.76
		投与終了時/中止時	143	-0.495	1.479	-10.99	-0.250	-0.060	-0.020	0.76
		投与終了7日後/中止7日後	143	-0.523	1.531	-11.57	-0.260	-0.070	-0.020	0.02

ベースライン：投与開始日(投与前)

(5.3.5.3-1 表3.3.5-5を引用)

表2.7.4.7-15 治験期間を通しての臨床検査値(定量)(ベースラインからの変化量)：免疫血清学検査：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
CRP (mg/dL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	134	-6.13	5.42	-28.8	-8.20	-5.55	-2.30	5.4
		投与7日後	121	-10.72	6.98	-31.4	-14.80	-9.10	-6.00	-0.6
		中止時	21	-3.42	6.58	-17.9	-7.90	-2.20	-0.60	8.0
		投与終了時/中止時	142	-9.96	7.67	-31.4	-14.50	-8.30	-5.00	8.0
		投与終了7日後/中止7日後	139	-11.21	7.79	-32.1	-15.50	-9.40	-6.00	9.1
	LVFX 500mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	130	-6.00	5.92	-24.1	-9.00	-4.45	-1.40	5.2
		投与7日後	119	-10.09	7.94	-35.4	-14.70	-7.80	-4.20	1.3
		中止時	27	-4.84	6.73	-18.9	-8.30	-4.90	-2.10	16.6
		投与終了時/中止時	143	-9.57	8.46	-37.0	-13.90	-7.10	-4.00	16.6
		投与終了7日後/中止7日後	143	-10.78	8.18	-37.5	-14.70	-8.90	-4.90	0.0

ベースライン：投与開始日(投与前)

(5.3.5.3-1 表3.3.5-6を引用)

表2.7.4.7-16 治験期間を通しての臨床検査値(定性)：尿検査：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目	対象	検査時期	被験者数	検査値							判定	
				－	±	1+	2+	3+	4+	5+	正常	異常
尿糖	感染症被験者	投与開始日	302	269	---	15	8	5	2	3	269	33
	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	282	---	3	3	1	0	1	282	8
基準値	全投与被験者	投与7日後	257	251	---	2	3	1	0	0	251	6
(-)		中止時	38	34	---	2	1	0	0	1	34	4
		投与終了時/中止時	303	295	---	3	2	0	2	1	295	8
		投与終了7日後/中止7日後	297	294	---	2	0	0	1	0	294	3
尿たん白	感染症被験者	投与開始日	302	111	53	78	50	8	2	---	111	191
	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	239	26	18	5	2	0	---	239	51
基準値	全投与被験者	投与7日後	257	245	5	6	1	0	0	---	245	12
(-)		中止時	38	25	2	8	3	0	0	---	25	13
		投与終了時/中止時	303	278	10	11	4	0	0	---	278	25
		投与終了7日後/中止7日後	297	258	17	15	5	1	1	---	258	39
尿ケトン体	感染症被験者	投与開始日	302	177	73	28	14	6	4	---	177	125
	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	262	13	8	5	1	1	---	262	28
基準値	全投与被験者	投与7日後	257	251	3	2	0	0	1	---	251	6
(-)		中止時	38	34	3	0	0	0	1	---	34	4
		投与終了時/中止時	303	295	5	1	0	1	1	---	295	8
		投与終了7日後/中止7日後	297	285	8	2	1	0	1	---	285	12
尿潜血	感染症被験者	投与開始日	302	192	26	32	29	23	---	---	192	110
	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	235	17	18	11	9	---	---	235	55
基準値	全投与被験者	投与7日後	257	230	9	11	5	2	---	---	230	27
(-)		中止時	38	28	4	1	2	3	---	---	28	10
		投与終了時/中止時	303	271	13	8	6	5	---	---	271	32
		投与終了7日後/中止7日後	297	250	20	13	8	6	---	---	250	47

(5.3.5.3-1 表3.3.5-7を引用)

表2.7.4.7-17 白血球及び好中球数のCTCAEグレードによる評価：感染症被験者(比較対照試験)

検査項目 (単位)	対象 (比較対照試験)	検査時期	N	CTCAE Grade				
				G0	G1	G2	G3	G4
白血球 (/uL) 基準値 3300 - 9000	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	143	141	0	2	0	0
		投与3日後	134	129	1	2	2	0
		投与7日後	121	115	1	5	0	0
		中止時	21	20	1	0	0	0
		投与終了時/中止時	142	135	2	5	0	0
		投与終了7日後/中止7日後	139	135	2	2	0	0
G0:3300 - G1:3000 - <3300 G2:2000 - <3000 G3:1000 - <2000 G4: <1000	LVFX 500mg	投与開始日	143	142	0	1	0	0
		投与3日後	130	128	1	1	0	0
		投与7日後	119	117	0	2	0	0
		中止時	27	27	0	0	0	0
		投与終了時/中止時	143	141	0	2	0	0
		投与終了7日後/中止7日後	143	140	2	1	0	0
好中球数 (/uL)	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日	143	141	1	1	0	0
		投与3日後	134	121	7	3	3	0
		投与7日後	118	106	10	1	1	0
		中止時	21	19	1	1	0	0
		投与終了時/中止時	139	125	9	4	1	0
		投与終了7日後/中止7日後	139	130	8	1	0	0
G0:2000 - G1:1500 - <2000 G2:1000 - <1500 G3: 500 - <1000 G4: < 500	LVFX 500mg	投与開始日	142	142	0	0	0	0
		投与3日後	129	116	10	3	0	0
		投与7日後	119	114	2	3	0	0
		中止時	27	26	1	0	0	0
		投与終了時/中止時	143	138	2	3	0	0
		投与終了7日後/中止7日後	142	131	8	2	1	0

CTCAE：V4.0

(5.3.5.3-1 表3.3.5-8を引用)

表2.7.4.7-18 治験期間を通してのバイタルサイン：KRP-AM1977Y全投与被験者

検査項目(単位)	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値	判定		
											低値	目安値内	高値
収縮期血圧	感染症被験者	投与開始日	305	126.2	18.1	82	114.0	125.0	137.0	188	3	235	67
(mmHg)	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	116.6	16.4	83	103.0	116.0	128.0	169	5	259	26
目安値	全投与被験者	投与7日後	270	113.8	16.2	75	103.0	112.0	122.0	171	10	244	16
90 -139		中止時	40	118.1	18.6	90	99.0	123.0	131.0	158	0	34	6
		投与終了時/中止時	304	114.2	16.7	81	102.0	113.0	124.0	171	11	269	24
		投与終了7日後/中止7日後	299	120.7	17.3	80	108.0	120.0	132.0	176	6	256	37
拡張期血圧	感染症被験者	投与開始日	305	73.9	12.0	46	66.0	72.0	82.0	114	0	276	29
(mmHg)	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	68.3	11.9	38	60.0	67.0	76.0	123	1	276	13
目安値	全投与被験者	投与7日後	270	66.8	11.1	40	60.0	65.5	74.0	104	0	260	10
40 - 89		中止時	40	64.6	11.7	37	58.0	62.0	70.0	99	1	37	2
		投与終了時/中止時	304	66.9	11.4	37	59.0	65.0	74.0	100	1	288	15
		投与終了7日後/中止7日後	299	72.5	12.2	35	63.0	73.0	80.0	109	1	269	29
脈拍数	感染症被験者	投与開始日	305	93.7	15.9	53	83.0	93.0	105.0	160	0	207	98
(回/分)	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	77.2	11.8	50	70.0	76.0	84.0	120	0	282	8
目安値	全投与被験者	投与7日後	270	75.5	11.6	48	68.0	75.0	84.0	117	2	261	7
50 - 100		中止時	40	80.0	14.8	54	70.0	78.0	87.0	117	0	36	4
		投与終了時/中止時	305	75.8	12.4	48	68.0	75.0	84.0	117	2	293	10
		投与終了7日後/中止7日後	299	78.1	13.6	53	68.0	77.0	87.0	123	0	280	19
体温	感染症被験者	投与開始日	305	37.50	0.91	35.4	36.80	37.40	38.00	41.2	---	109	196
(℃)	KRP-AM1977Y	投与3日後	290	36.62	0.55	35.0	36.30	36.60	36.90	39.1	---	242	48
目安値	全投与被験者	投与7日後	270	36.43	0.41	35.1	36.20	36.50	36.70	37.6	---	259	11
<= 37.0		中止時	40	36.84	0.65	35.8	36.45	36.80	37.00	39.1	---	31	9
		投与終了時/中止時	305	36.46	0.47	34.9	36.20	36.50	36.70	39.1	---	288	17
		投与終了7日後/中止7日後	299	36.43	0.44	35.1	36.20	36.40	36.70	38.4	---	279	20

(5.3.5.3-1 表3.3.6-1を引用)

表2.7.4.7-19 治験期間を通しての12誘導心電図検査所見のクロス表：KRP-AM1977Y全投与被験者

対象	投与開始日検査所見	検査時期	N[*a]	各検査時期の検査所見			
				臨床上問題となる異常所見なし[*b]		臨床上問題となる異常所見あり	
				n	(%)[*c]	n	(%)[*c]
感染症被験者 KRP-AM1977Y 全投与被験者	臨床上問題となる異常所見なし[*b]	投与3日後	287	286	(99.7)	1	(0.3)
		投与7日後	253	252	(99.6)	1	(0.4)
		中止時	36	36	(100.0)	0	(0.0)
		投与終了時/中止時	299	298	(99.7)	1	(0.3)
		投与終了7日後/中止7日後	295	294	(99.7)	1	(0.3)
		投与後[*d]	300	298	(99.3)	2	(0.7)
	臨床上問題となる異常所見あり	投与3日後	2	0	(0.0)	2	(100.0)
		投与7日後	2	0	(0.0)	2	(100.0)
		中止時	1	1	(100.0)	0	(0.0)
		投与終了時/中止時	3	1	(33.3)	2	(66.7)
		投与終了7日後/中止7日後	3	1	(33.3)	2	(66.7)
		投与後[*d]	3	1	(33.3)	2	(66.7)

*a：投与開始日及び各検査時期の検査所見が共に得られた被験者数

*b：臨床上問題となる異常所見なし

＝「異常所見なし」及び「異常所見はあるが臨床上問題なし」

*c：(%) = (n ÷ N) × 100

*d：治験薬投与後に一度でも

「臨床上問題となる異常所見あり」の被験者を「臨床上問題となる異常所見あり」とした。

(5.3.5.3-1 表3.3.7-1を引用)

表2.7.4.7-20 心電図パラメータの要約：絶対値：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTc Fridericia (ms)	KRP-AM1977Y 75mg	投与開始日	36	408.6	22.0	366	394.5	404.0	421.0	475
		投与3日後	35	412.6	18.3	371	396.0	413.0	424.0	458
		投与7日後	19	419.8	13.5	397	409.0	421.0	429.0	443
		中止時	4	411.0	29.4	382	393.0	405.0	429.0	452
		投与終了時/中止時	38	414.8	21.4	360	404.0	414.0	427.0	456
		投与終了7日後/中止7日後	35	413.9	17.7	383	401.0	416.0	429.0	448
	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日(投与前)	242	409.3	23.5	355	394.0	408.5	422.0	543
		投与開始日(投与終了後)	167	414.6	23.7	353	401.0	414.0	428.0	517
		投与3日後	230	418.3	21.8	369	402.0	417.0	432.0	493
		投与3日後(I201試験)	36	412.9	16.9	390	396.5	412.5	425.0	450
		投与3日後(I301,302試験)	194	419.3	22.5	369	403.0	417.5	434.0	493
		投与7日後	209	416.9	21.1	372	403.0	414.0	431.0	488
		中止時	28	413.5	21.3	374	396.0	412.5	429.0	455
		投与終了時/中止時	245	415.9	20.3	366	402.0	414.0	430.0	473
		投与終了7日後/中止7日後	246	417.6	21.1	377	403.0	416.0	430.0	497

(5.3.5.3-1 表3.3.8-1を引用)

表2.7.4.7-21 心電図パラメータの要約：ベースラインからの変化量：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	検査時期	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
QTc Fridericia (ms)	KRP-AM1977Y 75mg	投与開始日	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与3日後	34	5.2	17.9	-51	-1.0	6.0	13.0	37
		投与7日後	18	11.9	16.6	-30	4.0	8.0	26.0	44
		中止時	4	-4.5	27.7	-39	-25.5	-2.5	16.5	26
		投与終了時/中止時	36	6.1	19.9	-39	-2.0	6.5	24.0	44
		投与終了7日後/中止7日後	33	7.2	18.2	-47	-2.0	8.0	22.0	32
	KRP-AM1977Y 150mg	投与開始日(投与前)	---	---	---	---	---	---	---	---
		投与開始日(投与終了後)	160	5.5	16.6	-62	-4.0	6.0	17.0	40
		投与3日後	223	10.0	17.8	-60	-1.0	9.0	21.0	88
		投与3日後(I201試験)	35	5.4	12.6	-17	-2.0	5.0	15.0	32
		投与3日後(I301,302試験)	188	10.9	18.5	-60	0.0	10.5	22.0	88
		投与7日後	199	7.7	19.6	-59	-6.0	9.0	20.0	66
		中止時	27	5.7	14.7	-21	-8.0	7.0	17.0	35
		投与終了時/中止時	235	7.3	19.5	-59	-5.0	9.0	19.0	66
		投与終了7日後/中止7日後	236	8.0	19.5	-53	-3.0	7.0	20.0	70

ベースライン：投与開始日(投与前)

(5.3.5.3-1 表3.3.8-2を引用)

表2.7.4.7-22 心電図パラメータの投与前後のクロス表：絶対値：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	ベースライン[*a]	検査時期	N[*b]	各検査時期の絶対値のカテゴリー							
					<= 450		450 <		480 <		500 <	
					n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]
QTc Fridericia (ms)	KRP-AM1977Y 75mg	<= 450	投与3日後	32	31	(96.9)	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与7日後	17	17	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	4	3	(75.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了時/中止時	33	32	(97.0)	1	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	31	31	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	33	31	(93.9)	2	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
		450 <, <= 480	投与3日後	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与7日後	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	3	1	(33.3)	2	(66.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	3	1	(33.3)	2	(66.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
		480 <, <= 500	投与3日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了7日後/中止7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与後[*e]	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
		500 <	投与3日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了7日後/中止7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与後[*e]	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)

表2.7.4.7-22 心電図パラメータの投与前後のクロス表：絶対値：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	ベースライン[*a]	検査時期	N[*b]	各検査時期の絶対値のカテゴリー							
					<= 450		450 <		480 <		500 <	
					n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]
	KRP-AM1977Y 150mg	<= 450	投与開始日(投与終了後)	155	149	(96.1)	6	(3.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後	218	206	(94.5)	12	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I201試験)	34	34	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I301,302試験)	184	172	(93.5)	12	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与7日後	193	184	(95.3)	9	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	27	25	(92.6)	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了時/中止時	229	216	(94.3)	13	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	229	220	(96.1)	9	(3.9)	2	(0.9)	0	(0.0)
			投与後[*e]	232	210	(90.5)	22	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
		450 <, <= 480	投与開始日(投与終了後)	3	0	(0.0)	3	(100.0)	2	(66.7)	0	(0.0)
			投与3日後	4	1	(25.0)	3	(75.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I201試験)	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I301,302試験)	3	0	(0.0)	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与7日後	4	3	(75.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	4	3	(75.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	4	0	(0.0)	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	4	1	(25.0)	3	(75.0)	2	(50.0)	0	(0.0)
		480 <, <= 500	投与開始日(投与終了後)	2	0	(0.0)	2	(100.0)	2	(100.0)	1	(50.0)
			投与3日後	1	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I201試験)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後(I301,302試験)	1	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(0.0)
			投与7日後	2	0	(0.0)	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	2	1	(50.0)	1	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	2	1	(50.0)	1	(50.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	2	0	(0.0)	2	(100.0)	2	(100.0)	1	(50.0)

表2.7.4.7-22 心電図パラメータの投与前後のクロス表：絶対値：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	ベースライン[*a]	検査時期	N[*b]	各検査時期の絶対値のカテゴリー							
					<= 450		450 <		480 <		500 <	
					n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]
		500 <	投与開始日(投与終了後)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後(I201試験)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後(I301,302試験)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了7日後/中止7日後	1	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(100.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)	0	(---)

*a：投与開始日(投与前)

*b：ベースライン及び各検査時期の検査値が共に得られた被験者数

*c：各カテゴリーに該当する被験者数

*d：(%) = (n ÷ N) × 100

*e：治験薬投与期間中(投与開始日(治験薬投与終了後)、投与3日後、投与7日後、投与終了時、中止時)の最大値

(5.3.5.3-1 表3.3.8-3を引用)

表2.7.4.7-23 心電図パラメータの投与前後のクロス表：ベースラインからの変化量：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	ベースライン[*a]	検査時期	N[*b]	各検査時期のベースラインからの変化量のカテゴリー					
					<= 30		30 <		60 <	
					n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]
QTc Fridericia (ms)	KRP-AM1977Y 75mg	<= 450	投与3日後	32	29	(90.6)	3	(9.4)	0	(0.0)
			投与7日後	17	15	(88.2)	2	(11.8)	0	(0.0)
			中止時	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了時/中止時	33	31	(93.9)	2	(6.1)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	31	29	(93.5)	2	(6.5)	0	(0.0)
			投与後[*e]	33	28	(84.8)	5	(15.2)	0	(0.0)
		450 <, <= 480	投与3日後	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与7日後	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		480 <, <= 500	投与3日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了7日後/中止7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与後[*e]	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
		500 <	投与3日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了7日後/中止7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与後[*e]	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)

表2.7.4.7-23 心電図パラメータの投与前後のクロス表：ベースラインからの変化量：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	ベースライン[*a]	検査時期	N[*b]	各検査時期のベースラインからの変化量のカテゴリー					
					<= 30		30 <		60 <	
					n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]
	KRP-AM1977Y 150mg	<= 450	投与開始日(投与終了後)	155	146	(94.2)	9	(5.8)	0	(0.0)
			投与3日後	218	191	(87.6)	27	(12.4)	1	(0.5)
			投与3日後(I201試験)	34	33	(97.1)	1	(2.9)	0	(0.0)
			投与3日後(I301,302試験)	184	158	(85.9)	26	(14.1)	1	(0.5)
			投与7日後	193	171	(88.6)	22	(11.4)	1	(0.5)
			中止時	27	26	(96.3)	1	(3.7)	0	(0.0)
			投与終了時/中止時	229	204	(89.1)	25	(10.9)	1	(0.4)
			投与終了7日後/中止7日後	229	196	(85.6)	33	(14.4)	2	(0.9)
			投与後[*e]	232	185	(79.7)	47	(20.3)	2	(0.9)
		450 <, <= 480	投与開始日(投与終了後)	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I201試験)	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I301,302試験)	3	3	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与7日後	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	4	4	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		480 <, <= 500	投与開始日(投与終了後)	2	1	(50.0)	1	(50.0)	0	(0.0)
			投与3日後	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与3日後(I201試験)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後(I301,302試験)	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与7日後	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与終了7日後/中止7日後	2	2	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	2	1	(50.0)	1	(50.0)	0	(0.0)

表2.7.4.7-23 心電図パラメータの投与前後のクロス表：ベースラインからの変化量：KRP-AM1977Y全投与被験者(感染症被験者)

項目	対象	ベースライン[*a]	検査時期	N[*b]	各検査時期のベースラインからの変化量のカテゴリー					
					<= 30		30 <		60 <	
					n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]	n[*c]	(%)[*d]
		500 <	投与開始日(投与終了後)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後(I201試験)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与3日後(I301,302試験)	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与7日後	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了時/中止時	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)
			投与終了7日後/中止7日後	1	1	(100.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
			投与後[*e]	0	0	(---)	0	(---)	0	(---)

*a：投与開始日(投与前)

*b：ベースライン及び各検査時期の検査値が共に得られた被験者数

*c：各カテゴリーに該当する被験者数

*d：(%) = (n ÷ N) × 100

*e：治験薬投与期間中(投与開始日(治験薬投与終了後)、投与3日後、投与7日後、投与終了時、中止時)の最大値

(5.3.5.3-1 表3.3.8-4を引用)

表2 7 4 7-24 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	115	194	56 9	67	115	65 0	45	65	50 6	32	55	59 3	41	66	50 6	38	63	61 3
血液およびリンパ系障害	1	1	0 5	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	3	3	1 5	4	5	3 9	0	0	0 0	1	1	1 9	1	1	1 2	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	35	37	17 3	24	28	23 3	14	14	15 7	12	13	22 2	8	10	9 9	14	17	22 6
腹部不快感	2	2	1 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
便秘	16	16	7 9	9	9	8 7	6	6	6 7	6	6	11 1	4	4	4 9	5	5	8 1
下痢	6	7	3 0	9	9	8 7	4	4	4 5	5	5	9 3	3	3	3 7	4	4	6 5
胃炎	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	4	4	2 0	3	3	2 9	2	2	2 2	1	1	1 9	0	0	0 0	3	3	4 8
直腸炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 5	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	1 0	3	3	2 9	1	1	1 1	1	1	1 9	1	1	1 2	2	2	3 2
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
軟便	2	2	1 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-24 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	33	41	16 3	24	36	23 3	12	13	13 5	11	16	20 4	15	20	18 5	17	23	27 4
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	3 7	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
熱感	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
注射部位内出血	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	11	12	5 4	4	6	3 9	2	2	2 2	4	6	7 4	7	7	8 6	3	4	4 8
注射部位硬結	2	2	1 0	2	2	1 9	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	4	4	2 0	6	8	5 8	2	2	2 2	2	2	3 7	0	0	0 0	3	4	4 8
注射部位静脈炎	5	6	2 5	1	1	1 0	4	5	4 5	1	1	1 9	7	8	8 6	3	4	4 8
注射部位そう痒感	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	3	3	4 8
注射部位反応	2	2	1 0	1	2	1 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
疼痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	7	7	3 5	1	1	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
注入部位硬結	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 5	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 6
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 5	2	2	1 9	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	0	0	0 0	1	2	1 0	0	0	0 0	1	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	0	0	0 0	3	3	2 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	0	0	0 0	2	3	1 9	0	0	0 0	1	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	4	4	2 0	1	1	1 0	3	3	3 4	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
肝機能異常	3	3	1 5	1	1	1 0	3	3	3 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-24 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	9	9	4 5	4	4	3 9	3	3	3 4	2	2	3 7	1	1	1 2	3	3	4 8
口角口唇炎	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
胃腸炎	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	2	2	1 0	1	1	1 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	3 2
中耳炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	4	4	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	1 5	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	1	1	1 2	0	0	0 0
アルコール中毒	1	1	0 5	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0

表2 7 4 7-24 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	27	34	13 4	11	11	10 7	10	12	11 2	8	8	14 8	9	9	11 1	6	7	9 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	3 0	0	0	0 0	4	4	4 5	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
血中クレアチニン増加	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
血中カリウム増加	2	2	1 0	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	2 5	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	6	6	7 4	1	1	1 6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1 0	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	0	0	0 0	1	1	1 6
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
好中球数減少	1	1	0 5	6	6	5 8	1	1	1 1	4	4	7 4	1	1	1 2	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
血中リン減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	1	1	0 5	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 5	1	1	1 6
高血糖	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
食欲減退	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
筋骨格系および結合組織障害	5	5	2 5	2	2	1 9	3	3	3 4	1	1	1 9	2	2	2 5	1	1	1 6
関節痛	2	2	1 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
背部痛	1	1	0 5	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
四肢痛	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-24 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	9	10	4 5	5	5	4 9	3	3	3 4	2	2	3 7	3	3	3 7	1	1	1 6
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 5	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	6	6	3 0	3	3	2 9	2	2	2 2	1	1	1 9	1	1	1 2	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
認知障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	9	9	4 5	5	5	4 9	3	3	3 4	0	0	0 0	5	5	6 2	1	1	1 6
譫妄	3	3	1 5	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	6	6	3 0	3	3	2 9	3	3	3 4	0	0	0 0	5	5	6 2	1	1	1 6
腎および尿路障害	3	3	1 5	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	16	6 9	1	1	1 0	6	6	6 7	1	1	1 9	3	3	3 7	3	3	4 8
誤嚥	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	2	3	1 0	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	1	1	1 2	1	1	1 6
低酸素症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
気胸	3	3	1 5	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
上気道の炎症	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0

表2 7 4 7-24 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	13	13	6 4	9	10	8 7	3	3	3 4	8	8	14 8	2	2	2 5	4	4	6 5
血管浮腫	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	1	1	0 5	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	0	0	0 0	2	2	3 2
薬疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	2	2	1 0	1	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	1	1	1 6
そう痒症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
発疹	2	2	1 0	2	2	1 9	0	0	0 0	2	2	3 7	0	0	0 0	1	1	1 6
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	1 0	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	3	5	1 5	2	2	1 9	0	0	0 0	1	1	1 9	2	4	2 5	2	2	3 2
静脈炎	3	5	1 5	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	4	2 5	2	2	3 2
内出血	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-16を引用)

表2 7 4 7-25 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	59	91	29 2	30	45	29 1	21	28	23 6	16	24	29 6	27	39	33 3	25	33	40 3
血液およびリンパ系障害	1	1	0 5	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	0	0	0 0	1	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	12	14	5 9	11	11	10 7	5	5	5 6	6	6	11 1	4	5	4 9	10	12	16 1
上腹部痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
便秘	1	1	0 5	2	2	1 9	0	0	0 0	1	1	1 9	2	2	2 5	3	3	4 8
下痢	4	5	2 0	7	7	6 8	2	2	2 2	5	5	9 3	3	3	3 7	3	3	4 8
悪心	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	4 8
口内炎	1	1	0 5	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	1 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
軟便	2	2	1 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	25	32	12 4	12	17	11 7	10	11	11 2	7	10	13 0	14	18	17 3	11	14	17 7
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	3 7	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
注射部位紅斑	9	9	4 5	3	4	2 9	1	1	1 1	3	4	5 6	6	6	7 4	3	3	4 8
注射部位硬結	2	2	1 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	3	3	1 5	3	3	2 9	1	1	1 1	1	1	1 9	0	0	0 0	1	1	1 6
注射部位静脈炎	5	6	2 5	1	1	1 0	4	5	4 5	1	1	1 9	7	8	8 6	3	4	4 8
注射部位そう痒感	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	2	2	3 2
注射部位反応	2	2	1 0	1	1	1 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
注射部位腫脹	5	5	2 5	1	1	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 6
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	0	0	0 0	2	3	1 9	0	0	0 0	1	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-25 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	2	2	1 0	1	1	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
肝機能異常	1	1	0 5	1	1	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	21	27	10 4	3	3	2 9	6	7	6 7	1	1	1 9	6	6	7 4	4	4	6 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	2 5	0	0	0 0	3	3	3 4	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
血中クレアチニン増加	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	1 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	4	4	2 0	1	1	1 0	1	1	1 1	1	1	1 9	5	5	6 2	1	1	1 6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
好中球数減少	1	1	0 5	2	2	1 9	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 6
血中リン減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
精神障害	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-25 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(性別)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
性別	男性 (N=202)			女性 (N=103)			男性 (N=89)			女性 (N=54)			男性 (N=81)			女性 (N=62)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	4	4	2 0	7	7	6 8	0	0	0 0	6	6	11 1	2	2	2 5	1	1	1 6
薬疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	1	1	1 6
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 2	0	0	0 0
発疹	2	2	1 0	2	2	1 9	0	0	0 0	2	2	3 7	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 5	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	0	0	0 0	1	1	1 0	0	0	0 0	1	1	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	3	5	1 5	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	4	2 5	2	2	3 2
静脈炎	3	5	1 5	1	1	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	4	2 5	2	2	3 2

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-17を引用)

表2 7 4 7-26 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	62	100	57 4	120	209	60 9	38	58	53 5	39	62	54 2	41	67	56 2	38	62	54 3
血液およびリンパ系障害	1	1	0 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	2	2	1 9	5	6	2 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4
心房細動	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
慢性心不全	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	1	1	0 9	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	19	22	17 6	40	43	20 3	13	14	18 3	13	13	18 1	9	9	12 3	13	18	18 6
腹部不快感	1	1	0 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 9	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
便秘	3	3	2 8	22	22	11 2	3	3	4 2	9	9	12 5	1	1	1 4	8	8	11 4
下痢	10	10	9 3	5	6	2 5	8	8	11 3	1	1	1 4	3	3	4 1	4	4	5 7
胃炎	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	2	2	1 9	5	5	2 5	1	1	1 4	2	2	2 8	1	1	1 4	2	2	2 9
直腸炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 9	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	3	3	2 8	2	2	1 0	1	1	1 4	1	1	1 4	2	2	2 7	1	1	1 4
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
軟便	0	0	0 0	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-26 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	18	26	16 7	39	51	19 8	11	12	15 5	12	17	16 7	23	30	31 5	9	13	12 9
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	4 1	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
熱感	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
注射部位内出血	1	1	0 9	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	3	4	2 8	12	14	6 1	1	1	1 4	5	7	6 9	5	6	6 8	5	5	7 1
注射部位硬結	2	2	1 9	2	2	1 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	5	6	4 6	5	6	2 5	3	3	4 2	1	1	1 4	2	3	2 7	1	1	1 4
注射部位静脈炎	2	2	1 9	4	5	2 0	2	2	2 8	3	4	4 2	6	7	8 2	4	5	5 7
注射部位そう痒感	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	4 1	1	1	1 4
注射部位反応	1	1	0 9	2	3	1 0	1	1	1 4	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0
疼痛	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	3	3	2 8	5	5	2 5	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
注入部位硬結	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 9	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 4	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	2	2	1 9	1	2	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	0	0	0 0	1	2	0 5	0	0	0 0	1	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	1	1	0 9	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 9	1	1	0 5	1	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	1	1	0 9	4	4	2 0	1	1	1 4	2	2	2 8	0	0	0 0	2	2	2 9
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
肝機能異常	1	1	0 9	3	3	1 5	1	1	1 4	2	2	2 8	0	0	0 0	1	1	1 4
肝障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-26 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	7	7	6 5	6	6	3 0	4	4	5 6	1	1	1 4	3	3	4 1	1	1	1 4
口角口唇炎	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	2	2	1 9	1	1	0 5	2	2	2 8	0	0	0 0	1	1	1 4	1	1	1 4
中耳炎	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	1	1	0 9	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0 9	3	3	1 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
アルコール中毒	1	1	0 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4

表2 7 4 7-26 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	17	19	15 7	21	26	10 7	12	14	16 9	6	6	8 3	9	9	12 3	6	7	8 6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2 8	3	3	1 5	3	3	4 2	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2 8	1	1	0 5	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
血中カリウム増加	1	1	0 9	2	2	1 0	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
好酸球数増加	1	1	0 9	5	5	2 5	1	1	1 4	1	1	1 4	5	5	6 8	2	2	2 9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 9	2	2	1 0	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
好中球数減少	6	6	5 6	1	1	0 5	4	4	5 6	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	4 1	0	0	0 0
高血糖	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
食欲減退	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0 0	7	7	3 6	0	0	0 0	4	4	5 6	2	2	2 7	1	1	1 4
関節痛	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
背部痛	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0
四肢痛	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-26 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	6	7	5 6	8	8	4 1	2	2	2 8	3	3	4 2	2	2	2 7	2	2	2 9
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
浮動性めまい	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	4	4	3 7	5	5	2 5	2	2	2 8	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4
片頭痛	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
認知障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	6	6	5 6	8	8	4 1	2	2	2 8	1	1	1 4	1	1	1 4	5	5	7 1
譫妄	0	0	0 0	5	5	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	6	6	5 6	3	3	1 5	2	2	2 8	1	1	1 4	1	1	1 4	5	5	7 1
腎および尿路障害	0	0	0 0	3	3	1 5	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	1	1	1 4
頻尿	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
腎機能障害	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1 9	13	15	6 6	2	2	2 8	5	5	6 9	3	3	4 1	3	3	4 3
誤嚥	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	1	1	0 9	2	3	1 0	1	1	1 4	1	1	1 4	1	1	1 4	1	1	1 4
低酸素症	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
気胸	0	0	0 0	3	3	1 5	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
上気道の炎症	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	1	1	1 4	1	1	1 4

表2 7 4 7-26 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	5	5	4 6	17	18	8 6	4	4	5 6	7	7	9 7	5	5	6 8	1	1	1 4
血管浮腫	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 8	2	2	2 7	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 9	2	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 7	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
発疹	0	0	0 0	4	4	2 0	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	1	1	1 4
そう痒性皮疹	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 9	2	2	1 0	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	1	1	0 9	4	6	2 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	5 7
静脈炎	0	0	0 0	4	6	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	5 7
内出血	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-18を引用)

表2 7 4 7-27 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	30	42	27 8	59	94	29 9	19	26	26 8	18	26	25 0	29	39	39 7	23	33	32 9
血液およびリンパ系障害	1	1	0 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	0	0	0 0	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	10	10	9 3	13	15	6 6	7	7	9 9	4	4	5 6	6	6	8 2	8	11	11 4
上腹部痛	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
便秘	0	0	0 0	3	3	1 5	0	0	0 0	1	1	1 4	1	1	1 4	4	4	5 7
下痢	7	7	6 5	4	5	2 0	6	6	8 5	1	1	1 4	3	3	4 1	3	3	4 3
悪心	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 8	1	1	1 4	2	2	2 9
口内炎	1	1	0 9	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	1 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
軟便	0	0	0 0	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	15	9 3	27	34	13 7	6	7	8 5	11	14	15 3	18	22	24 7	7	10	10 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	4 1	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
注射部位紅斑	1	1	0 9	11	12	5 6	0	0	0 0	4	5	5 6	5	5	6 8	4	4	5 7
注射部位硬結	1	1	0 9	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	3	3	2 8	3	3	1 5	1	1	1 4	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0
注射部位静脈炎	2	2	1 9	4	5	2 0	2	2	2 8	3	4	4 2	6	7	8 2	4	5	5 7
注射部位そう痒感	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 7	1	1	1 4
注射部位反応	1	1	0 9	2	2	1 0	1	1	1 4	1	1	1 4	1	1	1 4	0	0	0 0
注射部位腫脹	3	3	2 8	3	3	1 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 4	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0 0	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 9	1	1	0 5	1	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-27 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	1	1	0 9	2	2	1 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
肝機能異常	1	1	0 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
肝障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	9	10	8 3	15	20	7 6	5	6	7 0	2	2	2 8	6	6	8 2	4	4	5 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1 9	3	3	1 5	2	2	2 8	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	0 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	1	1	0 9	4	4	2 0	1	1	1 4	1	1	1 4	4	4	5 5	2	2	2 9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
好中球数減少	3	3	2 8	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 7	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	1	1	1 4
浮動性めまい	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4
精神障害	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0 0	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-27 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(年齢)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
年齢(歳)	< 65 (N=108)			65 <= (N=197)			< 65 (N=71)			65 <= (N=72)			< 65 (N=73)			65 <= (N=70)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	4	4	3 7	7	7	3 6	4	4	5 6	2	2	2 8	3	3	4 1	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 7	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0
発疹	0	0	0 0	4	4	2 0	0	0	0 0	2	2	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 9	1	1	0 5	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	0	0	0 0	4	6	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	5 7
静脈炎	0	0	0 0	4	6	2 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	5 7

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-19を引用)

表2.7.4.7-28 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(体重)

	感染症被験者																																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者												比較対照試験																					
													KRP-AM1977Y 150mg												LVFX 500mg									
体重(kg)	< 40 (N=17)			40 <=, < 60 (N=184)			60 <=, < 80 (N=96)			80 <= (N=8)			< 40 (N=5)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=55)			80 <= (N=3)			< 40 (N=7)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=51)			80 <= (N=5)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	12	20	70.6	111	188	60.3	57	96	59.4	2	5	25.0	4	6	80.0	43	63	53.8	29	50	52.7	1	1	33.3	3	14	42.9	46	69	57.5	28	42	54.9	2	4	40.0
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球増加症	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	1	1	5.9	5	6	2.7	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
心房細動	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
第二度房室ブロック	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
慢性心不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心膜炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性頻脈	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	4	4	23.5	41	46	22.3	13	14	13.5	1	1	12.5	2	2	40.0	16	16	20.0	7	8	12.7	1	1	33.3	2	3	28.6	10	12	12.5	9	11	17.6	1	1	20.0
腹部不快感	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	2	2	11.8	18	18	9.8	5	5	5.2	0	0	0.0	1	1	20.0	8	8	10.0	3	3	5.5	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.8	6	6	11.8	0	0	0.0
下痢	2	2	11.8	10	11	5.4	2	2	2.1	1	1	12.5	1	1	20.0	5	5	6.3	2	2	3.6	1	1	33.3	1	1	14.3	2	2	2.5	3	3	5.9	1	1	20.0
胃炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	5	5	2.7	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	1	1	2.0	0	0	0.0
直腸炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	4	4	2.2	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0
肛門周囲紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口の感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
軟便	0	0	0.0	1	1	0.5	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-28 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(体重)

	感染症被験者																																
	KRP-AM1977Y 全投与被験者											比較対照試験																					
												KRP-AM1977Y 150mg											LVFX 500mg									
体重(kg)	< 40 (N=17)			40 <=, < 60 (N=184)			60 <=, < 80 (N=96)			80 <= (N=8)			< 40 (N=5)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=55)			80 <= (N=3)			< 40 (N=7)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=51)			80 <= (N=5)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	5	6	29.4	33	45	17.9	19	26	19.8	0	0	0.0	1	1	20.0	10	14	12.5	12	14	21.8	0	0	0.0	2	2	28.6	20	29	25.0	10	12	19.6	0	0	0.0
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	2	2	3.9	0	0	0.0
胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
熱感	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位内出血	1	1	5.9	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	0	0	0.0	10	12	5.4	5	6	5.2	0	0	0.0	0	0	0.0	4	5	5.0	2	3	3.6	0	0	0.0	1	1	14.3	6	7	7.5	3	3	5.9	0	0	0.0
注射部位硬結	0	0	0.0	3	3	1.6	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位疼痛	0	0	0.0	6	7	3.3	4	5	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	3	3	5.5	0	0	0.0	1	1	14.3	2	3	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位静脈炎	1	1	5.9	2	3	1.1	3	3	3.1	0	0	0.0	1	1	20.0	1	2	1.3	3	3	5.5	0	0	0.0	0	0	0.0	4	6	5.0	6	6	11.8	0	0	0.0
注射部位そう痒感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位反応	1	2	5.9	0	0	0.0	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位腫脹	1	1	5.9	5	5	2.7	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注入部位硬結	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注入部位疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位反応	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位疼痛	0	0	0.0	2	2	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0.0	2	3	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位腫脹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
穿刺部位紅斑	0	0	0.0	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管穿刺部位紅斑	1	1	5.9	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
投与部位紅斑	0	0	0.0	2	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	3	3	1.6	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.9	0	0	0.0
胆管結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	2	2	1.1	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
肝障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	0	0	0.0	8	8	4.3	4	4	4.2	1	1	12.5	0	0	0.0	2	2	2.5	3	3	5.5	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	5.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口角口唇炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
毛包炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上咽頭炎	0	0	0.0	2	2	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	3	3	1.6	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肛門膿瘍	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	5.9	2	2	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	20.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
アルコール中毒	1	1	5.9	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-28 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(体重)

体重(kg)	感染症被験者																																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者											比較対照試験																						
												KRP-AM1977Y 150mg											LVFX 500mg										
	< 40 (N=17)			40 <=, < 60 (N=184)			60 <=, < 80 (N=96)			80 <= (N=8)			< 40 (N=5)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=55)			80 <= (N=3)			< 40 (N=7)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=51)			80 <= (N=5)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	2	2	11.8	20	24	10.9	16	19	16.7	0	0	0.0	1	1	20.0	8	9	10.0	9	10	16.4	0	0	0.0	3	4	42.9	5	5	6.3	6	6	11.8	1	1	20.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	2	2	1.1	4	4	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	3	3	5.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	3	3	1.6	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中アルブミン減少	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中カルシウム減少	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中カリウム増加	0	0	0.0	2	2	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧低下	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿素増加	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
好酸球数増加	1	1	5.9	3	3	1.6	2	2	2.1	0	0	0.0	1	1	20.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	2	2	2.5	4	4	7.8	0	0	0.0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.5	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	5	5	2.7	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.8	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0
白血球数減少	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数増加	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血中リン減少	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血小板数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球百分率増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	2	2	2.5	0	0	0.0
高血糖	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高カリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
低ナトリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	5.9	4	4	2.2	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.8	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	2.0	1	1	20.0
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0
関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頚部痛	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-28 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(体重)

	感染症被験者																																			
	KRP-AM1977Y 全投与被験者												比較対照試験																							
													KRP-AM1977Y 150mg												LVFX 500mg											
体重(kg)	< 40 (N=17)			40 <=, < 60 (N=184)			60 <=, < 80 (N=96)			80 <= (N=8)			< 40 (N=5)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=55)			80 <= (N=3)			< 40 (N=7)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=51)			80 <= (N=5)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脂肪腫	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	8	8	4.3	5	5	5.2	1	2	12.5	0	0	0.0	3	3	3.8	2	2	3.6	0	0	0.0	1	1	14.3	2	2	2.5	1	1	2.0	0	0	0.0
意識変容状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
顔面麻痺	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
出血性脳梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	5	5	2.7	3	3	3.1	1	1	12.5	0	0	0.0	2	2	2.5	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
緊張性頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
認知障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	2	2	11.8	10	10	5.4	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	14.3	4	4	5.0	1	1	2.0	0	0	0.0
譫妄	2	2	11.8	3	3	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	7	7	3.8	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	14.3	4	4	5.0	1	1	2.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	5.9	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
頻尿	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
腎機能障害	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	11.8	8	8	4.3	5	7	5.2	0	0	0.0	1	1	20.0	3	3	3.8	3	3	5.5	0	0	0.0	1	1	14.3	3	3	3.8	2	2	3.9	0	0	0.0
誤嚥	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喘息	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球性肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	1	1	0.5	2	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	2.0	0	0	0.0
低酸素症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸水	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸膜炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
誤嚥性肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0
気胸	1	1	5.9	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
器質化肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	2.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	13	14	7.1	9	9	9.4	0	0	0.0	0	0	0.0	7	7	8.8	4	4	7.3	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	6.3	0	0	0.0	1	1	20.0
血管浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
水疱性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触皮膚炎	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
薬疹	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	2	3	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0
発疹	0	0	0.0	2	2	1.1	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮疹	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脂漏性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚剥脱	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	0.5	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚腫瘤	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	3	5	1.6	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	1	1	14.3	2	2	2.5	1	3	2.0	0	0	0.0
静脈炎	0	0	0.0	3	5	1.6	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	2	2	2.5	1	3	2.0	0	0	0.0
内出血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1
*b：発現件数
*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(5.3.5.3-1 表3.3.4-20を引用)

表2.7.4.7-29 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(体重)

	感染症被験者																																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者												比較対照試験																					
													KRP-AM1977Y 150mg										LVFX 500mg											
体重(kg)	< 40 (N=17)			40 <=, < 60 (N=184)			60 <=, < 80 (N=96)			80 <= (N=8)			< 40 (N=5)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=55)			80 <= (N=3)			< 40 (N=7)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=51)			80 <= (N=5)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	6	8	35.3	55	84	29.9	27	43	28.1	1	1	12.5	2	3	40.0	21	27	26.3	13	21	23.6	1	1	33.3	2	4	28.6	29	38	36.3	19	28	37.3	2	2	40.0
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球増加症	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	0	0	0.0	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
第二度房室ブロック	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
回転性めまい	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	17.6	14	16	7.6	5	5	5.2	1	1	12.5	1	1	20.0	7	7	8.8	2	2	3.6	1	1	33.3	1	1	14.3	6	7	7.5	6	8	11.8	1	1	20.0
上腹部痛	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	1	1	5.9	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	4	4	7.8	0	0	0.0
下痢	2	2	11.8	7	8	3.8	1	1	1.0	1	1	12.5	1	1	20.0	4	4	5.0	1	1	1.8	1	1	33.3	0	0	0.0	2	2	2.5	3	3	5.9	1	1	20.0
悪心	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	1	1	2.0	0	0	0.0
口内炎	0	0	0.0	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
口の感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
軟便	0	0	0.0	1	1	0.5	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3	17.6	22	29	12.0	12	17	12.5	0	0	0.0	1	1	20.0	7	9	8.8	9	11	16.4	0	0	0.0	1	1	14.3	15	20	18.8	9	11	17.6	0	0	0.0
投与部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	2	2	3.9	0	0	0.0
熱感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位紅斑	0	0	0.0	8	8	4.3	4	5	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.8	1	2	1.8	0	0	0.0	1	1	14.3	5	5	6.3	3	3	5.9	0	0	0.0
注射部位硬結	0	0	0.0	2	2	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位疼痛	0	0	0.0	4	4	2.2	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位静脈炎	1	1	5.9	2	3	1.1	3	3	3.1	0	0	0.0	1	1	20.0	1	2	1.3	3	3	5.5	0	0	0.0	0	0	0.0	4	6	5.0	6	6	11.8	0	0	0.0
注射部位そう痒感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.8	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位反応	1	1	5.9	0	0	0.0	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位腫脹	1	1	5.9	3	3	1.6	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注入部位硬結	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注入部位疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位反応	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位疼痛	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
注射部位湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0.0	1	2	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
穿刺部位紅斑	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
投与部位紅斑	0	0	0.0	2	3	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	3	3	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
肝障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表2.7.4.7-29 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(体重)

	感染症被験者																																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者												比較対照試験																					
													KRP-AM1977Y 150mg												LVFX 500mg									
体重(kg)	< 40 (N=17)			40 <=, < 60 (N=184)			60 <=, < 80 (N=96)			80 <= (N=8)			< 40 (N=5)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=55)			80 <= (N=3)			< 40 (N=7)			40 <=, < 60 (N=80)			60 <=, < 80 (N=51)			80 <= (N=5)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	2	2	11.8	11	15	6.0	11	13	11.5	0	0	0.0	1	1	20.0	2	3	2.5	4	4	7.3	0	0	0.0	0	0	0.0	5	5	6.3	5	5	9.8	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	2	2	1.1	3	3	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	3	3	1.6	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中カルシウム減少	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中カリウム増加	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿素増加	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	1	1	5.9	2	2	1.1	2	2	2.1	0	0	0.0	1	1	20.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	4	4	7.8	0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	2.0	0	0	0.0
好中球数減少	0	0	0.0	2	2	1.1	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	1	1	5.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
血中リン減少	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球百分率増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
高カリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
低ナトリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎機能障害	0	0	0.0	1	1	0.5	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	2	2	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺障害	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸膜炎	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	7	7	3.8	4	4	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	5.0	2	2	3.6	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	1	1	20.0
薬疹	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	20.0
発疹	0	0	0.0	2	2	1.1	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒性皮疹	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.8	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚腫瘤	0	0	0.0	1	1	0.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	3	5	1.6	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	2	2	2.5	1	3	2.0	0	0	0.0
静脈炎	0	0	0.0	3	5	1.6	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	14.3	2	2	2.5	1	3	2.0	0	0	0.0

*a：MedDRA/J V20.1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5.3.5.3-1 表3.3.4-21を引用)

表2 7 4 7-30 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	166	282	60 6	16	27	51 6	73	116	57 0	4	4	26 7	75	117	56 8	4	12	36 4
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	7	8	2 6	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	57	63	20 8	2	2	6 5	25	26	19 5	1	1	6 7	20	25	15 2	2	2	18 2
腹部不快感	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
便秘	24	24	8 8	1	1	3 2	11	11	8 6	1	1	6 7	8	8	6 1	1	1	9 1
下痢	15	16	5 5	0	0	0 0	9	9	7 0	0	0	0 0	7	7	5 3	0	0	0 0
胃炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	6	6	2 2	1	1	3 2	3	3	2 3	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	5	5	1 8	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	2	2	1 5	1	1	9 1
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
軟便	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-30 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	51	67	18 6	6	10	19 4	22	28	17 2	1	1	6 7	30	41	22 7	2	2	18 2
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
熱感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位内出血	1	1	0 4	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	13	15	4 7	2	3	6 5	6	8	4 7	0	0	0 0	9	10	6 8	1	1	9 1
注射部位硬結	4	4	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	9	10	3 3	1	2	3 2	4	4	3 1	0	0	0 0	3	4	2 3	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 2	0	0	0 0	5	6	3 9	0	0	0 0	10	12	7 6	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	3 0	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
疼痛	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 9	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	2	2	0 7	1	2	3 2	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 4	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	4	4	1 5	1	1	3 2	2	2	1 6	1	1	6 7	1	1	0 8	1	1	9 1
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
肝機能異常	3	3	1 1	1	1	3 2	2	2	1 6	1	1	6 7	0	0	0 0	1	1	9 1
肝障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-30 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	11	11	4 0	2	2	6 5	5	5	3 9	0	0	0 0	4	4	3 0	0	0	0 0
口角口唇炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	2	2	0 7	2	2	6 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	1 1	1	1	3 2	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アルコール中毒	1	1	0 4	1	1	3 2	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0

表2 7 4 7-30 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	36	41	13 1	2	4	6 5	18	20	14 1	0	0	0 0	13	14	9 8	2	2	18 2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2 2	0	0	0 0	4	4	3 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 5	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
血中クレアチニン増加	2	2	0 7	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中カリウム増加	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 4	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 8	1	1	3 2	2	2	1 6	0	0	0 0	6	6	4 5	1	1	9 1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好中球数減少	7	7	2 6	0	0	0 0	5	5	3 9	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	1	1	0 4	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	2	2	18 2
高血糖	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
食欲減退	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
筋骨格系および結合組織障害	7	7	2 6	0	0	0 0	4	4	3 1	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
関節痛	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-30 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	13	14	4 7	1	1	3 2	5	5	3 9	0	0	0 0	3	3	2 3	1	1	9 1
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
浮動性めまい	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	9	9	3 3	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
認知障害	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	13	13	4 7	1	1	3 2	3	3	2 3	0	0	0 0	5	5	3 8	1	1	9 1
譫妄	4	4	1 5	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	9	9	3 3	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	5	5	3 8	1	1	9 1
腎および尿路障害	2	2	0 7	1	1	3 2	1	1	0 8	1	1	6 7	1	1	0 8	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 4	1	1	3 2	1	1	0 8	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	14	4 7	2	3	6 5	7	7	5 5	0	0	0 0	5	5	3 8	1	1	9 1
誤嚥	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	1	1	0 8	1	1	9 1
低酸素症	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
気胸	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0

表2 7 4 7-30 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	22	23	8 0	0	0	0 0	11	11	8 6	0	0	0 0	6	6	4 5	0	0	0 0
血管浮腫	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
発疹	4	4	1 5	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	4	6	3 0	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	3 0	0	0	0 0
内出血	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-22を引用)

表2 7 4 7-31 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	83	127	30 3	6	9	19 4	35	50	27 3	2	2	13 3	49	68	37 1	3	4	27 3
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	23	25	8 4	0	0	0 0	11	11	8 6	0	0	0 0	14	17	10 6	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
便秘	3	3	1 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	5	5	3 8	0	0	0 0
下痢	11	12	4 0	0	0	0 0	7	7	5 5	0	0	0 0	6	6	4 5	0	0	0 0
悪心	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
軟便	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	34	45	12 4	3	4	9 7	16	20	12 5	1	1	6 7	24	31	18 2	1	1	9 1
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位紅斑	11	12	4 0	1	1	3 2	4	5	3 1	0	0	0 0	8	8	6 1	1	1	9 1
注射部位硬結	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	6	2 2	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 2	0	0	0 0	5	6	3 9	0	0	0 0	10	12	7 6	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 2	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0 0	1	2	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-31 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	3	3	1 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
肝機能異常	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
肝障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	22	26	8 0	2	4	6 5	7	8	5 5	0	0	0 0	9	9	6 8	1	1	9 1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 8	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
血中クレアチニン増加	2	2	0 7	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 4	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	3 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	4	4	1 5	1	1	3 2	2	2	1 6	0	0	0 0	6	6	4 5	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	1	1	9 1
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	9 1
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
精神障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	1	1	0 4	1	1	3 2	1	1	0 8	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 4	1	1	3 2	1	1	0 8	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-31 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(糖尿病)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・糖尿病	なし (N=274)			あり (N=31)			なし (N=128)			あり (N=15)			なし (N=132)			あり (N=11)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	11	11	4 0	0	0	0 0	6	6	4 7	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
発疹	4	4	1 5	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	3 0	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	3 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-23を引用)

表2 7 4 7-32 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(心疾患)

合併症・心疾患	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	154	254	58 8	28	55	65 1	71	109	53 4	6	11	60 0	69	118	53 9	10	11	66 7
血液およびリンパ系障害	2	2	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	4	5	1 5	3	3	7 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	6 7
心房細動	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	6 7
慢性心不全	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	52	57	19 8	7	8	16 3	24	25	18 0	2	2	20 0	17	22	13 3	5	5	33 3
腹部不快感	2	2	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
便秘	21	21	8 0	4	4	9 3	11	11	8 3	1	1	10 0	4	4	3 1	5	5	33 3
下痢	14	14	5 3	1	2	2 3	9	9	6 8	0	0	0 0	7	7	5 5	0	0	0 0
胃炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	6	6	2 3	1	1	2 3	2	2	1 5	1	1	10 0	3	3	2 3	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	4	4	1 5	1	1	2 3	2	2	1 5	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
軟便	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-32 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	49	67	18 7	8	10	18 6	22	28	16 5	1	1	10 0	32	43	25 0	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
熱感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位内出血	2	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	12	15	4 6	3	3	7 0	6	8	4 5	0	0	0 0	10	11	7 8	0	0	0 0
注射部位硬結	4	4	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	8	10	3 1	2	2	4 7	4	4	3 0	0	0	0 0	3	4	2 3	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 3	0	0	0 0	5	6	3 8	0	0	0 0	10	12	7 8	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	3 1	0	0	0 0
注射部位反応	2	3	0 8	1	1	2 3	1	1	0 8	1	1	10 0	1	1	0 8	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 3	2	2	4 7	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	2	2	0 8	1	2	2 3	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 4	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 8	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	3	3	1 1	2	2	4 7	2	2	1 5	1	1	10 0	1	1	0 8	1	1	6 7
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	6 7
肝機能異常	3	3	1 1	1	1	2 3	2	2	1 5	1	1	10 0	1	1	0 8	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-32 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	10	10	3 8	3	3	7 0	5	5	3 8	0	0	0 0	4	4	3 1	0	0	0 0
口角口唇炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	1	1	0 4	3	3	7 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	1 1	1	1	2 3	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アルコール中毒	1	1	0 4	1	1	2 3	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0

表2 7 4 7-32 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	32	37	12 2	6	8	14 0	17	19	12 8	1	1	10 0	14	15	10 9	1	1	6 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 9	1	1	2 3	4	4	3 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 5	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 8	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 8	1	1	2 3	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 4	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 9	1	1	2 3	2	2	1 5	0	0	0 0	6	6	4 7	1	1	6 7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 1	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好中球数減少	6	6	2 3	1	1	2 3	4	4	3 0	1	1	10 0	1	1	0 8	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	1	1	6 7
高血糖	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	6 7
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	5	5	1 9	2	2	4 7	3	3	2 3	1	1	10 0	3	3	2 3	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 4	1	1	2 3	0	0	0 0	1	1	10 0	1	1	0 8	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 8	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-32 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	11	11	4 2	3	4	7 0	4	4	3 0	1	1	10 0	3	3	2 3	1	1	6 7
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
浮動性めまい	2	2	0 8	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	7	7	2 7	2	2	4 7	2	2	1 5	1	1	10 0	0	0	0 0	1	1	6 7
片頭痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
認知障害	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	10	10	3 8	4	4	9 3	2	2	1 5	1	1	10 0	5	5	3 9	1	1	6 7
譫妄	2	2	0 8	3	3	7 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	8	8	3 1	1	1	2 3	2	2	1 5	1	1	10 0	5	5	3 9	1	1	6 7
腎および尿路障害	1	1	0 4	2	2	4 7	1	1	0 8	1	1	10 0	1	1	0 8	0	0	0 0
頻尿	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 4	1	1	2 3	1	1	0 8	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	12	3 8	5	5	11 6	5	5	3 8	2	2	20 0	6	6	4 7	0	0	0 0
誤嚥	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 1	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
低酸素症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
気胸	1	1	0 4	2	2	4 7	1	1	0 8	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
上気道の炎症	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0

表2 7 4 7-32 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	20	21	7 6	2	2	4 7	11	11	8 3	0	0	0 0	6	6	4 7	0	0	0 0
血管浮腫	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 8	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	2	3	0 8	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
発疹	4	4	1 5	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 8	1	1	2 3	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 9	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	4	6	3 1	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	3 1	0	0	0 0
内出血	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-24を引用)

表2 7 4 7-33 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	74	111	28 2	15	25	34 9	35	48	26 3	2	4	20 0	47	66	36 7	5	6	33 3
血液およびリンパ系障害	2	2	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	21	22	8 0	2	3	4 7	10	10	7 5	1	1	10 0	11	14	8 6	3	3	20 0
上腹部痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
便秘	3	3	1 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	2	2	1 6	3	3	20 0
下痢	10	10	3 8	1	2	2 3	7	7	5 3	0	0	0 0	6	6	4 7	0	0	0 0
悪心	1	1	0 4	1	1	2 3	1	1	0 8	1	1	10 0	3	3	2 3	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
軟便	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	30	40	11 5	7	9	16 3	16	20	12 0	1	1	10 0	25	32	19 5	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位紅斑	9	10	3 4	3	3	7 0	4	5	3 0	0	0	0 0	9	9	7 0	0	0	0 0
注射部位硬結	3	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	5	5	1 9	1	1	2 3	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 3	0	0	0 0	5	6	3 8	0	0	0 0	10	12	7 8	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
注射部位反応	2	2	0 8	1	1	2 3	1	1	0 8	1	1	10 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位腫脹	4	4	1 5	2	2	4 7	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0 0	1	2	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 8	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-33 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	2	2	0 8	1	1	2 3	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	19	23	7 3	5	7	11 6	7	8	5 3	0	0	0 0	9	9	7 0	1	1	6 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 5	1	1	2 3	3	3	2 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 8	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	0 4	1	1	2 3	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 4	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	4	4	1 5	1	1	2 3	2	2	1 5	0	0	0 0	5	5	3 9	1	1	6 7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	1	1	6 7
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	6 7
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	6 7
浮動性めまい	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	6 7
精神障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	1	1	0 4	1	1	2 3	1	1	0 8	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 4	1	1	2 3	1	1	0 8	1	1	10 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0 4	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-33 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(心疾患)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
合併症・心疾患	なし (N=262)			あり (N=43)			なし (N=133)			あり (N=10)			なし (N=128)			あり (N=15)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	10	10	3 8	1	1	2 3	6	6	4 5	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
発疹	4	4	1 5	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 4	1	1	2 3	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	3 1	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	3 1	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-25を引用)

表2 7 4 7-34 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(腎機能低下)

	感染症被験者																										
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																	
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg							
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	121	188	60 8	56	107	60 2	5	14	38 5	47	67	51 6	28	49	62 2	2	4	28 6	45	77	50 0	30	46	65 2	4	6	57 1
血液およびリンパ系障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	4	5	2 0	2	2	2 2	1	1	7 7	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
慢性心不全	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	7 7	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	38	40	19 1	20	24	21 5	1	1	7 7	14	14	15 4	12	13	26 7	0	0	0 0	13	17	14 4	8	9	17 4	1	1	14 3
腹部不快感	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	18	18	9 0	6	6	6 5	1	1	7 7	8	8	8 8	4	4	8 9	0	0	0 0	3	3	3 3	6	6	13 0	0	0	0 0
下痢	8	9	4 0	7	7	7 5	0	0	0 0	3	3	3 3	6	6	13 3	0	0	0 0	5	5	5 6	1	1	2 2	1	1	14 3
胃炎	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	4	4	2 0	3	3	3 2	0	0	0 0	1	1	1 1	2	2	4 4	0	0	0 0	3	3	3 3	0	0	0 0	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	1	1	0 5	4	4	4 3	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	2	2	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-34 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(腎機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	38	53	19 1	17	20	18 3	2	4	15 4	14	18	15 4	9	11	20 0	0	0	0 0	23	31	25 6	6	8	13 0	3	4	42 9
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位内出血	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	9	10	4 5	5	7	5 4	1	1	7 7	4	5	4 4	2	3	4 4	0	0	0 0	8	8	8 9	1	2	2 2	1	1	14 3
注射部位硬結	3	3	1 5	0	0	0 0	1	1	7 7	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	8	3 0	2	2	2 2	2	2	15 4	3	3	3 3	1	1	2 2	0	0	0 0	2	3	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
注射部位静脈炎	3	4	1 5	3	3	3 2	0	0	0 0	2	3	2 2	3	3	6 7	0	0	0 0	4	6	4 4	3	3	6 5	3	3	42 9
注射部位そう痒感	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	3 3	1	1	2 2	0	0	0 0
注射部位反応	1	2	0 5	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 4	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	7	7	3 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	2	3	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	2	2	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	2	2	1 0	3	3	3 2	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	1 0	2	2	2 2	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	8	8	4 0	5	5	5 4	0	0	0 0	3	3	3 3	2	2	4 4	0	0	0 0	1	1	1 1	3	3	6 5	0	0	0 0
口角口唇炎	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	2	2	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 3	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	3	3	1 5	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0

表2 7 4 7-34 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(腎機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
傷害、中毒および処置合併症	2	2	1 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
アルコール中毒	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	22	24	11 1	14	18	15 1	2	3	15 4	9	9	9 9	8	9	17 8	1	2	14 3	6	7	6 7	8	8	17 4	1	1	14 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 5	2	2	2 2	1	1	7 7	2	2	2 2	1	1	2 2	1	1	14 3	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	3	3	3 2	1	1	7 7	0	0	0 0	1	1	2 2	1	1	14 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	0 5	1	1	1 1	1	1	7 7	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	14 3
好酸球数増加	4	4	2 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 4	0	0	0 0	2	2	2 2	5	5	10 9	0	0	0 0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 5	2	2	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	4	4	2 0	3	3	3 2	0	0	0 0	3	3	3 3	2	2	4 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
高血糖	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	5	5	2 5	2	2	2 2	0	0	0 0	3	3	3 3	1	1	2 2	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
関節痛	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
背部痛	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
四肢痛	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-34 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(腎機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg										LVFX 500mg								
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	7	7	3 5	4	5	4 3	3	3	23 1	1	1	1 1	2	2	4 4	2	2	28 6	4	4	4 4	0	0	0 0	0	0	0 0
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	4	4	2 0	3	3	3 2	2	2	15 4	0	0	0 0	1	1	2 2	2	2	28 6	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
認知障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	8	8	4 0	5	5	5 4	1	1	7 7	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0	4	4	4 4	2	2	4 3	0	0	0 0
譫妄	4	4	2 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	4	4	2 0	4	4	4 3	1	1	7 7	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0	4	4	4 4	2	2	4 3	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	11	5 0	5	6	5 4	0	0	0 0	6	6	6 6	1	1	2 2	0	0	0 0	2	2	2 2	4	4	8 7	0	0	0 0
誤嚥	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	1	1	0 5	2	3	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0
低酸素症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
気胸	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 3	0	0	0 0

表2 7 4 7-34 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(腎機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	12	13	6 0	9	9	9 7	1	1	7 7	6	6	6 6	5	5	11 1	0	0	0 0	2	2	2 2	4	4	8 7	0	0	0 0
血管浮腫	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 3	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	2	3	1 0	0	0	0 0	1	1	7 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
発疹	2	2	1 0	2	2	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	3	3	1 5	2	4	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	3	3	3 3	1	3	2 2	0	0	0 0
静脈炎	3	3	1 5	1	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	3 3	1	3	2 2	0	0	0 0
内出血	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-26を引用)

表2 7 4 7-35 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(腎機能低下)

	感染症被験者																										
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																	
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg							
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	55	79	27 6	31	50	33 3	3	7	23 1	20	26	22 0	16	24	35 6	1	2	14 3	31	43	34 4	17	24	37 0	4	5	57 1
血液およびリンパ系障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	13	14	6 5	10	11	10 8	0	0	0 0	4	4	4 4	7	7	15 6	0	0	0 0	9	11	10 0	4	5	8 7	1	1	14 3
上腹部痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
便秘	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	3	3	6 5	0	0	0 0
下痢	5	6	2 5	6	6	6 5	0	0	0 0	2	2	2 2	5	5	11 1	0	0	0 0	4	4	4 4	1	1	2 2	1	1	14 3
悪心	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	3	3	3 3	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	2	2	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	24	32	12 1	11	13	11 8	2	4	15 4	9	11	9 9	8	10	17 8	0	0	0 0	16	21	17 8	6	7	13 0	3	4	42 9
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	7	7	3 5	4	5	4 3	1	1	7 7	2	2	2 2	2	3	4 4	0	0	0 0	7	7	7 8	1	1	2 2	1	1	14 3
注射部位硬結	2	2	1 0	0	0	0 0	1	1	7 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	3	3	1 5	1	1	1 1	2	2	15 4	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
注射部位静脈炎	3	4	1 5	3	3	3 2	0	0	0 0	2	3	2 2	3	3	6 7	0	0	0 0	4	6	4 4	3	3	6 5	3	3	42 9
注射部位そう痒感	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
注射部位反応	1	1	0 5	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 4	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	5	5	2 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-35 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(腎機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	1	1	0 5	2	2	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
肝機能異常	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	14	16	7 0	8	11	8 6	2	3	15 4	4	4	4 4	2	2	4 4	1	2	14 3	3	3	3 3	7	7	15 2	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 5	1	1	1 1	1	1	7 7	2	2	2 2	0	0	0 0	1	1	14 3	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	7 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	14 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	7 7	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	3	3	1 5	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	4 4	0	0	0 0	1	1	1 1	5	5	10 9	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
好中球数減少	2	2	1 0	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-35 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(腎機能低下)

	感染症被験者																										
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																	
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg							
腎機能低下	なし (N=199)			軽度 (N=93)			中等度以上 (N=13)			なし (N=91)			軽度 (N=45)			中等度以上 (N=7)			なし (N=90)			軽度 (N=46)			中等度以上 (N=7)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	5	5	2 5	6	6	6 5	0	0	0 0	2	2	2 2	4	4	8 9	0	0	0 0	2	2	2 2	1	1	2 2	0	0	0 0
薬疹	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0
発疹	2	2	1 0	2	2	2 2	0	0	0 0	1	1	1 1	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	1	1	0 5	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	0	0	0 0	1	1	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	2 2	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	3	3	1 5	1	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	3 3	1	3	2 2	0	0	0 0
静脈炎	3	3	1 5	1	3	1 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	3 3	1	3	2 2	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-27を引用)

表2 7 4 7-36 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(肝機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg										LVFX 500mg								
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	123	203	59 1	44	75	55 7	15	31	83 3	64	100	56 1	10	17	43 5	3	3	50 0	58	101	53 7	19	26	59 4	2	2	66 7
血液およびリンパ系障害	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	6	7	2 9	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	37	41	17 8	16	17	20 3	6	7	33 3	22	23	19 3	3	3	13 0	1	1	16 7	16	20	14 8	6	7	18 8	0	0	0 0
腹部不快感	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	15	15	7 2	7	7	8 9	3	3	16 7	10	10	8 8	1	1	4 3	1	1	16 7	6	6	5 6	3	3	9 4	0	0	0 0
下痢	11	11	5 3	4	5	5 1	0	0	0 0	8	8	7 0	1	1	4 3	0	0	0 0	5	5	4 6	2	2	6 3	0	0	0 0
胃炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	4	4	1 9	2	2	2 5	1	1	5 6	2	2	1 8	1	1	4 3	0	0	0 0	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
直腸炎	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	4	4	1 9	1	1	1 3	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	2	2	6 3	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	2	2	1 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-36 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(肝機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	41	57	19 7	13	16	16 5	3	4	16 7	21	26	18 4	2	3	8 7	0	0	0 0	26	35	24 1	6	8	18 8	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
熱感	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位内出血	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	12	15	5 8	2	2	2 5	1	1	5 6	6	8	5 3	0	0	0 0	0	0	0 0	8	9	7 4	2	2	6 3	0	0	0 0
注射部位硬結	4	4	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	7	8	3 4	2	3	2 5	1	1	5 6	4	4	3 5	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	1	2	3 1	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 9	0	0	0 0	0	0	0 0	5	6	4 4	0	0	0 0	0	0	0 0	8	10	7 4	2	2	6 3	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	3 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
疼痛	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 9	1	1	1 3	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	2	2	1 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	3	4	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	0	0	0 0	1	2	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	1	1	0 5	1	1	1 3	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	1	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	3	3	1 4	1	1	1 3	1	1	5 6	2	2	1 8	0	0	0 0	1	1	16 7	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	1 0	1	1	1 3	1	1	5 6	2	2	1 8	0	0	0 0	1	1	16 7	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	8	8	3 8	3	3	3 8	2	2	11 1	4	4	3 5	1	1	4 3	0	0	0 0	2	2	1 9	2	2	6 3	0	0	0 0
口角口唇炎	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	2	2	1 0	1	1	1 3	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	1	1	3 1	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	2	2	1 0	1	1	1 3	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0

表2 7 4 7-36 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(肝機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
傷害、中毒および処置合併症	2	2	1 0	1	1	1 3	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
アルコール中毒	1	1	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	26	29	12 5	8	10	10 1	4	6	22 2	16	18	14 0	2	2	8 7	0	0	0 0	11	12	10 2	3	3	9 4	1	1	33 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 9	1	1	1 3	1	1	5 6	4	4	3 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1 0	1	1	1 3	1	1	5 6	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	2	2	2 5	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	0 5	1	1	1 3	1	1	5 6	1	1	0 9	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
好酸球数増加	4	4	1 9	2	2	2 5	0	0	0 0	1	1	0 9	1	1	4 3	0	0	0 0	6	6	5 6	0	0	0 0	1	1	33 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
好中球数減少	7	7	3 4	0	0	0 0	0	0	0 0	5	5	4 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	1	1	3 1	0	0	0 0
高血糖	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
食欲減退	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	1 4	4	4	5 1	0	0	0 0	1	1	0 9	3	3	13 0	0	0	0 0	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
背部痛	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	8 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-36 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(肝機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	11	12	5 3	2	2	2 5	1	1	5 6	4	4	3 5	1	1	4 3	0	0	0 0	3	3	2 8	1	1	3 1	0	0	0 0
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	8	8	3 8	1	1	1 3	0	0	0 0	3	3	2 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
認知障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	10	10	4 8	3	3	3 8	1	1	5 6	3	3	2 6	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	3 7	2	2	6 3	0	0	0 0
譫妄	3	3	1 4	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	7	7	3 4	1	1	1 3	1	1	5 6	3	3	2 6	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	3 7	2	2	6 3	0	0	0 0
腎および尿路障害	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	8	3 8	6	8	7 6	1	1	5 6	5	5	4 4	1	1	4 3	1	1	16 7	6	6	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	1	1	0 5	1	2	1 3	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	1	1	16 7	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
低酸素症	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
気胸	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-36 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(肝機能低下)

	感染症被験者																											
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																		
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg								
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	15	16	7 2	5	5	6 3	2	2	11 1	8	8	7 0	3	3	13 0	0	0	0 0	5	5	4 6	1	1	3 1	0	0	0 0
血管浮腫	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	1	1	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	1	1	4 3	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	2	3	1 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	2	2	1 0	1	1	1 3	1	1	5 6	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	2	2	1 0	1	1	1 3	2	4	11 1	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	2	4	1 9	1	1	3 1	1	1	33 3
静脈炎	1	1	0 5	1	1	1 3	2	4	11 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	4	1 9	1	1	3 1	1	1	33 3
内出血	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-28を引用)

表2 7 4 7-37 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(肝機能低下)

	感染症被験者																										
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																	
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg							
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	62	93	29 8	21	29	26 6	6	14	33 3	32	46	28 1	5	6	21 7	0	0	0 0	39	58	36 1	11	12	34 4	2	2	66 7
血液およびリンパ系障害	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	16	17	7 7	7	8	8 9	0	0	0 0	9	9	7 9	2	2	8 7	0	0	0 0	10	12	9 3	4	5	12 5	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	2	2	1 0	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 8	2	2	6 3	0	0	0 0
下痢	8	8	3 8	3	4	3 8	0	0	0 0	6	6	5 3	1	1	4 3	0	0	0 0	4	4	3 7	2	2	6 3	0	0	0 0
悪心	1	1	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	1	1	4 3	0	0	0 0	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	1	1	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	2	2	1 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	30	41	14 4	6	6	7 6	1	2	5 6	15	19	13 2	2	2	8 7	0	0	0 0	21	28	19 4	4	4	12 5	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	9	10	4 3	2	2	2 5	1	1	5 6	4	5	3 5	0	0	0 0	0	0	0 0	7	7	6 5	2	2	6 3	0	0	0 0
注射部位硬結	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	5	5	2 4	0	0	0 0	1	1	5 6	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 9	0	0	0 0	0	0	0 0	5	6	4 4	0	0	0 0	0	0	0 0	8	10	7 4	2	2	6 3	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	5	5	2 4	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	1	2	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-37 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(肝機能低下)

	感染症被験者																									
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg							
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	2	2	1 0	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
肝機能異常	1	1	0 5	1	1	1 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	13	15	6 3	7	9	8 9	4	6	22 2	6	7	5 3	1	1	4 3	0	0	0 0	7	7	6 5	2	2	6 3	1	1	33 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 4	1	1	1 3	1	1	5 6	3	3	2 6	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0 5	1	1	1 3	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	2	2	2 5	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	0 5	0	0	0 0	1	1	5 6	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	2	2	2 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	3	3	1 4	2	2	2 5	0	0	0 0	1	1	0 9	1	1	4 3	0	0	0 0	5	5	4 6	0	0	0 0	1	1	33 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	3 1	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
浮動性めまい	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	4 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	0	0	0 0	1	1	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-37 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(肝機能低下)

	感染症被験者																									
	KRP-AM1977Y 全投与被験者									比較対照試験																
										KRP-AM1977Y 150mg									LVFX 500mg							
肝機能低下	なし (N=208)			軽度 (N=79)			中等度以上 (N=18)			なし (N=114)			軽度 (N=23)			中等度以上 (N=6)			なし (N=108)			軽度 (N=32)			中等度以上 (N=3)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	9	9	4 3	1	1	1 3	1	1	5 6	6	6	5 3	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 9	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0
発疹	2	2	1 0	1	1	1 3	1	1	5 6	2	2	1 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 5	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 9	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	1	1	0 5	1	1	1 3	2	4	11 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	4	1 9	1	1	3 1	1	1	33 3
静脈炎	1	1	0 5	1	1	1 3	2	4	11 1	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	4	1 9	1	1	3 1	1	1	33 3

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-29を引用)

表2 7 4 7-38 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	179	305	59 5	3	4	75 0	77	120	53 8	0	0	---	78	128	55 3	1	1	50 0
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	7	8	2 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	59	65	19 6	0	0	0 0	26	27	18 2	0	0	---	22	27	15 6	0	0	0 0
腹部不快感	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	25	25	8 3	0	0	0 0	12	12	8 4	0	0	---	9	9	6 4	0	0	0 0
下痢	15	16	5 0	0	0	0 0	9	9	6 3	0	0	---	7	7	5 0	0	0	0 0
胃炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	7	7	2 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-38 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	57	77	18 9	0	0	0 0	23	29	16 1	0	0	---	31	42	22 0	1	1	50 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
熱感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位内出血	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	15	18	5 0	0	0	0 0	6	8	4 2	0	0	---	9	10	6 4	1	1	50 0
注射部位硬結	4	4	1 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	10	12	3 3	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	---	3	4	2 1	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 0	0	0	0 0	5	6	3 5	0	0	---	10	12	7 1	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	4	4	2 8	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	3	4	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 3	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	4	4	1 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-38 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	12	12	4 0	1	1	25 0	5	5	3 5	0	0	---	4	4	2 8	0	0	0 0
口角口唇炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	3	3	1 0	1	1	25 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
アルコール中毒	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0

表2 7 4 7-38 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	37	44	12 3	1	1	25 0	18	20	12 6	0	0	---	15	16	10 6	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2 0	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 3	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
血中カリウム増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
好酸球数増加	6	6	2 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	7	7	5 0	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	7	7	2 3	0	0	0 0	5	5	3 5	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	25 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
高血糖	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	6	6	2 0	1	1	25 0	4	4	2 8	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
関節痛	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0 0	1	1	25 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-38 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	13	14	4 3	1	1	25 0	5	5	3 5	0	0	---	4	4	2 8	0	0	0 0
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	9	9	3 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
認知障害	0	0	0 0	1	1	25 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	14	14	4 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	---	6	6	4 3	0	0	0 0
譫妄	5	5	1 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	9	9	3 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	---	6	6	4 3	0	0	0 0
腎および尿路障害	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	17	5 0	0	0	0 0	7	7	4 9	0	0	---	6	6	4 3	0	0	0 0
誤嚥	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0
低酸素症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
気胸	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0

表2 7 4 7-38 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	22	23	7 3	0	0	0 0	11	11	7 7	0	0	---	6	6	4 3	0	0	0 0
血管浮腫	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	4	4	1 3	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	4	6	2 8	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	4	6	2 8	0	0	0 0
内出血	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-30を引用)

表2 7 4 7-39 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	88	135	29 2	1	1	25 0	37	52	25 9	0	0	---	51	71	36 2	1	1	50 0
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	23	25	7 6	0	0	0 0	11	11	7 7	0	0	---	14	17	9 9	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	5	5	3 5	0	0	0 0
下痢	11	12	3 7	0	0	0 0	7	7	4 9	0	0	---	6	6	4 3	0	0	0 0
悪心	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	37	49	12 3	0	0	0 0	17	21	11 9	0	0	---	24	31	17 0	1	1	50 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位紅斑	12	13	4 0	0	0	0 0	4	5	2 8	0	0	---	8	8	5 7	1	1	50 0
注射部位硬結	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	6	2 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 0	0	0	0 0	5	6	3 5	0	0	---	10	12	7 1	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-39 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	23	29	7 6	1	1	25 0	7	8	4 9	0	0	---	10	10	7 1	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	6	6	4 3	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	25 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
精神障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-39 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(テオフィリンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
テオフィリンの併用	なし (N=301)			あり (N=4)			なし (N=143)			あり (N=0)			なし (N=141)			あり (N=2)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	11	11	3 7	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	---	3	3	2 1	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	4	4	1 3	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	---	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	4	6	2 8	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	---	4	6	2 8	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-31を引用)

表2 7 4 7-40 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	171	293	59 6	11	16	61 1	70	110	53 0	7	10	63 6	71	118	55 0	8	11	57 1
血液およびリンパ系障害	1	1	0 3	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	7	8	2 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	56	62	19 5	3	3	16 7	24	25	18 2	2	2	18 2	21	25	16 3	1	2	7 1
腹部不快感	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
便秘	24	24	8 4	1	1	5 6	11	11	8 3	1	1	9 1	9	9	7 0	0	0	0 0
下痢	13	14	4 5	2	2	11 1	8	8	6 1	1	1	9 1	6	6	4 7	1	1	7 1
胃炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	7	7	2 4	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-40 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	54	72	18 8	3	5	16 7	21	27	15 9	2	2	18 2	30	41	23 3	2	2	14 3
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	1	1	7 1
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
熱感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位内出血	1	1	0 3	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	15	18	5 2	0	0	0 0	6	8	4 5	0	0	0 0	9	10	7 0	1	1	7 1
注射部位硬結	4	4	1 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	9	10	3 1	1	2	5 6	4	4	3 0	0	0	0 0	3	4	2 3	0	0	0 0
注射部位静脈炎	5	6	1 7	1	1	5 6	4	5	3 0	1	1	9 1	10	12	7 8	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	3 1	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	2	3	0 7	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 3	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	1	1	0 8	1	1	7 1
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
肝機能異常	4	4	1 4	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-40 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	12	12	4 2	1	1	5 6	4	4	3 0	1	1	9 1	4	4	3 1	0	0	0 0
口角口唇炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
胃腸炎	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	4	4	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1 4	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アルコール中毒	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0

表2 7 4 7-40 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	35	42	12 2	3	3	16 7	16	18	12 1	2	2	18 2	14	15	10 9	1	1	7 1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2 1	0	0	0 0	4	4	3 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 4	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中カリウム増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好酸球数増加	6	6	2 1	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	6	6	4 7	1	1	7 1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	0 7	1	1	5 6	1	1	0 8	1	1	9 1	1	1	0 8	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好中球数減少	7	7	2 4	0	0	0 0	5	5	3 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
高血糖	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	5	5	1 7	2	2	11 1	3	3	2 3	1	1	9 1	3	3	2 3	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 3	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	1	1	0 8	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-40 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	14	15	4 9	0	0	0 0	5	5	3 8	0	0	0 0	2	2	1 6	2	2	14 3
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
浮動性めまい	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	9	9	3 1	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
片頭痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
認知障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	14	14	4 9	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	6	6	4 7	0	0	0 0
譫妄	5	5	1 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	9	9	3 1	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	6	6	4 7	0	0	0 0
腎および尿路障害	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	17	5 2	0	0	0 0	7	7	5 3	0	0	0 0	5	5	3 9	1	1	7 1
誤嚥	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	1	1	7 1
低酸素症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
気胸	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0

表2 7 4 7-40 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	22	23	7 7	0	0	0 0	11	11	8 3	0	0	0 0	5	5	3 9	1	1	7 1
血管浮腫	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	1	1	7 1
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
発疹	4	4	1 4	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 4	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	3	5	2 3	1	1	7 1
静脈炎	4	6	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	5	2 3	1	1	7 1
内出血	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-36を引用)

表2 7 4 7-41 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	83	130	28 9	6	6	33 3	33	48	25 0	4	4	36 4	46	65	35 7	6	7	42 9
血液およびリンパ系障害	1	1	0 3	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	21	23	7 3	2	2	11 1	10	10	7 6	1	1	9 1	13	16	10 1	1	1	7 1
上腹部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
便秘	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	5	5	3 9	0	0	0 0
下痢	9	10	3 1	2	2	11 1	6	6	4 5	1	1	9 1	5	5	3 9	1	1	7 1
悪心	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	36	48	12 5	1	1	5 6	16	20	12 1	1	1	9 1	23	30	17 8	2	2	14 3
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	1	1	7 1
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位紅斑	12	13	4 2	0	0	0 0	4	5	3 0	0	0	0 0	8	8	6 2	1	1	7 1
注射部位硬結	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	6	2 1	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位静脈炎	5	6	1 7	1	1	5 6	4	5	3 0	1	1	9 1	10	12	7 8	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 1	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-41 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
肝機能異常	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	23	29	8 0	1	1	5 6	7	8	5 3	0	0	0 0	9	9	7 0	1	1	7 1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	5	5	3 9	1	1	7 1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	0	0	0 0	1	1	5 6	0	0	0 0	1	1	9 1	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
浮動性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	7 1
精神障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-41 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(解熱消炎鎮痛剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
解熱消炎鎮痛剤の併用	なし (N=287)			あり (N=18)			なし (N=132)			あり (N=11)			なし (N=129)			あり (N=14)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	11	11	3 8	0	0	0 0	6	6	4 5	0	0	0 0	3	3	2 3	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 6	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0
発疹	4	4	1 4	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	5	2 3	1	1	7 1
静脈炎	4	6	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	5	2 3	1	1	7 1

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-37を引用)

表2 7 4 7-42 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	173	296	59 7	9	13	60 0	75	118	54 0	2	2	50 0	74	123	54 0	5	6	83 3
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	7	8	2 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	54	60	18 6	5	5	33 3	25	26	18 0	1	1	25 0	18	22	13 1	4	5	66 7
腹部不快感	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 3	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	22	22	7 6	3	3	20 0	11	11	7 9	1	1	25 0	7	7	5 1	2	2	33 3
下痢	14	15	4 8	1	1	6 7	9	9	6 5	0	0	0 0	6	6	4 4	1	1	16 7
胃炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	7	7	2 4	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	2	2	33 3
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-42 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	56	76	19 3	1	1	6 7	23	29	16 5	0	0	0 0	32	43	23 4	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
熱感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位内出血	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	14	17	4 8	1	1	6 7	6	8	4 3	0	0	0 0	10	11	7 3	0	0	0 0
注射部位硬結	4	4	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	10	12	3 4	0	0	0 0	4	4	2 9	0	0	0 0	3	4	2 2	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 1	0	0	0 0	5	6	3 6	0	0	0 0	10	12	7 3	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	2 9	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 8	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	3	4	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 3	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	4	4	1 4	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-42 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	12	12	4 1	1	1	6 7	5	5	3 6	0	0	0 0	3	3	2 2	1	1	16 7
口角口唇炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	3	3	1 0	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アルコール中毒	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0

表2 7 4 7-42 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	37	43	12 8	1	2	6 7	18	20	12 9	0	0	0 0	15	16	10 9	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 7	1	1	6 7	4	4	2 9	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	1	1	6 7	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中カリウム増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好酸球数増加	6	6	2 1	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	7	7	5 1	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	7	7	2 4	0	0	0 0	5	5	3 6	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0
高血糖	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	6	6	2 1	1	1	6 7	3	3	2 2	1	1	25 0	3	3	2 2	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 3	1	1	6 7	0	0	0 0	1	1	25 0	1	1	0 7	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-42 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	13	14	4 5	1	1	6 7	5	5	3 6	0	0	0 0	4	4	2 9	0	0	0 0
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	9	9	3 1	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
認知障害	0	0	0 0	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	14	14	4 8	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0	6	6	4 4	0	0	0 0
譫妄	5	5	1 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	9	9	3 1	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0	6	6	4 4	0	0	0 0
腎および尿路障害	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	16	4 8	1	1	6 7	7	7	5 0	0	0	0 0	6	6	4 4	0	0	0 0
誤嚥	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	0	0	0 0	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
低酸素症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
気胸	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0

表2 7 4 7-42 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	21	22	7 2	1	1	6 7	11	11	7 9	0	0	0 0	6	6	4 4	0	0	0 0
血管浮腫	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	3	3	1 0	1	1	6 7	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	4	6	2 9	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 9	0	0	0 0
内出血	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-32を引用)

表2 7 4 7-43 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	83	129	28 6	6	7	40 0	36	51	25 9	1	1	25 0	50	69	36 5	2	3	33 3
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	21	23	7 2	2	2	13 3	11	11	7 9	0	0	0 0	12	14	8 8	2	3	33 3
上腹部痛	0	0	0 0	1	1	6 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	4	4	2 9	1	1	16 7
下痢	10	11	3 4	1	1	6 7	7	7	5 0	0	0	0 0	5	5	3 6	1	1	16 7
悪心	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	36	48	12 4	1	1	6 7	17	21	12 2	0	0	0 0	25	32	18 2	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位紅斑	11	12	3 8	1	1	6 7	4	5	2 9	0	0	0 0	9	9	6 6	0	0	0 0
注射部位硬結	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	6	2 1	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 1	0	0	0 0	5	6	3 6	0	0	0 0	10	12	7 3	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 1	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-43 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	23	28	7 9	1	2	6 7	7	8	5 0	0	0	0 0	10	10	7 3	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 4	1	1	6 7	3	3	2 2	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0 7	1	1	6 7	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	6	6	4 4	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0 0	1	1	6 7	0	0	0 0	1	1	25 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	0	0	0 0	1	1	6 7	0	0	0 0	1	1	25 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
精神障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-43 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP3A4で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP3A4で代謝される薬剤の併用	なし (N=290)			あり (N=15)			なし (N=139)			あり (N=4)			なし (N=137)			あり (N=6)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	10	10	3 4	1	1	6 7	6	6	4 3	0	0	0 0	3	3	2 2	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 5	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	3	3	1 0	1	1	6 7	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 9	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 9	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-33を引用)

表2 7 4 7-44 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	179	304	59 7	3	5	60 0	75	118	53 6	2	2	66 7	78	127	54 9	1	2	100 0
血液およびリンパ系障害	0	0	0 0	2	2	40 0	0	0	0 0	1	1	33 3	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	1	1	20 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	20 0	0	0	0 0	1	1	33 3	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	7	8	2 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	58	64	19 3	1	1	20 0	25	26	17 9	1	1	33 3	21	25	14 8	1	2	100 0
腹部不快感	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	24	24	8 0	1	1	20 0	11	11	7 9	1	1	33 3	8	8	5 6	1	1	100 0
下痢	15	16	5 0	0	0	0 0	9	9	6 4	0	0	0 0	6	6	4 2	1	1	100 0
胃炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	7	7	2 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-44 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	57	77	19 0	0	0	0 0	23	29	16 4	0	0	0 0	32	43	22 5	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
熱感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位内出血	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	15	18	5 0	0	0	0 0	6	8	4 3	0	0	0 0	10	11	7 0	0	0	0 0
注射部位硬結	4	4	1 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	10	12	3 3	0	0	0 0	4	4	2 9	0	0	0 0	3	4	2 1	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 0	0	0	0 0	5	6	3 6	0	0	0 0	10	12	7 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	3	4	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 3	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	4	4	1 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-44 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	13	13	4 3	0	0	0 0	5	5	3 6	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0
口角口唇炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	4	4	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アルコール中毒	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0

表2 7 4 7-44 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	37	44	12 3	1	1	20 0	18	20	12 9	0	0	0 0	15	16	10 6	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2 0	0	0	0 0	4	4	2 9	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 3	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 7	1	1	20 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中カリウム増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好酸球数増加	6	6	2 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	7	7	4 9	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	7	7	2 3	0	0	0 0	5	5	3 6	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
高血糖	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	7	7	2 3	0	0	0 0	4	4	2 9	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
関節痛	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-44 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	14	15	4 7	0	0	0 0	5	5	3 6	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	9	9	3 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
認知障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	14	14	4 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
譫妄	5	5	1 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	9	9	3 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
腎および尿路障害	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	17	5 0	0	0	0 0	7	7	5 0	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
誤嚥	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
低酸素症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
気胸	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0

表2 7 4 7-44 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	21	22	7 0	1	1	20 0	11	11	7 9	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
血管浮腫	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	3	3	1 0	1	1	20 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0
内出血	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-34を引用)

表2 7 4 7-45 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	87	132	29 0	2	4	40 0	36	51	25 7	1	1	33 3	51	70	35 9	1	2	100 0
血液およびリンパ系障害	0	0	0 0	2	2	40 0	0	0	0 0	1	1	33 3	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	0	0	0 0	1	1	20 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	0	0	0 0	1	1	20 0	0	0	0 0	1	1	33 3	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	23	25	7 7	0	0	0 0	11	11	7 9	0	0	0 0	13	15	9 2	1	2	100 0
上腹部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	4	4	2 8	1	1	100 0
下痢	11	12	3 7	0	0	0 0	7	7	5 0	0	0	0 0	5	5	3 5	1	1	100 0
悪心	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	37	49	12 3	0	0	0 0	17	21	12 1	0	0	0 0	25	32	17 6	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位紅斑	12	13	4 0	0	0	0 0	4	5	2 9	0	0	0 0	9	9	6 3	0	0	0 0
注射部位硬結	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	6	2 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 0	0	0	0 0	5	6	3 6	0	0	0 0	10	12	7 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-45 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	23	29	7 7	1	1	20 0	7	8	5 0	0	0	0 0	10	10	7 0	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	0 7	1	1	20 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
精神障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-45 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(CYP2C8で代謝される薬剤の併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
CYP2C8で代謝される薬剤の併用	なし (N=300)			あり (N=5)			なし (N=140)			あり (N=3)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	10	10	3 3	1	1	20 0	6	6	4 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	3	3	1 0	1	1	20 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-35を引用)

表2 7 4 7-46 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	182	309	60 1	0	0	0 0	77	120	54 6	0	0	0 0	79	129	55 6	0	0	0 0
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	7	8	2 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
心房細動	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	59	65	19 5	0	0	0 0	26	27	18 4	0	0	0 0	22	27	15 5	0	0	0 0
腹部不快感	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口唇炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	25	25	8 3	0	0	0 0	12	12	8 5	0	0	0 0	9	9	6 3	0	0	0 0
下痢	15	16	5 0	0	0	0 0	9	9	6 4	0	0	0 0	7	7	4 9	0	0	0 0
胃炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	7	7	2 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
直腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-46 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
一般・全身障害および投与部位の状態	57	77	18 8	0	0	0 0	23	29	16 3	0	0	0 0	32	43	22 5	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
熱感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位内出血	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	15	18	5 0	0	0	0 0	6	8	4 3	0	0	0 0	10	11	7 0	0	0	0 0
注射部位硬結	4	4	1 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	10	12	3 3	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0	3	4	2 1	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 0	0	0	0 0	5	6	3 5	0	0	0 0	10	12	7 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0
注射部位反応	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口渇	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	8	8	2 6	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	3	4	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 3	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
胆管結石	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	4	4	1 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-46 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
感染症および寄生虫症	13	13	4 3	0	0	0 0	5	5	3 5	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0
口角口唇炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上咽頭炎	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
中耳炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	4	4	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	4	4	1 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アルコール中毒	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
擦過傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
挫傷	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0

表2 7 4 7-46 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
臨床検査	38	45	12 5	0	0	0 0	18	20	12 8	0	0	0 0	15	16	10 6	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6	2 0	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	1 3	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルブミン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中ブドウ糖増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中カリウム増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血圧低下	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好酸球数増加	6	6	2 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	7	7	4 9	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
尿中血陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	7	7	2 3	0	0	0 0	5	5	3 5	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血小板数増加	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
高血糖	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
食欲減退	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	7	7	2 3	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
関節痛	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
関節炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
背部痛	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頚部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
四肢痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-46 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	14	15	4 6	0	0	0 0	5	5	3 5	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0
意識変容状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
顔面麻痺	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	9	9	3 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
片頭痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
緊張性頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
振戦	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
認知障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	14	14	4 6	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
譫妄	5	5	1 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	9	9	3 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
腎および尿路障害	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
頻尿	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿閉	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	17	5 0	0	0	0 0	7	7	5 0	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
誤嚥	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
喘息	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
咳嗽	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球性肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻出血	3	4	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
低酸素症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸水	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
誤嚥性肺炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
気胸	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アレルギー性鼻炎	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
上気道の炎症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
器質化肺炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0

表2 7 4 7-46 背景因子別の有害事象の要約(因果関係を問わない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	22	23	7 3	0	0	0 0	11	11	7 8	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
血管浮腫	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
水疱性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
接触皮膚炎	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	3	4	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	4	4	1 3	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
脂漏性皮膚炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚剥脱	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	5	7	1 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0
内出血	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-38を引用)

表2 7 4 7-47 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
合計	89	136	29 4	0	0	0 0	37	52	26 2	0	0	0 0	52	72	36 6	0	0	0 0
血液およびリンパ系障害	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
貧血	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心臓障害	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第二度房室ブロック	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性期外収縮	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
耳および迷路障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
回転性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	23	25	7 6	0	0	0 0	11	11	7 8	0	0	0 0	14	17	9 9	0	0	0 0
上腹部痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
便秘	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	5	5	3 5	0	0	0 0
下痢	11	12	3 6	0	0	0 0	7	7	5 0	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
悪心	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
口内炎	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
嘔吐	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
軟便	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	37	49	12 2	0	0	0 0	17	21	12 1	0	0	0 0	25	32	17 6	0	0	0 0
投与部位反応	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位紅斑	12	13	4 0	0	0	0 0	4	5	2 8	0	0	0 0	9	9	6 3	0	0	0 0
注射部位硬結	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	6	6	2 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位静脈炎	6	7	2 0	0	0	0 0	5	6	3 5	0	0	0 0	10	12	7 0	0	0	0 0
注射部位そう痒感	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
注射部位反応	3	3	1 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注射部位腫脹	6	6	2 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位反応	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
血管穿刺部位疼痛	1	2	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
投与部位紅斑	2	3	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-47 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
肝胆道系障害	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝機能異常	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
肝障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	24	30	7 9	0	0	0 0	7	8	5 0	0	0	0 0	10	10	7 0	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	1 7	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カルシウム減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	3	3	1 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中カリウム増加	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球数増加	5	5	1 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	6	6	4 2	0	0	0 0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好中球数減少	3	3	1 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
白血球数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
好酸球百分率増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
代謝および栄養障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
高カリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
低ナトリウム血症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
関節痛	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
浮動性めまい	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
精神障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎および尿路障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎機能障害	2	2	0 7	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺障害	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸膜炎	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

表2 7 4 7-47 背景因子別の有害事象の要約(因果関係が否定できない)(メトホルミンの併用)

	感染症被験者																	
	KRP-AM1977Y 全投与被験者						比較対照試験											
							KRP-AM1977Y 150mg						LVFX 500mg					
メトホルミンの併用	なし (N=303)			あり (N=2)			なし (N=141)			あり (N=2)			なし (N=142)			あり (N=1)		
System Organ Class[*a] Preferred Term[*a]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]	n	Events[*b]	%[*c]
皮膚および皮下組織障害	11	11	3 6	0	0	0 0	6	6	4 3	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0
薬疹	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
湿疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	1	1	0 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
発疹	4	4	1 3	0	0	0 0	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒性皮疹	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
蕁麻疹	2	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚腫瘤	1	1	0 3	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0
静脈炎	4	6	1 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0

*a：MedDRA/J V20 1

*b：発現件数

*c：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100

因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

(5 3 5 3-1 表3 3 4-39を引用)

ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.5　参考文献

杏林製薬株式会社

目次

2.7.5.1 2.7.1 で使用した参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2 で使用した参考文献 4
2.7.5.3 2.7.3 で使用した参考文献 5
2.7.5.4 2.7.4 で使用した参考文献 7

2.7.5.1 2.7.1 で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.3　2.7.3 で使用した参考文献

1) 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]
2) 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]
3) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会．呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)．　日本化学療法学会雑誌．　1997; 45(9): 764-78　[資料番号 5.4-56]
4) 平成 29 年 10 月 23 日　薬生薬審発 1023 第 3 号　厚生労働省医薬・生活衛生局　医薬品審査管理課長通知「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について．　[資料番号 5.4-57]
5) 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]
6) 田代 将人、福島 喜代康、原 敦子、江原 尚美、掛屋 弘、斎藤 厚、河野 茂．　日米のガイドラインに基づく市中肺炎の重症度の検討．　日呼吸会誌．　2008; 46: 981-6.　[資料番号 5.4-58]
7) 臼井 一裕、田中 良明、野田 裕道、石原 照夫．　市中肺炎の重症度分類：PSI, CURB-65, A-DROP の比較．　日呼吸会誌．　2009; 47: 781-5.　[資料番号 5.4-59]
8) Kohno S, Seki M, Watanabe A; CAP Study Group. Evaluation of an assessment system for the JRS 2005: A-DROP for the management of CAP in adults. Intern Med. 2011; 50: 1183-91.　[資料番号 5.4-60]
9) 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]
10) 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]
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) Akata K, Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, Naito K, 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]
13) 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]
14) 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]
15) 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]
16) 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]
17) 平成 27 年 12 月 25 日　薬生審査発 1225 第 10 号 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知 「抗菌薬の PK/PD ガイドライン」について．　[資料番号 5.4-61]
18) 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]

19) 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]

20) 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]

21) 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]

22) 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; 37: 253-60. [資料番号 5.4-33]

23) 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]

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

25) 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]

2.7.5.4 2.7.4 で使用した参考文献

該当なし

ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.7.6　個々の試験のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

2.7.6.1　臨床試験の一覧表 10
2.7.6.2　個々の試験の概要 15
2.7.6.2.1　第 I 相臨床薬理試験(AMY-I101 試験、評価資料) 15
2.7.6.2.2　第 I 相臨床薬理試験(AMY-I102 試験、評価資料) 31
2.7.6.2.3　第 I 相臨床薬理試験(AMY-I103 試験、評価資料) 50
2.7.6.2.4　第 I 相臨床薬理試験(AMX-T111 試験、評価資料) 65
2.7.6.2.5　第 III 相検証試験(AMY-I301 試験、評価資料) 81
2.7.6.2.6　第 II 相探索的試験(AMY-I201 試験、評価資料) 121
2.7.6.2.7　第 III 相一般臨床試験(AMY-I302 試験、評価資料) 155

表一覧

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧表 10
表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概略 15
表 2.7.6.2.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) 18
表 2.7.6.2.1-3　KRP-AM1977Y 50 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の 薬物動態パラメータ(ステップ 1) 19
表 2.7.6.2.1-4　KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 2～6) 21
表 2.7.6.2.1-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ 1) 25
表 2.7.6.2.1-6　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ 2～6)(1/4) 26
表 2.7.6.2.2-1　試験方法の概略 31
表 2.7.6.2.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) 34
表 2.7.6.2.2-3　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 1～3) 37
表 2.7.6.2.2-4　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM2012-008 の薬物動態パラメータ(ステップ 1～3) 40
表 2.7.6.2.2-5　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM-1977 の累積尿中排泄率(ステップ 1～3) 41
表 2.7.6.2.2-6　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM2012-008 の累積尿中排泄率(ステップ 1～3) 41
表 2.7.6.2.2-7　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM-1977 及び AM2012-008 の合計の累積尿中排泄率(ステップ 1～3) 42
表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(1/4) 44
表 2.7.6.2.2-9　他の重要な有害事象 48
表 2.7.6.2.3-1　試験方法の概略 50
表 2.7.6.2.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性(薬物動態及び安全性解析対象集団) 53
表 2.7.6.2.3-3　KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 55
表 2.7.6.2.3-4　KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ 56
表 2.7.6.2.3-5　KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注開始後 72 時間までの尿中排泄率 57
表 2.7.6.2.3-6　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ 58

表 2.7.6.2.3-7　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ .. 60
表 2.7.6.2.3-8　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注射後の尿中排泄率 61
表 2.7.6.2.3-9　有害事象の要約 61
表 2.7.6.2.3-10　他の重篤な有害事象 63
表 2.7.6.2.4-1　試験方法の概略 65
表 2.7.6.2.4-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性及び心電図パラメータ解析対象集団 70
表 2.7.6.2.4-3　AM-1977 各投与群での ΔΔQTcF 72
表 2.7.6.2.4-4　KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg 単回投与時の AM-1977 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ 75
表 2.7.6.2.4-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(1/2) 77
表 2.7.6.2.4-6　重篤な有害事象 79
表 2.7.6.2.4-7　他の重要な有害事象 79
表 2.7.6.2.5-1　試験方法の概略 81
表 2.7.6.2.5-2　試験中止に至った理由 88
表 2.7.6.2.5-3　解析対象集団の内訳 88
表 2.7.6.2.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS 及び BPPS)(1/2) 90
表 2.7.6.2.5-5　培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により 特定された原因菌の構成(BPPS) 93
表 2.7.6.2.5-6　治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS) 94
表 2.7.6.2.5-7　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS) 95
表 2.7.6.2.5-8　治療終了時(EOT)の有効率(PPS) 95
表 2.7.6.2.5-9　原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率(BPPS)(1/2) 96
表 2.7.6.2.5-10　被験者別の微生物学的効果(BPPS) 98
表 2.7.6.2.5-11　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)(1/2) 98
表 2.7.6.2.5-12　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) 101
表 2.7.6.2.5-13　有害事象の概要 102
表 2.7.6.2.5-14　有害事象の要約(1/3) 103
表 2.7.6.2.5-15　重篤な有害事象 106
表 2.7.6.2.5-16　他の重要な有害事象(1/2) 108
表 2.7.6.2.6-1　試験方法の概略 121
表 2.7.6.2.6-2　試験中止に至った理由 124
表 2.7.6.2.6-3　解析対象集団の内訳 125
表 2.7.6.2.6-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS 及び BPPS)(1/2) 126
表 2.7.6.2.6-5　原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び 免疫血清学検査)(BPPS) 128
表 2.7.6.2.6-6　治癒判定時の臨床効果(PPS) 129
表 2.7.6.2.6-7　投与 3 日後の臨床効果(PPS) 130
表 2.7.6.2.6-8　投与終了時の臨床効果(PPS) 131
表 2.7.6.2.6-9　原因菌別の治癒判定時の臨床効果(BPPS) 132
表 2.7.6.2.6-10　被験者別の微生物学的効果(BPPS) 133
表 2.7.6.2.6-11　原因菌別の微生物学的効果(BPPS) 134
表 2.7.6.2.6-12　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) 135

表 2.7.6.2.6-13　有害事象の概要 136
表 2.7.6.2.6-14　有害事象の要約(1/2) 137
表 2.7.6.2.6-15　重篤な有害事象 139
表 2.7.6.2.6-16　他の重要な有害事象 141
表 2.7.6.2.7-1　試験方法の概略 155
表 2.7.6.2.7-2　試験中止に至った理由 164
表 2.7.6.2.7-3　解析対象集団の内訳 165
表 2.7.6.2.7-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS)(1/2) 166
表 2.7.6.2.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性(BPPS)(1/2) 168
表 2.7.6.2.7-6　原因菌の構成(培養検査、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)(1/2) 170
表 2.7.6.2.7-7　治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS)[慢性呼吸器病変の二次感染] 172
表 2.7.6.2.7-8　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)[慢性呼吸器病変の二次感染] 173
表 2.7.6.2.7-9　治療終了時(EOT)の有効率(PPS)[慢性呼吸器病変の二次感染] 173
表 2.7.6.2.7-10　原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率(BPPS)[慢性呼吸器病変の二次感染] 174
表 2.7.6.2.7-11　被験者別の微生物学的効果(BPPS)[慢性呼吸器病変の二次感染] 174
表 2.7.6.2.7-12　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)[慢性呼吸器病変の二次感染] 175
表 2.7.6.2.7-13　治療終了時(EOT)の有効率(PPS)[誤嚥性肺炎] 176
表 2.7.6.2.7-14　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)[誤嚥性肺炎] 176
表 2.7.6.2.7-15　原因菌別の治療終了時(EOT)(BPPS)[誤嚥性肺炎](1/2) 177
表 2.7.6.2.7-16　被験者別の微生物学的効果(BPPS)[誤嚥性肺炎] 179
表 2.7.6.2.7-17　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)[誤嚥性肺炎] 180
表 2.7.6.2.7-18　治療終了時(EOT)の有効率(PPS)[肺化膿症・肺膿瘍] 181
表 2.7.6.2.7-19　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)[肺化膿症・肺膿瘍] 181
表 2.7.6.2.7-20　原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率(BPPS)[肺化膿症・肺膿瘍](1/2) 182
表 2.7.6.2.7-21　被験者別の微生物学的効果(BPPS)[肺化膿症・肺膿瘍] 183
表 2.7.6.2.7-22　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)[肺化膿症・肺膿瘍] 184
表 2.7.6.2.7-23　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団) 185
表 2.7.6.2.7-24　有害事象の概要 186
表 2.7.6.2.7-25　有害事象の要約(1/3) 186
表 2.7.6.2.7-26　重篤な有害事象 189
表 2.7.6.2.7-27　他の重要な有害事象 191

図一覧

図 2.7.6.2.1-1　KRP-AM1977Y 50 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 1) 19
図 2.7.6.2.1-2　KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 2～6) 20
図 2.7.6.2.1-3　KRP-AM1977Y の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係(用量範囲：100～800 mg) 22
図 2.7.6.2.1-4　KRP-AM1977Y の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係(用量範囲：100～400 mg) 23
図 2.7.6.2.2-1　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したときの AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 1 及び 2) 36
図 2.7.6.2.2-2　KRP-AM1977Y 400 mg を反復点滴静注したときの AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 2 及び 3) 36

図 2.7.6.2.2-3 KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したときの AM2012-008 の血漿中濃度(ステップ 1 及び 2) 38
図 2.7.6.2.2-4 KRP-AM1977Y 400 mg を反復点滴静注したときの AM2012-008 の血漿中濃度 (ステップ 2 及び 3) 39
図 2.7.6.2.3-1 KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度 54
図 2.7.6.2.3-2 KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM2012-008 の血漿中濃度 ... 55
図 2.7.6.2.3-3 KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度 58
図 2.7.6.2.3-4 KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の血漿中濃度 59
図 2.7.6.2.4-1 ΔΔQTcF の経時的推移図 73
図 2.7.6.2.4-2 AM-1977 の血漿中濃度と心電図パラメータの関係：ΔΔQTcF 75
図 2.7.6.2.5-1 KRP-AM1977Y 150 mg(投与開始日は 300 mg を投与)を 1 日 1 回 7 日間 経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図(n = 141) 111
図 2.7.6.2.6-1 KRP-AM1977Y 75 mg 又は 150 mg を 1 日 1 回反復点滴静注したときの 喀痰中 AM-1977 濃度の散布図 143
図 2.7.6.2.7-1 KRP-AM1977Y 150 mg (投与開始日は 300 mg)を 1 日 1 回 反復点滴静脈内投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図(n = 76) 193

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	Body mass index：体格指数
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影法
DLST	Drug-induced lymphocyte stimulation test：薬剤リンパ球刺激試験
EOT	End of treatment：投与終了時、治療終了時
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ICU	Intensive-care unit：集中治療室
JCS	Japan coma scale：ジャパン・コーマ・スケール(意識レベルを評価する指標)
LD	Loading dose：負荷投与(量)
NPPV	Noninvasive positive pressure ventilation：非侵襲的陽圧換気
OD	Oral disintegrant：口腔内崩壊錠
TOC	Test of cure：治癒判定時
薬物動態関連用語	
AM2012-008 Ratio	Ratio calculated from AUC_t of AM2012-008 to that of sum of AM-1977 and AM2012-008：AM-1977 及び AM2012-008 の合計の AUC_t に対する AM2012-008 の AUC_t の割合(分子量補正後)
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity：投与後 0 時間から無限時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable drug concentration point：投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間における濃度まで用いて求めた血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_t	Area under the concentration-time curve during a dosing interval(t)：投与後 0 時間から投与間隔時間(t)までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
CL	Total body clearance：全身クリアランス
CLr	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
Kel	Elimination rate constant：消失速度定数
%UR	Cumulative urinary excretion rate：累積尿中排泄率
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
Racc_AUC_t	Accumulation ratio for AUC：AUC の累積係数
Racc_C_{max}	Accumulation ratio for C_{max}：C_{max} の累積係数
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
Vd	Volume of distribution：分布容積

微生物学関連用語	
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*：アシネトバクター・バウマニ
BLNAR	Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant：β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性
BLNAS	Beta-lactamase-negative ampicillin-susceptible：β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性
BLPAR	Beta-lactamase-positive ampicillin-resistant：β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性
Corynebacterium sp.	*Corynebacterium* species：コリネバクテリウム属菌
E. coli	*Escherichia coli*：大腸菌
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*：インフルエンザ菌
K. oxytoca	*Klebsiella oxytoca*：クレブシエラ・オキシトカ
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae*：クレブシエラ・ニューモニエ亜種ニューモニエ
Leptotrichia sp.	*Leptotrichia* species：レプトトリキア種
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*：レジオネラ・ニューモフィラ
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*：モラクセラ・カタラーリス
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
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*：肺炎マイコプラズマ
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*：緑膿菌
Peptostreptococcus sp.	*Peptostreptococcus* species：ペプトストレプトコッカス種
P. intermedia	*Prevotella intermedia*：プレボテラ・インターメディア
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン中等度耐性肺炎球菌
P. oris	*Prevotella oris*：プレボテラ・オリス
Prevotella sp.	*Prevotella* species：プレボテラ種
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン耐性肺炎球菌
PSSP	Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*：ペニシリン感受性肺炎球菌
Rothia sp.	*Rothia* species：ロチア種
S. aureus	*Staphylococcus aureus*：黄色ブドウ球菌
S. mitis	*Streptococcus mitis*：ストレプトコッカス・ミティス
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*：肺炎球菌
Streptococcus intermedius	*Streptococcus intermedius*：ストレプトコッカス・インターメディウス
Streptococcus sp.	*Streptococcus* species：ストレプトコッカス種

T. creatinini	*Tissierella creatinini*：ティシエレラ・クレアティニニ
Veillonella sp.	*Veillonella* species：ベイヨネラ種
安全性関連用語	
AE	Adverse event：有害事象
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
Cr	Creatinine：クレアチニン
CRP	C-reactive protein：C-反応性たん白
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version：ICH 国際医薬用語集日本語版
PaO_2	Partial pressure of arterial oxygen：動脈血酸素分圧
SpO_2	Saturation of pulse oximetory oxygen：酸素飽和度
UA	Uric acid：尿酸
心電図パラメータ関連用語	
ΔPR	PR の変化量
ΔQRS	QRS の変化量
ΔQT	QT の変化量
ΔQTcB	QTcB(Bazett 法で補正した QT)の変化量
ΔQTcF	QTcF(Fridericia 法で補正した QT)の変化量
ΔQTcI	QTcI(同一被験者内データに基づく心拍数補正 QT)の変化量
ΔQTcP	QTcP(試験集団固有のべき数による心拍数補正 QT)の変化量
ΔRR	RR の変化量
ΔΔPR	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔPR との差
ΔΔQRS	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQRS との差
ΔΔQT	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQT との差
ΔΔQTcB	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcB との差
ΔΔQTcF	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcF との差
ΔΔQTcI	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcI との差
ΔΔQTcP	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcP との差
ΔΔRR	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔRR との差
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB、QTc(Bazett)	QT interval corrected using Bazett formula：Bazett の補正式で補正した QT 間隔(= $QT/RR^{1/2}$)
QTc(Framingham)	QT interval corrected using the Framingham formula：Framingham の補正式で補正した QT 間隔(= QT + 0.154 (1-RR))
QTcF、QTc(Fridericia)	QT interval corrected using the Fridericia formula：Fridercia の補正式で補正した QT 間隔(= $QT/RR^{1/3}$)

QTcI	QT interval corrected using the subject-specific correction fomula：被験者ごとの補正式で補正した QT 間隔
QTcP	QT interval corrected using a nonlinear regression model with a study population-specific coefficient：試験集団固有のべき数による心拍数補正 QT(= QT/RR^{β})
統計解析関連用語	
BPPS	Bacteriological per protocol set：微生物学的 PPS 解析対象集団
CI	Confidence interval：信頼区間
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
Max	Maximum：最大値
MFAS	Modified full analysis set：微生物学的 FAS 解析対象集団
Min	Minimum：最小値
PPS	Per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
抗菌薬(日本化学療法学会の略語記載)	
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MFLX	Moxifloxacin：モキシフロキサシン

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験の一覧表

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号[a]	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量[b]、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	AMY-I101	5.3.3.1-1	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による単回投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度、並びに尿中の AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。	ステップ 1～6： 群用量漸増 ステップ 1： 非盲検 非対照 ステップ 2～6： 無作為化 単盲検 プラセボ対照	ステップ 1： ・KRP-AM1977Y 50 mg ステップ 2： ・KRP-AM1977Y 100 mg 又は プラセボ ステップ 3： ・KRP-AM1977Y 200 mg 又は プラセボ ステップ 4： ・ KRP-AM1977Y 400 mg 又は プラセボ ステップ 5： ・KRP-AM1977Y600 mg 又は プラセボ ステップ 6： ・KRP-AM1977Y 800 mg 又はプラセボ いずれのステップも点滴静注により単回投与 点滴時間： ステップ 1～4 は 1 時間、 ステップ 5 は 1.5 時間、 ステップ 6 は 2 時間 KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボを使用	計 43 例 (ステップ 1： 実薬 3 例、 ステップ 2~6： 実薬各 6 例、 プラセボ各 2 例)	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号[a]	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量[b]、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	AMY-I102	5.3.3.1-2	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による反復投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度及び AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。	無作為化 単盲検 プラセボ対照 群用量漸増	ステップ 1： ・KRP-AM1977Y 200 mg 又はプラセボ 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ステップ 2： ・KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ステップ 3： ・KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ 点滴静注により、1 日目投与開始日は 1 日 2 回、2 日目以降 1 日 1 回 6 日間投与 点滴時間： いずれのステップも 1 回 1 時間 KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボを使用	計 24 例 (各ステップ： 実薬 6 例、 プラセボ 2 例)	日本人 健康成人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号[a]	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量[b]、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	AMY-I103	5.3.3.1-3	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y 臨床推奨用量における単回及び反復投与時の薬物動態について検討する。また、あわせて安全性についても検討する。	無作為化 非盲検 非対照	A 群： ・KRP-AM1977Y 150 mg 点滴静注により単回投与 B 群： ・KRP-AM1977Y 300 mg 点滴静注により単回投与 C 群： ・KRP-AM1977Y 150 mg (投与開始日は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 点滴時間： A 群は 1 時間、 B 群は 2 時間、 C 群は 1 時間(投与開始日は 2 時間) KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg(KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg、KRP-AM1977Y 希釈液)を使用	計 18 例 (各群：6 例)	日本人 健康成 人男性	完了 総括報告書
第 I 相 (評価資料)	AMX-T111	5.3.4.1-1	日本人健康成人男性を対象として KRP-AM1977X 225 mg、450 mg、750 mg を単回経口投与した際の QT/QTc 間隔へ及ぼす影響をプラセボと比較して検討する。	無作為化 二重盲検(陽性対照薬は非盲検下) プラセボ対照 陽性対照 5 群 5 期クロスオーバー	・KRP-AM1977X 225 mg ・KRP-AM1977X 450 mg ・KRP-AM1977X 750 mg ・KRP-AM1977X プラセボ ・陽性対照薬 (モキシフロキサシン 400 mg) 各期にいずれかの薬剤を単回経口投与 KRP-AM1977X 錠 75 mg、KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボ及びモキシフロキサシン錠 400 mg を使用	計 60 例 (各群：12 例)	日本人 健康成 人男性	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号[a]	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量[b]、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 III 相 (評価資料)	AMY-I301	5.3.5.1-1	市中肺炎患者を対象として、レボフロキサシン注射剤 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回投与(投与開始日は倍量投与)の治癒率の非劣性を検証する。あわせて安全性及び薬物動態の検討も行う。	無作為化 二重盲検 並行群間比較	AM-1977 群： ・KRP-AM1977Y 150 mg (投与開始日は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回 7～14 日間投与 レボフロキサシン群： ・レボフロキサシン 500 mg (投与開始日はプラセボを追加) 点滴静注により 1 日 1 回 7～14 日間投与 割付比 1 : 1 点滴時間：約 1 時間、ただし投与開始日は約 2 時間とした。 AM-1977 群： KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg(KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg、KRP-AM1977Y 希釈液)を使用 レボフロキサシン群： 治験用レボフロキサシン点滴静注用キット(治験用レボフロキサシン注射剤 500 mg、治験用レボフロキサシン希釈液、プラセボ希釈液)を使用	計 289 例 (AM-1977 群： 145 例、 レボフロキサシン群： 144 例)	日本人 市中肺 炎患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号[a]	試験報告書を 添付した場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量[b]、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (評価資料)	AMY-I201	5.3.5.1-2	軽症から重症の市中肺炎患者を対象として、KRP-AM1977Y 75 mg 及び 150 mg(各用量とも投与開始日は倍量投与)点滴静脈内投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて、血漿中及び喀痰中 AM-1977 濃度を測定し、薬物濃度の検討も行う。	無作為化 非盲検 並行群間比較	・KRP-AM1977Y 75 mg 又は 150 mg (投与開始日はそれぞれ倍量 150 mg 又は 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回 7～14 日間投与 点滴時間：約 1 時間、ただし投与開始日は約 2 時間とした。 割付比 1 : 1 KRP-AM1977Y 注射剤 75 mg を使用	計 84 例 (各群：42 例)	日本人 市中肺炎患者	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	AMY-I302	5.3.5.2-1	呼吸器感染症患者を対象として、KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回投与(投与開始日は倍量投与)の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。	非盲検 非対照	・KRP-AM1977Y 150 mg (投与開始日は倍量 300 mg) 点滴静注により 1 日 1 回 7～14 日間投与 点滴時間：約 1 時間、ただし投与開始日は約 2 時間とした。 KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg(KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg、KRP-AM1977Y 希釈液)を使用	慢性呼吸器病変の二次感染： 49 例 誤嚥性肺炎： 17 例 肺化膿症・肺膿瘍： 11 例 その他： 1 例	日本人 呼吸器感染症患者(慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)	完了 総括報告書

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

2.7.6.2　個々の試験の概要

2.7.6.2.1　第I相臨床薬理試験(AMY-I101 試験、評価資料)

(5.3.3.1-1)

2.7.6.2.1.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 –健康成人における点滴静注による単回投与時の安全性及び薬物動態の検討–
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による単回投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度、並びに尿中の AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。
試験方法	デザイン： ・ステップ 1～6：群用量漸増試験 ・ステップ 1：非盲検非対照試験 ・ステップ 2～6：無作為化単盲検プラセボ対照試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間：1 日間 用法・用量： ・ステップ 1： KRP-AM1977Y 50 mg ・ステップ 2： KRP-AM1977Y 100 mg 又はプラセボ ・ステップ 3： KRP-AM1977Y 200 mg 又はプラセボ ・ステップ 4： KRP-AM1977Y 400 mg 又はプラセボ ・ステップ 5： KRP-AM1977Y 600 mg 又はプラセボ ・ステップ 6： KRP-AM1977Y 800 mg 又はプラセボ いずれのステップも点滴静注により単回投与 点滴時間： ステップ 1～4 は 1 時間、ステップ 5 は 1.5 時間、ステップ 6 は 2 時間 KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボを使用した。 低用量のステップ 1 から開始し、それぞれ別の被験者で安全性を確認し

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">ながら、ステップ 6 までの投与量の高い、次のステップへと順次移行した。</td></tr>
<tr><td>被験者数(計画時)</td><td colspan="2">ステップ 1：3 例(KRP-AM1977Y 投与群 3 例)
ステップ 2～6：各ステップ 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例)
計 43 例。</td></tr>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性
(2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者
(3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者
(4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者</td></tr>
<tr><td rowspan="3">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg
(KRP-AM1977Y 50、100、200、400、600、800 mg)
1 日 1 回点滴静注</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回点滴静注</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
安全性評価：有害事象
自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、眼科検査、
バイタルサイン、12 誘導心電図検査、心電図パラメータ、結晶尿

副次評価項目：
薬物動態に関する評価：
(1) 血漿中 AM-1977 の濃度推移及び薬物動態パラメータ
(2) 尿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)の濃度推移及び薬物動態パラメータ</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">薬物動態：
(1) 血漿中濃度及び尿中濃度
AM-1977 の血漿中濃度から投与群別、採血時期別に、また AM-1977 及びその代謝物 AM2012-008 の尿中濃度から投与群別、採尿時期別にそれぞれ要約統計量を算出した。
(2) 薬物動態パラメータ
ノンコンパートメント法を用いて以下の薬物動態パラメータを算出した。
AM-1977 の C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{last}、AUC_{inf}、Vd、CL、CLr、AM-1977、AM2012-008 及びその合計の%UR
なお、ステップ 1 では、AM-1977 の C_{max}、t_{max}、AUC_{last} のみ算出した。</td></tr>
</table>

	(3) 薬物動態の線形性 100～400 mg の用量範囲で、パワーモデル式[$Y = \alpha D^{\beta}$(Y：薬物動態パラメータ、D：用量)]を用いて AM-1977 の C_{max} 及び AUC_{last} の用量比例性を評価した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、眼科検査、12 誘導心電図検査及び結晶尿は異常所見の有無を集計した。心電図パラメータは要約統計量を算出すると共に、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合を集計した。

2.7.6.2.1.2　試験成績

2.7.6.2.1.2.1　被験者の内訳

ステップ 1 では、3 例の被験者に治験薬が投与された。ステップ 2～6 では各 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例)の被験者に治験薬が割り当てられ、すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者の 43 例のうち、完了被験者は 42 例、中止被験者は 1 例[ステップ 4 で被験者の申し出(家庭の事情)による中止]であった。

治験薬投与被験者 43 例全例を安全性の解析対象とし、KRP-AM1977Y 投与被験者 33 例のうち試験を中止した被験者 1 例を除く 32 例を薬物動態の解析対象とした。

2.7.6.2.1.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

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

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

項目	ステップ	1	2	3	4	2～4	5		6		2～6
	投与群	50 mg	100 mg	200 mg	400 mg	プラセボ	600 mg	プラセボ	800 mg	プラセボ	プラセボ
被験者数		3	6	6	6	6	6	2	6	2	10
性別	男性	3	6	6	6	6	6	2	6	2	10
年齢	平均値	29 7	30 0	27 8	31 7	32 0	32 3	31 5	30 5	25 0	30 5
(歳)[*1]	標準偏差	4 5	5 0	4 5	5 9	6 4	5 4	0 7	5 8	2 8	5 6
	最小値	25	25	20	26	24	25	31	21	23	23
	中央値	30 0	28 0	29 5	30 0	30 5	32 5	31 5	32 0	25 0	30 0
	最大値	34	38	32	40	40	40	32	37	27	40
身長	平均値	167 90	173 88	171 08	174 08	174 67	171 83	173 20	175 72	172 70	173 98
(cm)[*1]	標準偏差	6 24	4 78	4 38	6 20	8 76	4 28	2 40	4 72	5 37	6 88
	最小値	164 1	167 1	163 1	164 7	165 8	168 5	171 5	169 0	168 9	165 8
	中央値	164 50	174 50	171 75	173 60	174 45	170 30	173 20	176 05	172 70	173 20
	最大値	175 1	179 8	175 5	183 0	187 5	180 0	174 9	181 0	176 5	187 5
体重	平均値	62 73	66 37	58 82	65 07	71 03	62 00	72 50	67 18	59 30	68 98
(kg)[*2]	標準偏差	6 14	6 88	3 65	7 49	10 40	6 03	1 41	9 71	1 98	9 34
	最小値	55 8	56 8	52 7	53 4	58 3	54 8	71 5	56 4	57 9	57 9
	中央値	64 90	67 70	60 65	66 80	71 10	61 15	72 50	65 50	59 30	69 80
	最大値	67 5	75 0	61 5	72 8	82 4	73 2	73 5	79 0	60 7	82 4
BMI	平均値	22 25	21 95	20 10	21 41	23 16	20 96	24 18	21 73	19 93	22 72
(kg/m^2)[*2,3]	標準偏差	1 75	2 09	1 05	1 46	1 52	1 30	1 14	2 77	1 90	2 04
	最小値	20 6	19 2	18 5	19 7	21 2	18 8	23 4	18 8	18 6	18 6
	中央値	22 02	22 66	20 22	20 98	23 22	21 31	24 18	21 76	19 93	23 19
	最大値	24 1	23 9	21 2	23 4	25 6	22 6	25 0	24 7	21 3	25 6
24時間Ccr[*4]	平均値	---	143 05	138 40	153 87	112 87	148 87	162 85	146 63	157 95	131 88
(L/day)	標準偏差	---	37 72	23 59	18 85	27 42	25 18	31 04	10 76	4 17	33 64
	最小値	---	97 8	115 9	130 6	79 4	115 5	140 9	131 1	155 0	79 4
	中央値	---	143 60	127 00	155 45	118 35	149 15	162 85	147 10	157 95	135 25
	最大値	---	206 7	177 5	183 3	148 0	190 7	184 8	158 9	160 9	184 8

*1：同意取得時　*2：1 日目投与前　*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$　*4：ステップ 2～6、投与前 24～0 時間
(5.3.3.1-1 表 12.1-1 を引用)

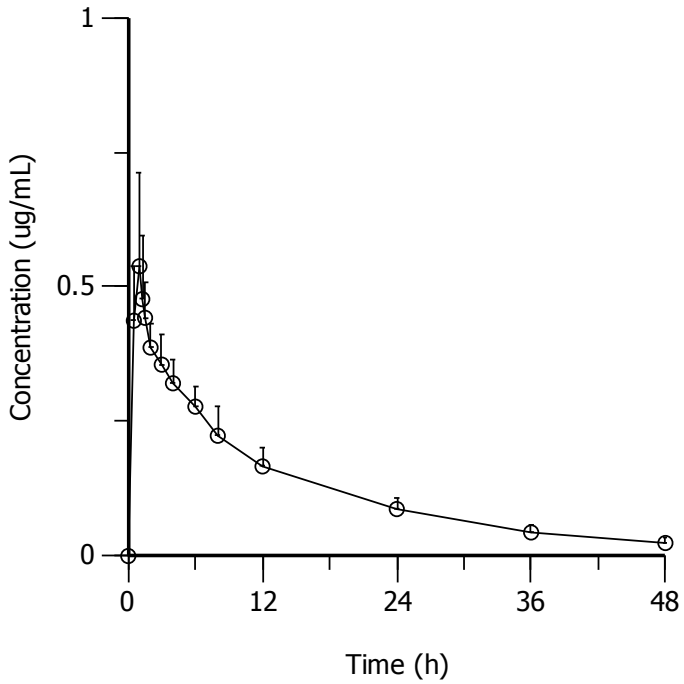
2.7.6.2.1.2.3 薬物動態の結果

2.7.6.2.1.2.3.1 ステップ 1

KRP-AM1977Y 50 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.1-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-3 に示した。

健康成人男性に KRP-AM1977Y 50 mg を 1 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は、投与開始後 0.806 時間でそれぞれ 0.555 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_{last} は 6.11 μg·h/mL であった。

図 2.7.6.2.1-1 KRP-AM1977Y 50 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 1)



平均値 ± 標準偏差(n = 3)
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-1 図 11.4.1-1 を改変)

表 2.7.6.2.1-3 KRP-AM1977Y 50 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 1)

Pharmacokinetic parameter		50 mg (n = 3)
C_{max}	μg/mL	0.555 ± 0.163
AUC_{last}	μg･h/mL	6.11 ± 1.17
t_{max}	h	0.806 ± 0.265

平均値 ± 標準偏差
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-1 表 11.4.1-1 を引用)

2.7.6.2.1.2.3.2　　ステップ 2～6

2.7.6.2.1.2.3.2.1　　血漿中濃度、尿中排泄及び薬物動態パラメータ

KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.1-2、AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-4 に示した。

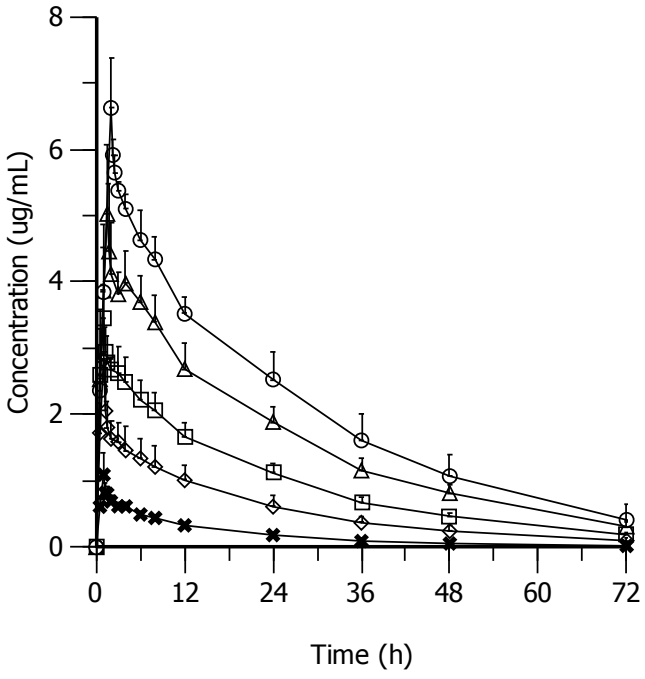
健康成人男性に KRP-AM1977Y を 100、200 及び 400 mg の用量でそれぞれ 1 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は、投与開始後 0.860 時間～1.00 時間でそれぞれ 1.09、2.91 及び 3.45 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 12.7、39.8 及び 68.8 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 15.7、18.0 及び 19.2 時間であった。

KRP-AM1977Y を 600 mg の用量で 1.5 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は、投与開始後 1.51 時間で 5.07 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 113 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 18.7 時間であった。

KRP-AM1977Y を 800 mg の用量で 2 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は、投与開始後 2.00 時間で 6.64 μg/mL の C_{max} に達した。AUC_{last} は 148 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 18.3 時間であった。

KRP-AM1977Y を 100、200、400、600 及び 800 mg の用量で単回点滴静注したとき、投与開始後 72 時間までの AM-1977 の尿中排泄率はそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、AM2012-008 の尿中排泄率はそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であった。これらの合計の投与開始後 72 時間までの尿中排泄率は、それぞれ 44.6%、41.7%、41.7%、35.8%及び 33.8%であった。

図 2.7.6.2.1-2　KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 2～6)



×：100 mg (n = 6)、◇：200 mg (n = 6)、□：400 mg (n = 5)、△：600 mg (n = 6)、○：800 mg (n = 6)
平均値 ± 標準偏差、点滴時間：100～400 mg は 1 時間、600 mg は 1.5 時間、800 mg は 2 時間
(5.3.3.1-1 図 11.4.2-1 を改変)

表 2.7.6.2.1-4　KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 2～6)

Pharmacokinetic parameter		100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	400 mg (n = 5)	600 mg (n = 6)	800 mg (n = 6)
C_{max}	μg/mL	1.09 ± 0.325	2.91 ± 0.705	3.45 ± 0.545	5.07 ± 1.03	6.64 ± 0.729
AUC_{last}	μg･h/mL	12.7 ± 1.01	39.8 ± 9.88	68.8 ± 8.72	113 ± 15.2	148 ± 22.2
AUC_{inf}	μg･h/mL	13.2 ± 1.08	42.4 ± 10.7	74.1 ± 9.63	121 ± 17.3	160 ± 32.3
t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.00 ± 0.122	0.860 ± 0.201	1.51 ± 0.121	2.00 ± 0.122
$t_{1/2}$	h	15.7 ± 0.956	18.0 ± 1.49	19.2 ± 2.21	18.7 ± 0.955	18.3 ± 3.85
Kel	1/h	0.0444 ± 0.00269	0.0388 ± 0.00317	0.0364 ± 0.00396	0.0372 ± 0.00187	0.0391 ± 0.00684
Vd	L	172 ± 16.9	127 ± 23.5	151 ± 19.1	135 ± 16.6	132 ± 8.41
CL	L/h	7.62 ± 0.620	4.96 ± 1.16	5.47 ± 0.636	5.04 ± 0.730	5.15 ± 0.860
CLr	L/h	0.717 ± 0.117	0.858 ± 0.114	0.910 ± 0.0503	0.989 ± 0.113	0.964 ± 0.259
%UR of AM-1977	%	9.13 ± 1.52	16.8 ± 3.35	15.7 ± 2.44	18.5 ± 3.28	17.3 ± 2.95
%UR of AM2012-008	%	35.4 ± 2.88	24.9 ± 3.59	26.0 ± 6.48	17.3 ± 2.48	16.5 ± 3.06
Total %UR	%	44.6 ± 3.94	41.7 ± 1.11	41.7 ± 4.73	35.8 ± 4.87	33.8 ± 3.47

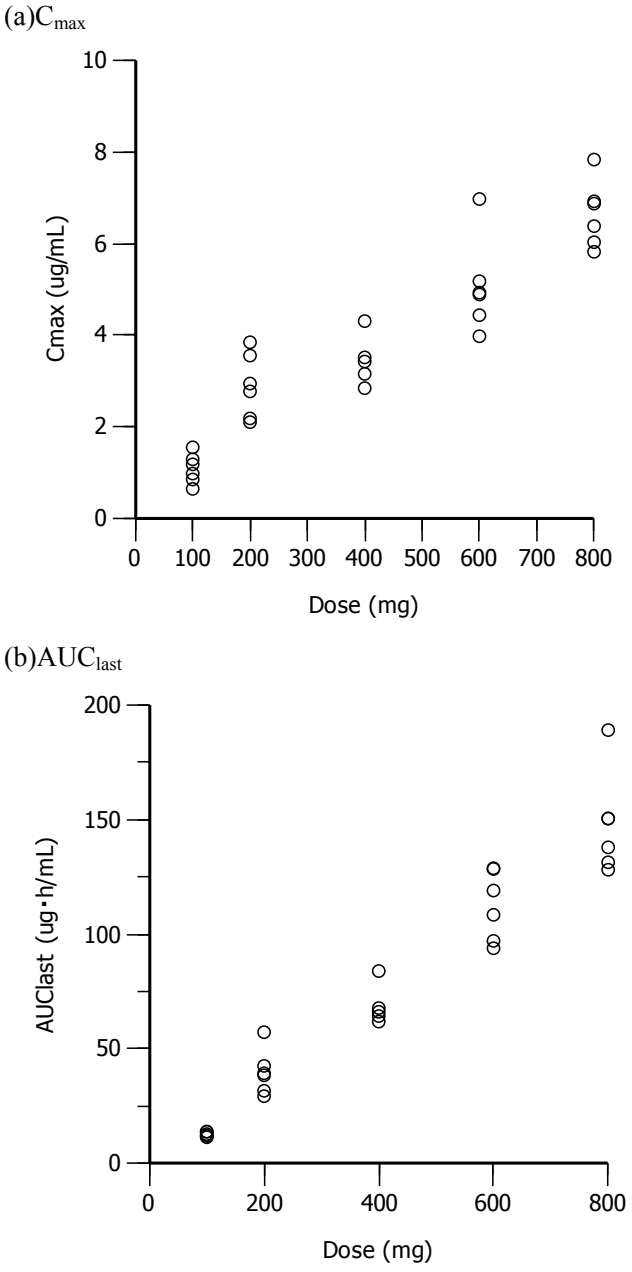
平均値 ± 標準偏差
点滴時間：100～400 mg は 1 時間、600 mg は 1.5 時間、800 mg は 2 時間
(5.3.3.1-1 表 11.4.2-2 を引用)

2.7.6.2.1.2.3.2.2 薬物動態の線形性

本試験で KRP-AM1977Y が投与された、ステップ 2 以降のすべての用量である 100～800 mg の範囲で、用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係を図 2.7.6.2.1-3 に示した。

KRP-AM1977Y 100～800 mg の用量範囲で、C_{max} 及び AUC_{last} は用量の増加に伴い増加した。

図 2.7.6.2.1-3 KRP-AM1977Y の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係(用量範囲：100～800 mg)

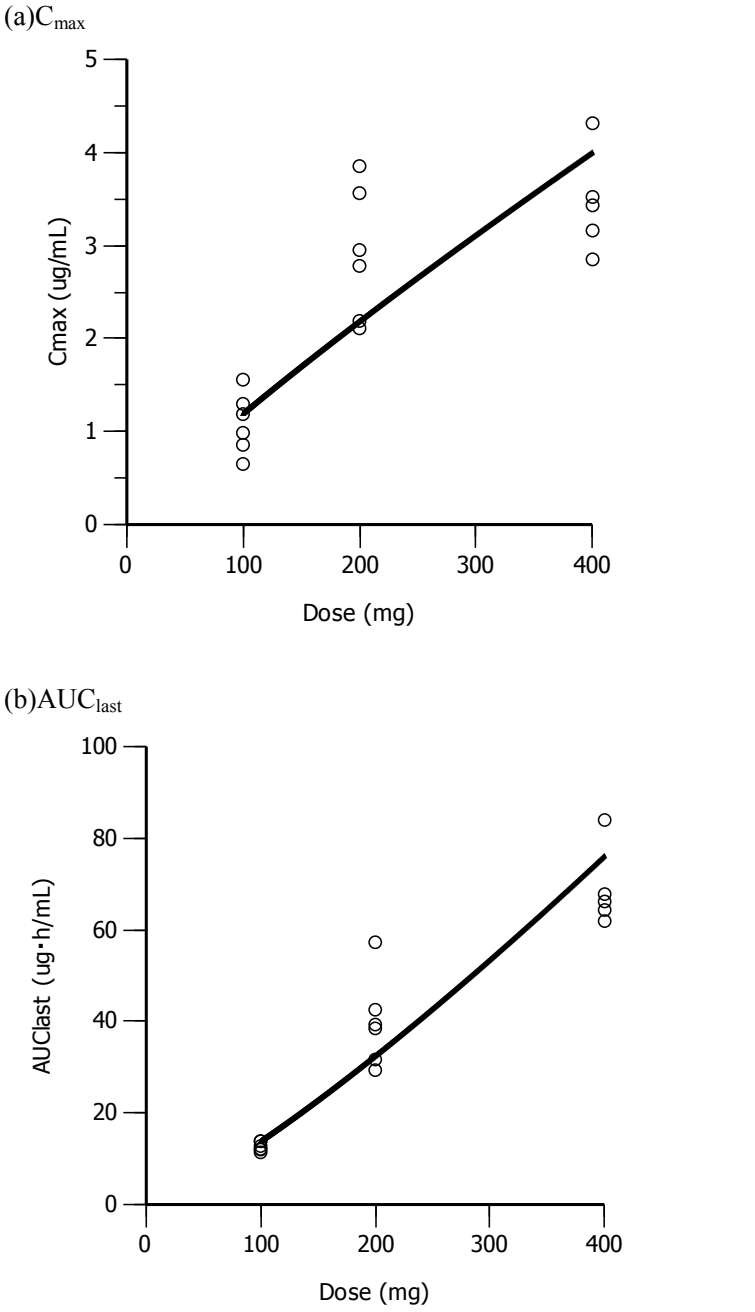


○：実測値(400 mg で n = 5、その他の用量では n = 6)
点滴時間：100～400 mg は 1 時間、600 mg は 1.5 時間、800 mg は 2 時間
(5.3.3.1-1 図 11.4.2-3 を引用)

KRP-AM1977Y の点滴時間が 1 時間と同一である用量 100～400 mg の範囲で、用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係を図 2.7.6.2.1-4 に示した。

C_{max} を対数変換した後の一次式の傾き β の点推定値は 0.870 であった。95%信頼区間は 0.483～1.26 であり、1 を含んでいた。AUC_{last} を対数変換した後の一次式の傾き β の点推定値は 1.23 であった。95%信頼区間は 0.970～1.48 であり、1 を含んでいた。

図 2.7.6.2.1-4　KRP-AM1977Y の用量と C_{max} 及び AUC_{last} の関係(用量範囲：100～400 mg)



○：実測値(400 mg で n = 5、その他の用量では n = 6)
実線：実測値(○)をパワーモデルに基づき解析して求めた近似曲線
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-1 図 11.4.2-4 を引用)

2.7.6.2.1.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.1.2.4.1 治験薬曝露状況

被験者 43 例に治験薬(KRP-AM1977Y 群：33 例、プラセボ群：10 例)が投与された。ステップ 1 では被験者 3 例に治験薬(KRP-AM1977Y 50 mg)が、ステップ 2～6 では被験者各 8 例に治験薬(KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg：各 6 例、プラセボ：各 2 例)がそれぞれ 1 回投与された。

2.7.6.2.1.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.1.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.1-5(ステップ 1)、表 2.7.6.2.1-6(ステップ 2～6)に示した。

安全性解析対象被験者 43 例のうち、ステップ 1～6 で発現した有害事象は 22 例 50 件であった。投与群別の内訳は、KRP-AM1977Y 50 mg 投与群で 3 例中 1 例 3 件、100 mg 投与群で 6 例中 3 例 6 件、200 mg 投与群で 6 例中 4 例 8 件、400 mg 投与群で 6 例中 2 例 4 件、600 mg 投与群で 6 例中 4 例 10 件、800 mg 投与群で 6 例中 5 例 16 件、プラセボ投与群で 10 例中 3 例 3 件であった。

ステップ 1～6 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は 15 例 27 件であった。投与群別の内訳は、KRP-AM1977Y 50 mg 投与群で 1 例 1 件、100 mg 投与群で 3 例 3 件、200 mg 投与群で 3 例 3 件、400 mg 投与群で 1 例 2 件、600 mg 投与群で 3 例 7 件、800 mg 投与群で 4 例 11 件であった。プラセボ投与群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。

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、KRP-AM1977Y 200 及び 400 mg 投与群で尿中 β_2 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。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 例であった。

重症度が高度の有害事象は発現しなかった。重症度が中等度の有害事象は、KRP-AM1977Y 600 mg 投与群で起立性低血圧が 1 例 1 件、800 mg 投与群で体位性めまいが 1 例 1 件であり、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。この他の有害事象の重症度はすべて軽度であった。

表 2.7.6.2.1-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ 1)

因果関係	因果関係を問わない			因果関係が否定できない[*1]		
ステップ	1					
投与群	50 mg (n= 3)					
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)
合計	1	3	33.3	1	1	33.3
臨床検査	1	3	33.3	1	1	33.3
尿中β２ミクログロブリン増加	1	1	33.3	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	1	1	33.3	0	0	0.0
フィブリンＤダイマー増加	1	1	33.3	1	1	33.3

MedDRA/J ver.15.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現率(%) = (各投与群の発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.3.1-1 表 14.3.1-2 を引用)

表 2.7.6.2.1-6　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ 2～6)(1/4)

因果関係	因果関係を問わない											
ステップ	2			3			4			2～4		
投与群	100 mg (n= 6)			200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			プラセボ (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)
合計	3	6	50 0	4	8	66 7	2	4	33 3	1	1	16 7
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
倦怠感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
免疫系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
薬物過敏症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	3	6	50 0	4	8	66 7	2	4	33 3	1	1	16 7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中アルブミン陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中β2 ミクログロブリン増加	1	1	16 7	2	2	33 3	2	2	33 3	1	1	16 7
β－Ｎアセチル D グルコサミニダーゼ増加	1	1	16 7	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	1	1	16 7	1	1	16 7	0	0	0 0
血中インスリン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中トリグリセリド増加	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
フィブリン D ダイマー増加	2	2	33 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心拍数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
プロトロンビン時間比減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中白血球陽性	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中クレアチニン減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
エタノールゲル化試験*2	1	1	16 7	2	2	33 3	1	1	16 7	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
体位性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
起立性低血圧	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

MedDRA/J ver.15.0
*1：発現率(%) = (各投与群の発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
*2：症例報告書記載名は「フィブリンモノマー複合体増加」
(5.3.3.1-1 表 14.3.1-3 を引用)

表 2.7.6.2.1-6　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ 2～6)(2/4)

因果関係	因果関係を問わない														
ステップ	5						6						2～6		
投与群	600 mg (n= 6)			プラセボ (n= 2)			800 mg (n= 6)			プラセボ (n= 2)			プラセボ (n= 10)		
事象名	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)
合計	4	10	66 7	1	1	50 0	5	16	83 3	1	1	50 0	3	3	30 0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0 0	0	0	0 0	2	2	33 3	0	0	0 0	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
倦怠感	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
免疫系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
薬物過敏症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	4	9	66 7	1	1	50 0	5	10	83 3	1	1	50 0	3	3	30 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	16 7	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中アルブミン陽性	0	0	0 0	1	1	50 0	1	1	16 7	0	0	0 0	1	1	10 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	16 7	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中β２ミクログロブリン増加	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	10 0
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中インスリン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中トリグリセリド増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
フィブリンＤダイマー増加	2	2	33 3	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
心拍数増加	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
プロトロンビン時間比減少	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中白血球陽性	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中クレアチニン減少	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	50 0	1	1	10 0
エタノールゲル化試験*2	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
体位性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
起立性低血圧	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

MedDRA/J ver.15.0
*1：発現率(%) = (各投与群の発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
*2：症例報告書記載名は「フィブリンモノマー複合体増加」
(5.3.3.1-1 表 14.3.1-3 を引用)

表 2.7.6.2.1-6　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ 2～6)(3/4)

因果関係	因果関係が否定できない[*1]											
ステップ	2			3			4			2～4		
投与群	100 mg (n= 6)			200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			プラセボ (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)
合計	3	3	50 0	3	3	50 0	1	2	16 7	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
倦怠感	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
免疫系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
薬物過敏症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	3	3	50 0	3	3	50 0	1	2	16 7	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中アルブミン陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中β2 ミクログロブリン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	1	1	16 7	1	1	16 7	0	0	0 0
血中インスリン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中トリグリセリド増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
フィブリンＤダイマー増加	2	2	33 3	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心拍数増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
プロトロンビン時間比減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中白血球陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中クレアチニン減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
エタノールゲル化試験[*3]	1	1	16 7	2	2	33 3	1	1	16 7	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
体位性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
起立性低血圧	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

MedDRA/J ver.15.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現率(%) = (各投与群の発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
*3：症例報告書記載名は「フィブリンモノマー複合体増加」
(5.3.3.1-1 表 14.3.1-3 を引用)

表 2.7.6.2.1-6　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(ステップ 2～6)(4/4)

因果関係	因果関係が否定できない[*1]														
ステップ	5						6						2～6		
投与群	600 mg (n= 6)			プラセボ (n= 2)			800 mg (n= 6)			プラセボ (n= 2)			プラセボ (n= 10)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)
合計	3	7	50 0	0	0	0 0	4	11	66 7	0	0	0 0	0	0	0 0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
胸痛	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
倦怠感	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
免疫系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
薬物過敏症	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	3	6	50 0	0	0	0 0	4	7	66 7	0	0	0 0	0	0	0 0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中アルブミン陽性	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中β２ミクログロブリン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中インスリン増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血中トリグリセリド増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中尿素増加	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
フィブリンＤダイマー増加	2	2	33 3	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
心拍数増加	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
プロトロンビン時間比減少	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中白血球陽性	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
尿中クレアチニン減少	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
エタノールゲル化試験[*3]	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
体位性めまい	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0 0	0	0	0 0	1	2	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
紅斑	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
そう痒症	0	0	0 0	0	0	0 0	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0
血管障害	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
起立性低血圧	1	1	16 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

MedDRA/J ver.15.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現率(%) = (各投与群の発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
*3：症例報告書記載名は「フィブリンモノマー複合体増加」
(5.3.3.1-1 表 14.3.1-3 を引用)

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

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象(重篤を除く、治験薬投与の中止及び重症度が高度の有害事象等)は発現しなかった。

2.7.6.2.1.2.4.3　臨床検査値

臨床検査に関して臨床検査異常値が散見されたが、臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.4.4 身体検査、眼科検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、心電図パラメータ及び結晶尿

身体検査(体重)に関して、臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。

眼科検査及びバイタルサインに関して、異常所見又は異常値が散見されたが臨床的に問題となる重要な異常は認められなかった。

12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる異常所見は認められなかった。QT、QTc(Bazzet)、QTc(Fridericia)パラメータの測定値及びベースラインからの変化量に、各投与群及び各検査時期で特記すべき傾向はみられなかった。

結晶尿に関して、ステップ 6 の被験者 8 例(このうち、プラセボ投与群 2 例)の尿中に、AM-1977 由来結晶はいずれも観察されなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg を単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 は点滴終了時でそれぞれ 1.09、2.91、3.45、5.07 及び 6.64 μg/mL のピーク濃度に達した後、15.7～19.2 時間の半減期で消失した。AUC_{last} はそれぞれ 12.7、39.8、68.8、113 及び 148 μg·h/mL であった。投与開始後 72 時間までの AM-1977 の尿中排泄率はそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、AM2012-008 の尿中排泄率はそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であった。これらの合計の投与開始後 72 時間までの尿中排泄率は 33.8%～44.6%であった。KRP-AM1977Y 100～800 mg の用量範囲で、AM-1977 の血漿中濃度は用量の増加に伴い増加した。

検討した最大用量である 800 mg まで、KRP-AM1977Y の安全性に大きな問題はなく、忍容性が確認された。

2.7.6.2.2　第 I 相臨床薬理試験(AMY-I102 試験、評価資料)

(5.3.3.1-2)

2.7.6.2.2.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 –健康成人における点滴静注による反復投与時の安全性及び薬物動態の検討–
試験期間	20■ 年■ 月～20■ 年■ 月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y の点滴静注による反復投与時の安全性を検討する。また、血漿中及び尿中の AM-1977 濃度及び AM-1977 代謝物濃度を測定し、薬物動態を検討する。
試験方法	デザイン：無作為化単盲検プラセボ対照群用量漸増試験 対象：日本人健康成人男性 投与期間：7 日間 用法・用量： ・ステップ 1： KRP-AM1977Y 200 mg(200 mg 投与群)又はプラセボ(プラセボ投与群) 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ・ステップ 2： KRP-AM1977Y 400 mg(400 mg 投与群)又はプラセボ(プラセボ投与群) 点滴静注により 1 日 1 回 7 日間投与 ・ステップ 3： KRP-AM1977Y 400 mg(400 mg LD 投与群)又は プラセボ(プラセボ投与群) 点滴静注により、1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降 1 日 1 回 6 日間投与 点滴時間：1 回 1 時間 いずれも KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg 又は KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボを使用した。 低用量のステップ 1 から開始し、それぞれ別の被験者で安全性を確認しながら次のステップへと順次移行した。
被験者数(計画時)	ステップ 1～3： 各ステップ 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例)
主な 組み入れ基準	(1)　同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2)　スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3)　スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4)　本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者</td></tr>
<tr><td rowspan="3">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg
(KRP-AM1977Y 200、400、400 mg LD)
1 日 1 回点滴静注、
ただしステップ 3 の 1 日目のみ 1 日 2 回点滴静注</td><td>S[redacted]0202</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 400 mg プラセボ
(プラセボ)
1 日 1 回点滴静注、
ただしステップ 3 の 1 日目のみ 1 日 2 回点滴静注</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">主要評価項目：
安全性評価：有害事象
自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、心電図パラメータ、エコー検査(治験薬投与血管周辺部位)、眼科検査

副次評価項目：
薬物動態に関する評価：
(1) 血漿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)の濃度推移及び薬物動態パラメータ
(2) 尿中 AM-1977 及び AM-1977 代謝物(AM2012-008)の濃度推移及び薬物動態パラメータ</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td colspan="2">薬物動態：
AM-1977 及び AM2012-008 について、投与群別、時期別に、血漿中及び尿中濃度の要約統計量を算出した。また、ノンコンパートメント法を用いて以下の薬物動態パラメータを求め、投与群別に要約統計量を算出した。
(1) 血漿中薬物動態
1 日目：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、kel、AUC_t、AUC_{last}
ステップ 3 では、1 回目投与と 2 回目投与後のいずれかで血漿中濃度が最高値となった値を C_{max} とし、直前の投与開始時間から C_{max} が得られた時間までの経過時間を t_{max} とした。ステップ 3 の 1 日目の $t_{1/2}$ 及び Kel は算出しなかった。
7 日目：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_t、AUC_{last} 、AUC_{inf}、Racc_C_{max}、Racc_ AUC_t、C_{max} Ratio、AUC Ratio、AM2012-008 Ratio

(2) 尿中排泄
1～7 日目投与後 72 時間まで(9 日間)：
累積尿中排泄率[%UR(AM-1977)、%UR(AM2012-008)、%UR(Total)]
1 日目及び 7 日目：
腎クリアランス[CLr(AM-1977)、CLr(AM2012-008)]</td></tr>
</table>

	安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、眼科検査、エコー検査及び 12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。心電図パラメータは要約統計量を算出すると共に、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合を集計した。

2.7.6.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.1　被験者の内訳

ステップ 1～3 で、各 8 例(KRP-AM1977Y 投与群 6 例、プラセボ投与群 2 例)の被験者に治験薬が割り当てられ、すべての被験者に治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者 24 例のうち、完了被験者は 22 例、中止被験者はステップ 1(200 mg 投与群)及びステップ 3(400 mg LD 投与群)の各 1 例[いずれも安全性の配慮(有害事象の発現)による中止]であった。

治験薬投与被験者 24 例全例を安全性の解析対象とし、KRP-AM1977Y 投与被験者 18 例のうち試験を中止した被験者 2 例を除く 16 例を薬物動態の解析対象とした。

2.7.6.2.2.2.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

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

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

項目	ステップ	1	2	1及び2	3	3	1～3
	投与群	200 mg	400 mg	プラセボ	400 mg LD	プラセボ	プラセボ
被験者数		6	6	4	6	2	6
性別	男性	6	6	4	6	2	6
年齢 (歳)[*1]	平均値	33.7	32.8	31.0	26.5	24.5	28.8
	標準偏差	2.3	7.3	3.4	6.1	4.9	4.8
	最小値	30	23	29	21	21	21
	中央値	34.5	34.5	29.5	26.0	24.5	29.0
	最大値	36	40	36	38	28	36
身長 (cm)[*2]	平均値	173.95	172.37	174.60	173.05	168.80	172.67
	標準偏差	4.99	6.68	4.71	5.69	3.25	4.94
	最小値	165.4	164.1	170.1	168.5	166.5	166.5
	中央値	175.25	170.90	173.65	171.55	168.80	171.70
	最大値	179.5	180.6	181.0	183.8	171.1	181.0
体重 (kg)[*3]	平均値	66.92	60.85	67.53	62.78	59.60	64.88
	標準偏差	9.12	6.46	10.67	5.38	4.10	9.40
	最小値	56.3	52.1	58.3	54.4	56.7	56.7
	中央値	67.10	60.10	67.15	64.05	59.60	60.40
	最大値	77.2	71.6	77.5	67.7	62.5	77.5
BMI (kg/m^2)[*2,3,4]	平均値	22.03	20.44	22.07	20.97	20.90	21.68
	標準偏差	2.00	1.11	2.67	1.57	0.63	2.17
	最小値	20.0	19.3	19.6	19.0	20.5	19.6
	中央値	21.94	20.06	21.67	20.87	20.90	20.90
	最大値	24.6	22.0	25.3	23.0	21.3	25.3
24時間Ccr[*5] (L/day)	平均値	148.23	151.73	135.18	128.60	153.75	141.37
	標準偏差	11.11	11.04	16.72	17.85	15.63	17.57
	最小値	129.8	135.8	113.8	103.4	142.7	113.8
	中央値	147.35	152.80	137.85	132.65	153.75	144.00
	最大値	160.8	163.4	151.2	150.8	164.8	164.8

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時　*3：1 日目投与前又は 1 日目初回投与前
*4：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$　*5：初回投与前 24 時間～0 時間
(5.3.3.1-2 表 12.1-1 を引用)

2.7.6.2.2.2.3 薬物動態の結果

(1) 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ

1) AM-1977

ステップ 1 及び 2 で、KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間、点滴静注により反復投与したときの、AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.2-1、ステップ 3 で、KRP-AM1977Y 400 mg を 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、点滴静注により反復投与したときの、AM-1977 の血漿中濃度をステップ 2 の結果と共に図 2.7.6.2.2-2 に示した。ステップ 1～3 で、KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を点滴静注により反復投与したときの、AM-1977 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-3 に示した。

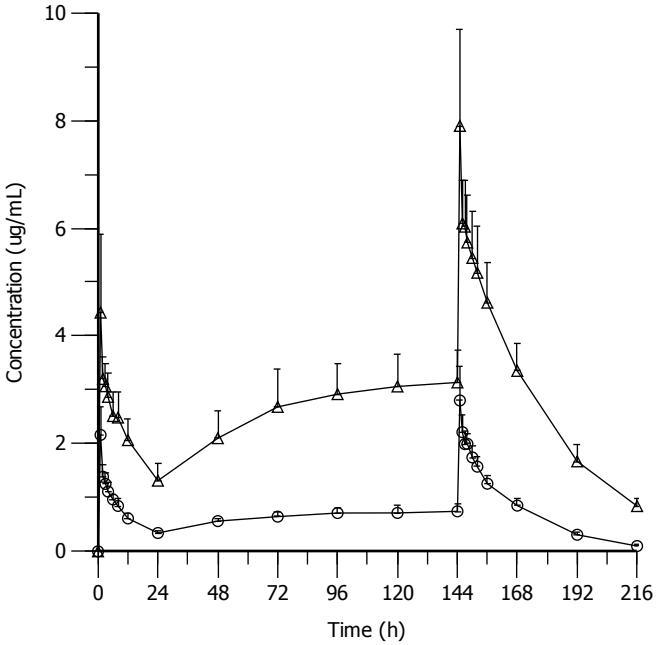
200 mg 及び 400 mg 投与群の 1 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ t_{max} 0.950 及び 1.13 時間で、2.16 及び 4.44 μg/mL の C_{max} に達した後、12.5 及び 17.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 17.8 及び 51.6 μg·h/mL であった。400 mg LD 投与群の 1 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、t_{max} 0.970 時間で 5.32 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 70.1 μg·h/mL であった。

KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間、点滴静注により反復投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、7 日目までに一定となった。KRP-AM1977Y 400 mg を 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、点滴静注により反復投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、400 mg を 1 日 1 回 7 日間、点滴静注したときと比較して、より速やかに一定となり、AM-1977 の血漿中濃度は 2 日目投与前までに定常状態に達した。

200 mg 及び 400 mg 投与群の 7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ t_{max} 0.950 及び 1.13 時間で、2.80 及び 7.93 μg/mL の C_{max} に達した後、15.7 及び 24.1 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 33.8 及び 114 μg·h/mL であった。400 mg LD 投与群の 7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、t_{max} 1.37 時間で 5.95 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 93.4 μg·h/mL であった。

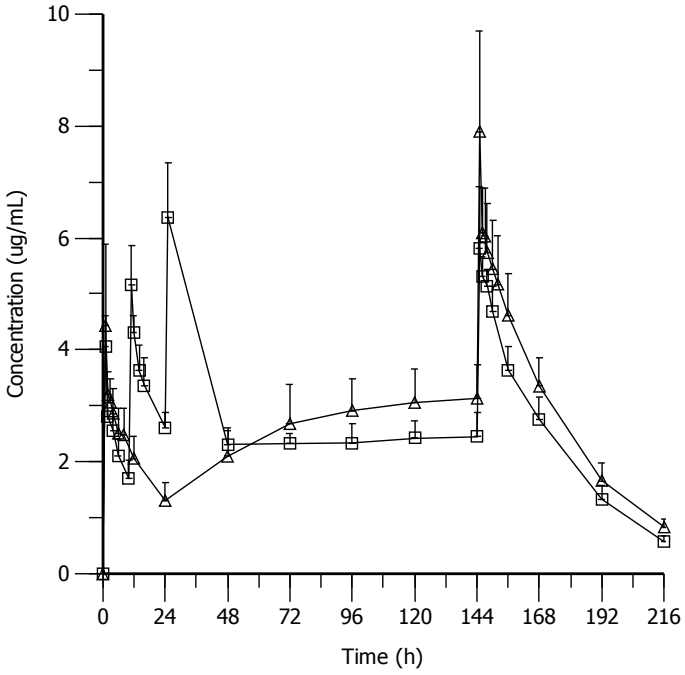
200 mg 及び 400 mg 投与群で、それぞれ $Racc_C_{max}$ は 1.32 及び 1.84、$Racc_AUC_t$ は 1.91 及び 2.22 であった。400 mg LD 投与群の C_{max} Ratio は 1.13、AUC Ratio は 1.34 であり、1 日目と 7 日目の C_{max} 及び AUC_t は近似していた。

図 2.7.6.2.2-1　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したときの AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 1 及び 2)



○：200 mg(ステップ 1)(n = 5)、△：400 mg(ステップ 2)(n = 6)
平均値 ± 標準偏差、点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-2 図 11.4.1-1 を改変)

図 2.7.6.2.2-2　KRP-AM1977Y 400 mg を反復点滴静注したときの AM-1977 の血漿中濃度(ステップ 2 及び 3)



△：400 mg(n = 6)、□：400 mg LD (n = 5)
平均値 ± 標準偏差
400 mg(ステップ 2)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg LD(ステップ 3)：1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-2 図 11.4.1-3 を改変)

表 2.7.6.2.2-3　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM1977 の薬物動態パラメータ(ステップ 1～3)

DAY	Pharmacokinetic parameter		200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	C_{max}	μg/mL	2.16 ± 0.526	4.44 ± 1.45	5.32 ± 0.797
	t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.13 ± 0.429	0.970 ± 0.0447
	$t_{1/2}$	h	12.5 ± 1.36	17.3 ± 2.30	NC
	Kel	1/h	0.0559 ± 0.00628	0.0406 ± 0.00462	NC
	AUC_t	μg･h/mL	17.8 ± 2.14	51.6 ± 10.0	70.1 ± 7.99
	CLr	L/h	1.17 ± 0.240	0.878 ± 0.132	1.15 ± 0.184
7	C_{max}	μg/mL	2.80 ± 0.645	7.93 ± 1.76	5.95 ± 0.941
	t_{max}	h	0.950 ± 0.00	1.13 ± 0.429	1.37 ± 0.575
	$t_{1/2}$	h	15.7 ± 1.38	24.1 ± 1.14	21.8 ± 1.39
	Kel	1/h	0.0445 ± 0.00409	0.0288 ± 0.00130	0.0319 ± 0.00198
	AUC_t	μg･h/mL	33.8 ± 3.72	114 ± 17.7	93.4 ± 9.64
	AUC_{inf}	μg･h/mL	54.8 ± 6.58	233 ± 36.5	184 ± 25.6
	CLr	L/h	0.920 ± 0.333	0.796 ± 0.0596	0.902 ± 0.118
	%UR	%	14.8 ± 2.78	22.1 ± 3.26	19.9 ± 1.24
	Racc_Cmax	-	1.32 ± 0.224	1.84 ± 0.272	NC
	Racc_AUC_t	-	1.91 ± 0.164	2.22 ± 0.175	NC
	C_{max} Ratio	-	NC	NC	1.13 ± 0.224
	AUC Ratio	-	NC	NC	1.34 ± 0.112

平均値±標準偏差、NC：算出せず
200 mg(ステップ 1)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg(ステップ 2)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg LD(ステップ 3)：1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 時間
Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(ステップ 1 及び 2)
Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 1 及び 2)
C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(ステップ 3)
AUC Ratio = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 3)
(5.3.3.1-2 表 11.4.3-1 を引用)

2)　AM2012-008

ステップ 1 及び 2 で、KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間、点滴静注により反復投与したときの、AM2012-008 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.2-3、ステップ 3 で、KRP-AM1977Y 400 mg を 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、点滴静注により反復投与したときの、AM2012-008 の血漿中濃度をステップ 2 の結果と共に図 2.7.6.2.2-4 に示した。ステップ 1～3 で、KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を点滴静注により反復投与したときの、AM2012-008 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-4 に示した。

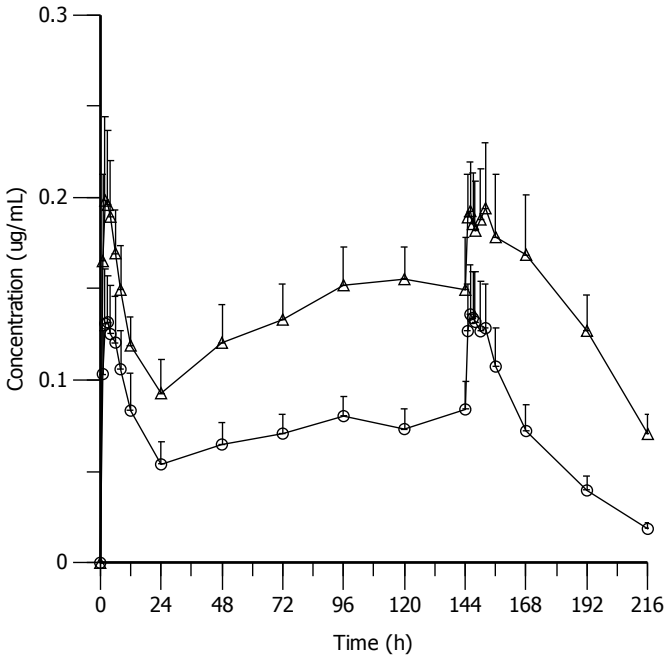
200 mg 及び 400 mg 投与群の 1 日目における AM2012-008 の血漿中濃度は、それぞれ t_{max} 2.60 及び 2.83 時間で、0.135 及び 0.202 μg/mL の C_{max} に達した後、15.9 及び 22.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 2.09 及び 3.12 μg·h/mL であった。400 mg LD 投与群の 1 日目における AM2012-008 の血漿中濃度は、t_{max} 2.00 時間で 0.261 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 4.98 μg·h/mL であった。

200 mg 及び 400 mg 投与群の 7 日目における AM2012-008 の血漿中濃度は、それぞれ t_{max} 3.60 及び 4.16 時間で、0.138 及び 0.201 μg/mL の C_{max} に達した後、24.6 及び 42.2 時

間の $t_{1/2}$ で消失した。AUC_t はそれぞれ 2.57 及び 4.31 μg·h/mL であった。400 mg LD 投与群の 7 日目における AM2012-008 の血漿中濃度は、t_{max} 2.17 時間で 0.207 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 4.46 μg·h/mL であった。

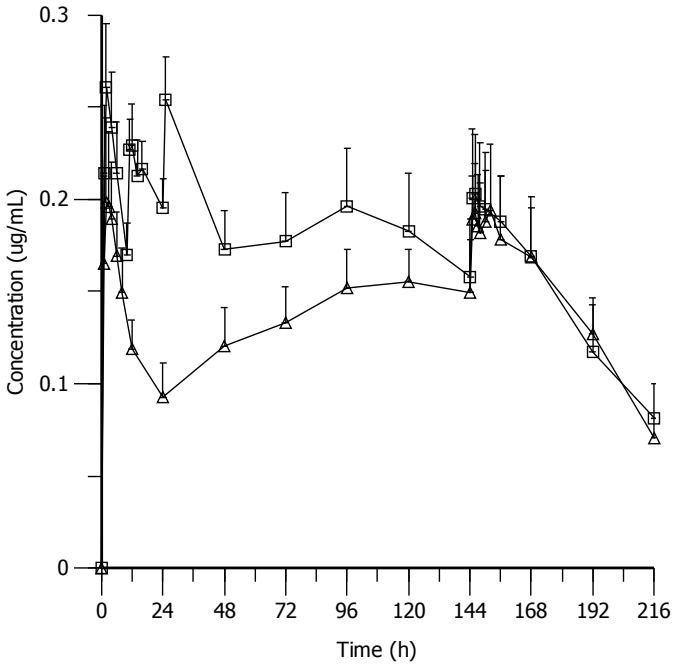
200 mg 及び 400 mg 投与群における Racc_C_{max} は 1.03 及び 1.01、Racc_AUC_t は 1.23 及び 1.38 であった。400 mg LD 投与群の C_{max} Ratio は 0.800、AUC Ratio は 0.897 であった。200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群の 1 日目における AM2012-008 Ratio はそれぞれ 11.4%、6.34%及び 7.35%、7 日目ではそれぞれ 7.71%、4.03%及び 5.04%であった。

図 2.7.6.2.2-3　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したときの AM2012-008 の血漿中濃度(ステップ 1 及び 2)



○：200 mg(ステップ 1)(n = 5)、△：400 mg(ステップ 2)(n = 6)
平均値 ± 標準偏差、点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-2 図 11.4.1-2 を改変)

図 2.7.6.2.2-4　KRP-AM1977Y 400 mg を反復点滴静注したときの
AM2012-008 の血漿中濃度(ステップ 2 及び 3)



△：400 mg (n = 6)、□：400 mg LD (n = 5)
平均値 ± 標準偏差
400 mg(ステップ 2)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg LD(ステップ 3)：1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-2 図 11.4.1-4 を改変)

表 2.7.6.2.2-4　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM2012-008 の薬物動態パラメータ(ステップ 1～3)

DAY	Pharmacokinetic parameter		200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	C_{max}	µg/mL	0.135 ± 0.0280	0.202 ± 0.0443	0.261 ± 0.0349
	t_{max}	h	2.60 ± 0.548	2.83 ± 0.983	2.00 ± 0.00
	$t_{1/2}$	h	15.9 ± 1.32	22.2 ± 5.50	NC
	Kel	1/h	0.0439 ± 0.00388	0.0328 ± 0.00790	NC
	AUC_t	µg･h/mL	2.09 ± 0.458	3.12 ± 0.506	4.98 ± 0.427
	CLr	L/h	17.8 ± 2.94	13.8 ± 2.00	12.9 ± 1.05
	AM2012-008 Ratio	%	11.4 ± 1.78	6.34 ± 0.979	7.35 ± 1.27
7	C_{max}	µg/mL	0.138 ± 0.0269	0.201 ± 0.0323	0.207 ± 0.0347
	t_{max}	h	3.60 ± 2.51	4.16 ± 2.87	2.17 ± 2.19
	$t_{1/2}$	h	24.6 ± 2.67	42.2 ± 6.31	46.8 ± 8.07
	Kel	1/h	0.0285 ± 0.00310	0.0167 ± 0.00251	0.0152 ± 0.00278
	AUC_t	µg･h/mL	2.57 ± 0.503	4.31 ± 0.758	4.46 ± 0.662
	AUC_{inf}	µg･h/mL	5.27 ± 0.952	14.5 ± 1.93	15.9 ± 3.54
	CLr	L/h	14.9 ± 4.41	12.8 ± 2.13	11.4 ± 1.73
	%UR	%	22.4 ± 1.36	16.2 ± 1.05	15.6 ± 3.52
	Total %UR	%	37.2 ± 3.02	38.3 ± 2.51	35.5 ± 4.39
	AM2012-008 Ratio	%	7.71 ± 1.19	4.03 ± 0.523	5.04 ± 0.901
	Racc_Cmax	-	1.03 ± 0.0237	1.01 ± 0.162	NC
	Racc_AUC_t	-	1.23 ± 0.0767	1.38 ± 0.120	NC
	C_{max} Ratio	-	NC	NC	0.800 ± 0.128
	AUC Ratio	-	NC	NC	0.897 ± 0.108

平均値±標準偏差、NC：算出せず
200 mg(ステップ 1)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg(ステップ 2)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg LD(ステップ 3)：1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 時間
Racc_C_{max} = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(ステップ 1 及び 2)
Racc_AUC_t = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 1 及び 2)
C_{max} Ratio = 7 日目の C_{max}/1 日目の C_{max}(ステップ 3)
AUC Ratio = 7 日目の AUC_t/1 日目の AUC_t(ステップ 3)
AM2012-008 Ratio = (AM2012-008 の AUC_t / 399.36) / (AM-1977 の AUC_t / 439.43 + AM2012-008 の AUC_t /399.36) × 100(%)(式中の数値 439.43 及び 399.36 は、それぞれ AM-1977 及び AM2012-008 の分子量を示す)
(5.3.3.1-2 表 11.4.3-2 を引用)

(2)　尿中排泄

ステップ 1～3 で、KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を点滴静注により反復投与したときの AM-1977、AM2012-008、並びに AM-1977 及び AM2012-008 の合計の累積尿中排泄率を表 2.7.6.2.2-5～表 2.7.6.2.2-7 に示した。

200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群における、AM-1977 の%UR(投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率)はそれぞれ 14.8%、22.1%及び 19.9%であり、AM2012-008 の%UR はそれぞれ 22.4%、16.2%及び 15.6%であった。AM-1977 及び AM2012-008 を合計した%UR は、それぞれ 37.2%、38.3%及び 35.5%であった。

表 2.7.6.2.2-5　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM-1977 の累積尿中排泄率(ステップ 1～3)

Day	Cumulative excretion rate (% of total dose)		
	200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	1.46 ± 0.134	1.58 ± 0.144	-
1(0-10 h)	-	-	0.686 ± 0.0882
1(0-24h)	-	-	2.51 ± 0.349
2	3.29 ± 0.586	4.08 ± 0.474	5.52 ± 0.425
3	5.13 ± 1.07	7.10 ± 1.17	8.12 ± 0.413
4	7.11 ± 1.34	10.1 ± 1.56	10.6 ± 0.576
5	9.29 ± 1.60	13.2 ± 2.17	13.0 ± 0.789
6	11.6 ± 2.01	16.5 ± 2.54	15.5 ± 0.954
7	13.7 ± 2.57	19.7 ± 2.92	18.1 ± 1.01
8	14.6 ± 2.70	21.3 ± 3.16	19.4 ± 1.17
9	14.8 ± 2.78	22.1 ± 3.26	19.9 ± 1.24

平均値±標準偏差、-：該当データなし
200 mg(ステップ 1)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg(ステップ 2)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg LD(ステップ 3)：1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-2 表 11.4.2-3 を引用)

表 2.7.6.2.2-6　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM2012-008 の累積尿中排泄率(ステップ 1～3)

Day	Cumulative excretion rate (% of total dose)		
	200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	2.85 ± 0.386	1.68 ± 0.207	-
1(0-10 h)	-	-	1.00 ± 0.166
1(0-24h)	-	-	2.21 ± 0.340
2	5.60 ± 0.686	3.39 ± 0.392	4.18 ± 0.743
3	8.15 ± 0.533	5.21 ± 0.441	6.02 ± 1.19
4	11.1 ± 0.782	7.21 ± 0.525	8.04 ± 1.61
5	14.2 ± 1.11	9.29 ± 0.540	10.0 ± 2.16
6	17.3 ± 1.40	11.4 ± 0.674	11.7 ± 2.62
7	20.1 ± 1.42	13.5 ± 0.808	13.5 ± 3.01
8	21.7 ± 1.40	15.1 ± 0.964	14.7 ± 3.31
9	22.4 ± 1.36	16.2 ± 1.05	15.6 ± 3.52

平均値±標準偏差、-：該当データなし
200 mg(ステップ 1)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg(ステップ 2)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg LD(ステップ 3)：1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-2 表 11.4.2-4 を引用)

表 2.7.6.2.2-7　KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg を反復点滴静注したときの AM-1977 及び AM2012-008 の合計の累積尿中排泄率(ステップ 1～3)

Day	Cumulative excretion rate (% of total dose)		
	200 mg (n = 5)	400 mg (n = 6)	400 mg LD (n = 5)
1	4.31 ± 0.364	3.26 ± 0.175	-
1(0-10 h)	-	-	1.69 ± 0.204
1(0-24h)	-	-	4.72 ± 0.468
2	8.89 ± 0.865	7.47 ± 0.42	9.70 ± 0.786
3	13.3 ± 1.14	12.3 ± 0.907	14.1 ± 1.38
4	18.2 ± 1.49	17.3 ± 1.15	18.6 ± 1.86
5	23.5 ± 1.80	22.5 ± 1.75	23.0 ± 2.65
6	28.8 ± 2.36	27.8 ± 2.04	27.3 ± 3.27
7	33.8 ± 3.00	33.2 ± 2.31	31.6 ± 3.71
8	36.2 ± 2.99	36.4 ± 2.47	34.1 ± 4.12
9	37.2 ± 3.02	38.3 ± 2.51	35.5 ± 4.39

平均値±標準偏差、-：該当データなし
200 mg(ステップ 1)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg(ステップ 2)：1 日 1 回 7 日間反復投与
400 mg LD(ステップ 3)：1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間反復投与
点滴時間：1 時間
(5.3.3.1-2 表 11.4.2-5 を引用)

2.7.6.2.2.2.4 安全性の結果

2.7.6.2.2.2.4.1 治験薬曝露状況

本試験では、被験者 24 例に治験薬(KRP-AM1977Y 群 : 18 例、プラセボ群 : 6 例)が投与された。ステップ 1 では、1 日目に試験を中止した 1 例の被験者を除く、被験者 5 例に KRP-AM1977Y 200 mg、被験者 2 例にプラセボが、それぞれ 1 日 1 回 7 日間、点滴静注により反復投与された。1 日目に試験を中止した 1 例の被験者では、1 日目に 1 回のみ KRP-AM1977Y 200 mg が投与された。ステップ 2 では、被験者 6 例に KRP-AM1977Y 400 mg、被験者 2 例にプラセボが、それぞれ 1 日 1 回 7 日間、点滴静注により反復投与された。ステップ 3 では、3 日目に試験を中止した 1 例の被験者を除く、被験者 5 例に KRP-AM1977Y 400 mg、被験者 2 例にプラセボが、それぞれ 1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、点滴静注により反復投与された。3 日目に試験を中止した 1 例の被験者では、3 日目まで(合計 4 回)KRP-AM1977Y 400 mg が反復投与された。

2.7.6.2.2.2.4.2 有害事象

2.7.6.2.2.2.4.2.1 有害事象の要約

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.2-8 に示した。

安全性解析対象被験者 24 例のうち、ステップ 1～3 で発現した有害事象は 20 例 63 件であった。その投与群別の被験者数の内訳は、200 mg 投与群が 6 例中 6 例 12 件、400 mg 投与群が 6 例中 4 例 17 件、400 mg LD 投与群が 6 例中 6 例 26 件、ステップ 1～3 のプラセボ投与群が 6 例中 4 例 8 件であった。

ステップ 1～3 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は 11 例 26 件であった。その投与群別の被験者数の内訳は、200 mg 投与群が 2 例 4 件、400 mg 投与群が 3 例 3 件、400 mg LD 投与群が 6 例 19 件であった。ステップ 1～3 のプラセボ投与群では治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

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、200 mg 投与群で血管穿刺部位血栓が 5 例、400 mg 投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例、血中クレアチニン増加が 2 例、400 mg LD 投与群で血中クレアチニン増加が 6 例、凝固時間延長が 6 例、体位性めまいが 3 例、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。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、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 例であった。

重症度が高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象として、400 mg LD 投与群で体位性めまいが 1 例発現し、安静処置(臥位、下肢挙上とした安静)後に回復した。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。

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(1/4)

因果関係	因果関係を問わない																	
ステップ	1			2			1及び2			3			3			1～3		
投与群	200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			プラセボ (n= 4)			400 mg LD (n= 6)			プラセボ (n= 2)			プラセボ (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*1] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*1] (%)
合計	6	12	100.0	4	17	66.7	3	4	75.0	6	26	100.0	1	4	50.0	4	8	66.7
胃腸障害	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	2	4	33.3	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	6	8	100.0	0	0	0.0	2	2	50.0	0	0	0.0	1	1	50.0	3	3	50.0
異常感	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	50.0	1	1	16.7
倦怠感	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管穿刺部位血栓	5	6	83.3	0	0	0.0	2	2	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	33.3
臨床検査	3	3	50.0	4	16	66.7	2	2	50.0	6	18	100.0	1	2	50.0	3	4	50.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	2	2	33.3	0	0	0.0	1	1	16.7	1	1	50.0	1	1	16.7
尿中アルブミン陽性	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	3	3	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中β２ミクログロブリン増加	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	25.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	0	0.0	1	1	16.7	1	1	25.0	1	1	16.7	0	0	0.0	1	1	16.7

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(2/4)

因果関係	因果関係を問わない																	
ステップ	1			2			1及び2			3			3			1～3		
投与群	200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			プラセボ (n= 4)			400 mg LD (n= 6)			プラセボ (n= 2)			プラセボ (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)	発現被験者数	発現件数	*1 発現率(%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	16.7	2	2	33.3	0	0	0.0	6	6	100.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	50.0	1	1	16.7
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
凝固時間延長	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	6	6	100.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インスリンＣペプチド増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中白血球陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	50.0	1	1	50.0	1	1	16.7
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	50.0	1	1	16.7
皮膚および皮下組織障害	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.16.0
*1：発現率(%) = (各投与群の発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.3.1-2 表 14.3.1-2 を引用)

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(3/4)

因果関係	因果関係が否定できない[*1]																	
ステップ	1			2			1及び2			3			3			1～3		
投与群	200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			プラセボ (n= 4)			400 mg LD (n= 6)			プラセボ (n= 2)			プラセボ (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)
合計	2	4	33.3	3	3	50.0	0	0	0.0	6	19	100.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
異常感	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
倦怠感	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管穿刺部位血栓	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	16.7	3	3	50.0	0	0	0.0	6	15	100.0	0	0	0.0	0	0	0.0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中アルブミン陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中β２ミクログロブリン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2.2-8　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(4/4)

因果関係	因果関係が否定できない[*1]																	
ステップ	1			2			1及び2			3			3			1～3		
投与群	200 mg (n= 6)			400 mg (n= 6)			プラセボ (n= 4)			400 mg LD (n= 6)			プラセボ (n= 2)			プラセボ (n= 6)		
事象名	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)	発現被験者数	発現件数	発現率[*2] (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	1	16.7	2	2	33.3	0	0	0.0	6	6	100.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
凝固時間延長	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	6	6	100.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インスリンＣペプチド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中白血球陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0
可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	50.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver.16.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現率(%) = (各投与群の発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.3.1-2 表 14.3.1-2 を引用)

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

(1) 死亡

死亡例は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象(重篤を除く、治験薬投与の中止及び重症度が高度の有害事象等)の一覧を表 2.7.6.2.2-9 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象が、200 mg 投与群で発疹 1 例 1 件、400 mg LD 投与群で体位性めまい 1 例 1 件に認められた。

表 2.7.6.2.2-9　他の重要な有害事象

被験者識別コード	ステップ	年齢*1 (歳)	体重*2 (kg)	有害事象名 (症例報告書記載名)	重症度	因果関係	発現日時	経過日数*5	治験薬投与	処置内容
	投与群	身長*2 (cm)	BMI*3,4 (kg/m²)	有害事象名 (MedDRA基本語)	重篤度	転帰	転帰日時	持続日数*6	処置の有無	コメント
In102-[redacted]	1	3[redacted]	[redacted]	発疹	軽度	あり	20[redacted] 09:17	1	中止	
	200mg	17[redacted]	[redacted]	発疹	重篤でない	回復	同年*/[redacted] 1:00	3	無	右眼瞼、体幹部に膨疹およびその周囲の発赤を認めた。右眼違和感と体幹部かゆみを伴っていた。薬剤によるリンパ球幼若化試験（DLST）は陰性であった。
In102-[redacted]	3	2[redacted]	[redacted]	立ちくらみ	中等度	あり	20[redacted] 10:22	3	中止	臥位安静、下肢挙上
	400mg LD	16[redacted]	[redacted]	体位性めまい	重篤でない	回復	同年*/[redacted] 10:36	1	有	血の気が引く感じ、頭がぼーっとする感じ。嘔気、顔色不良を伴っていた。

MedDRA/J ver.16.0
*1：同意取得時　*2：スクリーニング時　*3：1 日目投与前　*4：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)^2
*5：経過日数 =(発現日 + 1) − 投与開始日　*6：持続日数 =(転帰日 + 1) − 発現日
(5.3.3.1-2 表 14.3.2-1 を引用)
＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.7.6.2.2.2.4.3　臨床検査値

すべての検査項目で、いずれの投与群にも試験期間を通じて投与前値と比較して臨床上問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.4.4　身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、エコー検査及び眼科検査

身体検査(体重)及びバイタルサインに関して、臨床上問題となる変化は認められなかった。

12 誘導心電図検査に関して、いずれの投与群にも試験期間を通して異常所見は認められず、QT、QTc(Bazzet)及び QTc(Fridericia)の検査値が 500 ms を超えた被験者、並びにベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者はいなかった。

エコー検査に関して、ステップ 1 では、200 mg 投与群の 5 例中 5 例及びプラセボ投与群の 2 例中 2 例で、エコー検査の異常所見が認められた。ステップ 2 及び 3 では、KRP-AM1977 群、プラセボ群共に、異常所見は認められなかった。

ステップ 1 では、200 mg 投与群の、試験を中止した 1 例以外の 5 例すべての被験者で、治験薬投与期間中に血管穿刺部位血栓が認められ(6 件)、このうち 4 例 5 件では圧痛又は腫脹を伴っていた。また、プラセボ投与群の被験者 2 例でも血管穿刺部位血栓が認められた。症状は事後検査までにすべての被験者で処置することなく回復し、重症度はいずれも軽度と判断された。

本試験のステップ 1 では、1 日目から 6 日目までは留置針を使用して治験薬が投与された。血

栓がプラセボ投与群の被験者 2 例中 2 例でも認められ、留置針の穿刺部位から針先までの間で観察されること、並びに 7 日目に 1 回注射針により治験薬を投与したとき、投与部位の周辺及び血管上部側に血栓は認められないことから、治験責任医師等は、これらの有害事象は留置針によるものと考え、治験薬との因果関係なしと判断した。

引続いて実施されたステップ 2 及び 3 では、留置針による投与に代えて、毎回別の注射針で注射部位を変えて治験薬が投与された。その結果、ステップ 2 及び 3 では、KRP-AM1977Y 群、プラセボ群共に、エコー検査での有害事象は認められなかった。

眼科検査(ステップ 3)に関して、400 mg LD 投与群及びプラセボ投与群に異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

KRP-AM1977Y 200 mg 及び 400 mg の 1 日 1 回 7 日間の反復投与では、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は 7 日目までに一定となった。これに対し、KRP-AM1977Y 400 mg を 1 日目に 1 日 2 回負荷投与した後、2 日目以降 1 日 1 回 6 日間、反復投与したとき、AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値はより速やかに一定となり、血漿中濃度は 2 日目投与前までに定常状態に到達した。200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群での血漿中代謝物 AM2012-008 の存在割合は、1 日目でそれぞれ 11.4%、6.34%及び 7.35%、7 日目ではそれぞれ 7.71%、4.03%及び 5.04%であった。200 mg、400 mg 及び 400 mg LD 投与群の投与期間を含む 9 日間の累積尿中排泄率は、AM-1977 がそれぞれ 14.8%、22.1%及び 19.9%、AM2012-008 がそれぞれ 22.4%、16.2%及び 15.6%、AM-1977 及び AM2012-008 の合計がそれぞれ 37.2%、38.3%及び 35.5%であった。

本試験では、20 例 63 件の有害事象が認められた。有害事象の重症度は、中等度が 1 例 1 件(体位性めまい)で認められた以外は、すべて軽度であった。試験を中止するに至った有害事象のうち、400 mg LD 投与群で発現した体位性めまい、並びに 200 mg 投与群で発現した発疹は、いずれも速やかに回復し可逆的であった。臨床検査の有害事象として血中クレアチニン増加及び凝固時間延長が認められたものの、安全性に重大な懸念を示すものではなかった。以上のことから、検討した用法・用量で、KRP-AM1977Y の安全性に大きな問題はないことが確認された。

2.7.6.2.3　第I相臨床薬理試験(AMY-I103 試験、評価資料)

(5.3.3.1-3)

2.7.6.2.3.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.2.3-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRP-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－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	健康成人男性を対象として、KRP-AM1977Y 臨床推奨用量における単回及び反復投与時の薬物動態について検討する。また、あわせて安全性についても検討する。
試験方法	デザイン：非盲検非対照 対象：日本人健康成人男性 投与期間： A 群及び B 群：1 日間 C 群：7 日間 用法・用量、点滴時間： A 群：KRP-AM1977Y 150 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注 B 群：KRP-AM1977Y 300 mg を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注 C 群：KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は 300 mg)を 1 日 1 回、1 時間(1 日目は 2 時間)かけて点滴静注 KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg(KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg 及び KRP-AM1977Y 希釈液から成る)を使用した。
被験者数(計画時)	各群 6 例、合計 18 例
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等により本試験参加に適切と判断された者
治験薬、用量及び製造番号	治験薬、用量及び製造番号
	KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg (KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg 及び KRP-AM1977Y 希釈液から成る) - KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg 1 バイアル中に AM-1977 として 150 mg 含有する微黄色澄明～淡黄色澄明の液(24 mL)、製造番号：S[redacted]0201

	- KRP-AM1977Y 希釈液 AM-1977 を含有せず、可溶化剤、緩衝剤及び等張化剤を含有する無色澄明の液(76 mL)、製造番号：S[redacted]0201
評価項目	主要評価項目： (1) 血漿中 AM-1977 及び AM2012-008 の濃度推移及び薬物動態パラメータ (2) 尿中 AM-1977 及び AM2012-008 の濃度推移及び薬物動態パラメータ 副次評価項目： 安全性評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、 12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中薬物濃度 各規定採血時間で得られた血漿中 AM-1977 及び AM2012-008 濃度の要約統計量を算出した。 (2) 薬物動態パラメータ 1) A 群(KRP-AM1977Y 150 mg 単回投与)及び B 群(KRP-AM1977Y 300 mg 単回投与) AM-1977：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{last}、AUC_t、AUC_{inf}、Vd、CL_{tot}、CLr(AM-1977) AM2012-008：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_{last}、AUC_t、AUC_{inf}、AM2012-008 Ratio、CLr(AM2012-008) 2) C 群(KRP-AM1977Y 150 mg 反復投与) AM-1977：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_t、AUC_{inf}(7 日目のみ)、C_{max} 及び AUC_t に関する C_{max} Ratio、AUC Ratio、1 日目及び 7 日目の CLr(AM-1977) AM2012-008：C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Kel、AUC_t、AUC_{inf}(7 日目のみ)、C_{max} 及び AUC_t に関する C_{max} Ratio、AUC Ratio、AM2012-008 Ratio、1 日目及び 7 日目の CLr(AM2012-008) (3) 尿中排泄 各採尿時間に得られた尿中 AM-1977 及び AM2012-008 濃度(μg/mL)、尿中排泄量及び尿中排泄率[%UR(AM-1977)、%UR(AM2012-008)、%UR(total)]について要約統計量を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を集計した。臨床検査(定量)、身体検査及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集

	計した。

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 被験者の内訳

本試験では割付被験者 18 例全例[A 群(150 mg 単回投与) : 6 例、B 群(300 mg 単回投与) : 6 例、C 群(150 mg 反復投与) : 6 例]に治験薬が投与され、このうち 17 例が試験を完了した。中止被験者は C 群(150 mg 反復投与)の 1 例であり、有害事象の発現(蕁麻疹)により、試験を中止した。

治験薬投与被験者 18 例全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態及び安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

表 2.7.6.2.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性(薬物動態及び安全性解析対象集団)

Group		A	B	C
Treatment Group		Single-dose		Multiple-dose
		150 mg	300 mg	150 mg[*6]
n		6	6	6
Sex	Male	6	6	6
Age (years)[*1]	Mean	28.7	23.2	34.7
	SD	7.9	5.9	5.8
	Min	20	20	26
	Median	27.0	21.0	37.5
	Max	40	35	39
Height (cm)[*2]	Mean	172.15	173.47	172.93
	SD	4.10	4.99	6.84
	Min	165.5	166.4	164.0
	Median	173.25	175.15	174.70
	Max	176.8	178.3	181.3
Weight (kg)[*3]	Mean	62.58	62.47	65.63
	SD	5.83	5.31	9.20
	Min	53.5	57.4	54.9
	Median	61.95	60.30	65.05
	Max	71.4	69.8	79.1
BMI (kg/m^2)[*2*3*4]	Mean	21.10	20.76	21.87
	SD	1.58	1.45	1.98
	Min	19.5	18.8	19.0
	Median	20.94	20.74	22.15
	Max	23.6	22.7	24.1
24-Hour Ccr[*5] (L/day)	Mean	162.2	171.5	180.2
	SD	18.3	20.0	19.8
	Min	134	138	156
	Median	164.5	175.0	177.5
	Max	189	193	215

*1: On the data obtaining informed consent

*2: On the data screening

*3: Prior to administration on Day 1

*4: BMI = Body weight (kg) / [Height (m)]^2

*5: 24 hours before first dosing

*6: Day 1 300 mg, Day 2-7 150 mg

(5.3.3.1-3 表 11.2-1 を引用)

2.7.6.2.3.2.3 薬物動態の結果

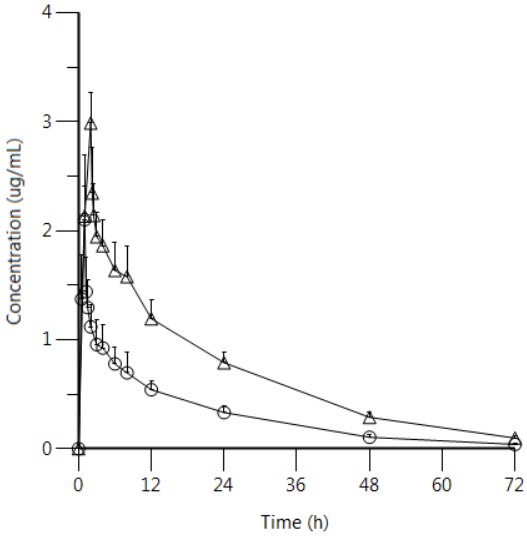
(1) 単回投与(A 群及び B 群)

1) 血漿中薬物濃度

KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-3 に示した。

日本人健康成人男性に KRP-AM1977Y 150 mg を 1 時間、KRP-AM1977Y 300 mg を 2 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 はそれぞれ t_{max} 1.00 時間、2.00 時間で C_{max} 2.10、2.99 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ 15.4 時間、15.9 時間で消失した。AUC_{last} は 22.4、49.4 μg·h/mL であった。

図 2.7.6.2.3-1 KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度



○ : 150 mg(n = 6)
△ : 300 mg(n = 6)
平均値 ± 標準偏差
点滴時間 : 150 mg は 1 時間、300 mg は 2 時間
(5.3.3.1-3 図 11.4-1 を改変)

表 2.7.6.2.3-3　KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

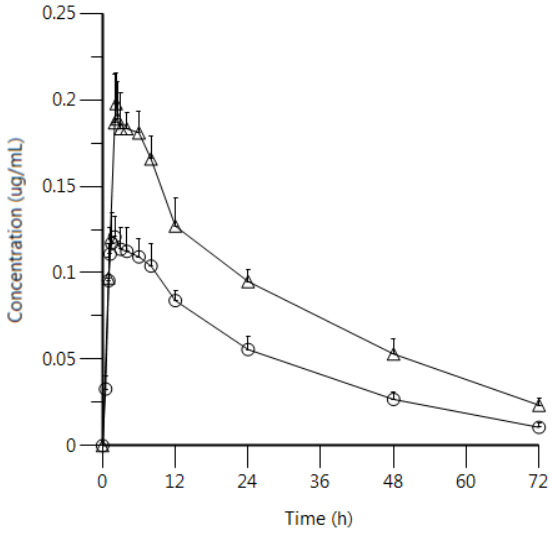
Pharmacokinetic parameters		150 mg (n = 6)			300 mg (n = 6)		
C_{max}	μg/mL	2.10	±	0.594	2.99	±	0.273
t_{max}	h	1.00	±	0.00	2.00	±	0.00
Kel	1/h	0.0454	±	0.00489	0.0436	±	0.00256
$t_{1/2}$	h	15.4	±	1.55	15.9	±	0.948
AUC_{last}	μg･h/mL	22.4	±	4.52	49.4	±	6.30
AUC_t	μg･h/mL	15.5	±	3.00	31.9	±	3.85
AUC_{inf}	μg･h/mL	23.3	±	4.87	51.7	±	6.74
Vd	L	146	±	18.1	135	±	14.0
CL_{tot}	L/h	6.67	±	1.32	5.89	±	0.768
CLr	L/h	0.824	±	0.0875	0.865	±	0.0625

平均値 ± 標準偏差
点滴時間 : 150 mg は 1 時間、300 mg は 2 時間
(5.3.3.1-3 表 11.4-1 を引用)

KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM2012-008 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-2、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-4 に示した。

KRP-AM1977Y 150 mg を 1 時間、KRP-AM1977Y 300 mg を 2 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM2012-008 はそれぞれ t_{max} 2.46 時間、2.50 時間で C_{max} 0.124、0.200 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ 20.1 時間、23.6 時間で消失した。AUC_{last} は 3.47、5.88 μg·h/mL であった。

図 2.7.6.2.3-2　KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM2012-008 の血漿中濃度



○ : 150 mg(n = 6)
△ : 300 mg(n = 6)
平均値 ± 標準偏差
点滴時間 : 150 mg は 1 時間、300 mg は 2 時間
(5.3.3.1-3 図 11.4-2 を改変)

表 2.7.6.2.3-4　KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetic parameters		150 mg (n = 6)			300 mg (n = 6)		
C_{max}	μg/mL	0.124	±	0.00989	0.200	±	0.0180
t_{max}	h	2.46	±	1.76	2.50	±	0.758
Kel	1/h	0.0349	±	0.00401	0.0295	±	0.00226
$t_{1/2}$	h	20.1	±	2.25	23.6	±	1.69
AUC_{last}	μg･h/mL	3.47	±	0.287	5.88	±	0.569
AUC_t	μg･h/mL	2.03	±	0.174	3.19	±	0.264
AUC_{inf}	μg･h/mL	3.78	±	0.322	6.68	±	0.722
AM2012-008 Ratio	%	13.0	±	2.67	9.96	±	0.618
CLr	L/h	13.5	±	1.62	13.3	±	1.94

平均値 ± 標準偏差
点滴時間 : 150 mg は 1 時間、300 mg は 2 時間
AM2012-008 Ratio = (AM2012-008 の AUC_t / 399.36) / (AM-1977 の AUC_t /439.43 + AM2012-008 の AUC_t / 399.36) × 100(%)
(5.3.3.1-3 表 11.4-2 を引用)

2)　尿中排泄

KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注開始後 72 時間までの AM-1977、AM2012-008 及びその合計の尿中排泄率を表 2.7.6.2.3-5 に示した。

KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注したとき、AM-1977 及び AM2012-008 の累積尿中排泄率は、投与開始後 72 時間まで上昇し、経時的な尿中排泄が認められた。投与開始後 72 時間の AM-1977 の尿中排泄率は 150 mg 投与で 12.2%、300 mg 投与で 14.2%、AM2012-008 の尿中排泄率はそれぞれ 34.3%、28.3%、その合計の尿中排泄率 46.4%、42.5%であった。

表 2.7.6.2.3-5　KRP-AM1977Y 150 及び 300 mg 単回点滴静注開始後 72 時間までの尿中排泄率

Pharmacokinetic parameters (% of dose)	150 mg (n = 6)	300 mg (n = 6)
%UR(AM-1977)	12.2 ± 2.03	14.2 ± 1.30
%UR(AM2012-008)	34.3 ± 3.35	28.3 ± 2.22
%UR(Total)	46.4 ± 1.61	42.5 ± 1.75

平均値 ± 標準偏差
(5.3.3.1-3 表 11.4-3 を引用)

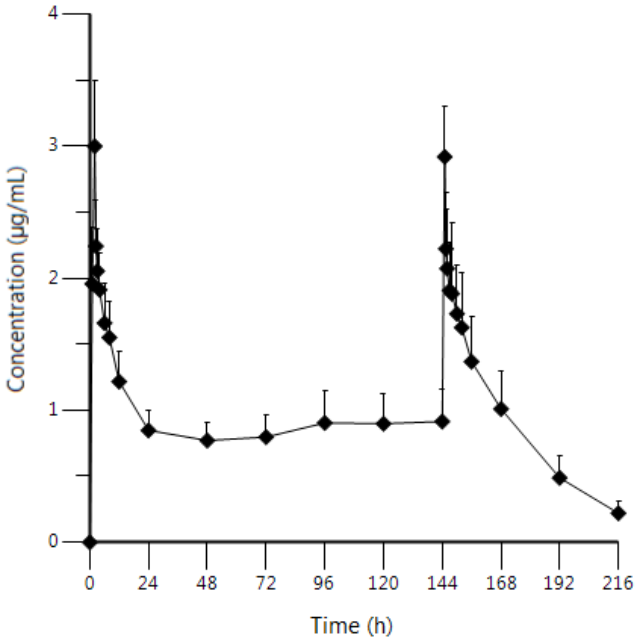
(2)　反復投与(C 群)

1)　血漿中薬物濃度

KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量の 300 mg 投与)反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-3、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-6 に示した。

1 日目は KRP-AM1977Y 300 mg を 2 時間かけて、2 日目～7 日目は KRP-AM1977Y 150 mg を 1 時間かけて 1 日 1 回 6 日間反復点滴静注した。1 日目の血漿中 AM-1977 は t_{max} 2.00 時間で C_{max} 3.00 μg/mL に達し、AUC_t は 32.5 μg·h/mL であった。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。7 日目の血漿中 AM-1977 は t_{max} 1.00 時間で C_{max} 2.92 μg/mL に達した後、$t_{1/2}$ 22.0 時間で消失し、AUC_t は 35.4 μg·h/mL であった。また、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 は近似していた。

図 2.7.6.2.3-3　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の血漿中濃度



◆: 1 日目(n = 6)、2 日目～10 日目(n = 5)
平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した。
点滴時間 : 1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
(5.3.3.1-3 図 11.4-5 を改変)

表 2.7.6.2.3-6　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM-1977 の薬物動態パラメータ

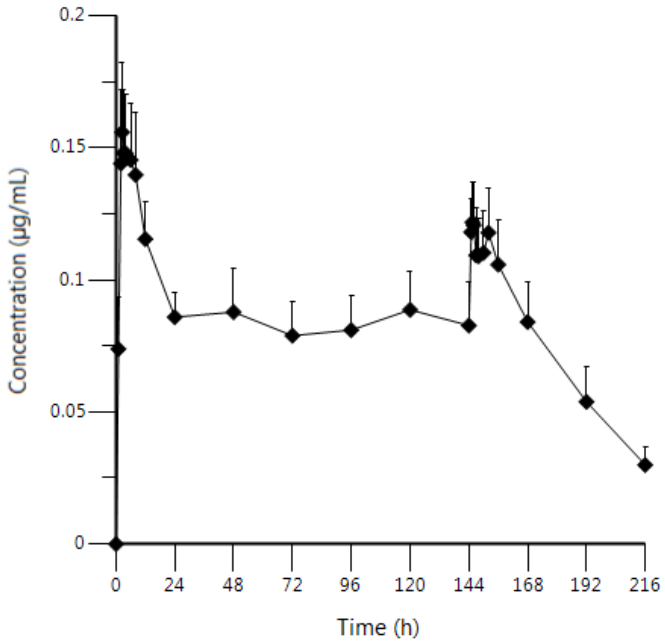
Day	Pharmacokinetic parameters		150 mg		
1 (n = 6)	C_{max}	μg/mL	3.00	±	0.496
	t_{max}	h	2.00	±	0.00
	AUC_t	μg･h/mL	32.5	±	5.35
	CLr*	L/h	0.903	±	0.162
7 (n = 5)	C_{max}	μg/mL	2.92	±	0.383
	t_{max}	h	1.00	±	0.00
	$t_{1/2}$	h	22.0	±	2.63
	Kel	1/h	0.0320	±	0.00413
	AUC_t	μg･h/mL	35.4	±	8.28
	AUC_{inf}	μg･h/mL	69.1	±	20.1
	CLr	L/h	0.794	±	0.180
	C_{max} Ratio	-	0.943	±	0.0786
	AUC Ratio	-	1.04	±	0.0948

* n = 5
平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した。
点滴時間 : 1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
C_{max} Ratio : 7 日目の C_{max} / 1 日目の C_{max}、AUC Ratio : 7 日目の AUC_t / 1 日目の AUC_t
(5.3.3.1-3 表 11.4-4 を引用)

KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の血漿中濃度を図 2.7.6.2.3-4、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-7 に示した。

1 日目の血漿中 AM2012-008 は t_{max} 3.33 時間で C_{max} 0.157 µg/mL に達し、AUC_t は 2.74 µg·h/mL であった。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。7 日目の血漿中 AM2012-008 は t_{max} 1.50 時間で C_{max} 0.124 µg/mL に達した後、$t_{1/2}$ 33.2 時間で消失し、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。

図 2.7.6.2.3-4 KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の血漿中濃度



◆ : 1 日目(n = 6)、2 日目～10 日目(n = 5)
平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した。
点滴時間 : 1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
(5.3.3.1-3 図 11.4-6 を改変)

表 2.7.6.2.3-7　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注後の AM2012-008 の薬物動態パラメータ

Day	Pharmacokinetic parameters		150 mg		
1 (n = 6)	C_{max}	μg/mL	0.157	±	0.0253
	t_{max}	μg･h/mL	3.33	±	1.47
	AUC_t	h	2.74	±	0.351
	CLr*	L/h	15.4	±	2.66
	AM2012-008 Ratio	%	8.60	±	1.38
7 (n = 5)	C_{max}	μg/mL	0.124	±	0.0155
	t_{max}	h	1.50	±	0.354
	$t_{1/2}$	h	33.2	±	4.33
	Kel	1/h	0.0212	±	0.00302
	AUC_t	μg･h/mL	2.48	±	0.371
	AUC_{inf}	μg･h/mL	6.59	±	1.25
	CLr	L/h	14.6	±	2.89
	AM2012-008 Ratio	%	7.35	±	1.51
	C_{max} Ratio	-	0.819	±	0.113
	AUC Ratio	-	0.924	±	0.0877

* n = 5
平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した。
点滴時間 : 1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
C_{max} Ratio : 7 日目の C_{max} / 1 日目の C_{max}
AUC Ratio : 7 日目の AUC_t / 1 日目の AUC_t
(5.3.3.1-3 表 11.4-5 を引用)

2)　尿中排泄

KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量の 300 mg 投与)反復点滴投与期間を含む 9 日間の AM-1977、AM2012-008 及びその合計の尿中排泄率を表 2.7.6.2.3-8 に示した。

KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量の 300 mg 投与)を反復点滴静注したとき、AM-1977 及び AM2012-008 の累積尿中排泄率は、投与開始 9 日後まで上昇し、経時的な尿中排泄が認められた。投与開始後 9 日間の AM-1977 の尿中排泄率は 17.5%、AM2012-008 の尿中排泄率は 27.4%、その合計の尿中排泄率 44.9%であった。

表 2.7.6.2.3-8　KRP-AM1977Y 150 mg 反復点滴静注射後の尿中排泄率

Pharmacokinetic parameters (% of total dose)	150 mg (n = 5)
%UR(AM-1977)	17.5 ± 1.83
%UR(AM2012-008)	27.4 ± 2.97
%UR(Total)	44.9 ± 1.45

平均値 ± 標準偏差
1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した。
点滴時間 : 1 日目は 300 mg を 2 時間、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 時間
(5.3.3.1-3 表 11.4-6 を引用)

2.7.6.2.3.2.4　安全性の結果

2.7.6.2.3.2.4.1　治験薬曝露状況

本試験では被験者 18 例全例[A 群(150 mg 単回投与) : 6 例、B 群(300 mg 単回投与) : 6 例、C 群(150 mg 反復投与) : 6 例]に治験薬が投与された。C 群(150 mg 反復投与)で中止となった被験者 1 例を除く被験者 17 例ではスケジュールに従い、治験薬が投与された。中止被験者 1 例では 1 日目の治験薬のみ投与された。

2.7.6.2.3.2.4.2　有害事象

2.7.6.2.3.2.4.2.1　有害事象の要約

本試験で報告された有害事象の要約を表 2.7.6.2.3-9 に示した。

本試験で発現した有害事象は、C 群(150 mg 反復投与)で発現した蕁麻疹の 1 例 1 件であった。蕁麻疹の重症度は軽度であり、処置することなく回復した。治験責任医師等により、因果関係はありと判断された。また、蕁麻疹の発現により、治験責任医師等は安全性への懸念から治験薬投与の中止を判断した。

表 2.7.6.2.3-9　有害事象の要約

	Adverse Events									Drug-related*1 Adverse Events								
Group	A			B			C			A			B			C		
Treatment Group	Single-dose						Multiple-dose			Single-dose						Multiple-dose		
	150 mg (N=6)			300 mg (N=6)			150 mg*2 (N=6)			150 mg (N=6)			300 mg (N=6)			150 mg*2 (N=6)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events*3	%*4	n	Events*3	%*4	n	Events*3	%*4	n	Events*3	%*4	n	Events*3	%*4	n	Events*3	%*4
合計	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
皮膚および皮下組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	16.7

MedDRA/J ver.19.1
*1 : 因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2 : 1 日目は倍量の 300 mg、2 日目～7 日目は 150 mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与した。
*3 : 発現件数
*4 : 発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.3.1-3 表 14.3.1-2 を引用)

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

(1) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.3-10 に示した。

他の重要な有害事象は 150 mg 反復投与で 1 例 1 件(蕁麻疹)に認められ、治験薬投与の中止に至った有害事象であった。蕁麻疹は治験責任医師等により治験薬との因果関係がありと判断され、処置することなく回復した。

表 2.7.6.2.3-10　他の重篤な有害事象

Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age*1 (years)	Preferred Term for AE*2	Time to Onset in Days*3	Time to Outcome in Days*4	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
C	In103-[redacted]	JAPANESE	M	2[redacted]	蕁麻疹	1	1	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

*1：同意取得時　*2：MedDRA/J ver.19.1
*3：経過日数 =(発現日 +1) - 投与開始日　*4：転帰日までの経過日数 =(転帰日 +1) - 投与開始日
(5.3.3.1-3 表 14.3.2-1 を引用)

2.7.6.2.3.2.4.3 臨床検査値

試験期間を通して臨床検査値(定量)の平均値の変動は小さく、臨床検査値(定性)の顕著な変化は認められなかった。臨床検査項目に関して臨床的な問題となる重要な異常は、すべての被験者で認められなかった。

2.7.6.2.3.2.4.4 身体的所見(体重)、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び体重に関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

12 誘導心電図検査に関して、臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.3.3 結論

日本人健康成人男性を対象に、KRP-AM1977Y 150 mg 及び KRP-AM1977Y 300 mg を被験者各 6 例に単回投与、KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量の 300 mg 投与)を被験者 5 例(2 日目に中止となった被験者 1 例を除く)に 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討した。

KRP-AM1977Y 150 mg を 1 時間、KRP-AM1977Y 300 mg を 2 時間かけて単回点滴静注したとき、血漿中 AM-1977 はそれぞれ t_{max} 1.00 時間、2.00 時間で C_{max} 2.10、2.99 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ 15.4 時間、15.9 時間で消失した。AUC_{last} は 22.4、49.4 μg·h/mL であった。血漿中 AM2012-008 は投与終了時からやや遅れ 2.46 時間、2.50 時間でピークを示し、C_{max} は 0.124、0.200 μg/mL、AUC_{last} は 3.47、5.88 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 20.1 時間、23.6 時間であった。AM-1977、AM2012-008 及びその合計の投与開始後 72 時間までの尿中排泄率は、150 mg 投与で 12.2%、34.3%及び 46.4%、300 mg 投与では 14.2%、28.3%及び 42.5%であった。

KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量の 300 mg 投与)を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したとき、1 日目の血漿中 AM-1977 は t_{max} 2.00 時間で C_{max} 3.00 μg/mL に達し、AUC_t は 32.5 μg·h/mL であった。AM2012-008 の血漿中濃度は、投与終了時からやや遅れ 3.33 時間でピークを示し、C_{max} は 0.157 μg/mL、AUC_t は 2.74 μg·h/mL であった。AM-1977、AM2012-008 は共に、2 日目～7 日目のトラフ値がそれぞれ 0.771～0.915 μg/mL、0.0789～0.0887 μg/mL と同程度の値で推移した。7 日目の血漿中 AM-1977 は t_{max} 1.00 時間で C_{max} 2.92 μg/mL に達し、$t_{1/2}$ 22.0 時間で消失した。AUC_t は 35.4 μg·h/mL であった。7 日目の血漿中 AM2012-008 は、投与終了時からやや遅れ 1.50 時間でピークを示し、C_{max} は 0.124 μg/mL、AUC_t は 2.48 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 33.2 時間であった。また、AM-1977、AM2012-008 は共に、1 日目と 7 日目の C_{max} と AUC_t は近似していた。

KRP-AM1977Y 150 mg(1 日目は倍量の 300 mg 投与)を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注したとき、AM-1977 及び AM2012-008 の累積尿中排泄率は、投与開始後上昇し、採尿を終了した投与開始 9 日後まで上昇した。AM-1977、AM2012-008 及びその合計の投与期間を含む 9 日目までの尿中排泄率は 17.5%、27.4%及び 44.9%であった。

また、本試験で、KRP-AM1977Y 投与時の安全性に特筆すべき問題は認められなかった。

2.7.6.2.4　第I相臨床薬理試験(AMX-T111 試験、評価資料)

(5.3.4.1-1)

2.7.6.2.4.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.2.4-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討－
試験期間	20■年■月～20■年■月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	日本人健康成人男性を対象として KRP-AM1977X 225 mg、450 mg、750 mg を単回経口投与した際の QT/QTc 間隔へ及ぼす影響をプラセボと比較して検討する。
試験方法	デザイン：無作為化二重盲検(陽性対照薬であるモキシフロキサシンは非盲検下)、プラセボ対照、陽性対照、5 群 5 期クロスオーバー 対象：日本人健康成人男性 投与期間：5 日間(各期 1 日間) 用法・用量： ・AM-1977 225 mg 1 回/日 ・AM-1977 450 mg 1 回/日 ・AM-1977 750 mg 1 回/日 ・プラセボ 1 回/日 ・陽性対照薬：モキシフロキサシン錠 400 mg 1 錠 1 回/日 本試験は第 1 期～第 5 期で構成され、各期に上記の薬剤のいずれかを単回経口投与した。各期の休薬期間は 7 日間とした。 [注射剤での QT/QTc 評価を経口剤 QT/QTc 評価試験結果にて行った経緯] ICH-E14 ガイドラインでは、曝露量が増大する新投与経路においても、再度 QT/QTc 評価試験を実施する旨が記載されており、経口剤、注射剤についてそれぞれ QT/QTc 評価試験を実施することが必要と考えられた。しかし、AM-1977 経口剤のバイオアベイラビリティは高く、血漿中濃度のシミュレーションの結果、注射剤投与時の血漿中濃度を経口剤投与によって達成することが可能と考えられた。注射剤では異なる用量による治験薬の色調、投与液量の違いなどの点から、二重盲検試験の実施は困難であり、2 製剤での QT/QTc 評価試験の実施は被験者数の増大に繋がることを考慮した結果、注射剤投与時の血漿中濃度を達成させるべく設定した用量を投与することにより、経口剤で代替評価を行うこととした。 [経口剤 QT/QTc 評価試験(AMX-T111)の用量設定の根拠] 経口剤 225 mg は重度肝機能障害患者に KRP-AM1977X を 7 日間経口反復投与した時の、7 日目の C_{max} を超える用量と推定され、経口剤投与時の最高曝露量と考えられる。中用量 450 mg は注射剤の想定最大臨床推奨用量である 150 mg 投与時(投与開始日は倍量 300 mg)に相当する経口剤用量として設

	定した。注射剤の高用量に相当する用量は、重度肝機能障害患者に対して150 mg を静脈内反復投与した際の血漿中濃度シミュレーション結果より、経口剤 675 mg と想定した。しかし、AM-1977 の C_{max} は加齢に相関して高値を示すことが明らかとなっており、注射剤の使用目的から高齢者での使用を想定して 750 mg を設定した。当該用量は、高齢の重度肝機能障害患者に注射剤 150 mg 投与時(投与開始日は倍量 300 mg)の 7 日間反復投与時の定常状態である、7 日目の C_{max} に相当する用量と推定され、注射剤投与時の最高曝露量と考えられる。
被験者数(計画時)	60 例(1 群 12 例)
主な 組み入れ基準	(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、40 歳以下の日本人健康成人男性 (2) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上、25.0 kg/m^2 未満の者 (3) スクリーニング時及び入院時に実施する調査、観察及び検査の結果、治験責任医師等により健康であると判断された者 (4) スクリーニング時の血圧、脈拍数について以下の基準をすべて満たす者 1) 収縮期血圧が 140 mmHg 以下、拡張期血圧が 90 mmHg 以下である 2) 脈拍数が 45 回/分以上 90 回/分以下である (5) スクリーニング時の 12 誘導心電図検査において、以下の基準をすべて満たす者 1) QTcF が 450 ms 未満である 2) 心拍数が 45 拍/分以上 90 拍/分以下の範囲である 3) PR 間隔が 110 ms 以上 210 ms 未満である 4) QRS 間隔が 110 ms 未満である 5) QT の測定に支障を来たす以下の所見(波形)を認めない 調律異常(洞性不整脈を除く)及び早期興奮を含む房室伝導障害、房室ブロック(第 1 度を含む)、心室内伝導異常、急性(又は慢性)の虚血若しくは梗塞の徴候、又は異常 ST、T 若しくは U 波[早期再分極と軽度 ST 下降(<0.5 mm)は正常範囲とみなす] (6) 本試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験の参加について本人の自由意思による同意を文書により得られる者で、治験責任医師等より本試験参加に適切と判断された者

治験薬及び陽性対照薬、用量及び投与方法、製造番号	治験薬及び陽性対照薬、用量及び投与方法	製造番号
	KRP-AM1977X 錠 75 mg (KRP-AM1977X 225、450、750 mg) 1 日 1 回投与	S[redacted]0202
	KRP-AM1977X 錠 75 mg プラセボ (プラセボ) 1 日 1 回投与	S[redacted]0201
	モキシフロキサシン塩酸塩錠 400 mg (モキシフロキサシン 400 mg) 1 日 1 回投与	[redacted]

評価項目	薬力学(心電図パラメータ)に関する評価： (1) 主要評価項目 AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcF の変化量(ΔQTcF)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcF との差(ΔΔQTcF) (2) 副次評価項目 - AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcP の変化量(ΔQTcP)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcP との差(ΔΔQTcP) - AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcB の変化量(ΔQTcB)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcB との差(ΔΔQTcB) - AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF、ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcB の関係 - その他の心電図パラメータ(心拍数、QT 間隔、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔) - QTcF 間隔、QTcP 間隔及び QTcB 間隔の測定値、各期の投与前からの変化量(ΔQTcF、ΔQTcP 及び ΔQTcB) - モキシフロキサシンを用いた本試験の分析感度の評価 (3) 追加評価項目 - AM-1977 の各投与群(225 mg 投与群、450 mg 投与群、750 mg 投与群)の各期の投与前からの QTcI の変化量(ΔQTcI)と同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcI との差(ΔΔQTcI) - QTcI 間隔の測定値、各期の投与前からの変化量(ΔQTcI) - AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF の関係 薬物動態に関する評価： 血漿中 AM-1977 及びモキシフロキサシン濃度及び薬物動態パラメータ 安全性に関する評価：有害事象 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図
統計手法	薬力学(心電図パラメータ)に関する評価： (1) 主要評価項目 ΔQTcF を目的変数とし、投与群、投与順序、時期、測定時点、投与群 × 測定時点を固定効果、各期の投与前値を共変量、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用い、測定時点毎に、ΔΔQTcF とその片側 95%信頼区間(上限)を算出した(複数の薬剤間の多重性の調整方法は閉手順を用い、多時点の多重性の調整方法は Intersection-Union test を用いた)。各時点の片側 95%信頼区間の上限がいずれも 10 ms 未満であれば、QTcF 間隔延長に関して AM-1977 は陰性であると判定することとした。各期の投与前は、各期の投与 1、0.5、0.25 時間前に各 3 回ずつ測定した QTcF 間隔の平均値とした。 (2) 副次評価項目 1) ΔΔQTcP について、主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いた解析を行った。 2) ΔΔQTcB について、主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いた

	解析を行った。 3) AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係を検討した。ΔΔQTcP、ΔΔQTcB についても同様に検討した。 4) 心拍数、QT 間隔、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔について、投与群別、時点別に、測定値、各期の投与前からの変化量(Δ 心拍数、ΔQT、ΔRR、ΔPR、ΔQRS)、同時点に測定されたプラセボ投与群の変化量との差(ΔΔ 心拍数、ΔΔQT、ΔΔRR、ΔΔPR、ΔΔQRS)の要約統計量を算出した。 5) QTcF 間隔、QTcP 間隔及び QTcB 間隔について、投与群別、時点別に、測定値、各期の投与前からの変化量の要約統計量を算出し、カテゴリー分類を集計した。 6) ΔΔQTcF、ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcB について、分析感度の解析を行った。主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いて、投与後 2 時間、3 時間及び 4 時間でのモキシフロキサシン 400 mg 投与群とプラセボ投与群の最小二乗平均の差の片側 98.33%信頼区間(下限)を算出した(多重性の調整方法は Bonferroni 法を用いた)。1 時点でも 5 ms を上回った場合、本試験は分析感度を有すると判定することとした。 (3) 追加評価項目 1) ΔΔQTcI について、主要評価項目と同様の混合効果モデルを用いた解析を行った。 2) ΔΔQTcI について、主要評価項目と同様の手法を用いて分析感度の解析を行った。 3) QTcI 間隔について、投与群別、時点別に、測定値、各期の投与前からの変化量の要約統計量を算出し、カテゴリー分類を集計した。 4) AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係を追加検討した。 薬物動態に関する評価： 血漿中 AM-1977 及びモキシフロキサシン濃度の測定後、被験者別、期別に薬物動態パラメータ(C_{max}、t_{max}、AUC_{last} 等)を算出し、さらに投与群別に、血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。 安全性に関する評価： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合を投与群別に集計した。臨床検査(定量値)及びバイタルサインは投与群別、検査時期別に要約統計量を算出した。臨床検査(定性値)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無をそれぞれ投与群別、検査時期別に集計した。

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　被験者の内訳

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

ボ投与群の 2 例(有害事象の発現)、モキシフロキサシン 400 mg 投与群の 1 例(有害事象の発現)であった。治験薬及びモキシフロキサシンの投与を完了した被験者はいずれの投与群も 57 例であった。

2.7.6.2.4.2.2 解析したデータセット

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

2.7.6.2.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性及び心電図パラメータ解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.4-2 に示した。

表 2.7.6.2.4-2　人口統計学的及び他の基準値の特性：安全性及び心電図パラメータ解析対象集団

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

*1：同意取得時　*2：スクリーニング時

*3：BMI＝体重(kg)÷身長$(m)^2$

(5.3.4.1-1 表 11.2-1 を引用)

2.7.6.2.4.2.4　薬力学及び薬物動態の結果

(1)　中心傾向の解析

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

1)　ΔΔQTcF(主要評価項目)

本試験での薬力学の主要評価項目である、混合効果モデルを用いた AM-1977 各投与群の各測定時点での ΔΔQTcF の解析結果を表 2.7.6.2.4-3 に示した。また、AM-1977 各投与群及びモキシフロキサシン投与群での ΔΔQTcF の経時的推移を図 2.7.6.2.4-1 に示した。

AM-1977 各投与群の ΔΔQTcF は投与後 3 時間で最大に達し、その後減少し、投与後 6～24 時間でほぼ一定となった。AM-1977 投与後 3 時間の ΔΔQTcF(以下、最小二乗平均)はそれぞれ 225 mg 投与群が 5.1 ms、450 mg 投与群が 8.2 ms、750 mg 投与群が 12.6 ms であり、AM-1977 の用量の増加に伴い、投与後 3 時間の ΔΔQTcF は増加する傾向が認め

られた。

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

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

参考として解析した AM-1977 750 mg 投与群では、投与後 2 時間から投与後 24 時間までの 7 時点で ΔΔQTcF の最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値が 10 ms を上回る値を示した。

表 2.7.6.2.4-3　AM-1977 各投与群での ΔΔQTcF

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

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

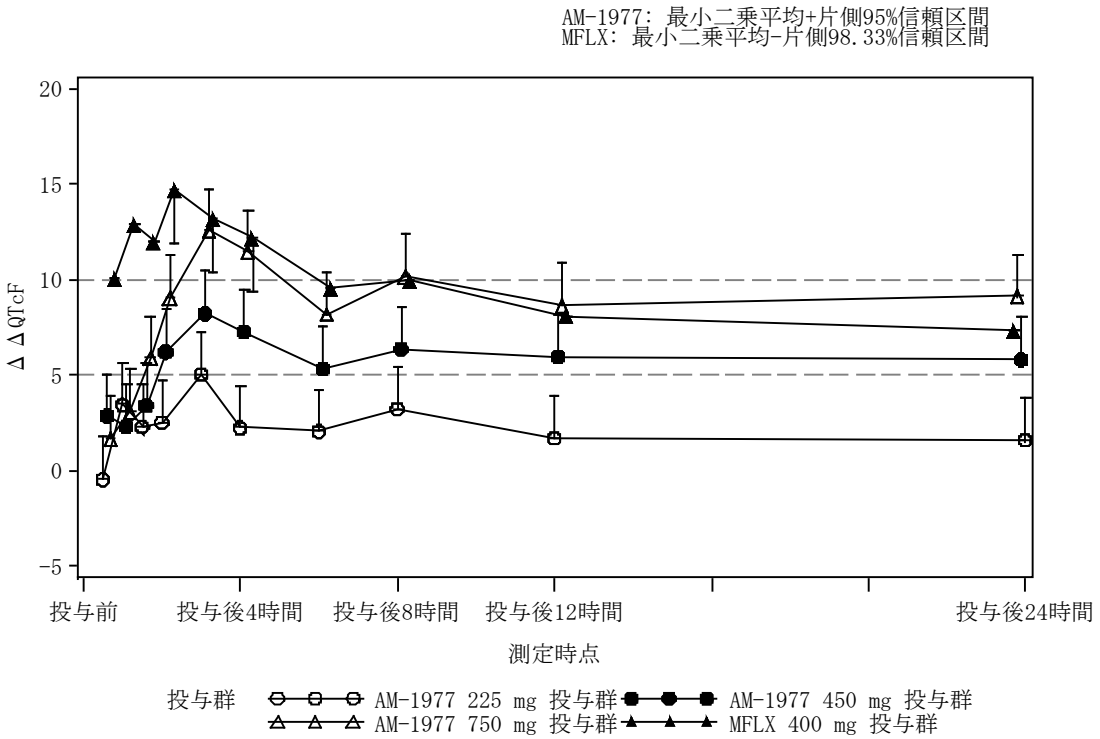
ΔQTcFを目的変数とし、投与群、投与順序、時期、測定時点、投与群×測定時点を固定効果、各期の投与前値を共変量、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた。

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

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

(5.3.4.1-1 表 11.4.1-1 を引用)

図 2.7.6.2.4-1　ΔΔQTcF の経時的推移図



(5.3.4.1-1 図 11.4.1-1 を引用)

2)　ΔΔQTcP、ΔΔQTcB 及び ΔΔQTcI

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

ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcI について混合効果モデルを用いて検討した結果、AM-1977 225 mg 投与群及び AM-1977 450 mg 投与群では最小二乗平均の片側 95%信頼区間上限値がすべての時点で 10 ms 未満であり、QTcP 及び QTcI の延長について陰性と判定された。一方、AM-1977 750 mg 投与群では、投与後の ΔΔQTcP 及び ΔΔQTcI 共に 10 ms を上回ったため、QTcP 及び QTcI の延長について陽性と判定された。ΔΔQTcB については、AM-1977 225 mg 投与群で陰性、AM-1977 450 mg 投与群で陽性と判定された。

(2)　カテゴリー解析

1)　QTcF、QTcP、QTcB 及び QTcI

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

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

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

2) ΔQTcF、ΔQTcP、ΔQTcB 及び ΔQTcI

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

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

3) ΔΔQTcF、ΔΔQTcP、ΔΔQTcB 及び ΔΔQTcI

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

(3) ΔΔ 心拍数、ΔΔRR、ΔΔPR、ΔΔQRS

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

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

AM-1977 225 mg、450 mg、750 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg 単回投与時の AM-1977 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.4-4 に示した。

表 2.7.6.2.4-4　KRP-AM1977X 225 mg、450 mg 及び 750 mg 並びにモキシフロキサシン 400 mg 単回投与時の AM-1977 及びモキシフロキサシンの薬物動態パラメータ

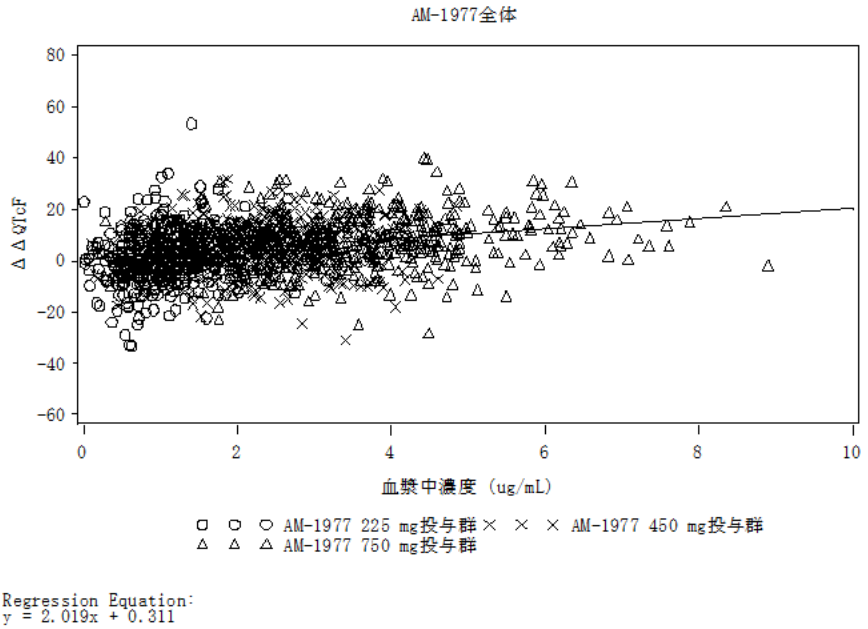
PK parameter		AM-1977 225 mg (n = 57)	AM-1977 450 mg (n = 57)	AM-1977 750 mg (n = 58)	MFLX 400 mg (n = 58)
C_{max}	μg/mL	1.91 ± 0.604	3.44 ± 0.649	5.45 ± 1.31	3.87 ± 1.11
t_{max}	h	2.08 ± 0.971	2.41 ± 0.992	2.98 ± 1.43	1.17 ± 0.994
K_{el}	1/h	0.0401 ± 0.00887	0.0349[a] ± 0.00585[a]	0.0311[b] ± 0.00636[b]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

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

線形回帰分析によって得られた AM-1977 の血漿中濃度と ΔΔQTcF との関係を図 2.7.6.2.4-2 に示した。

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

図 2.7.6.2.4-2　AM-1977 の血漿中濃度と心電図パラメータの関係：ΔΔQTcF



(5.3.4.1-1 図 11.4.5-1 を改変)

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

2.7.6.2.4.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.4.2.5.1 治験薬曝露状況

本試験では、被験者 60 例に各用量の KRP-AM1977X(225 mg、450 mg、750 mg、プラセボ)又はモキシフロキサシン 400 mg がそれぞれ単回経口投与された。各投与群の内訳はそれぞれ AM-1977 225 mg 投与群が 57 例、AM-1977 450 mg 投与群が 57 例、AM-1977 750 mg 投与群が 58 例、AM-1977 プラセボ投与群が 59 例、モキシフロキサシン 400 mg 投与群が 58 例であった。

2.7.6.2.4.2.5.2 有害事象

本試験で発現した有害事象の要約を表 2.7.6.2.4-5 に示した。

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

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

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

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

表 2.7.6.2.4-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(1/2)

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

MedDRA/J Ver.18.1

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

(5.3.4.1-1 表 14.3.1-2 を引用)

表 2.7.6.2.4-5　有害事象の要約(器官別大分類/基本語)(2/2)

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

MedDRA/J Ver.18.1
因果関係が否定できない：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*1：発現割合(%) = (発現被験者数 ÷ 各投与群の被験者数) × 100
(5.3.4.1-1 表 14.3.1-2 を引用)

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

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

(1) 死亡

死亡例は認められなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.4-6 に示した。

本試験では、モキシフロキサシン 400 mg 投与群の 1 例(被験者識別コード：T111-[redacted])に有害事象として腎結石症が発現し、結石破砕術施行のために入院となり、重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.6.2.4-6　重篤な有害事象

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

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

(5.3.4.1-1 表 14.3.2-1 を引用)

(3)　他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.4-7 に示した。

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

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

表 2.7.6.2.4-7　他の重要な有害事象

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

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

(5.3.4.1-1 表 14.3.2-1 を引用)

2.7.6.2.4.2.5.4　臨床検査値

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

2.7.6.2.4.2.5.5　バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

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

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

2.7.6.2.4.3　結論

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

本剤はキノロン骨格を有することから潜在的な QT 延長リスクを無視することは出来ないもの

の、AM-1977経口剤75 mgを投与した場合のQT延長のリスクは低いと考えられた。一方、AM-1977注射剤 150 mg をローディングドーズした場合には、QT 延長のリスクは否定できないと考えられた。

2.7.6.2.5　第III相検証試験(AMY-I301 試験、評価資料)

(5.3.5.1-1)

2.7.6.2.5.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.5-1 に示した。

表 2.7.6.2.5-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRP-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－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発の フェーズ	第 III 相
目的	市中肺炎患者を対象として、レボフロキサシン注射剤 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回投与(投与開始日は倍量投与)の治癒率の非劣性を検証する。あわせて安全性及び薬物動態の検討も行う。
試験方法	デザイン：無作為化二重盲検並行群間比較試験 対象：日本人市中肺炎患者 被験者は、AM-1977 群又はレボフロキサシン群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられた。また、各群の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢及び体重を調整因子とする動的割付けを行った。 AM-1977 群の被験者には KRP-AM1977Y 150 mg(投与開始日は 300 mg)、レボフロキサシン群の被験者にはレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、約 1 時間(投与開始日は約 2 時間)かけて点滴静注した。投与期間は 7 日間とした。ただし、7 日間の治験薬の投与により改善傾向がみられ治験薬が有効に作用しつつあり、治療上継続投与すべきと治験責任医師等が判断した場合には、最長 14 日間まで治験薬の投与を可能とした。 試験期間は、投与開始日から投与終了 7 日後又は中止 7 日後に規定されたすべての調査・観察・検査の実施終了日までとした。
被験者数 (計画時)	AM-1977 投与群：140 例 レボフロキサシン投与群：140 例
主な 組み入れ基準	(1)　同意取得時の年齢が 16 歳以上 79 歳以下の患者 (2)　肺炎発症前 2 週間以内に、入院歴、長期療養施設入所歴及び介護施設入所歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者 (3)　治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者 (4)　下記の 1)、2)の両方を満たす患者 1)　下記の項目から 1 項目以上を満たす ・咳嗽 ・膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化

	・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) ・呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つあるいはすべてが悪化 ・発熱 37°C 以上(腋窩計測) 2) 下記の項目中 1 項目以上を満たす ・CRP 陽性 ・白血球増加(白血球 > 10,000/mm^3)又は桿状核球 > 15% ・低酸素血症(PaO_2 < 60 Torr 又は SpO_2 < 90%) (5) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本試験への参加が適切と判断された患者。ただし、19 歳以下の患者については代託者からも文書同意が得られた患者
治験薬、製造番号、用量及び投与方法	治験薬： (1) 被験薬 KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg は KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg 及び KRP-AM1977Y 希釈液から成る。 - KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg(KRP-AM1977Y 150 mg 含有) - KRP-AM1977Y 希釈液 (2) 対照薬 治験用レボフロキサシン点滴静注用キットは治験用レボフロキサシン注射剤 500 mg 及び治験用レボフロキサシン希釈液又はプラセボ希釈液から成る。 - 治験用レボフロキサシン注射剤 500 mg(レボフロキサシン 500 mg 含有) - 治験用レボフロキサシン希釈液 - プラセボ希釈液 製造番号： 治験薬剤 / 製造番号 KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg / 治験用レボフロキサシン注射剤 500 mg：S[redacted]0204 KRP-AM1977Y 希釈液 / 治験用レボフロキサシン希釈液 / プラセボ希釈液：S[redacted]0202 用量及び投与方法： (1) AM-1977 群 KRP-AM1977Y 150 mg(投与開始日は 300 mg)を 1 日 1 回、約 1 時間(投与開始日は約 2 時間)かけて点滴静注した。 (2) レボフロキサシン群 レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、約 1 時間(投与開始日は約 2

<table>
<tr><td></td><td>時間)かけて点滴静注した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性評価項目：
(1)　主要評価項目
1)　治癒判定時(TOC)の治癒率(「治癒」と判定された被験者の割合)
投与終了7日後又は中止7日後の臨床効果について、表1に従い、「治癒」「治癒せず」「判定不能」の3段階で判定した。また、症状の悪化又は不変により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「治癒せず」と判断した。

表1　治癒判定基準
<table><tr><td>治癒</td><td>EOT 時に、症状・所見・胸部画像が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療(以下、後抗菌薬と略す)が不要であった場合
＜補足＞
a. 下記の基準をすべてみたす場合を「治癒」とする。
ア)EOT 時に「有効」と判定された症例
イ)EOT 時以後、後抗菌薬が不要であった症例
ウ)体温、白血球数および CRP について、EOT 時と比べ、後抗菌薬が必要と判断されるほどの悪化項目が 1 項目もない症例[1]
エ)症状について、EOT 時と比べ改善傾向が持続、若しくは後抗菌薬が必要でないと判断される症例[2]
オ)胸部画像について、EOT と比べ、更に改善している症例[3]
b. 胸部画像は、陰影の拡がりと濃度を基準にして判定する。</td></tr><tr><td>治癒せず</td><td>症状・所見・胸部画像が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬を必要とした場合
＜補足＞
a. 以下の基準のいずれかに該当する場合を「治癒せず」とする。
ア)上記の「治癒」の判定基準(補足)ア)～オ)のすべてをみたせない症例
イ)当該疾患により死亡した症例</td></tr><tr><td>判定不能</td><td>下記の基準のいずれかに該当する場合
a. 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合
b. 体温、白血球または CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合
c. 症状・所見の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬(全身投与)が投与された場合</td></tr></table>1 体温、白血球数、CRP の悪化とは、数値上のわずかの上昇ではなく、明らかな悪化とする。
2 症状改善については、完全消失を求めるものではなく、肺炎発症前の症状に回復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。
3 胸部画像の改善については、完全消失を求めるものではない。今回の治療対象である新たな浸潤影あるいは浸潤影の悪化が、ある程度改善したが、器質化によってこれ以上の改善が望めない場合は、改善扱いとする。

(2)　副次評価項目
1)　早期薬効評価の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合)及び治療終了時(EOT)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合)
早期薬効評価は、投与3日後に表2に従い、「早期治療効果あり」「早期治療効果なし」「判定不能」の3段階で判定した。「早期治療効果あり」の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例(4 日</td></tr>
</table>

後以降の投与終了・継続とは無関係)とした。

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

治療終了時(EOT)は、投与終了時又は中止時の臨床効果について、表 2 に従い、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で判定した。

治療終了時翌日以降に中止した場合は、治療終了時の臨床効果について判定し、中止時の臨床効果は判定不要とした。また、症状の悪化又は不変により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「無効」と判断した。

表 2　早期薬効評価及び治療終了時判定基準

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

※1　施設は、臨床検査測定機関とする。

2)　微生物学的効果

- 被験者別の微生物学的効果

被験者ごとに、投与終了 7 日後又は中止 7 日後において、表 3 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。投与終了 7 日後又は中止 7 日後までに後抗菌薬を必要とした場合は「判定不能」と判定した。

表 3　被験者別の微生物学的効果の判定

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

- 原因菌別の微生物学的効果

　推定される原因菌ごとに、投与終了 7 日後又は中止 7 日後において、表 4 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。投与終了 7 日後又は中止 7 日後までに後抗菌薬を必要とした場合は「判定不能」と判定した。

表 4　原因菌別の微生物学的効果の判定基準

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

- MIC 別の菌消失率(「消失」又は「推定消失」と判定された菌の割合)

3)　症状・検査値の推移

　臨床症状及び所見、並びに臨床検査値(白血球数、CRP、プロカルシトニン)の推移

安全性評価項目：

有害事象：

自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

	心電図パラメータ： 各評価日における心電図パラメータ 薬物動態評価項目： AM-1977 群を対象とした血漿中 AM-1977 濃度推移
統計手法	有効性： 有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。 (1) 臨床効果 PPS 及び FAS を対象として、以下の解析を行った。 1) 主要評価項目：治癒判定時(TOC)の治癒率 群別に、治癒判定時(TOC)の臨床効果について被験者数を集計し、また治癒率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。 動的割付けの調整因子(年齢及び体重)を Mantel-Haenszel 法により調整した治癒率の差(AM-1977 群 − レボフロキサシン群)及びその両側 95%信頼区間(Stratified Newcombe 信頼区間)を算出した。有効性の主たる解析対象集団である PPS でこの治癒率の差の信頼区間の下限が−10%を下回らないことが示された場合に、レボフロキサシン注射剤 500 mg に対する KRP-AM1977Y 150 mg の非劣性が検証されたと判断することとした。 2) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率 群別に、投与 3 日後(早期薬効評価)の臨床効果について被験者数を集計し、また早期有効率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。 動的割付けの調整因子(年齢及び体重)を Mantel-Haenszel 法により調整した早期有効率の差(AM-1977 群 − レボフロキサシン群)及びその両側 95%信頼区間(Stratified Newcombe 信頼区間)を算出した。 3) 治療終了時(EOT)の有効率 群別に、治療終了時(EOT)の臨床効果について被験者数を集計し、また有効率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。 動的割付けの調整因子(年齢及び体重)を Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の差(AM-1977 群 − レボフロキサシン群)及びその両側 95%信頼区間(Stratified Newcombe 信頼区間)を算出した。 BPPS 及び MFAS を対象として、投与群別に、原因菌別の臨床効果を解析した。

(2) 微生物学的効果

BPPS 及び MFAS を対象として、以下の解析を行った。

1) 被験者別の微生物学的効果

培養検査により原因菌が特定された被験者を対象として、群別に、被験者別の微生物学的効果について被験者数を集計し、また消失率(%)及びその両側 95%信頼区間(Wilson 信頼区間)を算出した。

2) 原因菌別の微生物学的効果

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

3) MIC 別の菌消失率

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

(3) 症状・検査値の推移

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

(4) 原因菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

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

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

安全性：

有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。

心電図パラメータ：

投与群別、検査時期別に、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の絶対値及びベースライン(投与開始日)からの変化量について、それぞれ要約統計量を算出した。また、カテゴリー分類別に被験者数及びその割合(%)を集計した。

薬物動態：

AM-1977 群を対象とし、投与後時間と血漿中薬物濃度の関係について散布図を作成した。

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳

試験期間中に試験を中止した被験者の試験中止に至った理由を表 2.7.6.2.5-2 に示した。

本試験では治験薬を無作為に割り付けられた被験者 289 例のうち、286 例に治験薬が投与された(AM-1977 群：143 例、レボフロキサシン群：143 例)。このうち治験薬の投与を完了した被験者は AM-1977 群で 120 例、レボフロキサシン群で 116 例であり、中止した被験者は AM-1977 群で 23 例(16.1%)、レボフロキサシン群で 27 例(18.9%)であった。中止理由の内訳は、「有害事象」が 17 例(AM-1977 群 6 例、レボフロキサシン群 11 例)と最も多く、「症状の悪化又は不変」が 11 例(AM-1977 群：4 例、レボフロキサシン群：7 例)、「治癒又は症状の改善」が 8 例(AM-1977 群：5 例、レボフロキサシン群：3 例)、「被験者(又は代諾者)の申し出」が 7 例(AM-1977 群：1 例、レボフロキサシン群：6 例)、「治験対象として不適」が 4 例(AM-1977 群：4 例、レボフロキサシン群：0 例)、「投与終了 7 日後又は中止 7 日後の来院なし」が 1 例(AM-1977 群：1 例、レボフロキサシン群：0 例)、「その他」が 2 例(AM-1977 群：2 例、レボフロキサシン群：0 例)であった。

表 2.7.6.2.5-2 試験中止に至った理由

Treatment Group	AM-1977	LVFX	All Subjects
Subject Randomized	145 ---	144 ---	289 ---
Subjects Who Received Study Drug	143 ---	143 ---	286 ---
Subjects Who Discontinued (%)	23 (16.1)	27 (18.9)	50 (17.5)
Adverse Event	6 ---	11 ---	17 ---
Recovery	5 ---	3 ---	8 ---
Progressive Disease	4 ---	7 ---	11 ---
Failure to Meet Randomization Criteria	4 ---	0 ---	4 ---
Lost to Follow-up	1 ---	0 ---	1 ---
Withdrawal by Subject	1 ---	6 ---	7 ---
Pregnancy	0 ---	0 ---	0 ---
Other	2 ---	0 ---	2 ---

中止割合(%) = (中止被験者数 ÷ 治験薬投与被験者数) × 100
(5.3.5.1-1 表 10.1-1 を引用)

2.7.6.2.5.2.2 解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.5-3 に示した。

表 2.7.6.2.5-3 解析対象集団の内訳

		AM-1977 投与群 N = 143	レボフロキサシン投与群 N = 143
有効性	FAS	139	142
	MFAS	87	87
	PPS	133	134
	BPPS	83	82
安全性解析対象集団		143	143
心電図パラメータ 解析対象集団		142	140
薬物動態 解析対象集団		141	

N：割付被験者数

2.7.6.2.5.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS 及び BPPS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.5-4 に示した。

PPS の人口統計学的及び他の基準値の特性は群間で類似していた。PPS 採用被験者の男性の割合は、AM-1977 群で 60.9%(81/133 例)、レボフロキサシン群で 57.5%(77/134 例)であった。年齢の平均値は、AM-1977 群で 56.9 歳、レボフロキサシン群で 56.8 歳であった。肺炎の重症度は、AM-1977 群では軽症が 93.2%(124/133 例)、中等症が 6.8%(9/133 例)、レボフロキサシン群では軽症が 91.0%(122/134 例)、中等症が 9.0%(12/134 例)であり、両群共に重症の被験者はいなかった。感染症診断名は、細菌性肺炎が AM-1977 群で 66.9%(89/133 例)、レボフロキサシン群で 72.4%(97/134 例)、マイコプラズマ肺炎が AM-1977 群で 24.1%(32/133 例)、レボフロキサシン群で 18.7%(25/134 例)、レジオネラ肺炎が AM-1977 群で 1.5%(2/133 例)、レボフロキサシン群で 0.7%(1/134 例)、原因微生物が特定されなかった非定型肺炎が AM-1977 群で 4.5%(6/133 例)、レボフロキサシン群で 4.5%(6/134 例)、細菌性肺炎 + マイコプラズマ肺炎が AM-1977 群で 3.0%(4/133 例)、レボフロキサシン群で 3.7%(5/134 例)であった。

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

表 2.7.6.2.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS 及び BPPS)(1/2)

Treatment Group		PPS		BPPS	
		AM-1977	LVFX	AM-1977	LVFX
		(N= 133)	(N= 134)	(N= 83)	(N= 82)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	81 (60.9)	77 (57.5)	47 (56.6)	46 (56.1)
	Female	52 (39.1)	57 (42.5)	36 (43.4)	36 (43.9)
Age (years)[*1]	< 65	68 (51.1)	69 (51.5)	46 (55.4)	45 (54.9)
	65 <=	65 (48.9)	65 (48.5)	37 (44.6)	37 (45.1)
	Mean	56.9	56.8	53.7	54.5
	SD	18.1	18.5	19.9	19.8
	Min	16	16	16	16
	Median	64.0	63.5	61.0	62.0
	Max	79	79	79	78
Height (cm)[*2]	Mean	162.39	162.04	162.41	162.22
	SD	8.48	9.03	9.05	9.15
	Min	144.2	136.5	144.2	136.5
	Median	162.20	162.95	163.00	163.10
	Max	187.0	183.0	187.0	179.9
Weight (kg)[*2]	< 40	5 (3.8)	7 (5.2)	4 (4.8)	4 (4.9)
	40 <=, < 60	75 (56.4)	73 (54.5)	47 (56.6)	48 (58.5)
	60 <=, < 80	50 (37.6)	49 (36.6)	30 (36 1)	29 (35.4)
	80 <=	3 (2.3)	5 (3.7)	2 (2.4)	1 (1.2)
	Mean	56.81	58.14	56.91	56.97
	SD	13.83	13.01	14.79	11.90
	Min	34.1	31.0	34.1	31.0
	Median	56.50	56.55	56.50	54.85
	Max	146.6	109.9	146.6	98.0
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25.0	112 (84.2)	105 (78.4)	72 (86.7)	68 (82.9)
	25.0 <=	21 (15.8)	29 (21.6)	11 (13 3)	14 (17.1)
	Mean	21.46	22.03	21.47	21.58
	SD	4.57	4.09	4.84	3.85
	Min	13.9	14.0	14.9	14.0
	Median	21.27	21.57	21.30	21.26
	Max	53.5	42.0	53.5	33.5
Diagnosis	Bacterial Pneumonia	89 (66.9)	97 (72.4)	45 (54 2)	51 (62.2)
	Mycoplasma Pneumonia	32 (24.1)	25 (18.7)	32 (38.6)	25 (30.5)
	Chlamydia Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Legionella Pneumonia	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.2)
	Atypical Pneumonia[*4]	6 (4.5)	6 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bacterial + Mycoplasma Pneumonia	4 (3.0)	5 (3.7)	4 (4.8)	5 (6.1)
	Bacterial Pneumonia + Lung infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severity of Pneumonia	Mild	124 (93.2)	122 (91.0)	78 (94.0)	73 (89.0)
	Moderate	9 (6.8)	12 (9.0)	5 (6.0)	9 (11.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS 及び BPPS)(2/2)

Treatment Group		PPS		BPPS	
		AM-1977	LVFX	AM-1977	LVFX
		(N= 133)	(N= 134)	(N= 83)	(N= 82)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PORT Score	1	31 (23.3)	27 (20.1)	24 (28 9)	21 (25.6)
	2	60 (45.1)	63 (47.0)	36 (43.4)	39 (47.6)
	3	33 (24.8)	32 (23.9)	18 (21.7)	13 (15.9)
	4	9 (6.8)	12 (9.0)	5 (6.0)	9 (11.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean	2.2	2.2	2.0	2.1
	SD	0.9	0.9	0.9	0.9
	Min	1	1	1	1
	Median	2.0	2.0	2.0	2.0
	Max	4	4	4	4
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	116 (87.2)	107 (79.9)	72 (86.7)	61 (74.4)
	Yes	17 (12.8)	27 (20.1)	11 (13 3)	21 (25.6)
Complication	No	33 (24.8)	32 (23.9)	26 (31 3)	24 (29.3)
	Yes	100 (75.2)	102 (76.1)	57 (68.7)	58 (70.7)
Legionella pneumophila Antigen (Urine)	Negative	131 (98.5)	133 (99.3)	81 (97.6)	81 (98.8)
	Positive	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.2)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Urine)	Negative	116 (87.2)	116 (86.6)	66 (79 5)	64 (78.0)
	Positive	17 (12.8)	18 (13.4)	17 (20 5)	18 (22.0)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mycoplasma pneumoniae Antigen (Swab)	Negative	117 (89.3)	118 (88.7)	67 (82.7)	66 (81.5)
	Positive	14 (10.7)	15 (11.3)	14 (17 3)	15 (18.5)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Sputum)	Negative	62 (71.3)	57 (70.4)	37 (59.7)	38 (61.3)
	Positive	25 (28.7)	23 (28.4)	25 (40 3)	23 (37.1)
	Indeterminate	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)
Dynamic Allocation Factors (Age * Weight[*2])	< 65 years and < 60 kg	39 (29.3)	41 (30.6)	27 (32 5)	30 (36.6)
	< 65 years and 60 <= kg	29 (21.8)	28 (20.9)	19 (22 9)	15 (18.3)
	65 <= years and < 60 kg	41 (30.8)	39 (29.1)	24 (28 9)	22 (26.8)
	65 <= years and 60 <= kg	24 (18.0)	26 (19.4)	13 (15.7)	15 (18.3)

(%) = (n ÷ N) × 100
*1：同意取得時
*2：投与開始時
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
*4：原因微生物を特定できなかったもの
(5.3.5.1-1 表 11.2-1 を引用)

2.7.6.2.5.2.4 原因菌の構成

培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により特定された原因菌の構成(BPPS)を表 2.7.6.2.5-5 に示した。

BPPS のうち培養検査により原因菌が特定された被験者は、AM-1977 群で 83 例中 44 例、レボフロキサシン群で 82 例中 53 例であった。また、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により新たに、*S. pneumoniae*、*M. pneumoniae* 又は *L. pneumophila* が同定された被験者は AM-1977 群で 41 例[*S. pneumoniae*(単菌種) 6 例、*M. pneumoniae*(単菌種) 30 例、*L. pneumophila*(単菌種) 2 例、*S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* 1 例、*M. catarrhalis* + *M. pneumoniae* 1 例、*S.aureus*(MSSA) + *H. influenzae*(BLNAS) + *M. pneumoniae* 1 例]であり、レボフロキサシン群で 30 例[*S. pneumoniae*(単菌種) 5 例、*M. pneumoniae*(単菌種) 22 例、*L. pneumophila*(単菌種) 1 例、*S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* 1 例、*K. oxytoca* + *M. pneumoniae* 1 例]であった。

培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により原因菌が特定された被験者のうち、単数菌の被験者は AM-1977 群で 83 例中 77 例(好気性グラム陽性菌：28 例、好気性グラム陰性菌：14 例、非定型菌：35 例)、レボフロキサシン群で 82 例中 76 例(好気性グラム陽性菌：30 例、好気性グラム陰性菌：17 例、非定型菌：29 例)と大部分を占めた。

本試験で培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により原因菌が特定された主な原因菌は、*M. pneumoniae*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* であった。

表 2.7.6.2.5-5　培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により特定された原因菌の構成(BPPS)

Causative Organism	BPPS	
	AM-1977	LVFX
	(N=83)	(N=82)
Gram-positive Bacteria	28	30
S. aureus	1	1
MSSA	1	1
S. pneumoniae	26	29
PSSP	13	18
PISP	4	4
PRSP	3	1
S. mitis	1	0
Gram-negative Bacteria	14	17
H. influenzae	13	12
BLNAS	6	3
BLNAR	5	1
BLPAR	1	6
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	0
M. catarrhalis	0	5
Atypical Bacteria	35	29
L. pneumophila	2	1
M. pneumoniae	33	28
Polymicrobial infection (2 species)	4	6
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	1	1
S. pneumoniae (PSSP) + *M. catarrhalis*	0	1
S. pneumoniae + *M. pneumoniae*	1	1
H. influenzae (BLNAS) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	0	1
H. influenzae (BLNAR) + *P. aeruginosa*	1	0
H. influenzae (BLPAR) + *M. catarrhalis*	0	1
K. oxytoca + *M. pneumoniae*	0	1
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	1	0
Polymicrobial infection (3 species)	2	0
E. casseliflavus + *S. mitis* + *E. coli*	1	0
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. pneumoniae*	1	0

N：原因菌が特定された被験者数
(5.3.5.1-1 表 11.2-4 を改変)

2.7.6.2.5.2.5　原因菌の薬剤感受性

グラム陽性菌の分離数は 55 株(AM-1977 の MIC range：0.015～0.25 μg/mL)であり、主な菌種は *S. pneumoniae* 49 株(PSSP：35 株、PISP：9 株、PRSP：5 株)であった。*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は 0.03～0.12 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC は 0.5～8 μg/mL の範囲であった。

グラム陰性菌の分離数は 42 株(AM-1977 の MIC range：0.03～2 μg/mL)であり、主な菌種は *H. influenzae* 28 株(BLNAS：13 株、BLPAR：8 株、BLNAR：7 株)であった。*H. influenzae* に対する AM-1977 の MIC は 0.03～2 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC は 0.015～2 μg/mL であった。

非定型菌の分離数は 9 株であり、すべて *M. pneumoniae* であった。*M. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は 0.12～0.25 μg/mL の範囲にあり、レボフロキサシンの MIC は 0.5～1 μg/mL であった。

2.7.6.2.5.2.6　有効性の結果

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

2.7.6.2.5.2.6.1　臨床効果

(1)　治癒判定時(TOC)の治癒率(主要評価項目)

治癒判定時(TOC)の治癒率を表 2.7.6.2.5-6 に示した。

治癒判定時(TOC)の治癒率は、AM-1977 群で 95.2%[119/125 例(95%信頼区間：89.9%～97.8%)]、レボフロキサシン群で 90.0%[108/120 例(95%信頼区間：83.3%～94.2%)]であり、両群で高い治癒率を示した。

治癒率の群間差(AM-1977 群 － レボフロキサシン群)は 5.3%(95%信頼区間：−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、レボフロキサシン注射剤 500 mg に対する KRP-AM1977Y 150 mg の非劣性が検証された。

表 2.7.6.2.5-6　治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Cured	Not Cured	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	133	119	6	8	95.2	89.9	97.8	5.3	-1.7	12.4
LVFX	132	108	12	12	90.0	83.3	94.2			

*1：治癒率(%) = (各投与群の「治癒」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数) × 100
*2：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した治癒率の群間差(AM-1977 − LVFX)
(5.3.5.1-1 表 11.4-1 を引用)

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.5-7 に示した。

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率は、AM-1977 群で 93.2%[124/133 例(87.6%～96.4%)]、レボフロキサシン群で 94.0%[125/133 例(88.6%～96.9%)]であり、早期有効率の群間差(AM-1977 群 － レボフロキサシン群)は−0.7%(95%信頼区間：−7.1%～5.5%)であった。

表 2.7.6.2.5-7　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	133	124	9	0	93.2	87.6	96.4	-0.7	-7.1	5.5
LVFX	134	125	8	1	94.0	88.6	96.9			

*1：早期有効率(%) = (各投与群の「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100
*2：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した早期有効率の群間差(AM-1977 − LVFX)
(5.3.5.1-1 表 11.4-2 を引用)

(3)　治療終了時(EOT)の有効率

治療終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.5-8 に示した。

治療終了時(EOT)の有効率は、AM-1977 群で 97.0%[128/132 例(92.5%～98.8%)]、レボフロキサシン群で 93.8%[120/128 例(88.2%～96.8%)]であり、有効率の群間差(AM-1977 群 − レボフロキサシン群)は 3.3%(95%信頼区間：−2.8%～9.2%)であった。

表 2.7.6.2.5-8　治療終了時(EOT)の有効率(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI		Diff %*2	95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper		Lower	Upper
AM-1977	133	128	4	1	97.0	92.5	98.8	3.3	-2.8	9.2
LVFX	134	120	8	6	93.8	88.2	96.8			

*1：有効率(%) = (各投与群の「有効」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100
*2：動的割付け因子について Mantel-Haenszel 法により調整した有効率の群間差(AM-1977 − LVFX)
(5.3.5.1-1 表 11.4-3 を引用)

(4)　原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率

原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率(BPPS)を表 2.7.6.2.5-9 に示した。

原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率は、原因菌がグラム陽性菌であった被験者では AM-1977 群で 100.0%(27/27 例)、レボフロキサシン群で 85.2%(23/27 例)であり、グラム陰性菌であった被験者では AM-1977 群で 100.0%(13/13 例)、レボフロキサシン群で 93.3%(14/15 例)であり、非定型菌であった被験者では AM-1977 群で 100.0%(34/34 例)、レボフロキサシン群で 92.9%(26/28 例)であった。また、原因菌が 2 菌種であった被験者では AM-1977 群で 75.0%(3/4 例)、レボフロキサシン群で 83.3%(5/6 例)であり、3 菌種であった被験者では AM-1977 群で 100.0%(2/2 例)、レボフロキサシン群では該当する被験者はいなかった。

原因菌が特定された被験者のうち、治癒せずと判定された被験者は AM-1977 群で *H. influenzae*(BLNAR) + *P. aeruginosa* の 1 例、レボフロキサシン群で *S. pneumoniae*(PSSP)、*M. pneumoniae* の各 2 例、*S. aureus*(MSSA)、*S. pneumoniae*(耐性不明)、*M. catarrhalis*、*S. pneumoniae*(PSSP) + *M. catarrhalis* の各 1 例であった。

表 2.7.6.2.5-9　原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率(BPPS)(1/2)

Causative Organism	Treatment Group	N	Clinical Efficacy			% [*1]		95% CI		Diff % [*2]
			Cured	Not Cured	Indeter-minate			Lower	Upper	
Gram-positive Bacteria	AM-1977	28	27	0	1	27/27	100.0	87.5	100.0	14.8
	LVFX	30	23	4	3	23/27	85 2	67.5	94.1	
S. aureus	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	100.0
	LVFX	1	0	1	0	0/1	0.0	0.0	79.3	
MSSA	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	100.0
	LVFX	1	0	1	0	0/1	0.0	0.0	79.3	
S. pneumoniae	AM-1977	26	25	0	1	25/25	100.0	86.7	100.0	11 5
	LVFX	29	23	3	3	23/26	88 5	71.0	96.0	
PSSP	AM-1977	13	13	0	0	13/13	100.0	77.2	100.0	12 5
	LVFX	18	14	2	2	14/16	87.5	64.0	96.5	
PISP	AM-1977	4	3	0	1	3/3	100.0	43.9	100.0	0.0
	LVFX	4	4	0	0	4/4	100.0	51.0	100.0	
PRSP	AM-1977	3	3	0	0	3/3	100.0	43.9	100.0	0.0
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
S. mitis	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	---
	LVFX	0	0	0	0	---	---	---	---	
Gram-negative Bacteria	AM-1977	14	13	0	1	13/13	100.0	77.2	100.0	6.7
	LVFX	17	14	1	2	14/15	93.3	70.2	98.8	
H. influenzae	AM-1977	13	12	0	1	12/12	100.0	75.8	100.0	0.0
	LVFX	12	11	0	1	11/11	100.0	74.1	100.0	
BLNAS	AM-1977	6	6	0	0	6/6	100.0	61.0	100.0	0.0
	LVFX	3	2	0	1	2/2	100.0	34.2	100.0	
BLNAR	AM-1977	5	4	0	1	4/4	100.0	51.0	100.0	0.0
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
BLPAR	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	0.0
	LVFX	6	6	0	0	6/6	100.0	61.0	100.0	
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	---
	LVFX	0	0	0	0	---	---	---	---	
M. catarrhalis	AM-1977	0	0	0	0	---	---	---	---	---
	LVFX	5	3	1	1	3/4	75.0	30.1	95.4	

表 2.7.6.2.5-9　原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率(BPPS)(2/2)

Causative Organism	Treatment Group	N	Clinical Efficacy			% [*1]		95% CI		Diff % [*2]
			Cured	Not Cured	Indeter-minate			Lower	Upper	
Atypical Bacteria	AM-1977	35	34	0	1	34/34	100.0	89.8	100.0	7.1
	LVFX	29	26	2	1	26/28	92 9	77.4	98.0	
L. pneumophila	AM-1977	2	2	0	0	2/2	100.0	34.2	100.0	0.0
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
M. pneumoniae	AM-1977	33	32	0	1	32/32	100.0	89.3	100.0	7.4
	LVFX	28	25	2	1	25/27	92.6	76.6	97.9	
Polymicrobial infection (2 species)	AM-1977	4	3	1	0	3/4	75.0	30.1	95.4	-8.3
	LVFX	6	5	1	0	5/6	83 3	43.6	97.0	
S. pneumoniae (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	0.0
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
S. pneumoniae (PSSP) + *M. catarrhalis*	AM-1977	0	0	0	0	---	---	---	---	---
	LVFX	1	0	1	0	0/1	0.0	0.0	79.3	
S. pneumoniae + *M. pneumoniae*	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	0.0
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
H. influenzae (BLNAS) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	AM-1977	0	0	0	0	---	---	---	---	---
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
H. influenzae (BLNAR) + *P. aeruginosa*	AM-1977	1	0	1	0	0/1	0.0	0.0	79.3	---
	LVFX	0	0	0	0	---	---	---	---	
H. influenzae (BLPAR) + *M. catarrhalis*	AM-1977	0	0	0	0	---	---	---	---	---
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
K. oxytoca + *M. pneumoniae*	AM-1977	0	0	0	0	---	---	---	---	---
	LVFX	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	---
	LVFX	0	0	0	0	---	---	---	---	
Polymicrobial infection (3 species)	AM-1977	2	2	0	0	2/2	100.0	34.2	100.0	---
	LVFX	0	0	0	0	---	---	---	---	
E. casseliflavus + *S. mitis* + *E. coli*	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	---
	LVFX	0	0	0	0	---	---	---	---	
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. pneumoniae*	AM-1977	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0	---
	LVFX	0	0	0	0	---	---	---	---	

*1：治癒率(%) = (各投与群の「治癒」と判定された被験者数 ÷ 各投与群の「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数) × 100
*2：群間差(AM-1977-LVFX)
(5.3.5.1-1 表 14.2-1 を引用)

2.7.6.2.5.2.6.2　微生物学的効果

(1)　被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.5-10 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、AM-1977 群では 97.6%(41/42 例)、レボフロキサシン群では 91.7%(44/48 例)であった。微生物学的効果の評価の内訳は、AM-1977 群では 42 例中、消失が 8 例、推定消失が 33 例、推定存続が 1 例であった。また、レボフロキサシン群では 48 例中、消失が 10 例、推定消失が 34 例、存続が 4 例であった。

表 2.7.6.2.5-10　被験者別の微生物学的効果(BPPS)

Treatment Group	N[*1]	Bacteriological Effect					%[*2]	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
AM-1977	42	8	33	0	1	0	97.6	87.7	99.6
LVFX	48	10	34	4	0	0	91.7	80.4	96.7

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者数
*2：消失率(%) = (各投与群の「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷
各投与群の「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.1-1 表 11.4-4 を引用)

(2)　原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(BPPS)を表 2.7.6.2.5-11 に示した。

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、原因菌がグラム陽性菌では AM-1977 群で 100.0%(25/25 株)、レボフロキサシン群で 84.0%(21/25 株)であり、グラム陰性菌では AM-1977 群で 89.5%(17/19 株)、レボフロキサシン群で 95.2%(20/21 株)であった。原因菌が非定型菌では AM-1977 群で 100.0%(3/3 株)、レボフロキサシン群で 100.0%(6/6 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち、AM-1977 群で推定存続と判定された原因菌は、*H. influenzae*(BLNAR)、*P. aeruginosa* の各 1 株(同一被験者で特定された)であり、存続と判断された原因菌はなかった。レボフロキサシン群で存続と判定された原因菌は、*S. pneumoniae*(PSSP)の 3 株、*S. pneumoniae*(PISP)、*M. catarrhalis* の各 1 株[*S. pneumoniae*(PSSP)の 1 株と *M. catarrhalis* は同一被験者で特定された]であり、推定存続と判断された原因菌はなかった。

表 2.7.6.2.5-11　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)(1/2)

Causative Organism	Treatment Group	N	Bacteriological Effect					%[*1]	95% CI	
			Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	AM-1977	25	5	20	0	0	0	100 0	86 7	100 0
	LVFX	25	4	17	4	0	0	84 0	65 3	93 6
E. casseliflavus	AM-1977	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
	LVFX	0	0	0	0	0	0	---	---	---
S. aureus	AM-1977	2	0	2	0	0	0	100 0	34 2	100 0
	LVFX	0	0	0	0	0	0	---	---	---
MSSA	AM-1977	2	0	2	0	0	0	100 0	34 2	100 0
	LVFX	0	0	0	0	0	0	---	---	---
S. pneumoniae	AM-1977	20	5	15	0	0	0	100 0	83 9	100 0
	LVFX	25	4	17	4	0	0	84 0	65 3	93 6
PSSP	AM-1977	14	4	10	0	0	0	100 0	78 5	100 0
	LVFX	19	4	12	3	0	0	84 2	62 4	94 5
PISP	AM-1977	3	0	3	0	0	0	100 0	43 9	100 0
	LVFX	4	0	3	1	0	0	75 0	30 1	95 4
PRSP	AM-1977	3	1	2	0	0	0	100 0	43 9	100 0
	LVFX	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
S. mitis	AM-1977	2	0	2	0	0	0	100 0	34 2	100 0
	LVFX	0	0	0	0	0	0	---	---	---

表 2.7.6.2.5-11　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)(2/2)

Causative Organism	Treatment Group	N	Bacteriological Effect					%[*1]	95% CI	
			Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
Gram-negative Bacteria	AM-1977	19	3	14	0	2	0	89 5	68 6	97 1
	LVFX	21	7	13	1	0	0	95 2	77 3	99 2
E. coli	AM-1977	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
	LVFX	0	0	0	0	0	0	---	---	---
H. influenzae	AM-1977	15	3	11	0	1	0	93 3	70 2	98 8
	LVFX	14	6	8	0	0	0	100 0	78 5	100 0
BLNAS	AM-1977	8	1	7	0	0	0	100 0	67 6	100 0
	LVFX	4	2	2	0	0	0	100 0	51 0	100 0
BLNAR	AM-1977	5	2	2	0	1	0	80 0	37 6	96 4
	LVFX	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
BLPAR	AM-1977	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
	LVFX	7	3	4	0	0	0	100 0	64 6	100 0
K. oxytoca	AM-1977	0	0	0	0	0	0	---	---	---
	LVFX	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	AM-1977	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
	LVFX	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
M. catarrhalis	AM-1977	1	0	1	0	0	0	100 0	20 7	100 0
	LVFX	5	1	3	1	0	0	80 0	37 6	96 4
P. aeruginosa	AM-1977	1	0	0	0	1	0	0 0	0 0	79 3
	LVFX	0	0	0	0	0	0	---	---	---
Atypical Bacteria	AM-1977	3	0	3	0	0	0	100 0	43 9	100 0
	LVFX	6	0	6	0	0	0	100 0	61 0	100 0
M. pneumoniae	AM-1977	3	0	3	0	0	0	100 0	43 9	100 0
	LVFX	6	0	6	0	0	0	100 0	61 0	100 0

*1 : 消失率(%) = (各投与群の「消失」又は「推定消失」と判定された菌数 ÷ 各投与群の「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された菌数) × 100
(5.3.5.1-1 表 14.2-4 を引用)

(3)　微生物学的効果が存続又は推定存続と判定された原因菌の MIC

微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された原因菌は、AM-1977 群では *H. influenzae*(BLNAR)、*P. aeruginosa* の各 1 株、レボフロキサシン群では *S. pneumoniae*(PSSP) 3 株、*S. pneumoniae*(PISP)、*M. catarrhalis* の各 1 株であった。これらの原因菌に対する AM-1977 の MIC は *H. influenzae*(BLNAR)が 0.03 μg/mL、*P. aeruginosa* が 2 μg/mL であり、レボフロキサシンの MIC は *S. pneumoniae*(PSSP)の 3 株がいずれも 1 μg/mL、*S. pneumoniae*(PISP)が 1 μg/mL、*M. catarrhalis* が 0.03 μg/mL であった。

(4)　投与後出現菌の分離

投与後出現菌は AM-1977 群及びレボフロキサシン群で各 2 例に分離された。

AM-1977 群の 2 例で認められた投与後出現菌は *A. baumannii* 及び *Actinomyces* sp.であった。

A. baumannii に対する AM-1977 の MIC は 0.12～0.25 μg/mL の範囲にあり、*Actinomyces* sp. に対する AM-1977 の MIC 測定は未実施であった。

レボフロキサシン群の 2 例で認められた投与後出現菌は *Corynebacterium* sp.及び *S. pneumoniae*(PSSP)であった。

Corynebacterium sp.に対するレボフロキサシンの MIC は 16 μg/mL 超であり、*S. pneumoniae*(PSSP)に対するレボフロキサシンの MIC は 1 μg/mL であった。

2.7.6.2.5.2.6.3 症状及び検査値の推移

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

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

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

臨床効果及び微生物学的効果について、部分集団間で特筆すべき差異は認められなかった。

投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与され無効であった被験者での治癒率は、AM-1977 群で 100.0%(17/17 例)、レボフロキサシン群で 96.2%(25/26 例)であった。このうち、AM-1977 群での内訳は、経口セフェム系抗菌薬の無効例では 100.0%(9/9 例)、経口マクロライド系抗菌薬の無効例で 100.0%(4/4 例)、注射用セフェム系抗菌薬、経口テトラサイクリン系抗菌薬の無効例では各 100.0%(1/1 例)、2 剤以上使用の無効例で 100.0%(2/2 例)、レボフロキサシン群での内訳は経口セフェム系抗菌薬の無効例では 90.9%(10/11 例)、経口マクロライド系抗菌薬の無効例で 100.0%(7/7 例)、経口ペニシリン系抗菌薬、その他の経口抗菌薬、注射用セフェム系抗菌薬、注射用カルバペネム系抗菌薬の無効例では各 100.0%(1/1 例)、2 剤以上使用の無効例で 100.0%(4/4 例)であった。

2.7.6.2.5.2.6.5 感染症診断名別の治癒率

感染症診断名別の治癒判定時(TOC)の治癒率は、細菌性肺炎が AM-1977 群で 92.8%(77/83 例)、レボフロキサシン群で 88.2%(75/85 例)、マイコプラズマ肺炎が AM-1977 群で 100.0%(31/31 例)、レボフロキサシン群で 96.0%(24/25 例)、レジオネラ肺炎が AM-1977 群で 100.0%(2/2 例)、レボフロキサシン群で 100.0%(1/1 例)、非定型肺炎が AM-1977 群で 100.0%(5/5 例)、レボフロキサシン群で 100.0%(5/5 例)、細菌性肺炎 + マイコプラズマ肺炎が AM-1977 群で 100.0%(4/4 例)、レボフロキサシン群で 75.0%(3/4 例)であった。

2.7.6.2.5.2.7　安全性の結果

2.7.6.2.5.2.7.1　治験薬曝露状況

治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.5-12 に示した。

安全性解析対象集団での治験薬投与期間の平均値は、AM-1977 群及びレボフロキサシン群共に 7.3 日であった。

表 2.7.6.2.5-12　治験薬曝露状況(安全性解析対象集団)

Treatment Group	AM-1977 (N= 143)	LVFX (N= 143)
Duration of Exposure	n (%)	n (%)
1 Day	2 (1.4)	5 (3.5)
2 Days	2 (1.4)	0 (0.0)
3 Days	2 (1.4)	4 (2.8)
4 Days	1 (0.7)	6 (4.2)
5 Days	6 (4.2)	4 (2.8)
6 Days	6 (4.2)	2 (1.4)
7 Days	98 (68.5)	94 (65.7)
8 Days	3 (2.1)	1 (0.7)
9 Days	6 (4.2)	2 (1.4)
10 Days	3 (2.1)	7 (4.9)
11 Days	5 (3.5)	8 (5.6)
12 Days	3 (2.1)	3 (2.1)
13 Days	0 (0.0)	0 (0.0)
14 Days	6 (4.2)	7 (4.9)
Mean	7.3	7.3
SD	2.2	2.5
Min	1	1
Q1	7.0	7.0
Median	7.0	7.0
Q3	7.0	7.0
Max	14	14

n：該当被験者数
(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.1-1 表 12.1-1 を引用)

2.7.6.2.5.2.7.2　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.5-13 に示した。

本試験で発現した有害事象の発現割合は AM-1977 群で 53.8%(77/143 例)、レボフロキサシン群で 55.2%(79/143 例)であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は AM-1977 群で 25.9%(37/143 例)、レボフロキサシン群で 36.4%(52/143 例)であった。

表 2.7.6.2.5-13　有害事象の概要

Treatment Group	AM-1977 (N= 143)	LVFX (N= 143)
Reported Number of Adverse Events	120 ---	129 ---
Reported Number of Drug-related*1 AE	52 ---	72 ---
Subjects with Any AE	77 (53.8)	79 (55.2)
Subjects with Any Drug-related*1 AE	37 (25.9)	52 (36.4)
Subjects with Any Serious AE	2 (1.4)	3 (2.1)
Subjects with Any Drug-related*1 Serious AE	0 (0.0)	1 (0.7)
Subjects Who Discontinued due to an AE	6 (4.2)	11 (7.7)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related*1 AE	4 (2.8)	8 (5.6)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.1-1 表 12.2-1 を引用)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.5-14 に示した。

2%以上の被験者に発現した有害事象は、AM-1977 群では便秘が 8.4%(12/143 例)、下痢が 6.3%(9/143 例)、注射部位紅斑が 4.2%(6/143 例)、注射部位静脈炎、好中球数減少が各 3.5%(5/143 例)、注射部位疼痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2.8%(4/143 例)、悪心、肝機能異常、頭痛、不眠症が各 2.1%(3/143 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、下痢が 4.9%(7/143 例)、注射部位静脈炎が 3.5%(5/143 例)、注射部位紅斑 2.8%(4/143 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)、悪心、注射部位疼痛が各 1.4%(2/143 例)、便秘、肝機能異常、好中球数減少が各 0.7%(1/143 例)であった。

レボフロキサシン群では注射部位紅斑、注射部位静脈炎が 7.0%(10/143 例)、便秘が 6.3%(9/143 例)、下痢、好酸球数増加が各 4.9%(7/143 例)、不眠症が 4.2%(6/143 例)、注射部位そう痒感、静脈炎が各 2.8%(4/143 例)、悪心、嘔吐、投与部位反応、注射部位疼痛が各 2.1%(3/143 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、注射部位静脈炎が 7.0%(10/143 例)、注射部位紅斑が 6.3%(9/143 例)、下痢、好酸球数増加が各 4.2%(6/143 例)、便秘が 3.5%(5/143 例)、静脈炎 2.8%(4/143 例)、悪心、投与部位反応、注射部位そう痒感が各 2.1%(3/143 例)、嘔吐、注射部位疼痛が各 0.7%(1/143 例)であった。

表 2.7.6.2.5-14　有害事象の要約(1/3)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	AM-1977 (N= 143)			LVFX (N= 143)			AM-1977 (N= 143)			LVFX (N= 143)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	77	120	53 8	79	129	55 2	37	52	25 9	52	72	36 4
血液およびリンパ系障害	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
好酸球増加症	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
心臓障害	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
心不全	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	26	27	18 2	22	27	15 4	11	11	7 7	14	17	9 8
腹部不快感	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
上腹部痛	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7
口唇炎	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
便秘	12	12	8 4	9	9	6 3	1	1	0 7	5	5	3 5
下痢	9	9	6 3	7	7	4 9	7	7	4 9	6	6	4 2
悪心	3	3	2 1	3	3	2 1	2	2	1 4	3	3	2 1
嘔吐	2	2	1 4	3	3	2 1	1	1	0 7	1	1	0 7
肛門周囲紅斑	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
口の感覚鈍麻	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7
一般・全身障害および投与部位の状態	23	29	16 1	32	43	22 4	17	21	11 9	25	32	17 5
投与部位反応	0	0	0 0	3	3	2 1	0	0	0 0	3	3	2 1
胸痛	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
異常感	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
熱感	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7
注射部位紅斑	6	8	4 2	10	11	7 0	4	5	2 8	9	9	6 3
注射部位硬結	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位疼痛	4	4	2 8	3	4	2 1	2	2	1 4	1	1	0 7
注射部位静脈炎	5	6	3 5	10	12	7 0	5	6	3 5	10	12	7 0
注射部位そう痒感	0	0	0 0	4	4	2 8	0	0	0 0	3	3	2 1
注射部位反応	2	2	1 4	1	1	0 7	2	2	1 4	1	1	0 7
注射部位腫脹	1	1	0 7	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位硬結	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
注入部位疼痛	1	1	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
穿刺部位疼痛	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位湿疹	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7
血管穿刺部位疼痛	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位腫脹	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
穿刺部位紅斑	1	2	0 7	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0
投与部位紅斑	1	2	0 7	0	0	0 0	1	2	0 7	0	0	0 0
肝胆道系障害	3	3	2 1	2	2	1 4	1	1	0 7	1	1	0 7
胆管結石	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
肝機能異常	3	3	2 1	1	1	0 7	1	1	0 7	1	1	0 7
感染症および寄生虫症	5	5	3 5	4	4	2 8	0	0	0 0	0	0	0 0
口角口唇炎	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
毛包炎	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸炎	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻咽頭炎	2	2	1 4	2	2	1 4	0	0	0 0	0	0	0 0
咽頭炎	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0 7	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0
アルコール中毒	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
眼瞼損傷	0	0	0 0	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0

表 2.7.6.2.5-14　有害事象の要約(2/3)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	AM-1977 (N= 143)			LVFX (N= 143)			AM-1977 (N= 143)			LVFX (N= 143)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
臨床検査	18	20	12.6	15	16	10.5	7	8	4.9	10	10	7.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2.8	1	1	0.7	3	3	2.1	1	1	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
血中アルブミン減少	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
血中カリウム増加	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
血圧低下	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上部消化管内視鏡検査異常	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球数増加	2	2	1.4	7	7	4.9	2	2	1.4	6	6	4.2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1.4	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中血陽性	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数減少	5	5	3.5	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
白血球数増加	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
血小板数増加	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	3	3	2.1	0	0	0.0	2	2	1.4
高カリウム血症	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
低ナトリウム血症	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
食欲減退	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	4	4	2.8	3	3	2.1	1	1	0.7	0	0	0.0
関節痛	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
関節炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頚部痛	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	5	5	3.5	4	4	2.8	1	1	0.7	1	1	0.7
意識変容状態	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
頭痛	3	3	2.1	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
緊張性頭痛	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	3	3	2.1	6	6	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
不眠症	3	3	2.1	6	6	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	2	2	1.4	1	1	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0
尿閉	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
腎機能障害	2	2	1.4	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7	4.9	6	6	4.2	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球性肺炎	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	2	2	1.4	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
誤嚥性肺炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
気胸	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
器質化肺炎	1	1	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	11	11	7.7	6	6	4.2	6	6	4.2	3	3	2.1
血管浮腫	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
水疱性皮膚炎	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
接触性皮膚炎	2	2	1.4	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	2	2	1.4
そう痒症	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
発疹	2	2	1.4	1	1	0.7	2	2	1.4	0	0	0.0
そう痒性皮疹	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
蕁麻疹	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
皮膚腫瘤	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0

表 2.7.6.2.5-14　有害事象の要約(3/3)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	AM-1977 (N= 143)			LVFX (N= 143)			AM-1977 (N= 143)			LVFX (N= 143)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
血管障害	1	1	0 7	4	6	2 8	0	0	0 0	4	6	2 8
静脈炎	0	0	0 0	4	6	2 8	0	0	0 0	4	6	2 8
内出血	1	1	0 7	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0

MedDRA/J ver.19.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を引用)

重症度別の有害事象の発現割合(%)は、AM-1977 群では高度が 2.8%(4/143 例)、中等度が 14.0%(20/143 例)、軽度が 42.0%(60/143 例)であり、レボフロキサシン群では高度が 0.7%(1/143 例)、中等度が 15.4%(22/143 例)、軽度が 46.2%(66/143 例)であった。いずれの群でも発現した有害事象の大部分は、重症度が軽度及び中等度であった。重症度が高度の有害事象の内訳は、AM-1977 群で好中球数減少が 2.1%(3/143 例)、気胸が 0.7%(1/143 例)、レボフロキサシン群で胆管結石が 0.7%(1/143 例)であり、治験責任医師等によりいずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

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

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

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.5.4 に示した。

(1) 死亡

死亡例は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.5-15 に示した。

その他の重篤な有害事象は 5 例 5 件であり、AM-1977 群では 2 例 2 件(上気道の炎症、気胸)、レボフロキサシン群では 3 例 3 件(誤嚥性肺炎、胆管結石、低ナトリウム血症)であった。AM-1977 群の上気道の炎症、気胸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た。レボフロキサシン群の低ナトリウム血症は治験薬との因果関係があるかもしれない、誤嚥性肺炎、胆管結石は治験薬と因果関係はなしと判断された。これらの有害事象はいずれも回復又は軽快した。

表 2.7.6.2.5-15　重篤な有害事象

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age*1 (years)	Preferred Term for AE*2	Time to Onset in Days*3	Time to Outcome in Days*4	Causal Relationship	Severity	Serious -ness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
AM-1977	In301-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	上気道の炎症	14	33	NOT RELATED	MILD	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	気胸	5	15	NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	F	7[redacted]	誤嚥性肺炎	8	20	NOT RELATED	MODERATE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	胆管結石	7	23	NOT RELATED	SEVERE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	低ナトリウム血症	9	13	POSSIBLY RELATED	MODERATE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.19.0
*3：経過日数 ＝(発現日 ＋1)－ 投与開始日　*4：転機日までの経過数 ＝(転帰日 ＋1)－ 投与開始日
(5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を引用)

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.5-16 に示した。

他の重要な有害事象として、重篤な有害事象以外で治験薬投与の中止に至った有害事象は 15 例 15 件(AM-1977 群：5 例 5 件、レボフロキサシン群：10 例 10 件)に認められた。治験薬投与の中止に至った有害事象の発現例数は、AM-1977 群の方が少なかった。治験薬投与の中止に至った有害事象の内訳は、AM-1977 群では肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、湿疹、器質化肺炎 各 1 例 1 件、レボフロキサシン群では静脈炎 3 例 3 件、紅斑 2 例 2 件、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、器質化肺炎 各 1 例 1 件であった。AM-1977 群の肝機能異常、そう痒性皮疹、腎機能障害、湿疹は治験責任医師等により治験薬との因果関係はあり又はあるかもしれない、器質化肺炎は因果関係はなしと判断された。レボフロキサシン群の静脈炎 3 例 3 件、紅斑 2 例 2 件、注射部位静脈炎、肝機能異常、注射部位紅斑は治験責任医師等により治験薬との因果関係はあり又はあるかもしれない、感染性皮膚嚢腫、器質化肺炎は因果関係はなしと判断された。これらの有害事象は、いずれも回復又は軽快した。

表 2.7.6.2.5-16　他の重要な有害事象(1/2)

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age[*1] (years)	Preferred Term for AE[*2]	Time to Onset in Days[*3]	Time to Outcome in Days[*4]	Causal Relationship	Severity	Serious -ness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
AM-1977	In301-[redacted]	JAPANESE	F	6[redacted]	好中球数減少	3	7	NOT RELATED	SEVERE	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	5[redacted]	肝機能異常	4	26	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	In301-[redacted]	JAPANESE	F	4[redacted]	好中球数減少	4	12	NOT RELATED	SEVERE	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	F	2[redacted]	そう痒性皮疹	2	26	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
					好中球数減少	5	13	NOT RELATED	SEVERE	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	腎機能障害	5	26	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	F	2[redacted]	湿疹	2	8	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	器質化肺炎	7	30	NOT RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING

表 2.7.6.2.5-16　他の重要な有害事象(2/2)

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age*1 (years)	Preferred Term for AE*2	Time to Onset in Days*3	Time to Outcome in Days*4	Causal Relationship	Severity	Serious -ness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
LVFX	In301-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	注射部位静脈炎	8	9	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	F	6[redacted]	静脈炎	4	16	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	肝機能異常	4	15	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	2[redacted]	紅斑	6	16	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	F	2[redacted]	注射部位紅斑	5	6	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	感染性皮膚嚢腫	3	43	NOT RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	静脈炎	1	1	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	F	4[redacted]	紅斑	3	3	RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	M	4[redacted]	器質化肺炎	4	54	NOT RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In301-[redacted]	JAPANESE	F	6[redacted]	静脈炎	3	4	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.19.0
*3：経過日数 =(発現日 +1)− 投与開始日　*4：転機日までの経過数 =(転帰日 +1)− 投与開始日
(5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を引用)

2.7.6.2.5.2.7.4 臨床検査値

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

臨床検査項目に関して、臨床的に問題となる重要な異常は、認められなかった。

2.7.6.2.5.2.7.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

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

2.7.6.2.5.2.8 心電図パラメータ

AM-1977 群の心電図パラメータ解析対象集団 142 例のうち、心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 136 例であった。

治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)が 500 ms を超えた被験者は 1 例であった。当該被験者の QTc(Fridericia)のベースライン値は 485 ms であり、投与開始日(治験薬投与終了後)に投与期間中の最大値である 517 ms(ベースラインからの変化量 : 32 ms)を示し、その後 500 ms 未満を推移した。当該被験者以外で治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 133 例のうち投与後に 450 ms 超 480 ms 以下となった 13 例、ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 2 例のうち投与後に 480 ms 超 500 ms 以下となった 1 例であった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は 2 例認められた。ベースラインからの変化量が 88 ms である被験者の QTc(Fridericia)のベースライン値は 390 ms、投与 3 日後の測定値は 478 ms であった。ベースラインからの変化量が 66 ms である被験者の QTc(Fridericia)のベースライン値は 387 ms、投与終了後の測定値は 453 ms であった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 133 例のうち 30 例、ベースラインが 480 ms 超 500 ms 以下の被験者 1 例のうち 1 例であった。

レボフロキサシン群の心電図パラメータ解析対象集団 140 例のうち心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 125 例であった。

治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値のカテゴリーに移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 118 例のうち投与後に 450 ms 超 480 ms 以下となった 4 例であった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は 2 例認められた。ベースラインからの変化量が 71 ms である被験者の QTc(Fridericia)のベースライン値は 383 ms、投与終了後の測定値は 454 ms であった。ベースラインからの変化量が 67 ms である被験者の QTc(Fridericia)のベースライン値は 370 ms、投与終了後の測定値は 437 ms であった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 118 例のうち 22 例であった。

治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)が 500 ms を超えた 1 例の被験者及び QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた 4 例の被験者はいずれも、12 誘導心電図検査では試験期間を通して臨床上問題のある異常所見は認められず、心疾患系の有害事象も発現しなかった。また、

心疾患系の合併症はなかった。

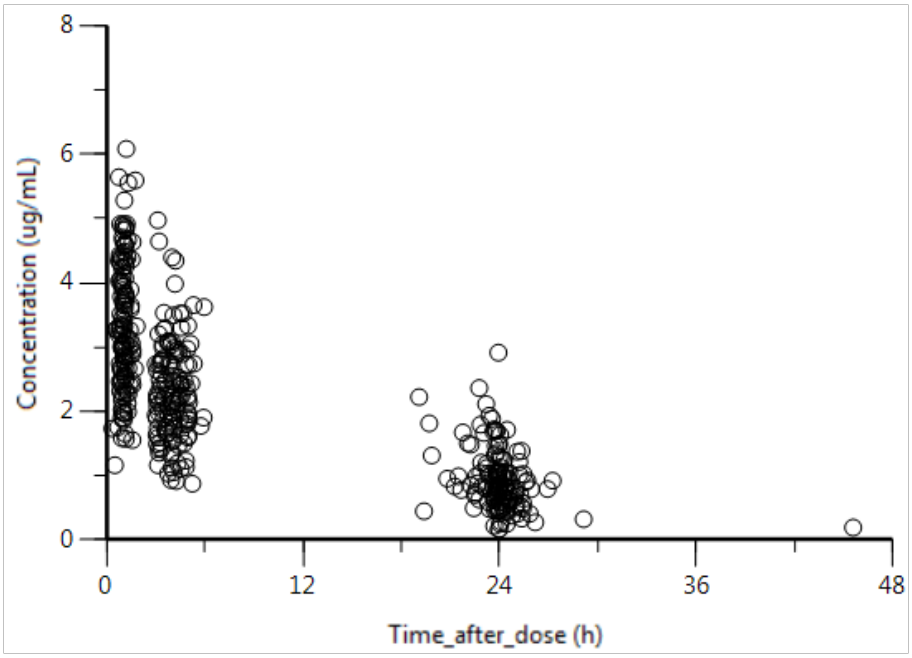
2.7.6.2.5.2.9 薬物動態の結果

KRP-AM1977Y 150 mg(投与開始日は 300 mg 投与)を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図を図 2.7.6.2.5-1 に示した。

薬物解析対象集団 141 例のうち、ピーク、消失相及びトラフ値がすべて得られた被験者は 134 例であった。

投与 3 日後から投与終了時、又は中止時での血漿中 AM-1977 濃度は、ピークで 1.16～6.08 μg/mL (最小値～最大値)、消失相で 0.872～4.97 μg/mL、トラフ値で 0.162～2.91 μg/mL であった。

図 2.7.6.2.5-1 KRP-AM1977Y 150 mg(投与開始日は 300 mg を投与)を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図(n = 141)



Time after dose：各採血時の直近の治験薬投与からの時間
投与 3 日後から投与終了時、又は中止時の間で、ピーク(点滴終了 15 分前～点滴終了直前)、消失相(点滴開始後 3 時間～12 時間)及びトラフ(点滴開始直前又は点滴終了後 24 時間以降)の 3 点を目安に採血した。
(5.3.5.1-1 図 11.4-1 を引用)

2.7.6.2.5.3 結論

市中肺炎患者を対象に、レボフロキサシン注射剤 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回投与(投与開始日は倍量投与)の治癒率の非劣性を検証した。

治癒判定時(TOC)の治癒率は、AM-1977 群で 95.2%、レボフロキサシン群で 90.0%であり、両群で高い治癒率を示した。治癒率の群間差の両側 95%信頼区間(−1.7%～12.4%)の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン注射剤 500 mg に対する KRP-AM1977Y 150 mg の非劣性が検証された。また、副次評価項目でも KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回投与は、レボフロキサシン注射剤 500 mg 1 日 1 回投与と同程度に臨床的に意義のある有効性を示した。

本試験では、レボフロキサシン注射剤 500 mg 1 日 1 回投与と比べ、KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回投与の安全性及び心電図パラメータに臨床上大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.5.4　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 誤嚥性肺炎(症例報告書記載名：誤嚥性肺炎)、発現日：　　＊8日目　　、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：中止、転帰：軽快、転帰日：　　＊20日目　　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In301-[redacted]
投与群：レボフロキサシン群
性別：女性、年齢：7[redacted]歳
合併症：上腕骨骨折、不眠症、譫妄、甲状腺新生物、食道の良性新生物

併用薬：

薬剤名	1回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
アセリオ	50 mL	1回	＊1日目	＊1日目	原疾患
アクメイン	1バッグ	1回	＊1日目	＊1日目	その他
アクメイン	1バッグ	2回/日	＊2日目	＊2日目	その他
アクメイン	1バッグ	1回/日	＊3日目	＊7日目	その他
アクメイン	1バッグ	1回/日	＊9日目	＊11日目	その他
リメファー3B	10 mL	1回/日	＊1日目	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	その他
ビタミンC	2 mL	1回/日	＊1日目	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	その他
ビーフリード	1バッグ	2回/日	＊2日目	＊2日目	その他
ビーフリード	1バッグ	1回/日	＊3日目	＊4日目	その他
オメプラゾール	1アンプル	1回	＊2日目	＊2日目	その他
オメプラゾール	1アンプル	2回/日	＊3日目	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	その他
リントン	1 mL	頓用	＊2日目	＊4日目	合併症 (譫妄)
ソルデム3A	500 mL	1回/日	＊3日目	＊8日目	その他
ゾシン	4.5 g	2回/日	＊8日目	＊8日目	有害事象 (誤嚥性肺炎)
ゾシン	4.5 g	3回/日	＊9日目	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	有害事象 (誤嚥性肺炎)
KCl*テルモ	0.5アンプル	1回/日	＊9日目	＊11日目	その他
生理食塩液	500 mL	1回	＊4日目	＊4日目	その他
生理食塩液	500 mL	1回	＊7日目	＊7日目	その他
生理食塩液	500 mL	1回	＊11日目	＊11日目	その他
エレンタール	1包	2回/日	＊5日目	＊6日目	その他
ブロチゾラムOD	2錠	1回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症 (不眠症)
ゾルピデム酒石酸塩	2錠	1回/日	治験薬投与開始日より前	＊8日目	合併症 (不眠症)
チラーヂンS錠	3錠	1回/日	治験薬投与開始日より前	＊11日目	合併症 (甲状腺新生物)
チラーヂンS錠	2錠	1回/日	＊12日目	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症 (甲状腺新生物)
抑肝散	2.5 g	3回/日	＊11日目	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症 (譫妄)

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
牛車腎気丸	2.5 g	2回/日	治験薬投与 開始日より前	投与終了7日後又は 中止7日後以降も 継続	その他
クエチアピン	1錠	頓用	＊4日目	＊5日目	合併症 (譫妄)
ミヤBM	1錠	3回/日	＊11日目	投与終了7日後又は 中止7日後以降も 継続	有害事象 (下痢)
アスパラK	1000 mg	3回/日	＊3日目	＊8日目	その他
アスパラK	1000 mg	2回/日	＊9日目	投与終了7日後又は 中止7日後以降も 継続	その他
アズノール	適量	頓用	＊4日目	＊7日目	その他
アズノール	適量	頓用	＊11日目	＊12日目	有害事象 (肛門周囲紅斑)

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素吸入療法	＊1日目	投与終了7日後又は 中止7日後以降も継続	有害事象 (誤嚥性肺炎)、原疾患
クーリング	＊2日目	＊10日目	有害事象 (誤嚥性肺炎)、原疾患

他の有害事象：下痢、尿中血陽性、肛門周囲紅斑、尿中ブドウ糖陽性

経過：

20■ 年■ 月■ 日、被験者は細菌性肺炎のため入院し、試験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。

＊4日目　、治験薬投与3日後の胸部画像検査にて、細菌性肺炎の改善傾向が認められた。＊8日目　、治験薬のみの投与では治癒に至らず、効果不十分にて抗生剤 ゾシンへの変更が必要となり、治験責任医師等は試験中止及び入院期間の延長を判断した。

＊20日目　、ゾシンの投与が終了し病状が軽快したため、転院となった。　＊25日目　、治験責任医師等はゾシンの投与が効果的であったこと、試験開始前より慢性的に誤嚥を繰り返していたことから、試験期間中に誤嚥性肺炎を併発して、有害事象の発現(誤嚥性肺炎)により試験中止及び入院期間が延長となったと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

治験薬投与3日後に一旦、症状は軽快したが、慢性的な誤嚥の繰り返しにより炎症反応が遷延したと考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は誤嚥によるものと考えられること、慢性的な誤嚥を繰り返していたことにより、炎症反応が遷延したと考えられることから、治験薬との因果関係はなしと判断した。

(2) 上気道の炎症(症例報告書記載名：上気道炎)、発現日：　＊14日目　、重篤度：重篤である、重症度：軽度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：　＊33日目　、治験薬との因果関係：なし

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

被験者識別コード：In301-[redacted]
投与群：AM-1977 群
性別：男性、年齢：7[redacted] 歳
合併症：脳梗塞、狭心症、脂質異常症、頚腕症候群

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
アスベリン	40 mg	3 回/日	治験薬投与 開始日より前	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	その他
ブロムヘキシン塩酸塩	4 mg	3 回/日	治験薬投与 開始日より前	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	その他
シロスタゾール OD	100 mg	2 回/日	治験薬投与 開始日より前	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	合併症 (脳梗塞)
プロテカジン	10 mg	1 回/日	治験薬投与 開始日より前	＊7日目	その他
エパデール S	900 mg	1 回/日	治験薬投与 開始日より前	＊7日目	合併症 (脂質異常症)
カロナール	400 mg	頓用	＊1日目	＊1日目	原疾患
ロトリガ	2 g	1 回/日	＊8日目	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	合併症 (脂質異常症)
ファモチジン D	10 mg	1 回/日	＊8日目	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	その他
ロキソプロフェン	60 mg	頓用	＊15日目	＊31日目	有害事象 (上気道の炎症)
モーラステープ：L	40 mg	頓用	治験薬投与 開始日より前	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	合併症 (頚腕症候群)
カロナール	400 mg	頓用	＊16日目	＊31日目	有害事象 (上気道の炎症)
セフトリアキソン Na	1 g	2 回/日	＊16日目	＊24日目	有害事象 (上気道の炎症)

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
クーリング	＊2日目	＊3日目	原疾患
クーリング	＊5日目	＊5日目	原疾患
クーリング	＊16日目	＊31日目	有害事象 (上気道の炎症)

他の有害事象：なし
経過：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は細菌性肺炎のため入院し、試験に組み入れられた(胸部 X 線、CT 検査：右肺野に浸潤影、院内検査：CRP 9.36 mg/dL、白血球数 10350/μL、発熱及び咳嗽あり)。同日より、治験薬の投与が開始された。

＊7日目　、発熱はなく咳嗽もほぼ消失したことから治験責任医師等は治療効果有効と判断し、治験薬投与終了とした。

＊8日目　、炎症反応(院内検査：CRP 1.38 mg/dL、白血球数 2520/μL)は低下し、胸部 X 線検査では右肺野の浸潤影は淡く改善していた。＊12日目 、発熱はなく食欲も改善しており治験責任医

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

師等は細菌性肺炎が回復したと判断し、被験者は退院となった。

＊13日目　午後から咳嗽が認められ、＊14日目 午後には咳嗽が増強し 39°C 台の発熱を認めたため、被験者は治験実施医療機関を時間外受診した。受診時の体温は 39.2°C、CRP 1.27 mg/dL、白血球数 12150/μL、胸部 X 線検査では ＊8日目 の改善した状態から変化は認められなかった。インフルエンザ抗原検査は陰性であり、治験責任医師等は上気道炎と診断した。被験者及び被験者家族の希望にて入院加療となった。入院時の体温は 37.1°C、SpO_2 は 98%であり、処置することなく解熱していることから、安静治療のみで経過観察することとなった。

＊16日目　、投与終了 7 日後の検査及び評価を実施した。体温 36.8°C、SpO_2 98%、CRP 9.29 mg/dL(院内検査)、白血球数 6230/μL(院内検査)、胸部 X 線検査では ＊8日目 と同様の結果であり、胸部 CT 検査では ＊1日目 と比較し、浸潤影が顕著に改善していることを確認した。白血球数は改善したが、CRP が上昇しているため、治験責任医師等の判断で ＊24日目 までセフトリアキソン Na が投与され、その後は引き続き安静入院加療となった。

＊31日目　、CRP 0.73 mg/dL(院内検査)、白血球数 2960/μL(院内検査)と炎症反応は著明改善し、＊33日目 に治験責任医師等は本事象が回復したと判断し、退院となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

本事象は治験薬投与終了 7 日後に発現し、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与終了 7 日後に発現し、治験薬の原疾患である細菌性肺炎とは別の事象との報告であった。本事象の発現と投与との時間的な関係に矛盾があることから、治験薬との因果関係はなしと判断した。

(3) 胆管結石(症例報告書記載名：総胆管結石)、発現日：　＊7日目　、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：継続、転帰：回復、転帰日：　＊23日目　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In301-[redacted]
投与群：レボフロキサシン群
性別：男性、年齢：6[redacted] 歳
合併症：慢性閉塞性肺疾患、喘息、狭心症、腰部脊柱管狭窄症、高血圧、脂質異常症、胆石症

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
シーブリ	1吸入	1回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症(慢性閉塞性肺疾患)
アドエア	1吸入	2回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症(喘息)
ニトロールR	20 mg	2回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症(狭心症)
ファモチジンOD	10 mg	2回/日	治験薬投与開始日より前	*7日目	その他
ニコランマート	5 mg	2回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症(狭心症)
バイアスピリン	100 mg	1回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症(狭心症)
セルベックス	50 mg	1回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	その他
アダラートCR	40 mg	1回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症(高血圧)
クレストール	5 mg	1回/日	治験薬投与開始日より前	投与終了7日後又は中止7日後以降も継続	合併症(脂質異常症)
メプチン吸入液	0.5 mL	4回/日	*1日目	*8日目	合併症(喘息)
カロナール	600 mg	頓用	*1日目	*1日目	原疾患
ブスコパン	10 mg	頓用	*7日目	*23日目	有害事象(胆管結石)
ネキシウム	20 mg	1回/日	*7日目	*14日目	有害事象(胆管結石)
キシロカインポンプスプレー	1 g	1回	*8日目	*8日目	その他
キシロカイン	5 mL	1回	*8日目	*8日目	その他
ガスコン	5 mL	1回	*8日目	*8日目	その他
ドルミカム	2.5 mg	1回	*8日目	*8日目	その他
ソルデム3A	500 mL	3回/日	*20日目	*21日目	その他
プリンペラン	2 mL	頓用	*20日目	*20日目	有害事象(胆管結石)
アセリオ	1000 mg	頓用	*20日目	*20日目	有害事象(胆管結石)
カロナール	600 mg	頓用	*20日目	*20日目	有害事象(胆管結石)
センノシド	24 mg	頓用	*22日目	*22日目	その他
ボルタレンサポ	25 mg	頓用	*20日目	*20日目	有害事象(胆管結石)
キシロカインポンプスプレー	1 g	1回	*20日目	*20日目	その他
キシロカイン	30 mL	1回	*20日目	*20日目	その他
ペンタジン	15 mg	1回	*20日目	*20日目	その他
グルカゴンG	1 mg	1回	*20日目	*20日目	その他
ドルミカム	4.5 mg	1回	*20日目	*20日目	その他
アネキセート	5 mL	1回	*20日目	*20日目	その他

*新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
クーリング	＊1日目	＊1日目	原疾患
内視鏡的乳頭括約筋切開術	＊20日目	＊20日目	有害事象 (胆管結石)
内視鏡的逆行性胆管ドレナージ法	＊20日目	＊20日目	有害事象 (胆管結石)
7 fr × 7 cm flexima　ステント留置	＊20日目	＊20日目	有害事象 (胆管結石)

他の有害事象：なし

経過：

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

＊7日目　　、肺炎の症状・所見が改善したため、治験責任医師等は 11 時 12 分の治験薬投与をもって治験薬投与を終了と判断した。午後に被験者は心窩部痛を訴えた。治験責任医師等は、ファモチジン OD の投与を中止し、ネキシウム及びブスコパンの投与にて経過観察することとした。

＊8日目　、投与終了時検査を実施し、肺炎軽快にて退院となった。心窩部痛が継続するため上部消化管内視鏡検査を実施したが、心窩部痛の原因と思われる病変は認められなかった。

＊15日目　、被験者は消化器内科を受診し、総胆管結石と診断された。即日入院して処置が必要であったがバイアスピリンを服用中であったため、5 日間休薬後に入院し手術を実施することとなった。

＊20日目　、被験者は入院し、内視鏡的乳頭括約筋切開術及び内視鏡的逆行性胆管ドレナージ法を受けた。また、7 fr × 7 cm flexima ステントを留置された。術後、心窩部痛は変わらず苦痛表情が強いため、アセリオを静脈注射された。

＊23日目　、経過良好のため治験責任医師等は本事象が回復したと判断し、退院となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

入院前より存在した胆のう内結石が偶発的に総胆管へ移行したものと考えられるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与終了後に発現した。元々胆石症(症例報告書記載名：胆のう結石)を合併していた被験者であり、結石が偶発的に胆管に移動したことにより発現したと考えられることから、治験薬との因果関係はなしと判断した。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

(4) 低ナトリウム血症(症例報告書記載名：低 Na 血症の悪化)、発現日：　　＊9日目　　、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：継続、転帰：回復、転帰日：　　＊13日目　　、治験薬との因果関係：あるかもしれない

被験者識別コード：In301-[redacted]
投与群：レボフロキサシン群
性別：男性、年齢：6[redacted] 歳
合併症：慢性閉塞性肺疾患、悪液質、貧血、低インスリン血症、抗利尿ホルモン不適合分泌

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ソルアセト F	500 mL	1 回/日	＊1日目	＊5日目	原疾患
ゾピクロン	10 mg	1 回	＊5日目	＊5日目	有害事象 (不眠症)
ゾピクロン	5 mg	頓用	＊7日目	＊14日目	有害事象 (不眠症)
ウルティブロ	1 カプセル	1 回/日	＊7日目	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	合併症 (慢性閉塞性肺疾患)
塩化ナトリウム	3 g	3 回/日	＊9日目	＊10日目	有害事象 (低ナトリウム血症)
塩化ナトリウム	6 g	3 回/日	＊11日目	＊15日目	有害事象 (低ナトリウム血症)、 合併症 (抗利尿ホルモン不適合分泌)
塩化 Na	20 mL	1 回/日	＊9日目	＊13日目	有害事象 (低ナトリウム血症)
生理食塩液	500 mL	1 回/日	＊9日目	＊13日目	有害事象 (低ナトリウム血症)
センノシド	12 mg	1 回	＊14日目	＊14日目	その他

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素療法	＊1日目	＊14日目	原疾患
クーリング	＊4日目	＊5日目	原疾患

他の有害事象：注射部位紅斑、意識変容状態、不眠症、好酸球数増加

経過：

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

＊7日目　　、治験薬の投与前の Na 値は 134 mEq/L(院内検査)であったが、125 mEq/L(院内検査)に低下した。

＊9日目 、自覚症状はないが Na 値は 115 mEq/L(院内検査)とさらに低下し、低ナトリウム血症と診断され、入院期間延長となった。塩化 Na 及び生理食塩液による治療を開始した。また、細菌性肺炎の改善が認められたため、治験薬投与は 9 日間で終了となった。

＊13日目 の Na 値は 126 mEq/L(院内検査)、 ＊15日目 の Na 値は 129 mEq/L と低ナトリウム血症の改善傾向が認められた。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

＊50日目　　、低 Na 値が続いており、負荷検査結果より抗利尿ホルモン分泌異常症の合併と治験責任医師等は判断した。また、Na 値は 126～129 mEq/L がベースであると判断した。したがって、治験責任医師等は本事象を低ナトリウム血症の悪化とした。また、Na 値が 126 mEq/L となった　＊13日目　に低 Na 血症の悪化が回復と判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
低ナトリウム血症発症時、食欲はあり、摂取不足の低ナトリウム血症は考えにくく、細菌性肺炎又は薬剤による抗利尿ホルモン分泌異常症が疑われ、負荷検査結果より抗利尿ホルモン分泌異常症と診断された。低ナトリウム血症は合併症としてベースにあったことが考えられるが、ベースラインからの更なる低下は基礎疾患、併用薬、被験者自身及び環境要因等によって合理的に説明することができず、治験薬との因果関係に関しては否定できる明確な根拠がない。したがって、治験薬との因果関係はあるかもしれないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
もともと Na 値が低い被験者である可能性が高いものの、治験薬の投与期間中に Na 値は低下し続けており、治験薬の投与終了後に加療により軽快している。また、摂取不足による低ナトリウム血症は考えにくく、基礎疾患、併用薬、被験者自身及び環境要因等によって合理的に説明できないと報告されていることから、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

(5) 気胸(症例報告書記載名：気胸)、発現日：　＊5日目　、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：中止、転帰：回復、転帰日：　＊15日目　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In301-[redacted]
投与群：AM-1977 群
性別：男性、年齢：6[redacted] 歳
合併症：右脚ブロック、肺気腫

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
生理食塩液	100 mL	1 回	＊1日目	＊1日目	原疾患
カロナール	400 mg	頓用	＊1日目	＊7日目	原疾患
センノシド	24 mg	1 回	＊3日目	＊3日目	有害事象 (便秘)
ソルデム 3AG	500 mL	1 回/日	＊5日目	＊8日目	有害事象 (気胸)
メロペネム	1 g	3 回/日	＊6日目	＊14日目	後抗菌薬
ソル・メルコート	40 mg	1 回/日	＊6日目	＊14日目	原疾患
ジスロマック SR	2 g	1 回	＊6日目	＊6日目	後抗菌薬
ネキシウム	20 mg	1 回/日	＊8日目	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	その他
ビーフリード	500 mL	1 回/日	＊9日目	＊14日目	有害事象 (気胸)
プレドニン	40 mg	1 回/日	＊15日目	投与終了 7 日後 又は中止 7 日後 以降も継続	原疾患

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
冷罨法	＊1日目	＊13日目	原疾患
酸素吸入	＊1日目	投与終了７日後又は 中止７日後以降も継続	原疾患
胸腔ドレナージ	＊5日目	＊13日目	有害事象 (気胸)

他の有害事象：便秘

経過：

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

＊5日目　、酸素カニューラ 2Lにて、SpO_2が78%程度まで低下した。胸部X線検査及び胸部CT検査より新規に気胸の発現を確認した。治験責任医師等は有害事象(気胸)の発現にて、試験の中止を判断し、胸腔ドレナージによる治療を開始した。

＊13日目　、胸部X線検査より、気胸の改善を確認し、胸腔ドレナージによる治療を終了した。

＊15日目　、酸素カニューラ 3Lにて、SpO_2が90%台後半を維持しており、胸部X線検査及び胸部CT検査より気胸がないことを確認した。

＊20日目　、その後の状態は安定しており、治験責任医師等は　＊15日目 の確認をもって本事象が回復したと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

本事象は合併症の肺気腫、原疾患の肺炎に伴う続発性の事象と考え、薬剤性のものではないと考える。したがって、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

被験者は合併症に肺気腫を患っており、本事象は肺気腫を原因とした続発性の気胸と考えられることから因果関係はなしと判断した。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

2.7.6.2.6　第II相探索的試験(AMY-I201 試験、評価資料)

(5.3.5.1-2)

2.7.6.2.6.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.6-1 に示した。

表 2.7.6.2.6-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRP-AM1977Y 第 II 相臨床試験 －市中肺炎患者に対する KRP-AM1977Y の有効性、安全性及び薬物動態の検討－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発のフェーズ	第 II 相
目的	軽症から重症の市中肺炎患者を対象として、KRP-AM1977Y 75 mg 及び 150 mg(各用量とも投与開始日は倍量投与)点滴静脈内投与の有効性及び安全性を検討する。あわせて、血漿中及び喀痰中 AM-1977 濃度を測定し、薬物濃度の検討も行う。
試験方法	デザイン：無作為化非盲検並行群間比較試験 対象：日本人市中肺炎患者 投与期間：7 日間～14 日間 用法・用量： KRP-AM1977Y 75 mg 投与群(75 mg 投与群)及び KRP-AM1977Y 150 mg 投与群(150 mg 投与群)共に、KRP-AM1977Y 注射剤 75 mg を生理食塩液で希釈した投与薬液(投与薬液濃度：75 mg 投与群は 0.75 mg/mL、150 mg 投与群は 1.50 mg/mL)を下記に示した投与量に従い、100 mL あたり約 1 時間かけて(約 30 分以内の点滴は避けた)点滴静注した。 〈投与量〉 - 75 mg 投与群 試験開始日：KRP-AM1977Y 150 mg/日(投与薬液量：200 mL) 投与 2 日目以降：KRP-AM1977Y 75 mg/日(投与薬液量：100 mL) - 150 mg 投与群 試験開始日：KRP-AM1977Y 300 mg/日(投与薬液量：200 mL) 投与 2 日目以降：KRP-AM1977Y 150 mg/日(投与薬液量：100 mL) 被験者は 75 mg 投与群又は 150 mg 投与群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り当てられた。また、各群の被験者背景を可能な限り均一とするため、年齢及び肺炎の重症度を割付因子として動的割付を行った。 本試験は各群で投与薬液の調製方法や投与薬液量が異なり、盲検性を確保することが困難であることから、非盲検試験として実施した。このため、治験責任医師等に割付け結果が明らかになり、効果判定にバイアスがかかる可能性があることから、本試験では第三者から構成された評価判定委員会を設置し、PROBE 法により盲検化されたデータを用いて臨床効果及び微生物学的効果を評価した。
被験者数(計画時)	80 例(75 mg 投与群 40 例、150 mg 投与群 40 例)

<table>
<tr><td>主な
組み入れ基準</td><td colspan="2">(1) 年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者
(2) 肺炎発症前 2 週間以内に、入院歴、長期療養施設入所歴及び介護施設入所歴がない患者で急性に発症し、治験責任医師等が入院加療を必要と判断した患者
(3) 治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者
(4) 下記の 2 項目を満たす患者
1) 下記の項目から 1 項目以上を満たす
・咳
・膿性痰、若しくは喀痰の膿性度の悪化
・聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など)
・呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つ若しくはすべてが悪化
・発熱 37℃以上(腋窩計測)
2) 下記の項目中 1 項目以上を満たす
・CRP 陽性
・白血球増加(白血球 ＞ 10,000/mm^3)、又は桿状核球 ＞ 15%、又は白血球減少(白血球 ＜ 4,500/mm^3)
・低酸素血症(PaO_2 ＜ 60 Torr 又は SpO_2 ＜ 90%)
(5) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等より本試験への参加が適切と判断される患者</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験薬、用量及び投与方法、製造番号</td><td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>製造番号</td></tr>
<tr><td>KRP-AM1977Y 注射剤 75 mg
(KRP-AM1977Y 75、150 mg、
ただし試験開始日は KRP-AM1977Y 150、300 mg)
1 日 1 回点滴静注</td><td>S[redacted]0201</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td colspan="2">有効性評価項目：
(1) 主要評価項目
評価判定委員会による治癒判定時(TOC)の臨床効果
(2) 副次評価項目
1) 評価判定委員会による投与 3 日後(早期薬効評価)の臨床効果
2) 評価判定委員会による投与終了時(EOT)の臨床効果
3) 評価判定委員会による微生物学的効果
4) 治験責任医師等による治癒判定時(TOC)の臨床効果
5) 症状・検査値の推移
安全性評価項目：
有害事象：
自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査</td></tr>
</table>

	心電図パラメータ： 各規定日における心電図パラメータ 薬物動態評価項目： 血漿中薬物濃度： 投与 3 日後から投与終了時又は中止時の血漿中 AM-1977 濃度 喀痰中薬物濃度： 投与開始日の治験薬投与後から投与終了時又は中止時の喀痰中 AM-1977 濃度
統計手法	有効性： 有効性の主たる解析対象集団は、PPS とした。 (1) 臨床効果 PPS 及び FAS を解析対象集団として、「評価判定委員会による判定」及び「治験責任医師等による判定」に対し、以下の統計解析を行った。 1) 治癒判定時の臨床効果 投与群別に、治癒判定時(TOC)の臨床効果の頻度集計及び治癒率(%)を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 2) 投与 3 日後の臨床効果 投与群別に、投与 3 日後の臨床効果の頻度集計及び早期有効率(%)を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 3) 投与終了時の臨床効果 投与群別に、投与終了時(EOT)の臨床効果の頻度集計及び有効率(%)を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 また、BPPS 及び MFAS を解析対象集団として、原因菌別の臨床効果(治癒判定時、投与 3 日後、投与終了時)の解析を行った。 (2) 微生物学的効果 BPPS 及び MFAS を解析対象集団として、以下の統計解析を行った。 1) 原因菌別の微生物学的効果 投与群別に、原因菌別の微生物学的効果の頻度集計及び消失率(%)を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 2) 被験者別の微生物学的効果 投与群別に、被験者別の微生物学的効果の頻度集計及び消失率(%)を算出し、その両側 95%信頼区間を算出した。 3) 原因菌別・MIC 別の菌消失率 原因菌、投与群別に、AM-1977 の MIC 別の検出菌数、消失菌数及び消失率(%)を算出した。 (3) 症状・検査値の推移の検討 PPS 及び FAS を解析対象集団として、投与群別、検査時期別に、症状・検査値(定量)は要約統計量を算出し、症状・検査値(定性)は各項目の分類を集計した。

	(4)　原因菌の各抗菌薬に対する薬剤感受性 MFAS を解析対象集団として、原因菌別、抗菌薬別に MIC の頻度分布を集計し、MIC range を算出した。10 株以上検出された菌に対して、MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した。 安全性： 有害事象の発現被験者数、発現件数及び発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び異常判定を、12 誘導心電図検査は異常所見の有無を集計した。 心電図パラメータ： 投与群別、検査時期別に、QT、QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の絶対値及び絶対値のベースライン(投与開始日)からの変化量について、それぞれ要約統計量を算出した。また、カテゴリー分類別に被験者数及び割合(%)を集計した。 薬物動態： 投与群別に、採血直前の投与後時間に対する血漿中薬物濃度及び喀痰中薬物濃度の散布図をそれぞれ作成した。

2.7.6.2.6.2　試験成績

2.7.6.2.6.2.1　被験者の内訳

試験中止に至った理由を表 2.7.6.2.6-2 に示した。

本試験では無作為に割り付けられた被験者 84 例全例に治験薬が投与され、そのうち 73 例が試験を完了した。試験を中止した被験者 11 例の中止理由の内訳は、「安全性に対する配慮(有害事象の発現)」が 4 例と最も多く、次いで「治験対象として不適」が 3 例、「被験者の申し出」が 2 例、「症状の悪化又は不変」及び「その他」が各 1 例であった。

表 2.7.6.2.6-2　試験中止に至った理由

Treatment Group	75 mg		150 mg		All Subjects	
Subjects Randomized	42	---	42	---	84	---
Subjects Who Received Study Drug	42	---	42	---	84	---
Subjects Who Discontinued (%)	6	(14.3)	5	(11.9)	11	(13.1)
Recovery	0	---	0	---	0	---
Progressive Disease	1	---	0	---	1	---
Adverse Event	2	---	2	---	4	---
Failure to Meet Randomization Criteria	2	---	1	---	3	---
Lost to Follow-up	0	---	0	---	0	---
Withdrawal by Subject	0	---	2	---	2	---
Pregnancy	0	---	0	---	0	---
Other	1	---	0	---	1	---

(%) = (No. of subjects who discontinued) / (No. of subjects who received study drug) * 100

(5.3.5.1-2 表 10.1-1 を引用)

2.7.6.2.6.2.2 解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.6-3 に示した。

表 2.7.6.2.6-3 解析対象集団の内訳

			75 mg 投与群(例)	150 mg 投与群(例)
計画時			40	40
治験薬投与開始時			42	42
解析時	有効性	FAS	38	40
		MFAS	18	24
		PPS	33	39
		BPPS	15	23
	安全性		42	42
	心電図パラメータ		41	42
	薬物動態		42	41

2.7.6.2.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.6-4 に示した。

PPS 採用被験者の男性の割合は、75 mg 投与群で 69.7%(23/33 例)、150 mg 投与群で 56.4%(22/39 例)であった。年齢の平均値は、75 mg 投与群で 65.2 歳、150 mg 投与群で 64.1 歳であった。肺炎の重症度は、75 mg 投与群では軽症が 31 例(93.9%)、中等症が 2 例(6.1%)、150 mg 投与群では軽症が 36 例(92.3%)、中等症が 3 例(7.7%)であった。感染症診断名は、細菌性肺炎が 75 mg 投与群で 97.0%(32/33 例)、150 mg 投与群で 87.2%(34/39 例)と大部分を占め、この他に 75 mg 投与群で細菌性肺炎 + ウイルス性肺炎が 1 例、150 mg 投与群でマイコプラズマ肺炎が 3 例、原因微生物が特定できなかった非定型肺炎が 2 例であった。

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

表 2.7.6.2.6-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS 及び BPPS)(1/2)

Treatment Group		PPS		BPPS	
		75 mg	150 mg	75 mg	150 mg
		(N= 33)	(N= 39)	(N= 15)	(N= 23)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	23 (69.7)	22 (56.4)	12 (80.0)	10 (43.5)
	Female	10 (30.3)	17 (43.6)	3 (20.0)	13 (56.5)
Age (years)[*1]	< 65	11 (33.3)	16 (41.0)	5 (33.3)	11 (47.8)
	65 =<	22 (66.7)	23 (59.0)	10 (66.7)	12 (52.2)
	Mean	65.2	64.1	66.3	62.5
	SD	12.9	12.6	12.3	12.2
	Min	32	31	32	33
	Median	69.0	66.0	68.0	65.0
	Max	79	79	79	78
Height (cm)	Mean	160.89	160.71	161.37	159.53
	SD	7.68	8.34	7.40	8.39
	Min	145.0	145.7	149.6	145.7
	Median	161.30	159.80	161.80	159.60
	Max	180.2	184.0	170.3	176.9
Weight (kg)	=< 40	1 (3.0)	5 (12.8)	0 (0.0)	4 (17.4)
	40 <, =< 60	20 (60.6)	20 (51.3)	8 (53.3)	14 (60.9)
	60 <, =< 80	10 (30.3)	13 (33.3)	6 (40.0)	5 (21.7)
	80 <	2 (6.1)	1 (2.6)	1 (6.7)	0 (0.0)
	Mean	57.31	56.06	60.63	52.76
	SD	12.46	13.32	12.03	12.16
	Min	36.8	37.0	44.6	37.0
	Median	52.50	52.50	58.50	50.00
	Max	91.0	90.0	84.0	77.0
BMI (kg/m^2)[*2]	< 25.0	25 (75.8)	30 (76.9)	9 (60.0)	19 (82.6)
	25.0 =<	8 (24.2)	9 (23.1)	6 (40.0)	4 (17.4)
	Mean	22.02	21.48	23.18	20.56
	SD	3.78	3.57	3.59	3.41
	Min	16.1	14.8	16.6	14.8
	Median	21.63	21.10	22.84	19.82
	Max	30.3	28.4	29.1	27.5
Diagnosis	Bacterial Pneumonia	32 (97.0)	34 (87.2)	14 (93.3)	20 (87.0)
	Mycoplasma Pneumonia	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (13.0)
	Chlamydia Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Legionella Pneumonia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Atipical Pneumonia[*3]	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Bacterial + Viral Pneumonia	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.6-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS 及び BPPS)(2/2)

Treatment Group		PPS		BPPS	
		75 mg	150 mg	75 mg	150 mg
		(N= 33)	(N= 39)	(N= 15)	(N= 23)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Severity of Pneumonia	Mild	31 (93.9)	36 (92.3)	14 (93.3)	20 (87.0)
	Moderate	2 (6.1)	3 (7.7)	1 (6.7)	3 (13.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PORT Score	1	3 (9.1)	4 (10.3)	0 (0.0)	2 (8.7)
	2	15 (45.5)	19 (48.7)	7 (46.7)	15 (65.2)
	3	13 (39.4)	13 (33.3)	7 (46.7)	3 (13.0)
	4	2 (6.1)	3 (7.7)	1 (6.7)	3 (13.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean	2.4	2.4	2.6	2.3
	SD	0.8	0.8	0.6	0.8
	Min	1	1	2	1
	Median	2.0	2.0	3.0	2.0
	Max	4	4	4	4
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	29 (87.9)	33 (84.6)	13 (86.7)	18 (78.3)
	Yes	4 (12.1)	6 (15.4)	2 (13.3)	5 (21.7)
Complication	No	1 (3.0)	6 (15.4)	1 (6.7)	5 (21.7)
	Yes	32 (97.0)	33 (84.6)	14 (93.3)	18 (78.3)
Legionella pneumophila Antigen (Urine)	Negative	33 (100.0)	39 (100.0)	15 (100.0)	23 (100.0)
	Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Urine)	Negative	30 (90.9)	32 (82.1)	12 (80.0)	16 (69.6)
	Positive	3 (9.1)	7 (17.9)	3 (20.0)	7 (30.4)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mycoplasma pneumoniae Antigen (Swab)	Negative	31 (93.9)	37 (94.9)	13 (86.7)	21 (91.3)
	Positive	2 (6.1)	2 (5.1)	2 (13.3)	2 (8.7)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Sputum)[*4]	Negative	14 (73.7)	20 (80.0)	6 (54.5)	12 (70.6)
	Positive	5 (26.3)	5 (20.0)	5 (45.5)	5 (29.4)
	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

*1: On the day when informed consent was received.　*2: BMI = "Weight" (kg) /the square of "Height"(m)

*3: Atipical pneumonia whose causative organism was not identified.

*4: Examined on Day 0.

(5.3.5.1-2 表 11.2-1 を引用)

2.7.6.2.6.2.4　原因菌の構成

培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により特定された原因菌の構成(BPPS)を表 2.7.6.2.6-5 に示した。

BPPS のうち培養検査により原因菌が特定された被験者は、75 mg 投与群で 15 例中 14 例、150 mg 投与群で 23 例中 17 例であり、単数菌は 75 mg 投与群で 13 例、150 mg 投与群で 16 例と大部分を占め、複数菌(2 菌種)は各群で 1 例であった。原因菌の内訳は、75 mg 投与群で、*S. pneumoniae* 6 例、*H. influenzae* 7 例、*S. aureus* (MSSA) + *S. agalactiae* 1 例であった。このうち、*S. pneumoniae* では PISP が 3 例、PSSP が 2 例、*H. influenzae* では BLNAR が 4 例、BLNAS 及び BLPAR が各 1 例であった。また、150 mg 投与群では、*S. pneumoniae* 7 例、*H. influenzae* 5 例、*M. catarralis* 2 例、*K. pneumoniae* 及び *M. pneumoniae* 各 1 例、及び *S. pneumoniae* (PSSP) + *H. influenzae* (BLNAR) 1 例であった。このうち、*S. pneumoniae* では PSSP が 5 例、PISP 及び PRSP が各 1 例、*H. influenzae* では BLNAS が 3 例、BLNAR が 1 例であった。

さらに、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査により、75 mg 投与群で *S. pneumoniae* 1 例が、150 mg 投与群で *S. pneumoniae* 4 例及び *M. pneumoniae* 2 例がそれぞれ特定された。

表 2.7.6.2.6-5　原因菌の構成(培養検査、遺伝子学的検査、感染症迅速検査及び免疫血清学検査)(BPPS)

Causative Organism*1	BPPS	
	75 mg	150 mg
	(N= 15)	(N= 23)
Gram-positive Bacteria	7	11
Streptococcus pneumoniae	7	11
Penicillin-intermediately-resistant (PISP)	3	1
Penicillin-susceptible (PSSP)	2	5
Penicillin-resistant (PRSP)	0	1
Gram-negative Bacteria	7	11
Moraxella catarrhalis	0	2
Haemophilus influenzae	7	5
Beta-lactamase-negative ampicillin-susceptible (BLNAS)	1	3
Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	4	1
Beta-lactamase-positive ampicillin-resistant (BLPAR)	1	0
Mycoplasma pneumoniae	0	3
Klebsiella pneumoniae	0	1
Polymicrobial Infection (2 species)	1	1
Streptococcus pneumoniae (PSSP) + Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	0	1
Staphylococcus aureus (MSSA) + *Streptococcus agalactiae*	1	0

*1: Specified by Adjudication Committee.

(5.3.5.1-2 表 11.2-4 を改変)

2.7.6.2.6.2.5　原因菌の薬剤感受性

グラム陽性菌の分離数は 15 株であり、菌種はすべて *S. pneumoniae*(PSSP：10 株、PISP：4 株、PRSP：1 株)であった。*S. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC は原因菌のペニシリン耐性化の有無に関わらず 0.06～0.12 μg/mL の範囲にあり、同系薬であるレボフロキサシンの MIC 0.5～2 μg/mL 及びパズフロキサシンの MIC 2～4 μg/mL より低値を示した。また、MIC_{90} は 0.12 μg/mL であり、今回検討したその他の抗菌薬に比べて MIC_{90} は低値で、MIC の範囲も狭かった。

グラム陰性菌の分離数は 16 株であり、主な菌種は *H. influenzae* の 12 株(BLNAR：7 株、BLNAS：4 株、BLPAR：1 株)であった。*H. influenzae* に対する AM-1977 の MIC は、原因菌のアンピシリン耐性化の有無に関わらず 0.03～0.06 μg/mL の範囲にあり、同系薬であるレボフロキサシンの MIC 0.015～0.03 μg/mL、パズフロキサシンの MIC 0.015～0.03 μg/mL に比べやや劣るが、低値を示した。また、MIC_{90} は 0.06 μg/mL であり、今回検討した抗菌薬[レボフロキサシン、パズフロキサシン及びタゾバクタム/ピペラシリンを除く]に比べ低値で、MIC の範囲も狭かった。

2.7.6.2.6.2.6　有効性の結果

以下の項では、有効性の主たる解析対象集団である PPS 及び原因菌別に評価を行う解析対象集団である BPPS の解析結果を示した。また、解析結果は明記しない限り、評価判定委員会による判定に基づく集計結果を記載した。

2.7.6.2.6.2.6.1　臨床効果

2.7.6.2.6.2.6.1.1　治癒判定時(Test of cure)の臨床効果(主要評価項目)

治癒判定時の臨床効果を表 2.7.6.2.6-6 に示した。

治癒判定時の臨床効果(治癒率)は、75 mg 投与群で 90.6%[29/32 例(95%信頼区間：75.0%～98.0%)]、150 mg 投与群で 94.4%[34/36 例(81.3%～99.3%)]であり、各群共に高い治癒率を示した。

表 2.7.6.2.6-6　治癒判定時の臨床効果(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy (TOC)			%*1	95% CI	
		Cured	Not Cured	Indeterminate		Lower	Upper
75 mg	33	29	3	1	90.6	75.0	98.0
150 mg	39	34	2	3	94.4	81.3	99.3

*1: Clinical Efficacy (%) = (No. of subjects classified to "Cured") /
(No. of subjects classified to "Cured" and "Not Cured") * 100
(5.3.5.1-2 表 11.4-1 を引用)

2.7.6.2.6.2.6.1.2 投与 3 日後(早期薬効評価)の臨床効果

投与 3 日後の臨床効果を表 2.7.6.2.6-7 に示した。

投与 3 日後の臨床効果(早期有効率)は、75 mg 投与群で 75.8%[25/33 例(57.7%～88.9%)]、150 mg 投与群で 92.3%[36/39 例(79.1%～98.4%)]であり、150 mg 投与群の方が高い早期有効率を示した。

表 2.7.6.2.6-7 投与 3 日後の臨床効果(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy (Day 3)			%[*1]	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper
75 mg	33	25	8	0	75.8	57.7	88.9
150 mg	39	36	3	0	92.3	79.1	98.4

*1: Clinical Efficacy (%) = (No. of subjects classified to "Effective") /
(No. of subjects classified to "Effective" and "Ineffective") * 100
(5.3.5.1-2 表 11.4-2 を引用)

2.7.6.2.6.2.6.1.3　投与終了時(End of treatment)の臨床効果

投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.2.6-8 に示した。

投与終了時の臨床効果(有効率)は、75 mg 投与群で 97.0%[32/33 例(84.2%～99.9%)]、150 mg 投与群で 97.4%[38/39 例(86.5%～99.9%)]であり、各群共に高い有効率を示した。

表 2.7.6.2.6-8　投与終了時の臨床効果(PPS)

Treatment Group	N	Clinical Efficacy (EOT)			%*1	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper
75 mg	33	32	1	0	97.0	84.2	99.9
150 mg	39	38	1	0	97.4	86.5	99.9

*1: Clinical Efficacy (%) = (No. of subjects classified to "Effective") /
(No. of subjects classified to "Effective" and "Ineffective") * 100
(5.3.5.1-2 表 11.4-3 を引用)

2.7.6.2.6.2.6.1.4　原因菌別の治癒判定時の臨床効果

原因菌別の治癒判定時の臨床効果を表 2.7.6.2.6-9 に示した。

原因菌別の治癒判定時の臨床効果(治癒率)は、原因菌がグラム陽性菌であった被験者では各群共に 100.0%(75 mg 投与群：6/6 例、150 mg 投与群：11/11 例)、グラム陰性菌であった被験者では 75 mg 投与群で 100.0%(7/7 例)、150 mg 投与群で 90.0%(9/10 例)、2 菌種であった被験者では各群共に 100.0%(75 mg 投与群：1/1 例、150 mg 投与群：1/1 例)であった。

原因菌が特定された被験者のうち治癒せずと判定された被験者は、150 mg 投与群で原因菌が *K. pneumoniae* の 1 例のみであった。

表 2.7.6.2.6-9　原因菌別の治癒判定時の臨床効果(BPPS)

Causative Organism[*1]	Treatment Group	N	Clinical Efficacy (TOC)			%[*2]	95% CI	
			Cured	Not Cured	Indeterminate		Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	75 mg	7	6	0	1	100 0	54 1	100 0
	150 mg	11	11	0	0	100 0	71 5	100 0
Streptococcus pneumoniae	75 mg	7	6	0	1	100 0	54 1	100 0
	150 mg	11	11	0	0	100 0	71 5	100 0
Penicillin-intermediately-resistant (PISP)	75 mg	3	2	0	1	100 0	15 8	100 0
	150 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
Penicillin-susceptible (PSSP)	75 mg	2	2	0	0	100 0	15 8	100 0
	150 mg	5	5	0	0	100 0	47 8	100 0
Penicillin-resistant (PRSP)	75 mg	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
Gram-negative Bacteria	75 mg	7	7	0	0	100 0	59 0	100 0
	150 mg	11	9	1	1	90 0	55 5	99 7
Moraxella catarrhalis	75 mg	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	2	2	0	0	100 0	15 8	100 0
Haemophilus influenzae	75 mg	7	7	0	0	100 0	59 0	100 0
	150 mg	5	4	0	1	100 0	39 8	100 0
Beta-lactamase-negative ampicillin-susceptible (BLNAS)	75 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	3	2	0	1	100 0	15 8	100 0
Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	75 mg	4	4	0	0	100 0	39 8	100 0
	150 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
Beta-lactamase-positive ampicillin-resistant (BLPAR)	75 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	0	0	0	0	---	---	---
Mycoplasma pneumoniae	75 mg	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	3	3	0	0	100 0	29 2	100 0
Klebsiella pneumoniae	75 mg	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	1	0	1	0	0 0	0 0	97 5
Polymicrobial infection (2 species)	75 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
Streptococcus pneumoniae (PSSP)	75 mg	0	0	0	0	---	---	---
+ Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	150 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
Staphylococcus aureus (MSSA)	75 mg	1	1	0	0	100 0	2 5	100 0
+ *Streptococcus agalactiae*	150 mg	0	0	0	0	---	---	---

*1: Specified by Adjudication Committee

*2: Clinical Efficacy (%) = (No of subjects classified to "Cured") / (No of subjects classified to "Cured" and "Not Cured") * 100

(5.3.5.1-2 表 11.4-4 を引用)

2.7.6.2.6.2.6.1.5　治験責任医師等のよる判定に基づく臨床効果

治験責任医師等による治癒判定時の臨床効果(治癒率)は、75 mg 投与群で 93.8%[30/32 例(79.2%～99.2%)]、150 mg 投与群で 94.4%[34/36 例(81.3%～99.3%)]、投与 3 日後の臨床効果(早期有効率)は、75 mg 投与群で 81.8%[27/33 例(64.5%～93.0%)]、150 mg 投与群で 92.3%[36/39 例(79.1%～98.4%)]、投与終了時の臨床効果(有効率)は、75 mg 投与群で 97.0%[32/33 例(84.2%～99.9%)]、150 mg 投与群で 97.4%[38/39 例(86.5%～99.9%)]であった。

いずれも評価判定委員会による判定に基づく臨床効果と同様であった。

2.7.6.2.6.2　微生物学的効果

2.7.6.2.6.2.1　被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.6-10 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、75 mg 投与群では 100.0%(13/13 例)、150 mg 投与群では 93.8%(15/16 例)であった。被験者別の微生物学的効果は、75 mg 投与群では 15 例中消失が 5 例、推定消失が 8 例、判定不能が 2 例であった。また、150 mg 投与群では 23 例中消失が 2 例、推定消失が 13 例、存続が 1 例、判定不能が 7 例であった。存続と判定された被験者の原因菌は、*K. pneumoniae* であった。各群共に菌交代症、推定存続、重複感染、再燃と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.6-10　被験者別の微生物学的効果(BPPS)

Treatment Group	N	Bacteriological Effect								(%)*1	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Microbial Substitution	Persisted	Presumed Persisted	Super-infection	Relapse	Indeterminate		Lower	Upper
75 mg	15	5	8	0	0	0	0	0	2	100 0	75 3	100 0
150 mg	23	2	13	0	1	0	0	0	7	93 8	69 8	99 8

*1: Eradication Rate (%) = (No. of subjects classified to "Eradicated", "Presumed Eradicated" and "Microbial Substitution") / (No. of subjects classified to "Eradicated", "Presumed Eradicated", "Microbial Substitution", "Persisted", "Presumed Persisted", "Superinfection" and "Relapse") * 100

(5.3.5.1-2 表 11.4-7 を引用)

2.7.6.2.6.2.2　原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果（BPPS）を表 2.7.6.2.6-11 に示した。

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、グラム陽性菌が各群共に 100.0%(75 mg 投与群：7/7 株、150 mg 投与群：8/8 株)、グラム陰性菌が 75 mg 投与群で 100.0%(7/7 株)、150 mg 投与群で 88.9%(8/9 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち存続と判定された原因菌は、150 mg 投与群の *K. pneumoniae* の 1 株のみであった。また、推定存続及び再燃と判定された原因菌はなかった。

表 2.7.6.2.6-11　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)

Causative Organism[*1]	Treatment Group	N	Bacteriological Effect							95% CI	
			Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Relapse	Indeter-minate	(%)[*2]	Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	75 mg	8	2	5	0	0	0	1	100 0	59 0	100 0
	150 mg	8	1	7	0	0	0	0	100 0	63 1	100 0
Streptococcus agalactiae	75 mg	1	0	1	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
Staphylococcus aureus	75 mg	1	0	1	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
Methicillin-susceptible (MSSA)	75 mg	1	0	1	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
Streptococcus pneumoniae	75 mg	6	2	3	0	0	0	1	100 0	47 8	100 0
	150 mg	8	1	7	0	0	0	0	100 0	63 1	100 0
Penicillin-intermediately-resistant (PISP)	75 mg	3	1	1	0	0	0	1	100 0	15 8	100 0
	150 mg	1	0	1	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
Penicillin-susceptible (PSSP)	75 mg	2	1	1	0	0	0	0	100 0	15 8	100 0
	150 mg	6	1	5	0	0	0	0	100 0	54 1	100 0
Penicillin-resistant (PRSP)	75 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	1	0	1	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
Gram-negative Bacteria	75 mg	7	3	4	0	0	0	0	100 0	59 0	100 0
	150 mg	10	1	7	1	0	0	1	88 9	51 8	99 7
Moraxella catarrhalis	75 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	2	0	2	0	0	0	0	100 0	15 8	100 0
Haemophilus influenzae	75 mg	7	3	4	0	0	0	0	100 0	59 0	100 0
	150 mg	6	1	4	0	0	0	1	100 0	47 8	100 0
Beta-lactamase-negative ampicillin-susceptible (BLNAS)	75 mg	1	0	1	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	3	1	1	0	0	0	1	100 0	15 8	100 0
Beta-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	75 mg	4	2	2	0	0	0	0	100 0	39 8	100 0
	150 mg	2	0	2	0	0	0	0	100 0	15 8	100 0
Beta-lactamase-positive ampicillin-resistant (BLPAR)	75 mg	1	1	0	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
	150 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
Mycoplasma pneumoniae	75 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	1	0	1	0	0	0	0	100 0	2 5	100 0
Klebsiella pneumoniae	75 mg	0	0	0	0	0	0	0	---	---	---
	150 mg	1	0	0	1	0	0	0	0 0	0 0	97 5

*1: Specified by Adjudication Committee

*2: Bacteriological Effect (%) = (No of organisms classified to "Eradicated" and "Presumed Eradicated") /
(No of organisms classified to "Eradicated", "Presumed Eradicated", "Persisted", "Presumed Persisted" and "Relapse") * 100

(5.3.5.1-2 表 11.4-8 を引用)

2.7.6.2.6.2.6.2.3　　微生物学的効果が存続、推定存続又は再燃と判定された原因菌の MIC

微生物学的効果の判定が存続、推定存続、再燃と判定された原因菌は、150 mg 投与群のグラム陰性菌 *K. pneumoniae* の 1 株(原因菌の微生物学的効果の判定：存続)のみであり、本株に対する AM-1977 の MIC は 2 μg/mL であった。

2.7.6.2.6.2.6.3　　症状及び検査値の推移

各群共に、体温及び白血球数の平均値は投与 3 日後、プロカルシトニンの平均値は投与 7 日後には基準値内に低下した。また、白血球数及び CRP の投与 3 日後の平均値は、150 mg 投与群の方が 75 mg 投与群より低値を示した。

臨床症状及び所見(定性)の多くの測定項目で、投与 3 日後又は投与 7 日後までにスコアが低下した。

2.7.6.2.6.2.7 安全性の結果

2.7.6.2.6.2.7.1 治験薬曝露状況

治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.6-12 に示した。

安全性解析対象集団 84 例での治験薬投与期間の平均値は、75 mg 投与群で 8.6 日、150 mg 投与群で 7.4 日であった。

表 2.7.6.2.6-12 治験薬曝露状況(安全性解析対象集団)

Treatment Group	75 mg (N= 42)	150 mg (N= 42)
Duration of Exposure	n (%)	n (%)
1 Day	0 (0.0)	0 (0.0)
2 Days	0 (0.0)	1 (2.4)
3 Days	1 (2.4)	0 (0.0)
4 Days	0 (0.0)	2 (4.8)
5 Days	0 (0.0)	1 (2.4)
6 Days	0 (0.0)	0 (0.0)
7 Days	23 (54.8)	28 (66.7)
8 Days	1 (2.4)	0 (0.0)
9 Days	2 (4.8)	3 (7.1)
10 Days	5 (11.9)	5 (11.9)
11 Days	4 (9.5)	1 (2.4)
12 Days	3 (7.1)	1 (2.4)
13 Days	1 (2.4)	0 (0.0)
14 Days	2 (4.8)	0 (0.0)
Mean	8.6	7.4
SD	2.4	1.8
SE	0.4	0.3
Min	3	2
Q1	7.0	7.0
Median	7.0	7.0
Q3	10.0	7.0
Max	14	12

(5.3.5.1-2 表 12.1-1 を引用)

2.7.6.2.6.2.7.2　有害事象

2.7.6.2.6.2.7.2.1　有害事象の要約

有害事象の概要を表 2.7.6.2.6-13 に示した。

本試験で発現した有害事象の発現割合は 75 mg 投与群で 66.7%(28/42 例)、150 mg 投与群で 64.3%(27/42 例)であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 75 mg 投与群で 33.3%(14/42 例)、150 mg 投与群で 28.6%(12/42 例)であった。

重篤な有害事象は 75 mg 投与群で 4 例、150 mg 投与群で 1 例に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

試験中止に至った有害事象は、75 mg 投与群で 2 例、150 mg 投与群で 2 例に認められ、このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、75 mg 投与群で 1 例、150 mg 投与群で 2 例に認められた。

表 2.7.6.2.6-13　有害事象の概要

Treatment Group	75 mg (N= 42)		150 mg (N= 42)	
Reported Number of Adverse Events	58	---	44	---
Reported Number of Drug-related*1 AE	26	---	18	---
Subjects with Any AE	28	(66.7)	27	(64.3)
Subjects with Any Drug-related*1 AE	14	(33.3)	12	(28.6)
Subjects with Any Serious AE	4	(9.5)	1	(2.4)
Subjects with Any Drug-related*1 Serious AE	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects Who Discontinued due to an AE	2	(4.8)	2	(4.8)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related*1 AE	1	(2.4)	2	(4.8)

*1: "Drug-related" means both "Possibly related" and "Related".

Incidence (%) = (No. of subjects experienced adverse event or discontinued) / (No. of subjects for safety assessment) * 100

(5.3.5.1-2 表 12.2-1 を引用)

有害事象の器官別大分類別及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.6-14 に示した。

2 例以上発現した有害事象は、75 mg 投与群では 42 例中、便秘、頭痛が各 3 例、次いで上腹部痛、下痢、軟便、注射部位疼痛、注射部位腫脹、血管穿刺部位疼痛、血管穿刺部位紅斑、肺炎、血中クレアチニン増加、紅斑が各 2 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、軟便、注射部位疼痛、血中クレアチニン増加が各 2 例、上腹部痛、便秘、下痢、注射部位腫脹、血管穿刺部位疼痛、紅斑が各 1 例であった。

150 mg 投与群では 42 例中、便秘が 4 例、注射部位腫脹、不眠症が各 3 例、注射部位紅斑、注射部位疼痛、穿刺部位疼痛が各 2 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、注射部位腫脹が 3 例、注射部位疼痛が 2 例、注射部位紅斑、穿刺部位疼痛、不眠症が各 1 例であった。

表 2.7.6.2.6-14　有害事象の要約(1/2)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	75 mg (N= 42)			150 mg (N= 42)			75 mg (N= 42)			150 mg (N= 42)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	28	58	66 7	27	44	64 3	14	26	33 3	12	18	28 6
心臓障害	3	3	7 1	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
慢性心不全	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
動悸	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
心膜炎	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上室性頻脈	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
胃腸障害	10	11	23 8	7	9	16 7	5	6	11 9	2	2	4 8
腹部不快感	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
上腹部痛	2	2	4 8	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
便秘	3	3	7 1	4	4	9 5	1	1	2 4	0	0	0 0
下痢	2	3	4 8	0	0	0 0	1	2	2 4	0	0	0 0
胃炎	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
悪心	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
口内炎	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4
嘔吐	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
軟便	2	2	4 8	1	1	2 4	2	2	4 8	1	1	2 4
一般・全身障害および投与部位の状態	9	13	21 4	11	17	26 2	4	7	9 5	6	10	14 3
熱感	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位内出血	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位紅斑	1	1	2 4	2	3	4 8	1	1	2 4	1	1	2 4
注射部位硬結	1	1	2 4	1	1	2 4	1	1	2 4	1	1	2 4
注射部位疼痛	2	2	4 8	2	3	4 8	2	2	4 8	2	2	4 8
注射部位そう痒感	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4
疼痛	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
注射部位腫脹	2	2	4 8	3	3	7 1	1	1	2 4	3	3	7 1
穿刺部位反応	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4
穿刺部位疼痛	1	1	2 4	2	2	4 8	0	0	0 0	1	1	2 4
血管穿刺部位疼痛	2	3	4 8	0	0	0 0	1	2	2 4	0	0	0 0
血管穿刺部位紅斑	2	2	4 8	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
肝胆道系障害	2	2	4 8	0	0	0 0	2	2	4 8	0	0	0 0
肝機能異常	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
肝障害	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
感染症および寄生虫症	4	4	9 5	2	2	4 8	0	0	0 0	0	0	0 0
鼻咽頭炎	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
中耳炎	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肺炎	2	2	4 8	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
肛門膿瘍	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
口腔ヘルペス	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
臨床検査	6	9	14 3	2	3	4 8	5	8	11 9	2	3	4 8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	2 4	1	1	2 4	1	1	2 4	1	1	2 4
血中カルシウム減少	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
血中クレアチニン増加	2	2	4 8	0	0	0 0	2	2	4 8	0	0	0 0
血中カリウム増加	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
血中尿素増加	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
血中尿酸増加	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
好中球数減少	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4
白血球数増加	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
血中リン減少	1	1	2 4	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0
代謝および栄養障害	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
高血糖	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
脂肪腫	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
神経系障害	5	6	11 9	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
出血性脳梗塞	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
頭痛	3	3	7 1	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
片頭痛	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
第7脳神経麻痺	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0 0
精神障害	1	1	2 4	4	4	9 5	0	0	0 0	1	1	2 4
譫妄	0	0	0 0	1	1	2 4	0	0	0 0	0	0	0 0
不眠症	1	1	2 4	3	3	7 1	0	0	0 0	1	1	2 4

表 2.7.6.2-6-14　有害事象の要約(2/2)

Treatment Group	Adverse Events						Drug-related[*1] Adverse Events					
	75 mg (N= 42)			150 mg (N= 42)			75 mg (N= 42)			150 mg (N= 42)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	4	7.1	1	2	2.4	1	1	2.4	0	0	0.0
咳嗽	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	1	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0
低酸素症	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸水	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸膜炎	1	1	2.4	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	3	4.8	3	3	7.1	1	1	2.4	1	1	2.4
皮膚炎	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	2	3	4.8	1	1	2.4	1	1	2.4	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	1	1	2.4	0	0	0.0	1	1	2.4
血管障害	1	1	2.4	1	1	2.4	1	1	2.4	1	1	2.4
静脈炎	1	1	2.4	1	1	2.4	1	1	2.4	1	1	2.4

MedDRA/J ver.17.0
*1："Drug-related" means both "Possibly related" and "Related".
*2：Number of the events occurred.
*3：Incidence (%) = (No. of subjects experienced adverse event) / (No. of subjects for safety assessment) * 100
(5.3.5.1-2 表 14.3.1-2 を引用)

有害事象の重症度別の内訳は、75 mg 投与群では高度が 4.8%(2/42 例)、中等度が 19.0%(8/42 例)、軽度が 59.5%(25/42 例)であった。重症度が高度の有害事象の内訳は、慢性心不全、心膜炎、肺炎、出血性脳梗塞、胸膜炎が各 1 例であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は、胸膜炎の 1 例であった。150 mg 投与群では高度が 2.4%(1/42 例)、中等度が 9.5%(4/42 例)、軽度が 54.8%(23/42 例)であった。重症度が高度の有害事象の内訳は、肛門膿瘍の 1 例であり、治験薬との因果関係はなしと治験責任医師等により判断された。

各群共に、いずれの背景因子も、各分類間で有害事象の発現頻度に特筆すべき差異は認められなかった。

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

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.6.4 に示した。

(1)　死亡

死亡例は認められなかった。

(2)　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.6-15 に示した。

重篤な有害事象は 5 例 7 件(75 mg 投与群：肺炎 2 件、第 7 脳神経麻痺、慢性心不全、出血性脳梗塞、心膜炎、150 mg 投与群：肛門膿瘍)に認められた。いずれも治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断され、転帰は回復又は軽快した。

表 2.7.6.2.6-15　重篤な有害事象

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age*1 (years)	Preferred Term for AE*2	Time to Onset in Days	Duration of AE (days)	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
75 mg	In201-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	肺炎	16	20	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	In201-[redacted]	JAPANESE	F	5[redacted]	第7脳神経麻痺	10	55	NOT RELATED	MODERATE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In201-[redacted]	JAPANESE	M	2[redacted]	肺炎	16	43	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					慢性心不全	16	43	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
					出血性脳梗塞	25	34	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	In201-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	心膜炎	10	20	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
150 mg	In201-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	肛門膿瘍	9	23	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

*1：On the day when informed consent was received.　*2：MedDRA/J ver.17.0
(5.3.5.1-2 表 14.3.2-1 を引用)

(3) 他の重要な有害事象(重篤を除く、治験薬投与の中止及び重症度が高度の有害事象等)

他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.2.6-16 に示した。

他の重要な有害事象は、3 例 4 件(75 mg 投与群：肝障害、胸膜炎、150 mg 投与群：好中球数減少、蕁麻疹)に認められ、治験薬との因果関係はあるかもしれないと治験責任医師等により判断された。他の重要な有害事象のうち、試験の中止に至った有害事象が 3 例 3 件(75 mg 投与群：肝障害、150 mg 投与群：好中球数減少、蕁麻疹)であり、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快した。重症度が高度の有害事象が 1 例 1 件(75 mg 投与群：胸膜炎)であり、転帰は回復した。

表 2.7.6.2.6-16　他の重要な有害事象

Treatment Group	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age*1 (years)	Preferred Term for AE*2	Time to Onset in Days	Duration of AE (days)	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
75 mg	In201-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	肝障害	3	15	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING/RESOLVING
					胸膜炎	4	7	POSSIBLY RELATED	SEVERE	N	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING
150 mg	In201-[redacted]	JAPANESE	F	5[redacted]	好中球数減少	4	8	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In201-[redacted]	JAPANESE	M	6[redacted]	蕁麻疹	4	3	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

*1：On the day when informed consent was received.　*2：MedDRA/J ver.17.0
(5.3.5.1-2 表 14.3.2-1 を引用)

2.7.6.2.6.2.7.3 臨床検査値

臨床検査項目に関して、異常値が散見されたものの、臨床的に特記すべき顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.7.4 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査に関して、臨床的に特記すべき顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.6.2.8 心電図パラメータ

75 mg 投与群の心電図パラメータ解析対象集団 41 例のうち、心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 36 例であった。

QTc(Fridericia)が治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)に 480 ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値に移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 33 例のうち最大値が 450 ms 超 480 ms 以下に変化した 2 例であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 3 例では、ベースラインより高い値に移行した被験者は認められなかった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 33 例のうち 5 例であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 3 例はすべてベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 以下であった。

150 mg 投与群の心電図パラメータ解析対象集団 42 例のうち心電図パラメータのベースライン及び投与後の値が共に得られた被験者は 37 例であった。

QTc(Fridericia)が治験薬投与期間中に 480 ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)がベースラインより高い値に移行した被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 36 例のうち最大値が 450 ms 超 480 ms 以下に変化した 1 例のみであった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 1 例の治験薬投与期間中の最大値は 450 ms 以下であった。

治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は、ベースラインが 450 ms 以下の被験者 36 例のうち 4 例であった。ベースラインが 450 ms 超 480 ms 以下の被験者 1 例のベースラインからの変化量の最大値は 30 ms 以下であった。

各群共に QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の解析結果は、QTc(Fridericia)と同様の結果であった。

2.7.6.2.6.2.9　　薬物動態の結果

KRP-AM1977Y 75 mg 又は 150 mg を 1 日 1 回反復点滴静注したときの喀痰中 AM-1977 濃度の散布図を図 2.7.6.2.6-1 に示した。

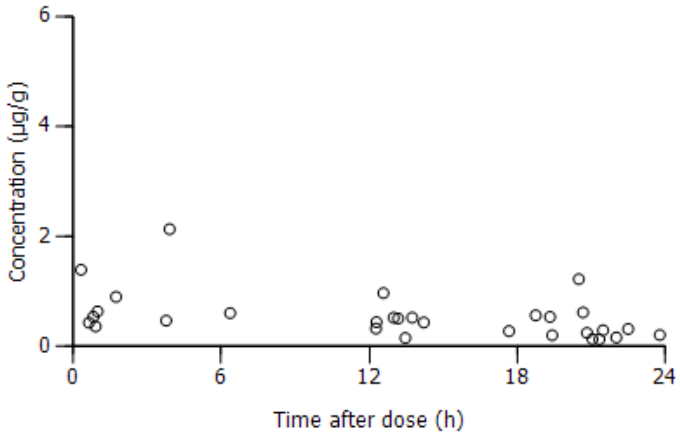
薬物動態解析対象集団 83 例のうち、薬物濃度測定のための喀痰検体が採取された症例は 59 例(75 mg 投与群：30 例、150 mg 投与群：29 例)であり、59 例全例を喀痰中薬物濃度測定の対象被験者とした。

投与後 24 時間までの喀痰中 AM-1977 濃度は 75 mg 投与群で 0.125～2.13 μg/g、150 mg 投与群で 0.405～4.82 μg/g であった。定量下限未満の検体はなかった。

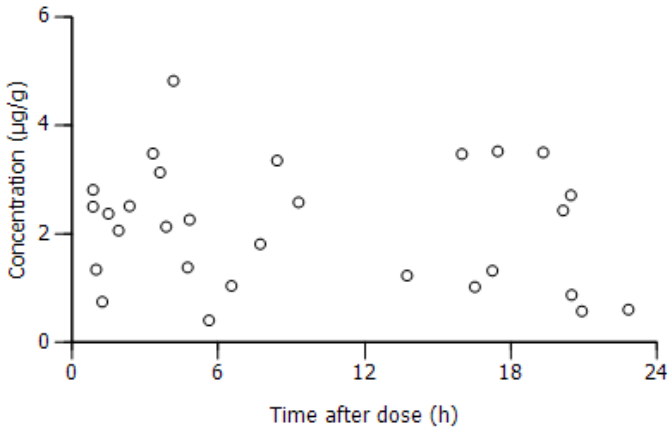
すべての被験者の喀痰中 AM-1977 濃度は *S. pneumoniae* に対する MIC_{90} 0.12 μg/mL 及び *H. influenzae* に対する MIC_{90} 0.06 μg/mL を上回っていた。

図 2.7.6.2.6-1　KRP-AM1977Y 75 mg 又は 150 mg を 1 日 1 回反復点滴静注したときの喀痰中 AM-1977 濃度の散布図

(a)75 mg 投与群(n = 30)



(b)150 mg 投与群(n = 29)



Time after dose：各採痰時の直近の治験薬投与からの時間
喀痰の採取が可能な被験者に対して、投与開始日の治験薬投与後から投与終了時又は中止時の間の 1 点で喀痰を採取し、喀痰中 AM-1977 濃度を測定した。
(5.3.5.1-2 図 11.4-5 を引用)

2.7.6.2.6.3　結論

市中肺炎患者を対象として、KRP-AM1977Y 75 mg 又は KRP-AM1977Y 150 mg を点滴静脈内投与した時の治癒率はいずれの用量でも 90%以上であり、高い臨床効果が認められた。早期有効率は 75 mg 投与群で 75.8%、150 mg 投与群で 92.3%であり、150 mg の方が高いことが確認された。また、市中肺炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis*、並びに非定型菌である *M. pneumoniae* を含めた菌種に対して高い有効性が確認された。

安全性及び心電図パラメータについては、KRP-AM1977Y 75 mg 投与群及び 150 mg 投与群共に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.6.4　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 肺炎(症例報告書記載名：肺炎の増悪)、発現日：　＊16日目　(治験薬投与 16 日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：＊35日目　(20 日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In201-[redacted]
投与群：75 mg 投与群
(投与開始日：KRP-AM1977Y 150 mg/日、投与 2 日目以降：KRP-AM1977Y 75 mg/日)
性別：男性、年齢：7[redacted] 歳
合併症：末梢性ニューロパチー、神経因性膀胱、変形性関節症、肺気腫

併用薬：

薬剤名	1 回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
プロピベリン塩酸塩	20 mg	1 回/日	投与開始日より前	＊3日目	合併症
メチクール	500 μg	3 回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
エパデール S	900 mg	1 回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ロキソプロフェン	60 mg	頓用	＊1日目	＊1日目	原疾患
ラキソベロン	10 滴	頓用	＊3日目	＊3日目	有害事象(便秘)
ロキソプロフェン	60 mg	頓用	＊2日目	＊2日目	原疾患
メロペネム	500 mg	1 回/日	＊13日目	＊13日目	原疾患
メイアクト	200 mg	3 回/日	＊13日目	＊16日目	原疾患
バップフォー	10 mg	1 回/日	＊4日目	＊17日目	合併症
ゾシン	4500 mg	3 回/日	＊16日目	＊25日目	有害事象(肺炎)
カルボシステイン	500 mg	3 回/日	＊16日目	＊25日目	その他
ロキソプロフェン	60 mg	3 回/日	＊14日目	終了後も継続	合併症
レバミピド	100 mg	3 回/日	＊14日目	終了後も継続	その他
カロナール	400 mg	1 回/日	＊14日目	終了後も継続	合併症
プロピベリン塩酸塩	20 mg	1 回/日	＊18日目	終了後も継続	合併症
オーグメンチン S	2 錠	3 回/日	＊26日目	＊29日目	有害事象(肺炎)
サワシリン	1 カプセル	3 回/日	＊26日目	＊29日目	有害事象(肺炎)

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
クーリング	＊2日目	＊10日目	原疾患

他の有害事象：便秘

経過：

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

＊7日目　、治験薬投与 7 日目の体温、胸部 X 線画像、白血球数及び CRP を総合的に評価し、著しい改善が認められないため治験責任医師等は治験薬投与を 5 日間延長することを決定した。

＊12日目 、治験薬投与 12 日目の CRP は改善傾向であったが、胸部 X 線画像を治験薬投与開始日と比較したところ治験薬投与開始日より悪化しており微熱も継続していたため、治験責任医師等は治験薬の効果不十分と判断し治験薬投与を中止した。

＊13日目　、被験者の強い希望により、治験責任医師等は外来加療とし、メロペネムを投与の上、メイアクトを処方し被験者を退院させた。被験者は退院後も 37°C 台の微熱及び咳嗽が継続していたため、＊16日目　に他院を受診した。CT 所見より肺炎(症例報告書記載名：肺炎の増悪)と診断され入院となりゾシン及びカルボシステインによる治療を開始した。＊26日目 、入院加療により臨床症状及び血液検査の炎症反応は共に徐々に改善していることから、オーグメンチン S 及びサワシリンを処方され退院となった。

＊35日目　　、退院後のフォローアップのため他院の外来を受診した。自覚症状は消失し、血液検査結果の炎症反応及び胸部 X 線画像の浸潤影も改善していることにより、治験責任医師等は本事象が回復したと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

時間的相関性がないため、治験薬との因果関係なしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与開始後に発現したとの報告であるが、効果不十分との判断で投与中止後、加療中の発現であり、効果不十分による原疾患の悪化と考えられることから、治験薬と本事象との因果関係は否定できると判断した。

(2) 肛門膿瘍(症例報告書記載名：肛門周囲膿瘍)、発現日：　＊9日目　(治験薬投与 9 日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：＊31日目　(23 日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In201-[redacted]
投与群：150 mg 投与群
(投与開始日：KRP-AM1977Y 300 mg/日、投与 2 日目以降：KRP-AM1977Y 150 mg/日)
性別：男性、年齢：6[redacted]歳
合併症：肘部管症候群、口腔ヘルペス

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
デパス	500 μg	頓用	＊1日目	＊27日目	有害事象(不眠症)
アラセナーA	適量	適宜	＊3日目	終了後も継続	合併症
セフメタゾン	1 g	2回/日	＊9日目	＊15日目	有害事象(肛門膿瘍)
キシロカインシリンジ	適量	1回	＊9日目	＊9日目	その他
ユナシンS	3 g	3回/日	＊16日目	＊17日目	有害事象(肛門膿瘍)
ユナシン	375 mg	3回/日	＊18日目	＊18日目	有害事象(肛門膿瘍)
セフメタゾン	1 g	2回/日	＊18日目	＊27日目	有害事象(肛門膿瘍)
生理食塩液	20 mL	1回/日	＊10日目	＊14日目	有害事象(肛門膿瘍)
オイパロミン300	100 mL	1回	＊9日目	＊9日目	その他

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
排膿切開	＊9日目	＊9日目	有害事象(肛門膿瘍)
ドレーン挿入	＊9日目	＊15日目	有害事象(肛門膿瘍)
創洗浄	＊10日目	＊14日目	有害事象(肛門膿瘍)

他の有害事象：静脈炎、不眠症

経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は細菌性肺炎と診断され入院し、試験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。＊7日目、治験責任医師等は治験薬投与を終了とし、＊10日目を退院予定とした。

＊9日目、被験者が2日前から臀部の痛みを訴えていたため、造影CT検査を実施した。肛門膿瘍が認められたため排膿切開を行い、セフメタゾンによる点滴治療を開始し入院期間延長となった。＊10日目から創洗浄を開始した。＊14日目、治験薬投与終了7日後の検査を実施し治験が終了となった。＊15日目、造影にてろう孔の消失を確認し、創洗浄を終了した。＊16日目、＊9日目の膿培養にて *Enterococcus avium* が分離されたため、ユナシンSによる点滴治療に変更した。＊18日目、ユナシンの内服治療に変更したが、21時頃に体温が38.9℃まで上昇し、肛門周囲の急激な硬結増大(0.7 cmから2 cm)が認められたため、セフメタゾンによる点滴治療を開始した。＊19日目、肛門周囲の硬結が3 cmへ増大したが、切開不要との診断で経過観察となった。

＊26日目、肛門周囲の硬結は縮小しており、同月8日にセフメタゾンによる点滴治療は終了となり、＊28日目に退院となった。

＊31日目、再診時に自覚症状もなく、肛門周囲の硬結も認められないことを確認した。また、検査結果も改善しており肛門膿瘍が回復したと判断し、外来診療は終了となった。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

被験者からの訴えが治験薬投与終了日以降からあったこと及び臨床検査値の推移より、本事象は治験薬投与終了後に発症したと推測される。また、　＊18日目　の朝から夜にかけて縮小傾向にあった膿瘍が短期間に再増悪し急激な増大を認めた経過から、本事象は治験薬投与中に徐々に増大したのではないことが推測される。
また、治験薬最終投与から2日経過して発症が確認されているため、本治験薬の薬物動態を考慮しても治験薬との因果関係は否定できると判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与後に発現し加療により回復したとの報告であるが、治験薬投与開始前の臨床検査結果はないものの治験薬投与開始日の院内検査のCRPは34.32 mg/dLと高く、肺炎だけでこの値は考えにくい。また、治験薬投与開始後にCRPが大幅に低下し、治験薬投与終了後にCRPが上昇し、その後、抗菌剤による加療によりCRPは低下しており、急激に本事象が発現した可能性もあるものの、治験薬投与により原疾患の肺炎と共に本事象は改善し治験薬投与終了後に本事象は増悪したと考えられ、本事象は治験薬によるものとは考えにくいことから、因果関係は否定できると判断した。

(3) 第7脳神経麻痺(症例報告書記載名：末梢性左顔面神経麻痺)、発現日：　＊10日目　(治験薬投与10日目)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：中止、転帰：回復、転帰日：　＊64日目　(55日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In201-[redacted]
投与群：75 mg投与群
(投与開始日：KRP-AM1977Y 150 mg/日、投与2日目以降：KRP-AM1977Y 75 mg/日)
性別：女性、年齢：5[redacted]歳
合併症：背部痛、脂質異常症、肝機能異常

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
カロナール	400 mg	頓用	＊2日目	＊3日目	原疾患
ロキソニン	60 mg	頓用	＊4日目	＊11日目	原疾患、合併症
イドメシン	適量	頓用	＊5日目	＊5日目	合併症
ビタメジン	1バイアル	1回/日	＊12日目	＊19日目	有害事象(第7脳神経麻痺)
アデホスL	80 mg	1回/日	＊12日目	＊12日目	有害事象(第7脳神経麻痺)
ビクロックス	250 mg	3回/日	＊12日目	＊18日目	有害事象(第7脳神経麻痺)
プレドニン〔水溶性〕	200 mg	1回/日	＊12日目	＊13日目	有害事象(第7脳神経麻痺)
ヘスパンダー	500 mL	1回/日	＊12日目	＊18日目	その他
ヴィーン3G	200 mL	1回/日	＊13日目	＊19日目	その他
マンニットール	100 mL	1回/日	＊13日目	＊18日目	その他
アデホスL	40 mg	2回/日	＊13日目	＊18日目	有害事象(第7脳神経麻痺)
プレドニン〔水溶性〕	140 mg	1回/日	＊14日目	＊15日目	有害事象(第7脳神経麻痺)
プレドニン〔水溶性〕	10 mg	1回/日	＊14日目	＊15日目	有害事象

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
					(第 7 脳神経麻痺)
プレドニン〔水溶性〕	100 mg	1 回/日	＊16日目	＊17日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)
プレドニン〔水溶性〕	40 mg	1 回/日	＊18日目	＊18日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)
プレドニン〔水溶性〕	10 mg	1 回/日	＊18日目	＊18日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)
プレドニン	20 mg	1 回/日	＊19日目	＊20日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)
サワシリン	500 mg	3 回/日	＊12日目	＊15日目	投与中止後の 抗菌薬
メチコバール	500 μg	3 回/日	＊20日目	＊64日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)
アデホス	1 g	3 回/日	＊20日目	＊64日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)
プレドニン	20 mg	1 回/日	＊17日目	＊17日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)
マイスリー	10 mg	1 回/日	＊15日目	＊19日目	有害事象 (不眠症)
アデホス L	80 mg	1 回/日	＊19日目	＊19日目	有害事象 (第 7 脳神経麻痺)

併用療法：なし

他の有害事象：不眠症、動悸

経過：

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

＊9日目　より被験者は瞼に違和感があり、＊10日目 に鏡にて左右差を認識した。左口角の低下及び額へのしわ寄せが弱く左眼輪筋も弱いため、第 7 脳神経麻痺(症例報告書記載名：末梢性左顔面神経麻痺)の疑いもあり MRI を施行した。脳梗塞像や神経症状を伴う疾患の所見は認められなかった。　＊11日目　より徐々に悪化傾向であり、＊12日目 に頭部 CT 検査を実施したが、問題となる所見はなく、麻痺の程度は柳原法にて Score 20/40 を確認し、耳鼻咽喉科へ転科入院となった。また、細菌性肺炎は改善傾向にあるため治験薬を継続したいが、併用禁止薬のステロイド注による治療が必要となるため、治験責任医師等は試験の中止を判断した。＊19日目 、Electroneurography(ENoG)検査により ENoG 87.5%(Rt : 2.4 V、Lt : 2.1 mV)、麻痺の程度は Score 26/40 であった。＊20日目 、症状の悪化もなく症状は軽快し退院となり、耳鼻咽喉科外来でフォローをすることとなった。

＊29日目 、麻痺の程度は Score 38/40 と改善傾向が認められ、＊64日目 には Score 40/40 と回復したことを確認し、追跡調査を終了した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

被験者は、顔面神経麻痺を惹起すると考えられる脳梗塞や疾患(ギランバレー症候群や糖尿病、サルコイドーシス等)は認められていない。転科した耳鼻咽喉科の担当医の見解を踏まえると、臨床的には Bell 麻痺であり、偶発的なウイルス感染若しくは免疫力の低下によるウイルスの再活性化が疑われ、治験薬とは関連性がないと考える。治験薬に加え、同系統のキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン注、シプロフロキサシン注及びパズフロキサシン注でも顔面神経麻痺の副作

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

用はこれまでに認められていないこと、血中濃度が最高値となることが想定される治験薬投与開始日ではなく治験薬投与9日後の発現であることからも、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本事象は治験薬投与後に発現したとの報告であるが、抗ウイルス(ヘルペス)薬(ビクロックス)による加療が行われ回復していることから、ウイルス感染による可能性が高く、因果関係は否定できると判断した。

(4) 肺炎(症例報告書記載名：肺炎)、発現日：　＊16日目　(治験薬投与16日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：　＊58日目　(43日間)、治験薬との因果関係：なし

慢性心不全(症例報告書記載名：慢性心不全の急性増悪)、発現日：　＊16日目　(治験薬投与16日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：　＊58日目　(43日間)、治験薬との因果関係：なし

出血性脳梗塞(症例報告書記載名：出血性脳梗塞)、発現日：　＊25日目　(治験薬投与25日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：　＊58日目　(34日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In201-[redacted]
投与群：75 mg 投与群
(投与開始日：KRP-AM1977Y 150 mg/日、投与2日目以降：KRP-AM1977Y 75 mg/日)
性別：男性、年齢：2[redacted]歳
合併症：高血圧、肝機能異常、心拡大、肥満、高尿酸血症、脂質異常症、声帯の炎症、不眠症、慢性心不全、心室血栓症

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
カルボシステイン	1錠	3回/日	投与開始日より前	＊8日目	原疾患
ノイチーム	1錠	3回/日	投与開始日より前	＊8日目	原疾患
コデインリン酸塩水和物(1%以下)	2 g	3回/日	＊2日目	＊15日目	原疾患
ラシックス	20 mg	1回/日	＊5日目	＊13日目	合併症
キシロカイン	2 mL	1回	＊6日目	＊6日目	その他
アズノールうがい液	適量	適宜	＊6日目	＊15日目	合併症
アジルバ	1錠	1回/日	＊8日目	＊15日目	合併症
ブロチゾラムOD	1錠	1回/日	＊8日目	＊15日目	合併症
アンヒバ	1個	1回	＊13日目	＊13日目	有害事象(頭痛)
カルボシステイン	2錠	3回/日	＊9日目	＊15日目	原疾患
アクディーム	1カプセル	3回/日	＊9日目	＊15日目	原疾患
スルバシリン	3 g	3回/日	＊16日目	＊20日目	有害事象(肺炎)

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
クラビット	500 mg	1回/日	＊20日目	＊30日目	有害事象(肺炎)
ヘパリン製剤	適量	適宜	＊19日目	＊37日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
ブロプレス	1錠	1回/日	＊20日目	＊33日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
アーチスト	312500 ng	1回/日	＊27日目	＊30日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
アーチスト	625 μg	1回/日	＊31日目	＊35日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
アーチスト	1錠	1回/日	＊50日目	終了後も継続	有害事象(慢性心不全)、合併症
ラシックス	20 mg	2回/日	＊16日目	＊28日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
ラシックス	40 mg	1回/日	＊29日目	＊42日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
ワーファリン	3錠	1回/日	＊28日目	＊32日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
ニトロール	2錠	4回/日	＊20日目	＊27日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
アダラートCR	20 mg	1回/日	＊22日目	＊32日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
ブロプレス	2 mg	1回/日	＊34日目	終了後も継続	有害事象(慢性心不全)、合併症
ラシックス	1錠	1回/日	＊43日目	終了後も継続	有害事象(慢性心不全)、合併症
アーチスト	1錠	1回/日	＊36日目	＊39日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
アーチスト	1錠	2回/日	＊40日目	＊43日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
アーチスト	1錠	3回/日	＊44日目	＊46日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
アーチスト	5 mg	1回/日	＊47日目	＊49日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
ラシックス	20 mg	1回/日	＊29日目	＊30日目	有害事象(慢性心不全)、合併症
ワーファリン	4錠	1回/日	＊33日目	＊57日目	有害事象(慢性心不全)、合併症

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
クーリング	＊5日目	＊5日目	原疾患
酸素療法	＊16日目	＊58日目	有害事象(慢性心不全)、合併症

他の有害事象：頭痛

経過：

20■ 年■ 月■ 日、被験者は細菌性肺炎と診断され入院し、試験に組み入れられた。同日より、治験薬の投与が開始された。　＊12日目　、炎症反応の改善が認められたため治験責任医師等は治験薬の投与終了を判断し、＊13日目 に被験者は退院した。

〈肺炎〉

＊16日目　、被験者は安静時の呼吸苦のため他院を受診し、肺炎と診断され別の他院に入院となった。治験責任医師等は本試験に必要な調査・観察・検査の実施ができない可能性があることから試験対象として不適であるとし、試験中止を判断した。被験者はスルバシリンによる治療を開始した。＊20日目 、38.6°C と体温の改善が認められず、喀痰抗酸菌塗沫が陰性であることを考慮し、クラビットによる治療に変更した。治療薬の変更の後、炎症反応は改善傾向を認めたため、クラビットによる治療を継続した。

＊58日目　、薬物療法により、肺炎の回復を認め退院となった。

〈慢性心不全〉

＊16日目　、肺炎による入院後に体位変換等の多少の労作でも労作時呼吸困難(+)のため、酸素療法、利尿剤としてラシックス及び飲水制限による治療を開始した。＊19日目 、心エコーを実施した。左室駆出率は 16%であり、両心房拡大に加えて、左室内心尖部血栓を認めたため、慢性心不全(症例報告書記載名：慢性心不全の急性増悪)と診断された。著明な低心機能の原因として拡張型心筋症等に加えて、2 次性の心筋症、肥満症、肥満及び睡眠時無呼吸症等を疑い、各種検査を実施した。左室内心尖部血栓に対して、ヘパリンによる抗凝固療法を開始した。＊21日目 、低心機能での不整脈リスク及び左室内血栓による脳梗塞リスクのため ICU に入室した。酸素投与、降圧剤及び利尿剤を主体とした薬物療法を行いうっ血は改善傾向を認めた。

＊48日目　、冠動脈造影及び心筋生検を施行し、冠動脈に有意狭窄は認めず、病理の結果も心筋肥大は認めるが、拡張型心筋症の診断はつかないとのことであった。＊58日目 、慢性心不全(症例報告書記載名：慢性心不全の急性増悪)は回復を認め退院となった。

〈出血性脳梗塞〉

＊25日目　、収縮期血圧が 163 mmHg、拡張期血圧が 103 mmHg と上昇し、嘔気及び右上肢筋力の低下を訴えた。診察により、舌偏位、右上下肢筋力低下(MMT5 程度)、頭部 CT で左前頭葉(中前頭回)に出血性脳梗塞が認められた。ヘパリン治療により、48 時間後の頭部 CT で出血の拡大は認められなかった。＊26日目 には血栓は縮小した。＊29日目 、頭部 MRI を実施し、左前頭部をはじめ両側大脳の皮質/皮質下を中心に拡散強調画像の高信号の多発が認められ、心原性の多発脳梗塞の所見であると診断された。左房内血栓はほぼ消失し、脳梗塞の再発がないこと及び後遺症もほぼ残っていないことから、＊58日目　に出血性脳梗塞の回復を認め退院となった。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
〈肺炎〉
肺炎の再発のため、治験薬との因果関係はなしと判断した。

〈慢性心不全〉
合併症に心拡大があり、肺炎に起因して生じた可能性が高いと考えるため、治験薬との因果関係はなしと判断した。

〈出血性脳梗塞〉
合併症である左室内心尖部血栓により生じた事象と考え、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
〈肺炎〉
本事象は治験薬投与後に発現したとの報告であるが、抗菌剤投与による加療により回復していること、炎症所見から感染が疑われることから、原疾患の再発又は偶発的な感染によるものと考えられ、因果関係は否定できると判断した。

〈慢性心不全〉
本事象は治験薬の投与を終了してから4日後に発現したとの報告であるが、被験者は高血圧、心拡大及び慢性心不全を合併しており、肺炎を引金に合併症の心不全が増悪したと考えられることから、因果関係は否定できると判断した。

〈出血性脳梗塞〉
本事象は治験薬の投与を終了してから13日後に発現したとの報告であるが、肺炎を引金として発現した慢性心不全の急性増悪により生じた血栓に起因すると考えられ、肺炎及び慢性心不全の急性増悪の因果関係が否定されたことから、本事象の因果関係は否定できると判断した。また、ヘパリン処置による影響も考えられる。

(5) 心膜炎(症例報告書記載名：心膜炎の悪化)、発現日：　＊10日目　(治験薬投与10日目)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：軽快、転帰日：＊29日目　(20日間)、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In201-[redacted]
投与群：75 mg 投与群(投与開始日：KRP-AM1977Y 150 mg/日、投与2日目以降：KRP-AM1977Y 75 mg/日)
性別：男性、年齢：7[redacted]歳
合併症：高血圧、脂質異常症、胃食道逆流性疾患、ラクナ梗塞、良性前立腺肥大症、肝障害、高尿酸血症、回転性めまい、便秘、頻脈、心膜炎、貧血

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ノルバスク OD	5 mg	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
レニベース	5 mg	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
フルイトラン	1 mg	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
オメプラール	10 mg	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
リピトール	10 mg	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ザイロリック	100 mg	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ウラリット−U	1 g	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
エパデール	1カプセル	3回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
マーズレンS	1包	3回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
EPL	1カプセル	2回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ベザトールSR	200 mg	2回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
パナルジン	100 mg	1回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ワソラン	40 mg	2回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ハルナールD	1錠	1回/2日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
メリスロン	6 mg	3回/日	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
酸化マグネシウム	666 μg	頓用	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
アローゼン	333 μg	頓用	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ラックビー	333 μg	頓用	投与開始日より前	終了後も継続	合併症
ロキソプロフェンNa	60 mg	頓用	＊2日目	＊2日目	原疾患
ロキソプロフェンNa	60 mg	頓用	＊3日目	＊3日目	原疾患
ウルソ	2錠	3回/日	＊4日目	＊16日目	有害事象(肝障害)
ロキソプロフェンNa	60 mg	頓用	＊4日目	＊4日目	原疾患
ネオミノファーゲンシー	2アンプル	1回/日	＊4日目	＊16日目	有害事象(肝障害)
スルバシリン	2瓶	3回/日	＊5日目	＊19日目	投与中止後の抗菌薬
ソリューゲンF	500 mL	1回	＊4日目	＊4日目	原疾患
キシロカインポリアンプ	10 mL	1回	＊4日目	＊4日目	その他
オイパロミン300	100 mL	1回	＊4日目	＊4日目	その他

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素吸入	＊1日目	終了後も継続	原疾患
胸腔ドレナージ	＊4日目	＊4日目	有害事象(胸膜炎)
クーリング	＊1日目	終了後も継続	原疾患
心膜穿刺	＊27日目	＊27日目	有害事象(心膜炎)

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

他の有害事象：肝障害、胸膜炎

経過：

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

被験者は ＊4日目 に肝障害(症例報告書記載名：肝障害増悪)により、治験責任医師等は試験の中止を判断した。また、同日実施した心エコー及びCT検査にて少量の心嚢水が認められた。

＊10日目 、CT検査にて心嚢水が増加していることから心膜炎(症例報告書記載名：心膜炎の悪化)の発現を認めた。＊21日目 に心エコー及びCT検査を実施し心嚢水が多量に認められたため、＊24日目 に心膜炎の治療のため循環器内科に転科入院となった。 ＊25日目 のCT検査にて心嚢水の残存が認められ、 ＊27日目 に心嚢水が増加傾向のため心膜穿刺により心嚢水を除去した。＊29日目のCT検査にて、心嚢水の減少を確認したため、心膜炎が軽快したと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

治験薬投与終了の1週間後に悪化したため、治験薬との因果関係はなしと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬の投与中止7日後に発現していること、治験薬はキノロン系の抗菌薬であることなどから、因果関係は否定できると判断した。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

2.7.6.2.7　第III相一般臨床試験(AMY-I302 試験、評価資料)

(5.3.5.2-1)

2.7.6.2.7.1　試験方法

試験の概略を表 2.7.6.2.7-1 に示した。

表 2.7.6.2.7-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	KRP-AM1977X 第 III 相臨床試験 －呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験－
試験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
開発の フェーズ	第 III 相
目的	呼吸器感染症患者を対象として、KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回投与(投与開始日は倍量投与)の有効性及び安全性を検討する。あわせて薬物動態の検討も行う。
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人呼吸器感染症(慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)患者 KRP-AM1977Y 150 mg(投与開始日は 300 mg)を 1 日 1 回、約 1 時間(投与開始日は約 2 時間)かけて点滴静注した。投与期間は 7 日間(最長 14 日間)とした。 本試験の評価日は投与開始日、投与 3 日後、投与終了時又は中止時、投与終了 7 日後又は中止 7 日後とし、試験期間は、投与開始日から投与終了 7 日後又は中止 7 日後に規定されたすべての調査・観察・検査の実施終了日までとした。
被験者数 (計画時)	80 例 (慢性呼吸器病変の二次感染：約 40 例、誤嚥性肺炎：約 30 例、肺化膿症・肺膿瘍：約 10 例)
主な 組み入れ基準	投与開始日に以下のすべての条件を満たす日本人患者を対象とした。 (1)　慢性呼吸器病変の二次感染 1)　同意取得時の年齢が 16 歳以上である 2)　COPD(慢性気管支炎・肺気腫)、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺線維症又は陳旧性肺結核と診断されている 3)　病歴や治験薬投与前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線画像等により肺炎を除外し、慢性呼吸器病変の存在が確認されており、治験責任医師又は治験分担医師(以下、治験責任医師等)により入院加療が必要と判断された患者。ただし、CT 画像上で明確な浸潤影が認められない場合は、肺炎とはせず組み入れ可とする 4)　咳嗽又は喀痰の新たな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化 5)　CRP 増加(≥ 0.7 mg/dL、あるいは実施医療機関の基準値を超えるもの) 6)　下記のうち 1 項目以上を満たす - 膿性又は膿粘性痰(Miller&Jones の分類で、M2 以上)が得られている - 発熱 37.0°C 以上(腋窩計測)

- 白血球増加(≥ 8,000/mm^3)
- 呼吸困難の悪化又は全身倦怠感

7) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本試験への参加が適切と判断された患者。ただし 19 歳以下の患者については代諾者からも文書同意が得られた患者

(2) 誤嚥性肺炎

1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上である
2) 肺炎発症前 2 週間以内に入院歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者
3) 治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認める。ただし、撮影後から治験薬投与開始までの間に「抗菌薬治療がない」、「明らかな改善傾向がない」患者
4) 吸引痰*等の原因菌が確認される可能性が高い良質な検体が得られている(ただし、喀出痰は除く)

*:気管支鏡下吸引痰又は吸引用カテーテルを用いた吸引痰とする。

5) 下記の a)、b)のいずれか 1 項目以上を満たす誤嚥背景のある患者

a) 明らかな誤嚥が確認されている

[例：気道より誤嚥内容物(食物、吐物)が気管支鏡や吸引で確認された等]

b) 下記の項目から 1 項目以上を満たす

- 食事及び睡眠中のむせを反復して認める
- 嚥下機能評価試験で嚥下機能障害が示唆されている(過去の試験結果も含む)
- 嚥下機能障害の可能性をもつ疾患(例：脳血管障害、パーキンソン病等)を有している又はその既往歴がある

6) 下記の a)、b)の両方を満たす患者

a) 下記の項目から 1 項目以上を満たす

- 咳嗽
- 膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化
- 聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など)
- 呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか 1 つあるいはすべてが悪化
- 発熱 37.0°C 以上(腋窩計測)

b) 下記の項目中 1 項目以上を満たす

- CRP 陽性
- 白血球増加(白血球 > 10,000/mm^3)又は桿状核球 > 15%
- 低酸素血症(PaO_2 < 60 Torr 又は SpO_2 < 90%)

7) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由

	意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本試験への参加が適切と判断された患者。ただし 19 歳以下の患者については代諾者からも文書同意が得られた患者 (3) 肺化膿症・肺膿瘍 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上である 2) 今回の感染エピソード発現前 2 週間以内に入院歴がなく、急性に発症し、治験責任医師等により入院加療が必要と判断された患者 3) 治験薬投与開始前 48 時間以内に撮影された胸部 X 線又は CT 画像上、塊状影又は内部に空洞を伴う陰影(結節影、腫瘤影)を認める患者。なお、膿の貯留による鏡面像の有無は問わない 4) 穿刺吸引物若しくは吸引痰等の原因菌が確認される可能性が高い良質な検体が得られている(ただし、喀出痰は除く) 5) 下記の a)、b)の両方を満たす患者 a) 下記の項目から 1 項目以上を満たす - 咳嗽 - 膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化 - 聴打診上の異常所見(湿性ラ音、打診での濁音、呼吸音の減弱など) - 呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか 1 つあるいはすべてが悪化 - 発熱 37.0°C 以上(腋窩計測) b) 下記の項目中 1 項目以上を満たす - CRP 陽性 - 白血球増加(白血球 > 10,000/mm^3)又は桿状核球 > 15% - 低酸素血症(PaO_2 < 60 Torr 又は SpO_2 < 90%) 6) 試験の内容について、治験責任医師等から十分な説明を受け、試験の目的を理解し自発的に志願し、試験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本試験への参加が適切と判断された患者。ただし 19 歳以下の患者については代諾者からも文書同意が得られた患者
治験薬、製造番号、用量及び投与方法	治験薬： KRP-AM1977Y 点滴静注用キット 150 mg 「KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg」及び「KRP-AM1977Y 希釈液」から成る。 - KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg(KRP-AM1977Y 150 mg 含有) - KRP-AM1977Y 希釈液 製造番号： KRP-AM1977Y 注射剤 150 mg：S[redacted]0203 KRP-AM1977Y 希釈液：S[redacted]0201 用量及び投与方法： KRP-AM1977Y 150 mg(投与開始日は 300 mg)を 1 日 1 回、約 1 時間(投与開始日は約 2 時間)かけて点滴静注した。

評価項目	有効性評価項目(慢性呼吸器病変の二次感染)： (1) 主要評価項目 治癒判定時(TOC)の治癒率(「治癒」と判定された被験者の割合) (2) 副次評価項目 1) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合) 2) 治療終了時(EOT)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合) 3) 微生物学的効果 4) 症状・検査値の推移 臨床症状及び所見、並びに臨床検査値(白血球数、CRP、プロカルシトニン)の推移 有効性評価項目(誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)： (1) 主要評価項目 治療終了時(EOT)の有効率(「有効」と判定された被験者の割合) (2) 副次評価項目 1) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(「早期治療効果あり」と判定された被験者の割合) 2) 微生物学的効果 3) 症状・検査値の推移 臨床症状及び所見、並びに臨床検査値(白血球数、CRP、プロカルシトニン)の推移 [臨床効果判定基準(慢性呼吸器病変の二次感染)] (1) 治癒判定時(TOC) 投与終了 7 日後又は中止 7 日後の臨床効果について、表 1 に従い、「治癒」「治癒せず」「判定不能」の 3 段階で判定した。また、症状の悪化又は不変により試験を中止し、代替の抗菌薬治療に変更した場合は、「治癒せず」と判断した。

表 1　治癒判定基準

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

*: 体温、白血球数、CRP の悪化とは、数値上のわずかの上昇ではなく、明らかな悪化とする。
**: 症状改善については、完全消失を求めるものではなく、増悪前の症状に回復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断する。

(2)　早期薬効評価及び治療終了時(EOT)

早期薬効評価は、投与 3 日後に表 2 に従い、「早期治療効果あり」「早期治療効果なし」「判定不能」の 3 段階で判定した。「早期治療効果あり」の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例(4 日後以降の投与終了・継続とは無関係)とした。また、投与開始前に比べて、投与 3 日後の CRP 値が改善していない症例については、CRP が不変又は悪化にもかかわらず、臨床症状及び体温の改善がある場合は「早期治療効果あり」、CRP が不変又は悪化し、臨床症状及び体温が不変又は改善がない場合は、「早期治療効果なし」と判定し、被験者の安全を十分に考慮し、試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替えるなど治験責任医師等が適切に判断した。なお、適切な代替の抗菌薬治療を開始する前に、微生物学的評価のための検体を採取した。中止日が投与開始日(0 日)又は投与 2 日目(1 日)の場合、早期薬効評価の判定は不要とし、投与 3 日目(2 日)以降の場合は、中止時の検査結果を用いて判定した。

治療終了時(EOT)は、投与終了時又は中止時の臨床効果について、表 2 に従い、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で判定した。投与終了時翌日以降に中止した場合は、投与終了時の臨床効果について判定し、中止時の臨床効果は判定不要とした。また、症状の悪化又は不変により中止した場合又は治験薬投与終了後に代替の抗菌薬治療に変更した場合は「無効」と判断した。

表 2　早期薬効評価及び治療投与終了時判定基準
(慢性呼吸器病変の二次感染)

早期治療効果あり/有効	下記の a.及び b.をみたす場合 a.　症状・所見の消失あるいは改善 • 咳嗽、喀痰(量、性状)、発熱、呼吸困難、全身倦怠感など、試験開始時(組み入れ時)の症状・所見の改善の程度で判定する。 • 咳嗽又は喀痰の改善は必須とする。 • 試験開始時(組み入れ時)に咳嗽、喀痰以外の症状・所見がある場合、1 項目以上の症状・所見が改善する。 • 試験開始時(組み入れ時)に有熱の症例では、発熱の改善を必須とする。 • 試験開始時(組み入れ時)の体温から低下していれば、37.0 C 以上であっても発熱の改善と扱う。 b.　炎症所見が消失あるいは改善 • 白血球数 8,000/mm^3 以下への改善若しくは CRP 最高値からの低下のいずれかをみたし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設*での正常範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判定しない。
早期治療効果なし/無効	上記の「有効」の条件をみたさない場合
判定不能	下記の基準のいずれかに該当する場合 a. 投与終了時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合 b. 体温、白血球、CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確な理由がある場合

*: 施設は、臨床検査測定機関とする。

[臨床効果判定基準(誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)]

(1)　早期薬効評価及び治療終了時(EOT)

早期薬効評価は、投与 3 日後に表 3 に従い、「早期治療効果あり」「早期治療効果なし」「判定不能」の 3 段階で判定した。「早期治療効果あり」の定義は、投与 3 日後に著しい改善を認めた症例(4 日後以降の投与終了・継続とは無関係)とした。また、投与開始前に比べて、投与 3 日後の CRP 値や胸部 X 線が改善していない症例については、CRP や胸部 X 線所見が不変又は悪化にもかかわらず、臨床症状及び体温の改善がある場合は「早期治療効果あり」、CRP や胸部 X 線所見が不変又は悪化し、臨床症状及び体温が不変又は改善がない場合は、「早期治療効果なし」と判定し、被験者の安全を十分に考慮し、試験を中止し他の抗菌薬投与に切り替えるなど治験責任医師等が適切に判断した。なお、適切な代替の抗菌薬治療を開始する前に、微生物学的評価のための検体を採取した。中止日が投与開始日(0 日)又は投与 2 日目(1 日)の場合、早期薬効評価の判定は不要とし、投与 3 日目(2 日)以降の場合は、中止時の検査結果を用いて判定した。

治療終了時(EOT)は、投与終了時又は中止時の臨床効果について、表 3 に従い、「有効」「無効」「判定不能」の 3 段階で判定した。投与終了時翌日以降に中止した場合は、投与終了時の臨床効果について判定し、中止時の臨床効果は判定不要とした。また、症状の悪化又は不変により中止した場合又は治験薬投与終了後に代替の抗菌薬治療に変更した場合は「無効」と判断した。ただし、治療終了時(EOT)に表 3 の判定基準に従い「有効」と判断された場合は、代替の抗菌薬治療に変更した場合であっても、この限りではないとした。なお、代替の抗菌薬治

療に変更する場合は、原則変更前に規定の検査、診察及び治療終了時の判定を実施した。

表 3　早期薬効評価及び治療終了時判定基準(誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍)

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

* 施設は、臨床検査測定機関とする。

[微生物学的効果判定基準]

(1)　被験者別の微生物学的効果

被験者ごとに、表 4 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。なお、慢性呼吸器病変の二次感染は投与終了 7 日後又は中止 7 日後に、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍は投与終了時又は中止時に判定を実施した。また、判定実施時までに代替の抗菌薬を必要とした場合は「判定不能」と判定した。

表 4　被験者別の微生物学的効果の判定

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

(2) 原因菌別の微生物学的効果

推定される原因菌ごとに、表 5 に従い、「消失」「推定消失」「存続」「推定存続」「判定不能」の 5 段階で判定した。なお、慢性呼吸器病変の二次感染は投与終了 7 日後又は中止 7 日後に、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍は投与終了時又は中止時に判定を実施した。また、判定実施時までに代替の抗菌薬を必要とした場合は「判定不能」と判定した。

表 5　原因菌別の微生物学的効果の判定基準

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

安全性評価項目：

有害事象：

自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査

心電図パラメータ：

各評価日における心電図パラメータ

薬物動態評価項目：

血漿中 AM-1977 濃度推移

統計手法

有効性：

有効性の主たる解析対象集団は PPS とした。

(1) 臨床効果

PPS 及び FAS に対して、以下の解析を行った。慢性呼吸器病変の二次感染については、併せて基礎疾患別でも以下の解析を行った。

1) 治癒判定時(TOC)の治癒率

慢性呼吸器病変の二次感染について、各判定結果の被験者数を集計し、治癒率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

2) 投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

対象疾患別に、各判定結果の被験者数を集計し、早期有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

3) 治療終了時(EOT)の有効率

対象疾患別に、各判定結果の被験者数を集計し、有効率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

BPPS 及び MFAS を対象として、対象疾患別、原因菌[培養検査、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により特定された原因菌]別の臨床効果の解析を行った。

(2) 微生物学的効果

BPPS 及び MFAS に対して、以下の解析を行った。慢性呼吸器病変の二次感染については、併せて基礎疾患別でも以下の解析を行った。

1) 被験者別の微生物学的効果

培養検査により原因菌が特定された被験者を対象として、対象疾患別に、被験者別の微生物学的効果について被験者数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

2) 原因菌別の微生物学的効果

対象疾患別に、原因菌[培養検査により特定された原因菌]別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)及びその両側 95%信頼区間を算出した。

3) 原因菌別・MIC 別の微生物学的効果

対象疾患別に、原因菌[培養検査により特定された原因菌]別、MIC 別の微生物学的効果について菌株数を集計し、消失率(%)を算出した。

(3) 症状・検査値の推移

PPS 及び FAS に対して、以下の解析を行った。慢性呼吸器病変の二次感染については、併せて基礎疾患別でも以下の解析を行った。

1) 臨床症状及び所見

対象疾患別、検査時期別に、各項目の分類ごとの被験者数を集計した。定量項目については測定値及びベースライン(投与開始日)から変化量の要約統計量を、定性項目(喀痰性状を除く)については分類を点数化してその要約統計量を、それぞれ算出した。

2) 臨床検査値

白血球数、CRP 及びプロカルシトニンについて、対象疾患別、検査時期別に、要約統計量を算出し、低値/基準値内/高値に判定された被験者数を集計した。

(4) 原因菌の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

MFAS に対して、原因菌と判断された菌について、原因菌別、抗菌薬別に対象疾患をまとめて MIC 別の菌株数を集計した。併せて MIC range を算出した。また、投与開始日に検出された原因菌のうち、MIC が測定された菌株数(判定不能を除く)が試験全体で 10 株以上のものについて、原因菌別、抗菌薬別に MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出した。

安全性：

有害事象の発現件数、発現被験者数、発現割合(%)を集計した。臨床検査(定量)及びバイタルサインは要約統計量を算出した。臨床検査(定性)は検査値の分類及び正異判定を、12 誘導心電図検査は検査所見を集計した。

心電図パラメータ：

QTc(Fridericia)、QTc(Bazett)及び QTc(Framingham)の絶対値及びベースライ

	ン(投与開始日)からの変化量について、要約統計量を算出した。また、心電図パラメータ(絶対値、ベースラインからの変化量)について、カテゴリー分類別(絶対値：≤450 ms、450 ms <、480 ms <、500 ms <、ベースラインからの変化量：≤30 ms、30 ms <、60 ms <)に被験者数及びその割合(%)を集計した。 薬物動態： 採血直前の投与後時間に対する血漿中 AM-1977 濃度の散布図を作成した。

2.7.6.2.7.2　試験成績

2.7.6.2.7.2.1　被験者の内訳

試験期間中に試験を中止した被験者の試験中止に至った理由を表 2.7.6.2.7-2 に示した。

本試験では、78 例の被験者(慢性呼吸器病変の二次感染 49 例、誤嚥性肺炎 17 例、肺化膿症・肺膿瘍 11 例、その他 1 例)が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。このうち試験を完了した被験者は 70 例(慢性呼吸器病変の二次感染 45 例、誤嚥性肺炎 14 例、肺化膿症・肺膿瘍 10 例、その他 1 例)であった。試験を中止した被験者は全体で 8 例(10.3%)であった。中止理由の内訳は、「有害事象の発現」が 5 例、「症状の悪化又は不変」が 1 例、「治験対象として不適」が 1 例、「その他」が 1 例であった。

表 2.7.6.2.7-2　試験中止に至った理由

Infectious Disease	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Aspiration Pneumonia	Lung Abscess	Others	All Subjects
Subjects Enrolled	49 ---	17 ---	11 ---	1 ---	78 ---
Subjects Who Received Study Drug	49 ---	17 ---	11 ---	1 ---	78 ---
Subjects Who Discontinued (%)	4 (8.2)	3 (17.6)	1 (9.1)	0 (0.0)	8 (10.3)
Adverse Event	3 ---	2 ---	0 ---	0 ---	5 ---
Recovery	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Progressive Disease	1 ---	0 ---	0 ---	0 ---	1 ---
Screen Failure	0 ---	1 ---	0 ---	0 ---	1 ---
Lost to Follow-up	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Withdrawal by Subject	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Pregnancy	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---	0 ---
Other	0 ---	0 ---	1 ---	0 ---	1 ---

中止割合(%) = (中止被験者数 ÷ 治験薬投与被験者数) × 100
(5.3.5.2-1 表 10.1-1 を引用)

2.7.6.2.7.2.2 解析したデータセット

本試験の解析対象集団の構成を表 2.7.6.2.7-3 に示した。

表 2.7.6.2.7-3 解析対象集団の内訳

		慢性呼吸器病変の二次感染 N = 49	誤嚥性肺炎 N = 17	肺化膿症・肺膿瘍 N = 11	その他 N = 1	全体 N = 78
有効性	FAS	49	17	11	0	77
	MFAS	28	17	11	0	56
	PPS	46	13	11	0	70
	BPPS	26	13	11	0	50
安全性解析対象集団		49	17	11	1	78
心電図パラメータ解析対象集団		45	16	11	1	73
薬物動態解析対象集団*		−	−	−	−	76

*：薬物動態については、感染症診断名別の集計は実施していない。

2.7.6.2.7.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.7-4(PPS)、表 2.7.6.2.7-5(BPPS)に示した。

PPS 採用被験者全体の年齢の平均値は 76.9 歳、男性の割合は 75.7%(53/70 例)であった。原疾患別の年齢の平均値は、それぞれ慢性呼吸器病変の二次感染が 77.1 歳、誤嚥性肺炎が 80.4 歳、肺化膿症・肺膿瘍が 71.9 歳であった。投与直前 7 日間以内に抗菌薬治療を実施した被験者の割合は、それぞれ慢性呼吸器病変の二次感染が 6.5%(3/46 例)、誤嚥性肺炎が 30.8%(4/13 例)、肺化膿症・肺膿瘍が 18.2%(2/11 例)であった。慢性呼吸器病変の二次感染の基礎疾患名別の内訳は、それぞれ COPD が 58.7%(27/46 例)、気管支拡張症が 15.2%(7/46 例)、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、陳旧性肺結核、COPD + 気管支拡張症が各 4.3%(2/46 例)、COPD + 肺線維症、COPD + 陳旧性肺結核、COPD + びまん性汎細気管支炎 + 気管支拡張症、COPD + 肺線維症 + 陳旧性肺結核が各 2.2%(1/46 例)であった。

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

表 2.7.6.2.7-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS)(1/2)

Infectious Disease		PPS				
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Aspiration Pneumonia	Lung Abscess	Others	All Subjects
		(N= 46)	(N= 13)	(N= 11)	(N= 0)	(N= 70)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	37 (80 4)	9 (69 2)	7 (63 6)	0 (---)	53 (75 7)
	Female	9 (19 6)	4 (30 8)	4 (36 4)	0 (---)	17 (24 3)
Age (years)[*1]	< 65	4 (8 7)	0 (0 0)	2 (18 2)	0 (---)	6 (8 6)
	65 <=	42 (91 3)	13 (100 0)	9 (81 8)	0 (---)	64 (91 4)
	Mean	77 1	80 4	71 9		76 9
	SD	8 2	6 4	13 4		9 1
	Min	56	70	45		45
	Median	76 0	82 0	76 0		77 5
	Max	91	90	86		91
Height (cm)[*2]	Mean	157 87	153 44	161 75		157 66
	SD	10 12	11 43	7 17		10 15
	Min	125 0	130 0	148 3		125 0
	Median	159 00	155 00	162 00		159 00
	Max	177 0	168 1	172 0		177 0
Weight (kg)[*2]	< 40	4 (8 7)	2 (15 4)	0 (0 0)	0 (---)	6 (8 6)
	40 <=, < 60	34 (73 9)	9 (69 2)	7 (63 6)	0 (---)	50 (71 4)
	60 <=, < 80	8 (17 4)	2 (15 4)	3 (27 3)	0 (---)	13 (18 6)
	80 <=	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (9 1)	0 (---)	1 (1 4)
	Mean	52 59	48 35	59 04		52 81
	SD	9 88	8 93	10 58		10 18
	Min	31 4	35 0	50 3		31 4
	Median	53 15	48 00	54 10		53 00
	Max	78 7	62 6	85 5		85 5
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25 0	40 (87 0)	13 (100 0)	9 (81 8)	0 (---)	62 (88 6)
	25 0 <=	6 (13 0)	0 (0 0)	2 (18 2)	0 (---)	8 (11 4)
	Mean	21 15	20 43	22 56		21 24
	SD	3 78	2 23	3 63		3 53
	Min	14 2	16 0	18 3		14 2
	Median	21 34	20 77	21 86		21 34
	Max	29 6	24 2	29 3		29 6
Infectious Disease Underlying Disease	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	46 (100 0)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	46 65 7
	COPD	27 (58 7)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	27 58 7
	Diffuse Panbronchiolitis	2 (4 3)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	2 4 3
	Bronchiectasis	7 (15 2)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	7 15 2
	Pulmonary Fibrosis	2 (4 3)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	2 4 3
	Old Pulmonary Tuberculosis	2 (4 3)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	2 4 3
	COPD + Bronchiectasis	2 (4 3)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	2 4 3
	COPD + Pulmonary Fibrosis	1 (2 2)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 2 2
	COPD + Old Pulmonary Tuberculosis	1 (2 2)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 2 2
	COPD + Diffuse Panbronchiolitis + Bronchiectasis	1 (2 2)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 2 2
	COPD + Pulmonary Fibrosis + Old Pulmonary Tuberculosis	1 (2 2)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 2 2
	Aspiration Pneumonia	--- (---)	13 (100 0)	--- (---)	--- (---)	13 (18 6)
	Lung Abscess	--- (---)	--- (---)	11 (100 0)	--- (---)	11 (15 7)
	Others	--- (---)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	0 (0 0)

表 2.7.6.2.7-4　人口統計学的及び他の基準値の特性(PPS)(2/2)

Infectious Disease		PPS				
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Aspiration Pneumonia	Lung Abscess	Others	All Subjects
		(N= 46)	(N= 13)	(N= 11)	(N= 0)	(N= 70)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	43 (93 5)	9 (69 2)	9 (81 8)	0 (---)	61 (87 1)
	Yes	3 (6 5)	4 (30 8)	2 (18 2)	0 (---)	9 (12 9)
Complication	No	1 (2 2)	0 (0 0)	1 (9 1)	0 (---)	2 (2 9)
	Yes	45 (97 8)	13 (100 0)	10 (90 9)	0 (---)	68 (97 1)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Urine)	Negative	45 (97 8)	13 (100 0)	11 (100 0)	0 (---)	69 (98 6)
	Positive	1 (2 2)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (---)	1 (1 4)
	Indeterminate	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (---)	0 (0 0)
Mycoplasma pneumoniae Antigen (Swab)	Negative	45 (97 8)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	45 (97 8)
	Positive	1 (2 2)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	1 (2 2)
	Indeterminate	0 (0 0)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	0 (0 0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Sputum)	Negative	40 (90 9)	9 (69 2)	9 (100 0)	0 (---)	58 (87 9)
	Positive	4 (9 1)	4 (30 8)	0 (0 0)	0 (---)	8 (12 1)
	Indeterminate	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (---)	0 (0 0)
Choke	No	--- (---)	7 (53 8)	--- (---)	--- (---)	7 (53 8)
	Yes	--- (---)	6 (46 2)	--- (---)	--- (---)	6 (46 2)
Swallowing disorders	No	--- (---)	3 (23 1)	--- (---)	--- (---)	3 (23 1)
	Yes	--- (---)	6 (46 2)	--- (---)	--- (---)	6 (46 2)
	No test results	--- (---)	4 (30 8)	--- (---)	--- (---)	4 (30 8)
Disease with the possibility of Swallowing disorders	No	--- (---)	6 (46 2)	--- (---)	--- (---)	6 (46 2)
	Yes	--- (---)	7 (53 8)	--- (---)	--- (---)	7 (53 8)
	Gastrointestinal disorders	--- (---)	2 (28 6)	--- (---)	--- (---)	2 (28 6)
	Nervous system disorders	--- (---)	3 (42 9)	--- (---)	--- (---)	3 (42 9)
	Surgical and medical procedures	--- (---)	1 (14 3)	--- (---)	--- (---)	1 (14 3)
	Gastrointestinal disorders + Nervous system disorders	--- (---)	1 (14 3)	--- (---)	--- (---)	1 (14 3)

(%) = (n ÷ N) × 100
*1：同意取得時
*2：投与開始時
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長$(m)^2$
(5.3.5.2-1 表 11.2-1 を引用)

表 2.7.6.2.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性(BPPS)(1/2)

Infectious Disease		BPPS				
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Aspiration Pneumonia	Lung Abscess	Others	All Subjects
		(N= 26)	(N= 13)	(N= 11)	(N= 0)	(N= 50)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	20 (76 9)	9 (69 2)	7 (63 6)	0 (---)	36 (72 0)
	Female	6 (23 1)	4 (30 8)	4 (36 4)	0 (---)	14 (28 0)
Age (years)[*1]	< 65	4 (15 4)	0 (0 0)	2 (18 2)	0 (---)	6 (12 0)
	65 <=	22 (84 6)	13 (100 0)	9 (81 8)	0 (---)	44 (88 0)
	Mean	76 7	80 4	71 9		76 6
	SD	9 4	6 4	13 4		10 0
	Min	56	70	45		45
	Median	75 5	82 0	76 0		77 5
	Max	91	90	86		91
Height (cm)[*2]	Mean	156 18	153 44	161 75		156 69
	SD	11 03	11 43	7 17		10 64
	Min	125 0	130 0	148 3		125 0
	Median	157 10	155 00	162 00		158 05
	Max	172 0	168 1	172 0		172 0
Weight (kg)[*2]	< 40	3 (11 5)	2 (15 4)	0 (0 0)	0 (---)	5 (10 0)
	40 <=, < 60	19 (73 1)	9 (69 2)	7 (63 6)	0 (---)	35 (70 0)
	60 <=, < 80	4 (15 4)	2 (15 4)	3 (27 3)	0 (---)	9 (18 0)
	80 <=	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (9 1)	0 (---)	1 (2 0)
	Mean	50 64	48 35	59 04		51 89
	SD	11 05	8 93	10 58		10 97
	Min	31 4	35 0	50 3		31 4
	Median	50 55	48 00	54 10		51 80
	Max	78 7	62 6	85 5		85 5
BMI (kg/m^2)[*3]	< 25 0	22 (84 6)	13 (100 0)	9 (81 8)	0 (---)	44 (88 0)
	25 0 <=	4 (15 4)	0 (0 0)	2 (18 2)	0 (---)	6 (12 0)
	Mean	20 82	20 43	22 56		21 10
	SD	4 31	2 23	3 63		3 74
	Min	14 2	16 0	18 3		14 2
	Median	20 25	20 77	21 86		21 05
	Max	29 6	24 2	29 3		29 6
Infectious Disease Underlying Disease	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	26 (100 0)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	26 52 0
	COPD	15 (57 7)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	15 57 7
	Diffuse Panbronchiolitis	1 (3 8)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 3 8
	Bronchiectasis	3 (11 5)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	3 11 5
	Pulmonary Fibrosis	1 (3 8)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 3 8
	Old Pulmonary Tuberculosis	2 (7 7)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	2 7 7
	COPD + Bronchiectasis	2 (7 7)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	2 7 7
	COPD + Pulmonary Fibrosis	0 (0 0)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	0 0 0
	COPD + Old Pulmonary Tuberculosis	1 (3 8)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 3 8
	COPD + Diffuse Panbronchiolitis + Bronchiectasis	1 (3 8)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	1 3 8
	COPD + Pulmonary Fibrosis + Old Pulmonary Tuberculosis	0 (0 0)	--- (---)	--- (---)	--- (---)	0 0 0
	Aspiration Pneumonia	--- (---)	13 (100 0)	--- (---)	--- (---)	13 (26 0)
	Lung Abscess	--- (---)	--- (---)	11 (100 0)	--- (---)	11 (22 0)
	Others	--- (---)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	0 (0 0)

表 2.7.6.2.7-5　人口統計学的及び他の基準値の特性(BPPS)(2/2)

Infectious Disease		BPPS				
		Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Aspiration Pneumonia	Lung Abscess	Others	All Subjects
		(N= 26)	(N= 13)	(N= 11)	(N= 0)	(N= 50)
Item		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Antibacterial Used within 7 Days before Study Treatment	No	25 (96 2)	9 (69 2)	9 (81 8)	0 (---)	43 (86 0)
	Yes	1 (3 8)	4 (30 8)	2 (18 2)	0 (---)	7 (14 0)
Complication	No	0 (0 0)	0 (0 0)	1 (9 1)	0 (---)	1 (2 0)
	Yes	26 (100 0)	13 (100 0)	10 (90 9)	0 (---)	49 (98 0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Urine)	Negative	25 (96 2)	13 (100 0)	11 (100 0)	0 (---)	49 (98 0)
	Positive	1 (3 8)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (---)	1 (2 0)
	Indeterminate	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (---)	0 (0 0)
Mycoplasma pneumoniae Antigen (Swab)	Negative	25 (96 2)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	25 (96 2)
	Positive	1 (3 8)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	1 (3 8)
	Indeterminate	0 (0 0)	--- (---)	--- (---)	0 (---)	0 (0 0)
Streptococcus pneumoniae Antigen (Sputum)	Negative	21 (84 0)	9 (69 2)	9 (100 0)	0 (---)	39 (83 0)
	Positive	4 (16 0)	4 (30 8)	0 (0 0)	0 (---)	8 (17 0)
	Indeterminate	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (---)	0 (0 0)
Choke	No	--- (---)	7 (53 8)	--- (---)	--- (---)	7 (53 8)
	Yes	--- (---)	6 (46 2)	--- (---)	--- (---)	6 (46 2)
Swallowing disorders	No	--- (---)	3 (23 1)	--- (---)	--- (---)	3 (23 1)
	Yes	--- (---)	6 (46 2)	--- (---)	--- (---)	6 (46 2)
	No test results	--- (---)	4 (30 8)	--- (---)	--- (---)	4 (30 8)
Disease with the possibility of Swallowing disorders	No	--- (---)	6 (46 2)	--- (---)	--- (---)	6 (46 2)
	Yes	--- (---)	7 (53 8)	--- (---)	--- (---)	7 (53 8)
	Gastrointestinal disorders	--- (---)	2 (28 6)	--- (---)	--- (---)	2 (28 6)
	Nervous system disorders	--- (---)	3 (42 9)	--- (---)	--- (---)	3 (42 9)
	Surgical and medical procedures	--- (---)	1 (14 3)	--- (---)	--- (---)	1 (14 3)
	Gastrointestinal disorders + Nervous system disorders	--- (---)	1 (14 3)	--- (---)	--- (---)	1 (14 3)

(%) = (n ÷ N) × 100
*1：同意取得時
*2：投与開始時
*3：BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)^2
(5.3.5.2-1 表 11.2-2 を引用)

2.7.6.2.7.2.4　原因菌の構成

培養検査、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により特定された原因菌の構成(BPPS)を表 2.7.6.2.7-6 に示した。

慢性呼吸器病変の二次感染では、BPPS のうち培養検査により原因菌が特定された被験者は 26 例中 22 例、感染症迅速検査、免疫血清学検査及び遺伝子学的検査(マイコプラズマ LAMP 法)により原因菌が特定された被験者は 26 例中 4 例であった。慢性呼吸器病変の二次感染の被験者のうち単数菌の被験者は 22 例で、原因菌は *S. aureus* 5 例(MSSA 4 例、MRSA 1 例)、*S. pneumoniae* 5 例(PSSP 1 例、PRSP 1 例、耐性不明 3 例)、*M. catarrhalis* 4 例、*P. aeruginosa* 3 例などであった。複数菌の被験者は 2 菌種が 3 例、3 菌種が 1 例であった。

誤嚥性肺炎では、BPPS のうち培養検査により 13 例全例で原因菌が特定され、さらに感染症迅速検査及び網羅的細菌叢解析により新たに原因菌が特定された。このうち、網羅的細菌叢解析により新たに原因菌として特定された菌種は *H. influenzae*、*Streptococcus* sp.、*Rothia* sp.、*Veillonella* sp.、*Prevotella* sp.の 5 菌種であった。誤嚥性肺炎の被験者はいずれも複数菌であり、それぞれ 2 菌種が 5 例、4 菌種が 2 例、5 菌種が 4 例、6 菌種が 2 例であった。

肺化膿症・肺膿瘍では、BPPS のうち培養検査により 11 例全例で原因菌が特定され、さらに感

染症迅速検査、網羅的細菌叢解析により新たに原因菌が特定された。このうち、網羅的細菌叢解析により新たに原因菌として特定された菌種は *Rothia* sp.、*Peptostreptococcus* sp.、*T. creatinini*、*Streptococcus intermedius*、*P. oris*、*Veillonella* sp.、*F. nucleatum*、*Leptotrichia* sp.、*Prevotella* sp.、*P. endodontalis* の 10 菌種であった。肺化膿症・肺膿瘍の被験者のうち単数菌は 1 例で、原因菌は *S. mitis* であった。また、複数菌の被験者はそれぞれ 2 菌種が 3 例、3 菌種が 2 例、4 菌種が 2 例、5 菌種が 1 例、6 菌種が 1 例、7 菌種が 1 例であった。

表 2.7.6.2.7-6　原因菌の構成(培養検査、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)(1/2)

Causative Organism	BPPS			
	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Aspiration Pneumonia	Lung Abscess	All Subjects
	(N=26)	(N=13)	(N=11)	(N=50)
Gram-positive Bacteria	11	0	1	12
S. aureus	5	0	0	5
MRSA	1	0	0	1
MSSA	4	0	0	4
S. pneumoniae	5	0	0	5
PSSP	1	0	0	1
PRSP	1	0	0	1
S. agalactiae	1	0	0	1
S. mitis	0	0	1	1
Gram-negative Bacteria	10	0	0	10
E. coli	1	0	0	1
H. influenzae	1	0	0	1
BLNAR	1	0	0	1
K. planticola	1	0	0	1
M. catarrhalis	4	0	0	4
P. aeruginosa	3	0	0	3
Atypical Bacteria	1	0	0	1
M. pneumoniae	1	0	0	1
Polymicrobial infection (2 species)	3	5	3	11
Rothia sp. + Alpha-*Streptococcus*	0	0	1	1
S. aureus (MSSA) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	1	0	0	1
Streptococcus sp. + *S. agalactiae*	0	1	0	1
S. pneumoniae (PSSP) + *Prevotella* sp.	0	1	0	1
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	0	1	0	1
S. constellatus + *F. necrophorum*	0	0	1	1
S. mitis + *F. nucleatum*	0	0	1	1
S. mitis + *Prevotella* sp.	0	1	0	1
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	1	0	0	1
H. influenzae (BLPAR) + *P. buccae*	0	1	0	1
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	1	0	0	1
Polymicrobial infection (3 species)	1	0	2	3
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis*	1	0	0	1
Peptostreptococcus sp. + *P. intermedia* + *T. creatinini*	0	0	1	1
P. micros + *F. nucleatum* + *P. gingivalis*	0	0	1	1

表 2.7.6.2.7-6　原因菌の構成(培養検査、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)(2/2)

Causative Organism	BPPS			
	Secondary Infection of Chronic Respiratory Diseases	Aspiration Pneumonia	Lung Abscess	All Subjects
	(N=26)	(N=13)	(N=11)	(N=50)
Polymicrobial infection (4 species)	0	2	2	4
Streptococcus sp. + *Veillonella* sp. + *P. buccae* + *P. melaninogenica*	0	1	0	1
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. endodontalis*	0	0	1	1
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. oris*	0	0	1	1
S. mitis + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	0	1	0	1
Polymicrobial infection (5 species)	0	4	1	5
S. aureus (MSSA) + Alpha-*Streptococcus* + *A. odontolyticus* + *H. influenzae* (BLNAR) + *Prevotella*	0	1	0	1
Alpha-*Streptococcus* + *S. mitis* + *S. oralis* + *S. sanguis* + *Veillonella* sp.	0	1	0	1
Alpha-*Streptococcus* + *P. micros* + *E. coli* + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp.	0	1	0	1
Streptococcus intermedius + *Veillonella* sp. + *B. fragilis* + *Leptotrichia* sp. + *Prevotella* sp.	0	0	1	1
S. mitis + *H. influenzae* + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	0	1	0	1
Polymicrobial infection (6 species)	0	2	1	3
Streptococcus sp. + *H. influenzae* (BLNAR) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	0	1	0	1
S. mitis + *S. parasanguis* + *Veillonella* sp. + *F. nucleatum* + *Leptotrichia buccalis* + *Prevotella* sp.	0	0	1	1
H. influenzae (BLNAS) + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Bacteroides* sp. + *Bacteroides* sp. + *P. intermedia*	0	1	0	1
Polymicrobial infection (7 species)	0	0	1	1
S. oralis + *P. micros* + *E. coli* + *Veillonella* sp. + *Capnocytophaga* sp. + *P. melaninogenica* + *P. oralis*	0	0	1	1

N：原因菌が特定された被験者数
(5.3.5.2-1 表 11.2-5 を引用)

2.7.6.2.7.2.5　　原因菌の薬剤感受性

好気性グラム陽性菌の分離数は 32 株(AM-1977 の MIC range : 0.015～0.5 μg/mL)であり、主な菌種は *S. aureus* の 8 株(MSSA：7 株、MRSA：1 株)、*S. mitis* の 7 株、*S. pneumoniae* の 4 株(PSSP：2 株、PRSP：2 株)であった。

好気性グラム陰性菌の分離数は 28 株(AM-1977 の MIC range : 0.03～>16 μg/mL)であり、主な菌種は *H. influenzae* の 9 株(BLNAS：5 株、BLNAR：3 株、BLPAR：1 株)、*M. catarrhalis* の 6 株、*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* の 5 株であった。

嫌気性菌の分離数は 36 株(AM-1977 の MIC range：0.06～32 μg/mL)であり、主な菌種は *Veillonella* sp.の 10 株、*Prevotella* sp.の 6 株であった。

2.7.6.2.7.2.6 有効性の結果

以下の項では、臨床効果の主たる解析対象集団である PPS 及び微生物学的効果の主たる解析対象集団である BPPS の解析結果を、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍に分けて示した。

2.7.6.2.7.2.6.1 慢性呼吸器病変の二次感染

2.7.6.2.7.2.6.1.1 臨床効果

(1) 治癒判定時(TOC)の治癒率(主要評価項目)

治癒判定時(TOC)の治癒率を表 2.7.6.2.7-7 に示した。

治癒判定時(TOC)の治癒率は、93.3%[42/45 例(95%信頼区間：82.1%～97.7%]であった。

表 2.7.6.2.7-7 治癒判定時(TOC)の治癒率(PPS)[慢性呼吸器病変の二次感染]

N	Clinical Efficacy			%[*1]	95% CI	
	Cured	Not Cured	Indeter-minate		Lower	Upper
45	42	3	0	93.3	82.1	97.7

*1：治癒率(%) = (「治癒」と判定された被験者数 ÷
「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数) × 100

(5.3.5.2-1 表 11.4-1 を引用)

慢性呼吸器病変の二次感染の基礎疾患名別の治癒判定時(TOC)の治癒率は、COPD が 88.9%(24/27 例)、気管支拡張症が 100.0%(6/6 例)、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、陳旧性肺結核、COPD + 気管支拡張症が各 100.0%(2/2 例)、COPD + 肺線維症、COPD + 陳旧性肺結核、COPD + びまん性汎細気管支炎 + 気管支拡張症、COPD + 肺線維症 + 陳旧性肺結核が各 100.0%(1/1 例)であった。

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.7-8 に示した。

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率は、87.0%[40/46 例(95%信頼区間 : 74.3%～93.9%]であった。

表 2.7.6.2.7-8　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)[慢性呼吸器病変の二次感染]

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
46	40	6	0	87.0	74.3	93.9

*1 : 早期有効率(%) = (「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.2-1 表 11.4-2 を引用)

(3)　治療終了時(EOT)の有効率

治療終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.7-9 に示した。

治療終了時(EOT)の有効率は、97.8%[45/46 例(95%信頼区間 : 88.7%～99.6%]であった。

表 2.7.6.2.7-9　治療終了時(EOT)の有効率(PPS)[慢性呼吸器病変の二次感染]

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
46	45	1	0	97.8	88.7	99.6

*1 : 有効率(%) = (「有効」と判定された被験者数 ÷
「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.2-1 表 11.4-3 を引用)

(4)　原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率

原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率を表 2.7.6.2.7-10 に示した。

原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率は、原因菌が好気性グラム陽性菌であった被験者が 100.0%(11/11 例)、好気性グラム陰性菌であった被験者が 100.0%(9/9 例)、非定型菌であった被験者が 100.0%(1/1 例)、2 菌種であった被験者が 100.0%(3/3 例)、3 菌種であった被験者が 100.0%(1/1 例)であった。

原因菌が特定された被験者のうち「治癒せず」と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.7-10　原因菌別の治癒判定時(TOC)の治癒率(BPPS)[慢性呼吸器病変の二次感染]

Causative Organism	N	Clinical Efficacy			%*1		95% CI	
		Cured	Not Cured	Indeter-minate			Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	11	11	0	0	11/11	100.0	74.1	100.0
S. aureus	5	5	0	0	5/5	100.0	56.6	100.0
MRSA	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
MSSA	4	4	0	0	4/4	100.0	51.0	100.0
S. pneumoniae	5	5	0	0	5/5	100.0	56.6	100.0
PSSP	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
PRSP	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. agalactiae	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Gram-negative Bacteria	9	9	0	0	9/9	100.0	70.1	100.0
E. coli	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
H. influenzae	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
BLNAR	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
K. planticola	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
M. catarrhalis	3	3	0	0	3/3	100.0	43.9	100.0
P. aeruginosa	3	3	0	0	3/3	100.0	43.9	100.0
Atypical Bacteria	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
M. pneumoniae	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Polymicrobial infection (2 species)	3	3	0	0	3/3	100.0	43.9	100.0
S. aureus (MSSA) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Polymicrobial infection (3 species)	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0

*1：治癒率(%)＝(「治癒」と判定された被験者数 ÷
「治癒」又は「治癒せず」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.2-1 表 14.2-4 を引用)

(5)　投与直前 7 日間以内に抗菌剤が投与された被験者での治癒判定時(TOC)の治癒率

投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者での、治癒判定時(TOC)の治癒率は 100.0%(3/3 例)であった。抗菌薬分類別の内訳は、経口セフェム系抗菌薬が 100.0%(2/2 例)、経口マクロライド系抗菌薬が 100.0%(1/1 例)であった。

2.7.6.2.7.2.6.1.2　　微生物学的効果

(1)　被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.7-11 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、95.2%(20/21 例)であった。微生物学的効果の評価の内訳は、25 例中、消失が 8 例、推定消失が 12 例、存続が 1 例、判定不能が 4 例で、推定存続と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.7-11　被験者別の微生物学的効果(BPPS)[慢性呼吸器病変の二次感染]

N*1	Bacteriological Effect					%*2	95% CI	
	Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
25	8	12	1	0	4	95.2	77.3	99.2

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者数
*2：消失率(%)＝(「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数)×100
(5.3.5.2-1 表 11.4-4 を引用)

(2)　原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.7-12 に示した。

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、好気性グラム陽性菌が 100.0%(10/10 株)、好気性グラム陰性菌が 93.3%(14/15 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち存続と判定された原因菌は、好気性グラム陰性菌の *P. aeruginosa* が 1 株であった。推定存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

表 2.7.6.2.7-12　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)[慢性呼吸器病変の二次感染]

Causative Organism	N	Bacteriological Effect					%[*1]	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	10	5	5	0	0	0	100.0	72.2	100.0
S. aureus	7	4	3	0	0	0	100.0	64.6	100.0
MRSA	1	1	0	0	0	0	100.0	20.7	100.0
MSSA	6	3	3	0	0	0	100.0	61.0	100.0
S. pneumoniae	2	1	1	0	0	0	100.0	34.2	100.0
PSSP	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
PRSP	1	1	0	0	0	0	100.0	20.7	100.0
S. agalactiae	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Gram-negative Bacteria	15	5	9	1	0	0	93.3	70.2	98.8
E. coli	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
H. influenzae	3	2	1	0	0	0	100.0	43.9	100.0
BLNAS	2	1	1	0	0	0	100.0	34.2	100.0
BLNAR	1	1	0	0	0	0	100.0	20.7	100.0
K. planticola	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
M. catarrhalis	6	2	4	0	0	0	100.0	61.0	100.0
P. aeruginosa	3	1	1	1	0	0	66.7	20.8	93.9

*1：消失率(%) = (「消失」又は「推定消失」と判定された菌数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された菌数) × 100
(5.3.5.2-1 表 11.4-5 を引用)

(3)　微生物学的効果が存続又は推定存続と判定された原因菌の MIC

微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された原因菌は、好気性グラム陰性菌 *P. aeruginosa* の 1 株(原因菌の微生物学的効果の判定：存続)のみであり、本株に対する AM-1977 の MIC は> 16 μg/mL であった。

(4)　投与後出現菌の分離

投与後出現菌は、慢性呼吸器病変の二次感染の 1 例の被験者で分離された。分離された投与後出現菌は、*M. catarrhalis* が 1 株(MIC：0.06 μg/mL)であった。

2.7.6.2.7.2.6.1.3　　症状及び検査値の推移

臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でも投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。

白血球数の平均値は投与 3 日後から基準値範囲内に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後に基準値上限付近に至った。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了時には基準値範囲内に至った。

2.7.6.2.7.2.6.2　誤嚥性肺炎

2.7.6.2.7.2.6.2.1　臨床効果

(1)　治療終了時(EOT)の有効率(主要評価項目)

治療終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.7-13 に示した。

治療終了時(EOT)の有効率は、100.0%[12/12 例(95%信頼区間 : 75.8%～100.0%]であった。

表 2.7.6.2.7-13　治療終了時(EOT)の有効率(PPS)[誤嚥性肺炎]

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
13	12	0	1	100.0	75.8	100.0

*1 : 有効率(%) = (「有効」と判定された被験者数 ÷
「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100

(5.3.5.2-1 表 11.4-7 を引用)

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.7-14 に示した。

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率は、92.3%[12/13 例(95%信頼区間 : 66.7%～98.6%]であった。

表 2.7.6.2.7-14　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)[誤嚥性肺炎]

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
13	12	1	0	92.3	66.7	98.6

*1 : 早期有効率(%) = (「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100

(5.3.5.2-1 表 11.4-8 を引用)

(3)　原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率

原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.7-15 に示した。

原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率は、原因菌が 2 菌種であった被験者が 100.0%(5/5 例)、4 菌種であった被験者が 100.0%(1/1 例)、5 菌種であった被験者が 100.0%(4/4 例)、6 菌種であった被験者が 100.0%(2/2 例)であった。原因菌が 1 菌種(好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌、非定型菌又は嫌気性菌のみ)及び 3 菌種であった被験者はいなかった。

原因菌が特定された被験者のうち「無効」と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.7-15　原因菌別の治療終了時(EOT)(BPPS)[誤嚥性肺炎](1/2)

Causative Organism	N	Clinical Efficacy			%[*1]		95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate			Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	0	0	0	0	---	---	---	---
S. aureus	0	0	0	0	---	---	---	---
MRSA	0	0	0	0	---	---	---	---
MSSA	0	0	0	0	---	---	---	---
S. pneumoniae	0	0	0	0	---	---	---	---
PSSP	0	0	0	0	---	---	---	---
PRSP	0	0	0	0	---	---	---	---
S. agalactiae	0	0	0	0	---	---	---	---
S. mitis	0	0	0	0	---	---	---	---
Gram-negative Bacteria	0	0	0	0	---	---	---	---
E. coli	0	0	0	0	---	---	---	---
H. influenzae	0	0	0	0	---	---	---	---
BLNAR	0	0	0	0	---	---	---	---
K. planticola	0	0	0	0	---	---	---	---
M. catarrhalis	0	0	0	0	---	---	---	---
P. aeruginosa	0	0	0	0	---	---	---	---
Atypical Bacteria	0	0	0	0	---	---	---	---
M. pneumoniae	0	0	0	0	---	---	---	---
Polymicrobial infection (2 species)	5	5	0	0	5/5	100.0	56.6	100.0
Rothia sp. + Alpha-*Streptococcus*	0	0	0	0	---	---	---	---
S. aureus (MSSA) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	0	0	0	0	---	---	---	---
Streptococcus sp. + *S. agalactiae*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. pneumoniae (PSSP) + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. constellatus + *F. necrophorum*	0	0	0	0	---	---	---	---
S. mitis + *F. nucleatum*	0	0	0	0	---	---	---	---
S. mitis + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0	0	0	0	---	---	---	---
H. influenzae (BLPAR) + *P. buccae*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	0	0	0	0	---	---	---	---
Polymicrobial infection (3 species)	0	0	0	0	---	---	---	---
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0	0	0	0	---	---	---	---
Peptostreptococcus sp. + *P. intermedia* + *T. creatinini*	0	0	0	0	---	---	---	---
P. micros + *F. nucleatum* + *P. gingivalis*	0	0	0	0	---	---	---	---
Polymicrobial infection (4 species)	2	1	0	1	1/1	100.0	20.7	100.0
Streptococcus sp. + *Veillonella* sp. + *P. buccae* + *P. melaninogenica*	1	0	0	1	---	---	---	---
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. endodontalis*	0	0	0	0	---	---	---	---
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. oris*	0	0	0	0	---	---	---	---
S. mitis + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Polymicrobial infection (5 species)	4	4	0	0	4/4	100.0	51.0	100.0
S. aureus (MSSA) + Alpha-*Streptococcus* + *A. odontolyticus* + *H. influenzae* (BLNAR) + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Alpha-*Streptococcus* + *S. mitis* + *S. oralis* + *S. sanguis* + *Veillonella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Alpha-*Streptococcus* + *P. micros* + *E. coli* + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Streptococcus intermedius + *Veillonella* sp. + *B. fragilis* + *Leptotrichia* sp. + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
S. mitis + *H. influenzae* + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0

表 2.7.6.2.7-15　原因菌別の治療終了時(EOT)(BPPS)[誤嚥性肺炎](2/2)

Causative Organism	N	Clinical Efficacy			% [*1]		95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate			Lower	Upper
Polymicrobial infection (6 species)	2	2	0	0	2/2	100.0	34.2	100.0
Streptococcus sp. + *H. influenzae* (BLNAR) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. mitis + *S. parasanguis* + *Veillonella* sp. + *F. nucleatum* + *Leptotrichia buccalis* + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
H. influenzae (BLNAS) + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Bacteroides* sp. + *Bacteroides* sp. + *P. intermedia*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Polymicrobial infection (7 species)	0	0	0	0	---	---	---	---
S. oralis + *P. micros* + *E. coli* + *Veillonella* sp. + *Capnocytophaga* sp. + *P. melaninogenica* + *P. oralis*	0	0	0	0	---	---	---	---

*1：有効率(%)＝(「有効」と判定された被験者数÷
「有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100

(5.3.5.2-1 表 14.2-21 を引用)

(4)　投与直前 7 日間以内に抗菌剤が投与された被験者での治療終了時(EOT)の有効率

投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者での、治療終了時(EOT)の有効率は 100.0%(4/4 例)であった。抗菌薬分類別の内訳は、経口マクロライド系抗菌薬が 100.0%(3/3 例)、経口セフェム系抗菌薬が 100.0%(1/1 例)であった。

2.7.6.2.7.2.6.2.2　　微生物学的効果

(1)　被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.7-16 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、91.7%(11/12 例)であった。微生物学的効果の評価の内訳は、12 例中、推定消失が 11 例、存続が 1 例で、消失、推定存続、判定不能と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.7-16　被験者別の微生物学的効果(BPPS)[誤嚥性肺炎]

N[*1]	Bacteriological Effect					%[*2]	95% CI	
	Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
12	0	11	1	0	0	91.7	64.6	98.5

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者数
*2：消失率(%) = (「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数) × 100
(5.3.5.2-1 表 11.4-9 を引用)

(2)　原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(BPPS)を表 2.7.6.2.7-17 に示した。

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、好気性グラム陽性菌が 100.0%(13/13 株)、好気性グラム陰性菌が 100.0%(9/9 株)、嫌気性菌が 89.5%(17/19 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち存続と判定された原因菌は、嫌気性菌の *Veillonella* sp. が 2 株であった(同一被験者より検出)。推定存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

表 2.7.6.2.7-17　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)[誤嚥性肺炎]

Causative Organism	N	Bacteriological Effect					%[*1]	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	13	1	12	0	0	0	100.0	77.2	100.0
S. aureus	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
MSSA	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Alpha-*Streptococcus*	3	0	3	0	0	0	100.0	43.9	100.0
S. pneumoniae	2	0	2	0	0	0	100.0	34.2	100.0
PSSP	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
PRSP	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
S. agalactiae	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
S. mitis	4	1	3	0	0	0	100.0	51.0	100.0
S. oralis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
S. sanguis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Gram-negative Bacteria	9	0	9	0	0	0	100.0	70.1	100.0
E. coli	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
H. influenzae	5	0	5	0	0	0	100.0	56.6	100.0
BLNAS	2	0	2	0	0	0	100.0	34.2	100.0
BLNAR	2	0	2	0	0	0	100.0	34.2	100.0
BLPAR	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	3	0	3	0	0	0	100.0	43.9	100.0
Anaerobic Bacteria	19	1	16	2	0	0	89 5	68.6	97.1
A. odontolyticus	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
P. micros	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Veillonella sp.	7	0	5	2	0	0	71.4	35.9	91.8
Bacteroides sp.	2	0	2	0	0	0	100.0	34.2	100.0
Prevotella sp.	6	1	5	0	0	0	100.0	61.0	100.0
P. buccae	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
P. intermedia	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0

*1：消失率(%) = (「消失」又は「推定消失」と判定された菌数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された菌数) × 100
(5.3.5.2-1 表 11.4-10 を引用)

(3) 微生物学的効果が存続又は推定存続と判定された原因菌の MIC

微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された原因菌に対する AM-1977 の MIC は、*Veillonella* sp.が 2 μg/mL 及び 4 μg/mL であった。

(4) 投与後出現菌の分離

投与後出現菌は、誤嚥性肺炎の 1 例の被験者で分離された。分離された投与後出現菌は、*E. coli* が 1 株(MIC：> 16 μg/mL)であった。

2.7.6.2.7.2.6.2.3　　症状及び検査値の推移

臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でもおおむね投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。

白血球数の平均値は投与 3 日後から基準値範囲内に低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後まで同程度の値を推移した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後には基準値範囲内に至った。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与終了 7 日後又は中止 7 日後には基準値上限付近まで低下した。

2.7.6.2.7.2.6.3　肺化膿症・肺膿瘍

2.7.6.2.7.2.6.3.1　臨床効果

(1)　治療終了時(EOT)の有効率(主要評価項目)

治療終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.7-18 に示した。

治療終了時(EOT)の有効率は、90.9%[10/11 例(95%信頼区間：62.3%～98.4%]であった。

表 2.7.6.2.7-18　治療終了時(EOT)の有効率(PPS)[肺化膿症・肺膿瘍]

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
11	10	1	0	90.9	62.3	98.4

*1：有効率(%) = (「有効」と判定された被験者数 ÷
「有効」又は「無効」と判定された被験者数) × 100

(5.3.5.2-1 表 11.4-12 を引用)

(2)　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率を表 2.7.6.2.7-19 に示した。

投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率は、81.8%[9/11 例(95%信頼区間：52.3%～94.9%]であった。

表 2.7.6.2.7-19　投与 3 日後(早期薬効評価)の早期有効率(PPS)[肺化膿症・肺膿瘍]

N	Clinical Efficacy			%*1	95% CI	
	Effective	In-effective	Indeter-minate		Lower	Upper
11	9	2	0	81.8	52.3	94.9

*1：早期有効率(%) = (「早期治療効果あり」と判定された被験者数 ÷
「早期治療効果あり」又は「早期治療効果なし」と判定された被験者数) × 100

(5.3.5.2-1 表 11.4-13 を引用)

(3)　原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率

原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率を表 2.7.6.2.7-20 に示した。

原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率は、原因菌が好気性グラム陽性菌であった被験者が 100.0%(1/1 例)、2 菌種であった被験者が 100.0%(3/3 例)、3 菌種であった被験者が 50.0%(1/2 例)、4 菌種であった被験者が 100.0%(2/2 例)、5 菌種であった被験者が 100.0%(1/1 例)、6 菌種であった被験者が 100.0%(1/1 例)、7 菌種であった被験者が 100.0%(1/1 例)であった。原因菌が 1 菌種のうち、好気性グラム陰性菌、非定型菌又は嫌気性菌であった被験者はいなかった。

原因菌が特定された被験者のうち「無効」と判定された被験者は、原因菌が 3 菌種(*Peptostreptococcus* sp. + *P. intermedia* + *T. creatinini*)の 1 例のみであった。

表 2.7.6.2.7-20　原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率(BPPS)[肺化膿症・肺膿瘍](1/2)

Causative Organism	N	Clinical Efficacy			%[*1]		95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate			Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. aureus	0	0	0	0	---	---	---	---
MRSA	0	0	0	0	---	---	---	---
MSSA	0	0	0	0	---	---	---	---
S. pneumoniae	0	0	0	0	---	---	---	---
PSSP	0	0	0	0	---	---	---	---
PRSP	0	0	0	0	---	---	---	---
S. agalactiae	0	0	0	0	---	---	---	---
S. mitis	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Gram-negative Bacteria	0	0	0	0	---	---	---	---
E. coli	0	0	0	0	---	---	---	---
H. influenzae	0	0	0	0	---	---	---	---
BLNAR	0	0	0	0	---	---	---	---
K. planticola	0	0	0	0	---	---	---	---
M. catarrhalis	0	0	0	0	---	---	---	---
P. aeruginosa	0	0	0	0	---	---	---	---
Atypical Bacteria	0	0	0	0	---	---	---	---
M. pneumoniae	0	0	0	0	---	---	---	---
Polymicrobial infection (2 species)	3	3	0	0	3/3	100.0	43.9	100.0
Rothia sp. + Alpha-*Streptococcus*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. aureus (MSSA) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*	0	0	0	0	---	---	---	---
Streptococcus sp. + *S. agalactiae*	0	0	0	0	---	---	---	---
S. pneumoniae (PSSP) + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
S. pneumoniae (PRSP) + *H. influenzae* (BLNAS)	0	0	0	0	---	---	---	---
S. constellatus + *F. necrophorum*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. mitis + *F. nucleatum*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. mitis + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
H. influenzae (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0	0	0	0	---	---	---	---
H. influenzae (BLPAR) + *P. buccae*	0	0	0	0	---	---	---	---
M. catarrhalis + *M. pneumoniae*	0	0	0	0	---	---	---	---
Polymicrobial infection (3 species)	2	1	1	0	1/2	50.0	9.5	90.5
S. aureus (MSSA) + *H. influenzae* (BLNAS) + *M. catarrhalis*	0	0	0	0	---	---	---	---
Peptostreptococcus sp. + *P. intermedia* + *T. creatinini*	1	0	1	0	0/1	0.0	0.0	79.3
P. micros + *F. nucleatum* + *P. gingivalis*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Polymicrobial infection (4 species)	2	2	0	0	2/2	100.0	34.2	100.0
Streptococcus sp. + *Veillonella* sp. + *P. buccae* + *P. melaninogenica*	0	0	0	0	---	---	---	---
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. endodontalis*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. constellatus + *Streptococcus intermedius* + *F. nucleatum* + *P. oris*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. mitis + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
Polymicrobial infection (5 species)	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. aureus (MSSA) + Alpha-*Streptococcus* + *A. odontolyticus* + *H. influenzae* (BLNAR) + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
Alpha-*Streptococcus* + *S. mitis* + *S. oralis* + *S. sanguis* + *Veillonella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
Alpha-*Streptococcus* + *P. micros* + *E. coli* + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
Streptococcus intermedius + *Veillonella* sp. + *B. fragilis* + *Leptotrichia* sp. + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. mitis + *H. influenzae* + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---

表 2.7.6.2.7-20　原因菌別の治療終了時(EOT)の有効率(BPPS)[肺化膿症・肺膿瘍](2/2)

Causative Organism	N	Clinical Efficacy			%*1		95% CI	
		Effective	In-effective	Indeter-minate			Lower	Upper
Polymicrobial infection (6 species)	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
Streptococcus sp. + *H. influenzae* (BLNAR) + *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Prevotella* sp.	0	0	0	0	---	---	---	---
S. mitis + *S. parasanguis* + *Veillonella* sp. + *F. nucleatum* + *Leptotrichia buccalis* + *Prevotella* sp.	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
H. influenzae (BLNAS) + *Veillonella* sp. + *Veillonella* sp. + *Bacteroides* sp. + *Bacteroides* sp. + *P. intermedia*	0	0	0	0	---	---	---	---
Polymicrobial infection (7 species)	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0
S. oralis + *P. micros* + *E. coli* + *Veillonella* sp. + *Capnocytophaga* sp. + *P. melaninogenica* + *P. oralis*	1	1	0	0	1/1	100.0	20.7	100.0

*1：有効率(%)＝(「有効」と判定された被験者数÷
「有効」又は「無効」と判定された被験者数)×100
(5.3.5.2-1 表 14.2-27 を引用)

(4)　投与直前 7 日間以内に抗菌剤が投与された被験者での治療終了時(EOT)の有効率

投与直前 7 日間以内に抗菌薬が投与された被験者での、治療終了時(EOT)の有効率は 100.0%(2/2 例)であった。抗菌薬分類別の内訳は、経口ペニシリン系抗菌薬が 100.0%(1/1 例)、注射用セフェム系抗菌薬が 100.0%(1/1 例)であった。

2.7.6.2.7.2.6.3.2　微生物学的効果

(1)　被験者別の微生物学的効果

被験者別の微生物学的効果を表 2.7.6.2.7-21 に示した。

被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、90.9%(10/11 例)であった。微生物学的効果の評価の内訳は、11 例中、推定消失が 10 例、推定存続が 1 例で、消失、存続、判定不能と判定された被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.7-21　被験者別の微生物学的効果(BPPS)[肺化膿症・肺膿瘍]

N*1	Bacteriological Effect					%*2	95% CI	
	Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
11	0	10	0	1	0	90.9	62.3	98.4

*1：培養検査により原因菌が特定された被験者数
*2：消失率(%)＝(「消失」又は「推定消失」と判定された被験者数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された被験者数)×100
(5.3.5.2-1 表 11.4-14 を引用)

(2)　原因菌別の微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)を表 2.7.6.2.7-22 に示した。

原因菌別の微生物学的効果(菌消失率)は、好気性グラム陽性菌が 100.0%(10/10 株)、好気性グラム陰性菌が 100.0%(2/2 株)、嫌気性菌が 93.8%(15/16 株)であった。

本試験で特定された原因菌のうち推定存続と判定された原因菌は、嫌気性菌の *P. intermedia* が 1 株であった。存続又は判定不能と判定された原因菌はなかった。

表 2.7.6.2.7-22　原因菌別の微生物学的効果(BPPS)[肺化膿症・肺膿瘍]

Causative Organism	N	Bacteriological Effect					%[*1]	95% CI	
		Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Presumed Persisted	Indeter-minate		Lower	Upper
Gram-positive Bacteria	10	0	10	0	0	0	100.0	72.2	100.0
Alpha-*Streptococcus*	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
S. constellatus	3	0	3	0	0	0	100.0	43.9	100.0
Streptococcus intermedius	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
S. mitis	3	0	3	0	0	0	100.0	43.9	100.0
S. oralis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
S. parasanguis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Gram-negative Bacteria	2	0	2	0	0	0	100.0	34.2	100.0
E. coli	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Capnocytophaga sp.	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Anaerobic Bacteria	16	0	15	0	1	0	93.8	71.7	98.9
P. micros	2	0	2	0	0	0	100.0	34.2	100.0
Veillonella sp.	2	0	2	0	0	0	100.0	34.2	100.0
B. fragilis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
F. necrophorum	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
F. nucleatum	4	0	4	0	0	0	100.0	51.0	100.0
Leptotrichia buccalis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
P. gingivalis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Prevotella sp.	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
P. intermedia	1	0	0	0	1	0	0.0	0.0	79.3
P. melaninogenica	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0
P. oralis	1	0	1	0	0	0	100.0	20.7	100.0

*1：消失率(%) = (「消失」又は「推定消失」と判定された菌数 ÷
「消失」、「推定消失」、「存続」又は「推定存続」と判定された菌数) × 100
(5.3.5.2-1 表 11.4-15 を引用)

(3)　微生物学的効果が存続又は推定存続と判定された原因菌の MIC

微生物学的効果の判定が存続又は推定存続と判定された原因菌は、*P. intermedia* の 1 株(原因菌の微生物効果の判定:存続)のみであり、本株に対する AM-1977 の MIC は 0.12 μg/mL であった。

(4)　投与後出現菌の分離

投与後出現菌は分離されなかった。

2.7.6.2.7.2.6.3.3　　症状及び検査値の推移

臨床症状及び所見の平均値は、いずれの項目でもおおむね投与 3 日後から低下し、投与終了時まで低下が維持された。

白血球数の平均値は投与 3 日後から基準値上限付近まで低下し、投与 7 日後及び投与終了時には基準値範囲内を維持した。また、CRP の平均値は投与 3 日後から投与終了時にかけて低下した。さらに、プロカルシトニンの平均値は投与 3 日後から低下し、投与 7 日後及び投与終了時には基準値付近まで低下した。肺化膿症・肺膿瘍では投与終了 7 日後又は中止 7 日後の臨床検査値が PPS 採用であった被験者は 11 例中 3 例であったものの、いずれの被験者も白血球数、CRP 及びプロカルシトニンは基準値範囲内であった。

2.7.6.2.7.2.7 安全性の結果

2.7.6.2.7.2.7.1 治験薬曝露状況

治験薬曝露状況を表 2.7.6.2.7-23 に示した。

安全性解析対象集団 78 例での治験薬投与期間の平均値は 8.5 日であった。

表 2.7.6.2.7-23 治験薬曝露状況(安全性解析対象集団)

	(N= 78)
Duration of Exposure	n (%)
1 Day	1 (1.3)
2 Days	0 (0.0)
3 Days	1 (1.3)
4 Days	1 (1.3)
5 Days	1 (1.3)
6 Days	1 (1.3)
7 Days	46 (59.0)
8 Days	1 (1.3)
9 Days	3 (3.8)
10 Days	6 (7.7)
11 Days	2 (2.6)
12 Days	3 (3.8)
13 Days	1 (1.3)
14 Days	11 (14.1)
Mean	8.5
SD	2.9
Min	1
Q1	7.0
Median	7.0
Q3	10.0
Max	14

n：該当被験者数 (%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.2-1 表 12.1-1 を引用)

2.7.6.2.7.2.7.2 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.7-24 に示した。

本試験で発現した有害事象の発現割合は 64.1%(50/78 例)であり、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 33.3%(26/78 例)であった。

表 2.7.6.2.7-24　有害事象の概要

	(N= 78)
Reported Number of Adverse Events	87 ---
Reported Number of Drug-related[*1] AE	40 ---
Subjects with Any AE	50 (64.1)
Subjects with Any Drug-related[*1] AE	26 (33.3)
Subjects with Any Serious AE	6 (7.7)
Subjects with Any Drug-related[*1] Serious AE	1 (1.3)
Subjects Who Discontinued due to an AE	4 (5.1)
Subjects Who Discontinued due to a Drug-related[*1] AE	3 (3.8)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.2-1 表 12.2-1 を引用)

有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2.7-25 に示した。

2%以上の被験者に発現した有害事象は、便秘、注射部位紅斑が各 7.7%(6/78 例)、下痢、好酸球数増加、譫妄が各 5.1%(4/78 例)、悪心が 3.8%(3/78 例)、嘔吐、注射部位疼痛、注射部位腫脹、肺炎、頭痛、不眠症、発疹、静脈炎が各 2.6%(2/78 例)であった。このうち、注射部位紅斑 6 例中 6 例、下痢及び好酸球数増加各 4 例中 3 例、発疹及び静脈炎各 2 例中 2 例、便秘 6 例中 1 例、嘔吐及び注射部位腫脹各 2 例中 1 例は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象であった。

表 2.7.6.2.7-25　有害事象の要約(1/3)

	Adverse Events (N=78)			Drug-related[*1] Adverse Events (N=78)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
合計	50	87	64.1	26	40	33.3
血液およびリンパ系障害	1	1	1.3	1	1	1.3
貧血	1	1	1.3	1	1	1.3
心臓障害	2	3	2.6	1	2	1.3
心房細動	1	1	1.3	0	0	0.0
第二度房室ブロック	1	1	1.3	1	1	1.3
上室性期外収縮	1	1	1.3	1	1	1.3
耳および迷路障害	1	1	1.3	1	1	1.3
回転性めまい	1	1	1.3	1	1	1.3
胃腸障害	16	18	20.5	5	6	6.4
便秘	6	6	7.7	1	1	1.3
下痢	4	4	5.1	3	3	3.8
胃腸障害	1	1	1.3	0	0	0.0
悪心	3	3	3.8	0	0	0.0
直腸炎	1	1	1.3	0	0	0.0
口内炎	1	1	1.3	1	1	1.3
嘔吐	2	2	2.6	1	1	1.3

表 2.7.6.2.7-25　有害事象の要約(2/3)

	Adverse Events (N=78)			Drug-related[*1] Adverse Events (N=78)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events[*2]	%[*3]	n	Events[*2]	%[*3]
一般・全身障害および投与部位の状態	14	18	17.9	10	11	12.8
注射部位内出血	1	1	1.3	0	0	0.0
注射部位紅斑	6	6	7.7	6	6	7.7
注射部位硬結	1	1	1.3	1	1	1.3
注射部位疼痛	2	3	2.6	0	0	0.0
注射部位静脈炎	1	1	1.3	1	1	1.3
注射部位反応	1	2	1.3	1	1	1.3
口渇	1	1	1.3	0	0	0.0
注射部位腫脹	2	2	2.6	1	1	1.3
投与部位紅斑	1	1	1.3	1	1	1.3
感染症および寄生虫症	2	2	2.6	0	0	0.0
肺炎	2	2	2.6	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	3	3	3.8	0	0	0.0
アルコール中毒	1	1	1.3	0	0	0.0
擦過傷	1	1	1.3	0	0	0.0
挫傷	1	1	1.3	0	0	0.0
臨床検査	12	13	15.4	10	11	12.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.3	1	1	1.3
血中クレアチニン増加	1	1	1.3	1	1	1.3
血中尿素増加	1	1	1.3	1	1	1.3
好酸球数増加	4	4	5.1	3	3	3.8
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	1.3	1	1	1.3
尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.3	0	0	0.0
好中球数減少	1	1	1.3	1	1	1.3
白血球数減少	1	1	1.3	1	1	1.3
好酸球百分率増加	1	1	1.3	1	1	1.3
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	1.3	1	1	1.3
代謝および栄養障害	1	1	1.3	0	0	0.0
食欲減退	1	1	1.3	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	3.8	0	0	0.0
関節痛	1	1	1.3	0	0	0.0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1	1.3	0	0	0.0
四肢痛	1	1	1.3	0	0	0.0
神経系障害	3	3	3.8	0	0	0.0
頭痛	2	2	2.6	0	0	0.0
認知障害	1	1	1.3	0	0	0.0
精神障害	6	6	7.7	0	0	0.0
譫妄	4	4	5.1	0	0	0.0
不眠症	2	2	2.6	0	0	0.0
腎および尿路障害	1	1	1.3	0	0	0.0
頻尿	1	1	1.3	0	0	0.0

表 2.7.6.2.7-25　有害事象の要約(3/3)

	Adverse Events (N=78)			Drug-related*1 Adverse Events (N=78)		
System Organ Class Preferred Term	n	Events*2	%*3	n	Events*2	%*3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	5.1	1	1	1.3
誤嚥	1	1	1.3	0	0	0.0
喘息	1	1	1.3	0	0	0.0
肺障害	1	1	1.3	1	1	1.3
気胸	1	1	1.3	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	6	6	7.7	3	3	3.8
薬疹	1	1	1.3	1	1	1.3
そう痒症	1	1	1.3	0	0	0.0
発疹	2	2	2.6	2	2	2.6
脂漏性皮膚炎	1	1	1.3	0	0	0.0
皮膚剥脱	1	1	1.3	0	0	0.0
血管障害	2	4	2.6	2	4	2.6
静脈炎	2	4	2.6	2	4	2.6

MedDRA/J ver.19.0
*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」
*2：発現件数
*3：発現割合(%) = (n ÷ N) × 100
(5.3.5.2-1 表 14.3.1-2 を引用)

重症度別の有害事象の発現割合は高度が 6.4%(5/78 例)、中等度が 19.2%(15/78 例)、軽度が 52.6%(41/78 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は高度が 1.3%(1/78 例)、中等度が 7.7%(6/78 例)、軽度が 26.9%(21/78 例)であった。

重症度が高度の有害事象の内訳は、肺炎が 2.6%(2/78 例)、アルコール中毒、肺障害、気胸が各 1.3%(1/78 例)であった。このうち、肺障害 1 例は治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象であった。

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

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.7.4 に示した。

(1)　死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

(2)　重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.7-26 に示した。

重篤な有害事象は 6 例 6 件[肺炎(2 件)、アルコール中毒、気胸、肺障害、喘息(各 1 件)]認められた。このうち、肺炎(1 件)及び肺障害については、当該有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。治験責任医師等は、肺障害は治験薬との因果関係はあるかもしれない、肺炎(2 件)、アルコール中毒、気胸及び喘息は治験薬との因果関係はなしと判断した。本試験で発現した重篤な有害事象はすべて入院加療により回復した。

表 2.7.6.2.7-26　重篤な有害事象

Study Drug	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age*1 (years)	Preferred Term for AE*2	Time to Onset in Days*3	Time to Outcome in Days*4	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
AM-1977	In302-[redacted]	JAPANESE	M	8[redacted]	肺炎	8	36	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	In302-[redacted]	JAPANESE	M	8[redacted]	アルコール中毒	13	14	NOT RELATED	SEVERE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED
	In302-[redacted]	JAPANESE	M	8[redacted]	気胸	14	34	NOT RELATED	SEVERE	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
	In302-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	肺炎	1	14	NOT RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In302-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	肺障害	7	15	POSSIBLY RELATED	SEVERE	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In302-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	喘息	8	18	NOT RELATED	MODERATE	Y	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.19.0
*3：発現日までの経過日数＝(発現日＋1)－投与開始日　*4：転帰日までの経過日数＝(転帰日＋1)－投与開始日
(5.3.5.2-1 表 14.3.2-1 を引用)

(3) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.7-27 に示した。

他の重要な有害事象は 3 例 4 件[血中クレアチニン増加(中等度)、好中球数減少、貧血、薬疹(以上、軽度)]であり、いずれも治験薬の投与中止に至った事象であった。治験責任医師等はいずれの事象も治験薬との因果関係はあり又はあるかもしれないと判断した。治験薬の投与中止後、好中球数減少及び貧血については無処置で、血中クレアチニン増加及び薬疹については治療薬処置により、いずれも回復した。

表 2.7.6.2.7-27　他の重要な有害事象

Study Drug	Subject ID	Ethnicity	Sex	Age*1 (years)	Preferred Term for AE*2	Time to Onset in Days*3	Time to Outcome in Days*4	Causal Relationship	Severity	Seriousness	Action Taken with Study Treatment	Outcome
AM-1977	In302-[redacted]	JAPANESE	F	6[redacted]	好中球数減少	4	11	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In302-[redacted]	JAPANESE	M	8[redacted]	血中クレアチニン増加	4	11	POSSIBLY RELATED	MODERATE	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
					貧血	4	11	RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
	In302-[redacted]	JAPANESE	M	7[redacted]	薬疹	7	11	POSSIBLY RELATED	MILD	N	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

*1：同意取得時　*2：ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver.19.0
*3：発現日までの経過日数＝(発現日＋1)－投与開始日　*4：転帰日までの経過日数＝(転帰日＋1)－投与開始日
(5.3.5.2-1 表 14.3.2-1 を引用)

2.7.6.2.7.2.7.4 臨床検査値

試験期間を通して、腎機能に関連する臨床検査項目(BUN、Cr、UA、シスタチン C)及び肝機能に関連する臨床検査項目(AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP)の平均値はいずれも基準値範囲内又は基準値上限付近を推移し、治験薬投与前値から大きな変化は認められなかった。血糖(すべての検査値、絶食下での検査値)の平均値は、治験薬投与前値が基準値上限より高値を示したが、投与 3 日後以降では共に基準値範囲内を推移した。インスリン(すべての検査値、絶食下での検査値)の平均値は共に、試験期間を通して基準値範囲内を推移した。白血球数の平均値は、治験薬投与前値が基準値上限より高値を示したが、投与 3 日後以降では基準値範囲内を推移した。好中球数の平均値は、投与 3 日後では治験薬投与前値と比べて低く、投与 3 日後以降同程度の値を推移した。CRP、プロカルシトニン及び尿定性項目(尿糖、尿たん白、尿ケトン体、尿潜血)はいずれも治験薬投与 3 日後以降では治験薬投与前と比べて「正常」と判定された被験者数の割合が増加する傾向が認められた。その他の臨床検査値(定量)の平均値の変動は試験期間を通して小さく、顕著な変化は認められなかった。

腎機能、肝機能及び糖代謝関連の臨床検査値並びに白血球数及び好中球数を含め、臨床検査値について、治験薬投与後に異常値が認められた被験者が散見されたものの、臨床的に特記すべき変化は認められなかった。

本試験では、顕著な血液学的異常又はその他の臨床検査値異常(重篤又は非重篤を問わず)は認められなかった。

2.7.6.2.7.2.7.5 バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査

バイタルサインに関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

試験開始前には臨床上問題となる 12 誘導心電図所見は認められず、治験薬投与後に初めて臨床上問題となる異常所見が認められた被験者は 76 例中 2 例であった。そのうち 1 例は治験責任医師等により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された(非伝導性房室期外収縮及びウェンケバッハ型 2 度房室ブロック)。本有害事象の重症度は共に軽度であり、いずれも無処置で回復した。試験開始前に臨床上問題となる 12 誘導心電図所見が認められなかった他の被験者では、試験期間を通して臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.6.2.7.2.8 心電図パラメータ

心電図パラメータ解析対象集団 73 例のうち、心電図パラメータのベースライン(投与開始日)及び投与後の値が共に得られた被験者は 66 例であった。

治験薬投与期間中(治験薬投与後から投与終了時又は中止時まで)に QTc(Fridericia)最大値が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 63 例のうち、治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)最大値が 450 ms を超えた被験者は 8 例(12.7%)であった。このうち、480 ms を超えた被験者はいなかった。

治験薬投与期間中に QTc(Fridericia)のベースラインからの最大変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。ベースラインの QTc(Fridericia)が 450 ms 以下であった被験者 63 例のうち、治験薬投与期間中の QTc(Fridericia)のベースラインからの変化量の最大値が 30 ms を超えた被験者は 11 例(17.5%)であった。

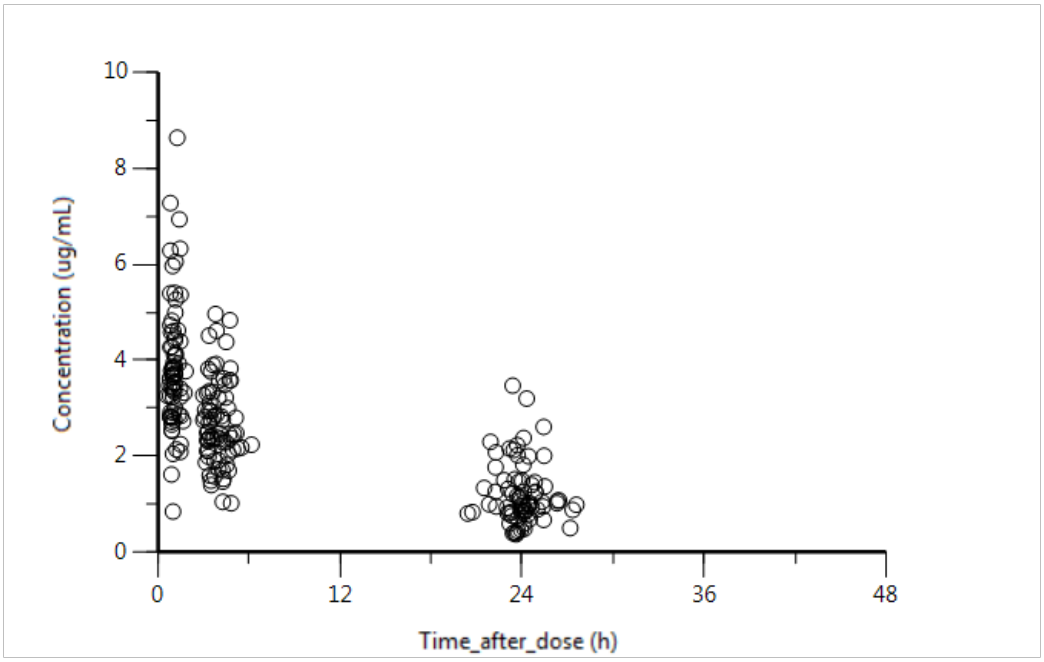
2.7.6.2.7.2.9 薬物動態の結果

KRP-AM1977Y 150 mg (投与開始日は 300 mg)を 1 日 1 回反復点滴静脈内投与したときの血漿中 AM-1977 濃度を直近の治験薬投与からの時間に対してプロットした散布図を図 2.7.6.2.7-1 に示した。

薬物動態解析対象被験者 76 例のうち、ピーク、消失相及びトラフ値がすべて得られた被験者は 73 例であった。

投与 3 日後から投与終了時又は中止時までの血漿中 AM-1977 濃度は、ピークで 1.62～8.63 μg/mL(最小値～最大値、以下同様)、消失相で 1.02～4.96 μg/mL、トラフで 0.374～3.47 μg/mL であった。

図 2.7.6.2.7-1 KRP-AM1977Y 150 mg (投与開始日は 300 mg)を 1 日 1 回反復点滴静脈内投与したときの血漿中 AM-1977 濃度の散布図(n = 76)



Time after dose：各採血時の直近の治験薬投与からの時間
投与 3 日後から投与終了時、又は中止時の間で、ピーク(点滴終了 15 分前～点滴終了直前)、消失相(点滴開始後 3 時間～12 時間)及びトラフ(点滴開始直前又は点滴終了後 24 時間以降)の 3 点を目安に採血した。なお、本プロットには、「その他」の採血時点として採取された濃度値を含む。
(5.3.5.2-1 図 11.4-1 を引用)

2.7.6.2.7.3 結論

呼吸器感染症患者(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、KRP-AM1977Y 150 mg 1 日 1 回 (投与開始日は倍量投与)7～14 日間点滴静脈内投与による有効性を検討した。慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目である治癒判定時(TOC)の治癒率は 93.3%、また、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍では、主要評価項目である治療終了時(EOT)の有効率はそれぞれ 100.0%及び 90.9%であり、いずれの対象疾患に対しても高い臨床効果を示した。

概して、本試験では KRP-1977Y150 mg 1 日 1 回投与(投与開始日は倍量投与)による、臨床的に重大な安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.2.7.4　死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 肺炎(症例報告書記載名：肺炎)、発現日：　＊8日目　、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：　＊36日目　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In302-[redacted]
原疾患：慢性呼吸器病変の二次感染[基礎疾患名：COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
性別：男性、年齢：8[redacted]歳
合併症：慢性呼吸不全、右室不全、糖尿病、圧迫骨折、骨粗鬆症、反応性穿孔性膠原線維症、抗利尿ホルモン異常、便秘、不眠症、尿閉、悪心

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ジャヌビア錠	50 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(糖尿病)
カルボシステイン錠	500 mg	1日3回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
アマリール錠	0.5 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(糖尿病)
マグミット錠	330 mg	1日3回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(便秘)
ランソプラゾールOD錠	30 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	その他
プレドニン錠	2.5 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊8日目	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
スピリーバ吸入用カプセル 18 μg	1吸入	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
アドエア250ディスカス60吸入用	1吸入	1日2回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
アンテベートローション 0.05%	適量	適宜	治験薬投与開始日より前	＊3日目	合併症(反応性穿孔性膠原線維症)
ベナパスタ軟膏 4%	適量	適宜	＊3日目	＊3日目	合併症(反応性穿孔性膠原線維症)
ジフラール軟膏 0.05%	適量	適宜	＊3日目	継続*	合併症(反応性穿孔性膠原線維症)
ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%	適量	適宜	＊3日目	継続*	合併症(反応性穿孔性膠原線維症)
リドメックスコーワクリーム 0.3%	適量	適宜	＊3日目	継続*	合併症(反応性穿孔性膠原線維症)
ビーフリード輸液	1,000 mL	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊11日目	原疾患
10%塩化ナトリウム注射液	20 mL	1日1回	＊5日目	＊11日目	合併症(抗利尿ホルモン異常)
ヒューマリンR注100単位/mL	10単位	1日1回	＊9日目	＊11日目	合併症(糖尿病)
ヒューマリンR注100単位/mL	適量	頓用	＊4日目	継続*	合併症(糖尿病)
セフトリアキソンナトリウム静注用	2 g	1日1回	＊8日目	＊15日目	有害事象(肺炎)
プリンペラン注射液 10 mg	2 mL	頓用	＊1日目	＊2日目	合併症(悪心)
センノシド錠	24 mg	頓用	＊4日目	＊4日目	合併症(便秘)
ハルシオン錠	0.125 mg	頓用	＊6日目	＊6日目	合併症(不眠症)
ポララミン錠	2 mg	頓用	＊8日目	継続*	合併症(反応性穿孔

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
					性膠原線維症)
ベルソムラ錠	15 mg	頓用	＊8日目	継続*	合併症(不眠症)
プレドニン錠	15 mg	1日2回	＊9日目	＊13日目	有害事象(肺炎)
プレドニン錠	10 mg	1日2回	＊14日目	＊16日目	有害事象(肺炎)
リンデロン注4 mg1 mL	1 mL	1回	＊8日目	＊8日目	有害事象(肺炎)
プレドニン錠	5 mg	1日2回	＊17日目	＊19日目	有害事象(肺炎)
プレドニン錠	5 mg	1日1回	＊20日目	継続*	有害事象(肺炎) その他
ジェニナック錠	400 mg	1日1回	＊29日目	＊35日目	有害事象(肺炎)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠	100 mg	1日3回	＊24日目	＊26日目	有害事象(肺炎)

*：投与終了7日後又は中止7日後以降も継続

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
非侵襲的陽圧換気	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(慢性呼吸不全)
酸素療法	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(慢性呼吸不全)
クーリング	＊3日目	＊11日目	有害事象(肺炎) 原疾患
呼吸器リハビリテーション	＊11日目	＊17日目	有害事象(肺炎) 原疾患
導尿	治験薬投与開始日より前	＊15日目	合併症(尿閉)

*：投与終了7日後又は中止7日後以降も継続

他の有害事象：譫妄

経過：

本患者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日朝からの発熱を主訴に当院を受診し、慢性呼吸器病変(COPD)の二次感染と診断され、翌[redacted]日より治験薬投与を開始した。

＊8日目　、胸部X線検査にて右全肺野に広範な浸潤影を認めた。治験責任医師等は、前日に実施した院内臨床検査の結果も考慮して治験薬は無効であったと判断し、同日より治験薬投与を中止してステロイド及び他の抗菌剤による治療を開始した。

＊11日目　、経過観察のため臨床検査及び胸部X線検査を実施した。白血球数、好中球数及びCRPの改善傾向並びに浸潤影の範囲の縮小が認められ、自覚症状も回復傾向がみられたことから、持続点滴を終了し、＊14日目 よりステロイドの用量も漸減した。＊15日目 には自覚症状も改善し、抗菌剤の点滴を終了した。＊19日目 に退院し、自宅療養となった。

＊23日目　、午後からの発熱、咳嗽及び咽頭痛を主訴に当院救急外来を受診した。炎症反応に関する臨床検査値の若干の上昇がみられるものの、胸部X線画像上では入院中より改善していた。＊24日目、当院呼吸器内科外来を受診、ステロイドが前々日(＊22日目)より投与終了となっていたため、追加処方された。　＊29日目　の外来受診の際に実施した臨床検査及び胸部X線検査では、炎症反応が下がりきっておらず、右肺外側の浸潤影が下肺野に残存していたが、＊36日目の外来受診時には、残存していた右肺の浸潤影が淡くなってきており、自覚症状はなく、炎症反応の陰性化が確認されたことから、治験責任医師等は、同日に本事象は治癒したと判断した。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
本事象は治験薬投与後に認められた片側性肺炎であるが、薬剤性肺障害が発現したと考えるよりは、抗菌薬としての効果が不十分であったために肺炎が発現したと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
治験薬投与開始日から投与中止日までの血液検査所見の傾向(好中球及びCRP高値)に変化はなく、　＊8日目　の胸部X線検査では片側肺にのみ浸潤影が認められていることから、薬剤性肺炎の可能性は低いと考えられる。本事象は細菌性肺炎に対する本治験薬の効果が不十分ということであり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(2) アルコール中毒(症例報告書記載名：急性アルコール中毒)、発現日：　＊13日目　、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：　＊14日目　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In302-[redacted]
原疾患：慢性呼吸器病変の二次感染[基礎疾患名：COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
性別：男性、年齢：8[redacted]歳
合併症：不眠症、便秘、高コレステロール血症、高血圧、狭心症、うつ病、糖尿病、胆管結石、胆石症、腹痛

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ヘルベッサーRカプセル100 mg	100 mg	1日2回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(狭心症)
バイアスピリン錠100 mg	100 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(狭心症)
リバロ錠2 mg	2 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(高コレステロール血症)
タケプロンOD錠15	15 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	その他
エパデールS900	900 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(高コレステロール血症)
ニューロタン錠25 mg	12.5 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(高血圧)
マイスリー錠10 mg	10 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(不眠症)
アイトロール錠20 mg	20 mg	1日2回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(狭心症)
マグミット錠330 mg	330 mg	1日3回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(便秘)
ウルティブロ吸入用カプセル	1カプセル	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
カロナール錠200	400 mg	頓用	＊1日目	＊7日目	合併症(腹痛)
新レシカルボン坐剤	1個	1回	＊2日目	＊2日目	合併症(便秘)
コスパノン錠80 mg	80 mg	頓用	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(腹痛)
ロキソプロフェン錠60 mg	60 mg	頓用	治験薬投与開始日より前	＊3日目	合併症(腹痛)
ソリタT1号輸液	500 mL	1回	＊1日目	＊1日目	原疾患

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ソリタ T3 号輸液	500 mL	1日1回	＊1日目	＊4日目	原疾患
エンシュア.H250 mL/本	250 mL	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	その他
ルジオミール錠 10 mg	10 mg	1日1回	＊1日目	継続*	合併症(うつ病)
ラクテック注　500 mL	500 mL	1回	＊13日目	＊13日目	有害事象(アルコール中毒)

*：投与終了7日後又は中止7日後以降も継続

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素療法	＊1日目	＊2日目	原疾患

他の有害事象：なし

経過：

本患者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に慢性呼吸器病変(COPD)の二次感染患者として治験薬投与を開始した。＊11日目、CRPが組み入れ時より改善し状態も安定したため、治験薬投与による治療を終了し、＊13日目に退院した。

＊13日目、退院後、夕食と共に日本酒を摂取したところ、急に呼吸が苦しくなり、救急搬送された。過換気症状が続いていたため、ラクテック注500 mLを投与し、入院下で経過観察とした。＊14日目朝、症状が安定したため、退院となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

本事象は偶発症であり、また、発現時期が治験薬投与終了後である点からも治験薬との因果関係はないと考える。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与終了2日後に発現しており、退院後の飲酒により偶発的に発現したと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(3) 気胸(症例報告書記載名：右気胸)、発現日：　＊14日目　、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：継続、転帰：回復、転帰日：　＊34日目　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In302-[redacted]
原疾患：誤嚥性肺炎
性別：男性、年齢：8[redacted]歳
合併症：心筋梗塞、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性胃炎、鉄欠乏性貧血、便秘

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
クラリス錠	200 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊5日目	合併症(慢性閉塞性肺疾患)
バファリン配合錠 A81	81 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊5日目	合併症(心筋梗塞)

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
レニベース錠	10 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊5日目	合併症(高血圧)
ガスモチン錠	5 mg	1日3回	治験薬投与開始日より前	＊5日目	合併症(慢性胃炎)
ニコランジル錠	5 mg	1日3回	治験薬投与開始日より前	＊5日目	合併症(心筋梗塞)
ネキシウムカプセル	10 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊4日目	合併症(慢性胃炎)
フェロミア錠	50 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊4日目	合併症(鉄欠乏性貧血)
プルゼニド錠	24 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	＊4日目	合併症(便秘)
ビーフリード	500 mL	1日1回	＊1日目	＊1日目	その他
ビタメジン	1バイアル	1日1回	＊1日目	＊20日目	その他
ビーフリード	1,000 mL	1日1回	＊2日目	＊20日目	その他
フロセミド	10 mg	1日1回	＊1日目	＊21日目	合併症(心不全)
硝酸イソソルビドテープ	40 mg	1日1回	＊7日目	継続*	合併症(心筋梗塞)
スピロノラクトン錠	25 mg	1日1回	＊1日目	＊35日目	合併症(心不全)
ソルデム 3A	500 mL	1回	＊14日目	＊14日目	その他
キシロカイン注シリンジ1%	適量	1回	＊14日目	＊14日目	その他
キシロカイン注シリンジ1%	適量	1回	＊14日目	＊14日目	その他
ラクテック注	500 mL	1回	＊15日目	＊15日目	その他
キシロカイン注シリンジ1%	適量	1回	＊20日目	＊20日目	その他
キシロカイン注シリンジ1%	適量	1回	＊21日目	＊21日目	その他
フルカリック1号	903 mL	1日1回	＊21日目	＊25日目	その他
メドレニック	2 mL	1日1回	＊21日目	継続*	その他
ワセリン	適量	適宜	＊22日目	継続*	その他

*: 投与終了7日後又は中止7日後以降も継続

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
クーリング	＊8日目	＊8日目	有害事象(注射部位腫脹)
摘便	＊22日目	＊22日目	合併症(便秘)
胸腔ドレーン	＊14日目	＊21日目	有害事象(気胸)

他の有害事象：注射部位腫脹、頻尿、譫妄

経過：

本患者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に誤嚥性肺炎患者として治験薬投与を開始した。　＊14日目　、14日間の治験薬投与により誤嚥性肺炎の症状は改善し、治療を終了した。

＊14日目　、嚥下機能低下により食事の経口摂取が困難なため、高カロリー輸液投与のための中心静脈カテーテルを右頸部より挿入した。カテーテル挿入後に酸素飽和度が88%に低下したため、胸部X線検査にて確認したところ、カテーテルの先を気道側に認め、中等度の右気胸が認められた。中心静脈カテーテルを抜去し、胸腔ドレーンによる治療を開始後、酸素飽和度は96%に改善した。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

＊19日目　、胸部 X 線検査にて気胸の再発は認められず、＊21日目 に胸腔ドレーンを抜去した。
＊22日目 、胸部 X 線検査にて気胸の再発を認めたものの、呼吸困難感はなく、酸素飽和度は 98%であり、疼痛の訴えも無いため、そのまま経過観察とした。
治験責任医師等は、　＊34日目 の胸部 X 線検査にて気胸の改善を認め、本事象は回復したと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
本事象は中心静脈カテーテル挿入の手技によって発現したものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本事象は治験薬投与後に発現したとの報告であるが、中心静脈カテーテル処置が原因と考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(4) 肺炎(症例報告書記載名：急性肺炎)、発現日：　＊1日目　、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：中止、転帰：回復、転帰日：　＊14日目　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In302-[redacted]
原疾患：慢性呼吸器病変の二次感染[基礎疾患名：COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
性別：男性、年齢：7[redacted] 歳
合併症：頚部脊柱管狭窄症、2 型糖尿病、高血圧、頭蓋内動脈瘤、腰部脊柱管狭窄症、アルコール性肝疾患、良性前立腺肥大症、心不全

併用薬：

薬剤名	1 回 投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
アミノフィリン静注液 250 mg「日医工」	250 mg	1 回	＊1日目	＊1日目	有害事象(肺炎) 基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
ワソラン静注 5 mg	5 mg	1 回	＊1日目	＊1日目	有害事象(肺炎) 原疾患
ソルデム 1 輸液	500 mL	1 日 2 回	＊1日目	＊1日目	その他
ソルデム 3A 輸液	500 mL	1 回	＊1日目	＊1日目	その他
ヒューマリン R 注 100 単位/mL	6~20 単位	1 日 1 回	＊2日目	継続*	合併症(2 型糖尿病)
オメプラゾール注用 20 mg「NP」	20 mg	1 日 2 回	＊1日目	継続*	その他
メプチン吸入液ユニット 0.3 mL	0.3 mL	1 日 4 回	＊1日目	＊3日目	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
注射用ソル・メルコート 40	40 mg	1 日 1 回	＊1日目	＊5日目	有害事象(肺炎) 基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
フェンタニル注射液 0.1 mg「ヤンセン」	0.073~0.5 mg	1 日 1 回	＊1日目	＊7日目	その他
プロポフォール静注 1% 50 mL「FK」	16~336 mL	1 日 1 回	＊1日目	＊7日目	その他

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ノルアドリナリン注 1 mg	3 mg	頓用	＊1日目	＊2日目	有害事象(肺炎)
メロペネム点滴静注用 0.5 g「明治」	1 g	1日2回	＊2日目	＊12日目	後抗菌薬
フロセミド注 20 mg「テバ」	10 mg	1日1～3回	＊2日目	＊4日目	有害事象(肺炎)
エルネオパ 1 号輸液	1,000 mL	1日1回	＊2日目	継続*	その他
プレセデックス静注液 200 μg「マルイシ」	200~400 μg	1日1回	＊3日目	＊7日目	その他
アムロジピン錠 5 mg「タナベ」	5 mg	1日1回	＊3日目	＊6日目	合併症(高血圧)
ニカルジピン塩酸塩注 10 mg「タイヨー」	50 mg	1日1回	＊7日目	＊8日目	合併症(高血圧)
アムロジピン錠 5 mg「タナベ」	5 mg	1日1回	＊9日目	継続*	合併症(高血圧)
スピオルトレスピマット 28 吸入	2 吸入	適宜	＊9日目	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
キシロカインゼリー2%	10 mL	1回	＊1日目	＊1日目	その他
キシロカイン注ポリアンプ 1%	5 mL	1回	＊1日目	＊1日目	その他
キシロカイン注シリンジ 2%	10 mL	1回	＊3日目	＊3日目	その他
白色ワセリン	適量	1日1回	＊9日目	継続*	その他
ヒューマリン R 注 100 単位/mL	2~6 単位	頓用	＊1日目	継続*	合併症(2 型糖尿病)

*：投与終了 7 日後又は中止 7 日後以降も継続

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
非侵襲的陽圧換気療法	＊1日目	＊1日目	有害事象(肺炎) 原疾患
侵襲的陽圧換気療法	＊1日目	＊7日目	有害事象(肺炎) 原疾患
酸素療法	＊7日目	継続*	有害事象(肺炎) 原疾患

他の有害事象：認知障害

経過：

本患者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に呼吸苦に伴い当院に救急搬送され、オメプラゾール注 20mg 40 mg/日、メプチン吸入液ユニット 0.3mL 1.2 mL/日及び輸液による治療を開始した。搬送時、酸素 5 L 下で酸素飽和度は 97%であり、胸部 X 線及び CT 検査にて明らかな肺炎像は認められなかったため、治験責任医師等は慢性呼吸器病変(COPD)の二次感染と診断した。 ＊1日目 、同意取得後、17 時 31 分から治験薬 1 本目の投与を開始した。同日 18 時頃より喘鳴が著明となり、酸素 5 L 下で酸素飽和度が 70%台まで低下、JCS(意識レベル)も 2 桁台まで低下した。同日 18 時 35 分、治験責任医師等は治験薬治療のみでは対処できないと判断し、試験を中止した。その後、アミノフィリン及びソル・メルコート、NPPV 等による処置を実施したが状態の改善が認められず、胸部 X 線検査にて右下肺野に明らかな浸潤影が認められていたため、ICU 下での処置を開始した。

＊8日目 、患者の容態が安定したため、一般病棟へ転棟、 ＊12日目 より食事を開始した。

＊14日目 、臨床症状及び臨床検査値、並びに肺炎像の改善が確認された。治験責任医師等は、同

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

日に本事象は回復したと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：
受診時に肺炎像は認められなかったが、治験薬投与前より呼吸苦を訴えており、時間経過と共に次第に悪化し肺炎を発現したと考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：
本患者は、受診時には肺炎像は認められなかったが、本治験薬投与前から呼吸苦を訴えており、時間経過と共に次第に悪化し肺炎を発現したと考えられることから、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(5) 肺障害(症例報告書記載名：薬剤性肺障害疑い)、発現日：　＊7日目　、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：中止、転帰：回復、転帰日：　＊15日目　、治験薬との因果関係：あるかもしれない

被験者識別コード：In302-[redacted]
原疾患：誤嚥性肺炎
性別：男性、年齢：7[redacted]歳
合併症：パーキンソン病、双極性障害、白内障

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
アンヒバ座薬小児用	400 mg	頓用	＊1日目	＊7日目	原疾患
ネオドパストン配合錠L100	150 mg	1日2回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(パーキンソン病)
リーマス錠	200 mg	1日2回	治験薬投与開始日より前	＊6日目	合併症(双極性障害)
レバミピド錠	100 mg	1日3回	＊4日目	継続*	その他
クエチアピン錠	25 mg	1日1回	＊6日目	＊6日目	有害事象(譫妄)
カロナール錠	500 mg	頓用	＊6日目	＊6日目	原疾患
テレミンソフト坐薬	10 mg	頓用	＊6日目	＊6日目	有害事象(便秘)
ファモチジンOD錠	20 mg	1日1回	＊8日目	継続*	その他
ミヤBM錠	20 mg	1日3回	＊8日目	継続*	その他
ベルソムラ錠	15 mg	1日1回	＊8日目	継続*	有害事象(譫妄)
ドパストン静注	100 mg	1日1回	＊1日目	＊1日目	合併症(パーキンソン病)
フィジオゾール3号輸液	500 mL	1日2回	＊1日目	継続*	原疾患
ビタメジン静注	1バイアル	1日1回	＊1日目	継続*	その他
セレネース注	2.5 mg	1回	＊3日目	＊3日目	有害事象(譫妄)
ポララミン注	5 mg	1回	＊7日目	＊7日目	有害事象(薬疹)
強力ネオミノファーゲンシーP	40 mL	1回	＊7日目	＊7日目	有害事象(薬疹)
メチルプレドニゾロン注	1,000 mg	1日1回	＊7日目	＊9日目	有害事象(肺障害)
ジスロマック点滴静注	500 mg	1日1回	＊7日目	＊11日目	後抗菌薬
KN3号輸液	500 mL	1日1回	＊7日目	＊11日目	その他
ゾシン静注用	4.5 g	1日2回	＊7日目	＊7日目	後抗菌薬

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ソルアセトF輸液	500 mL	1日1回	＊7日目	＊7日目	その他
ノボラピットバイヤル	2単位	1回	＊8日目	＊8日目	その他
メチルプレドニゾロン注	40 mg	1日1回	＊10日目	＊13日目	有害事象(肺障害)
ネオドパストン配合錠L100	100 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(パーキンソン病)
ゾシン静注用	4.5 g	1日3回	＊8日目	＊13日目	後抗菌薬
ゾシン静注用	4.5 g	1日2回	＊14日目	＊14日目	後抗菌薬
プレドニン錠	20 mg	1日1回	＊14日目	継続*	有害事象(肺障害) その他
ドパストン静注	100 mg	1日2回	＊2日目	＊4日目	合併症(パーキンソン病)

*：投与終了7日後又は中止7日後以降も継続

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
酸素療法	＊1日目	継続*	原疾患
クーリング	＊1日目	＊12日目	原疾患

他の有害事象：薬疹(非重篤、中止)、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、譫妄、便秘

経過：

本患者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に誤嚥性肺炎と診断され、同日より治験薬投与を開始した。＊6日目、CRPの上昇を認めるものの、投与開始日と比べて解熱傾向であり、酸素化も徐々に改善していることから、治験薬投与による治療を継続した。

＊7日目　深夜、39°C台の発熱及び酸素化の低下が認められた。インフルエンザ迅速検査は陰性であった。皮疹、肝機能障害及び呼吸不全が起こっており、CRPは低下しているものの、白血球数が上昇傾向であった。X線及びCT検査にて両側上葉に新規病変を認めたため、治験責任医師等は薬剤性の肺障害を疑い、＊7日目　に試験を中止し、新規の肺病変に対して抗菌剤(タゾバクタム/ピペラシリン配合剤及びアジスロマイシン)投与並びにステロイドパルス療法を開始した。＊8日目　、酸素2Lにて酸素飽和度94%、体温は37°C台に低下した。＊11日目　、右下肺野に浸潤影は認められるもの、両側上肺野の陰影は改善傾向にあり、酸素化は改善傾向、喀痰も減少したことから、同日にアジスロマイシン投与、＊13日目　にステロイドパルス療法をそれぞれ終了した(タゾバクタム/ピペラシリン配合剤投与は継続)。＊14日目　、右下肺野に浸潤影があるものの、両側上肺野の陰影の改善が認められた。また、体温の上昇はみられるものの、白血球数の低下及びCRPの改善が認められたため、一度抗菌薬の投与を終了し経過観察とした。

＊15日目　、体温は37°C台のままであったものの、肺障害と考えられる両側上肺野の陰影はほぼ改善し、その他の症状も改善していることから、治験責任医師等は同日に本事象は回復したと判断した。薬剤性肺障害の被疑薬として試験開始後に初めて使用したクエチアピンと治験薬が考えられたため、両薬剤について薬剤リンパ球刺激試験(DLST)を実施したが、共に陰性であった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

本事象は、敗血症の可能性も考えられるが、血液培養の結果、起炎菌と思われる菌が分離されなかったことから否定的であり、また、他の感染部位に伴って発現した病変である可能性も考え

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

られるが、臨床経過から薬剤性の肺障害の可能性が高いと判断した。ただし、薬剤性肺障害とは断定できないことから、事象名は「薬剤性肺障害疑い」とした。被疑薬には、治験参加後に初めて使用したクエチアピン及び治験薬が考えられたものの、クエチアピンについては、DLST の結果陰性であったこと、試験期間中のクエチアピンの投与は一度のみ(　　＊6日目　　)であったことから、クエチアピンの副作用情報を考慮すると、被疑薬である可能性は低いと判断した。治験薬については、DLST の結果陰性であったものの、臨床経過から本事象との因果関係は否定できないと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与後に発現し、投与中止後に加療により回復したとの報告である。誤嚥性肺炎による敗血症の可能性も考えられたが、血液培養にて起炎菌は分離されておらず、治験責任医師等は否定的とのことであった。DLST 検査は陰性であるものの、治験薬投与後に呼吸不全や胸部画像にて両側上葉に新規陰影がみられていることから、本事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

(6) 喘息(症例報告書記載名：喘息様発作)、発現日：　　＊8日目　　、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：回復、転帰日：　　＊18日目　　、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：In302-[redacted]
原疾患：慢性呼吸器病変の二次感染[基礎疾患名：COPD(慢性気管支炎・肺気腫)、陳旧性肺結核]
性別：男性、年齢：7[redacted] 歳
合併症：認知症、肝炎ウイルスキャリアー、腎症

併用薬：

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
フルティフォーム125エアゾール120吸入用	2噴霧	1日2回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
スピリーバ2.5 μgレスピマット60吸入	2吸入	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
アンブロキソール塩酸塩除放カプセル45 mg	45 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
カルボシステイン錠250 mg「サワイ」	500 mg	1日3回	治験薬投与開始日より前	継続*	基礎疾患[COPD(慢性気管支炎・肺気腫)]
アルプラゾラム錠0.4 mg「サワイ」	0.2 mg	1日2回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(認知症)
メマリー錠5 mg	5 mg	1日1回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(認知症)
ツムラ抑肝散エキス顆粒2.5 g(医療用)	2.5 g	1日3回	治験薬投与開始日より前	継続*	合併症(認知症)
リスパダール内容液1 mg/mL	1 mg	頓用	＊4日目	＊6日目	合併症(認知症)
メジコン錠15 mg	30 mg	1日3回	＊1日目	＊11日目	原疾患
メプチン吸入液0.01%ユニット0.3 mL	0.3 mL	1日3回	＊1日目	継続*	有害事象(喘息) 原疾患
インタール吸入液1%	2 mL	1日3回	＊1日目	継続*	有害事象(喘息) 原疾患
テクスメテン軟膏0.1%	適量	1日2回	＊8日目	＊14日目	有害事象(発疹)

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

薬剤名	1回投与量	用法	投与開始日	投与終了日	使用理由
ナウゼリン坐剤	60 mg	頓用	＊8日目	＊8日目	その他
アゼラスチン塩酸塩錠1 mg「タイヨー」	1 mg	1日2回	＊9日目	＊10日目	有害事象(発疹)
オロパタジン塩酸塩OD錠5 mg「明治」	5 mg	1日2回	＊10日目	＊17日目	有害事象(発疹)
ネオフィリン注PL 250 mg	125 mg	1日1回	＊8日目	＊13日目	有害事象(喘息)
水溶性プレドニゾロン 20 mg	60 mg	1日1回	＊8日目	＊13日目	有害事象(喘息)
水溶性プレドニゾロン 20 mg	40 mg	1日1回	＊8日目	＊15日目	有害事象(喘息) その他
ソルデム3A輸液	500 mL	1日1回	＊9日目	＊11日目	有害事象(喘息)
ランソプラゾールOD錠15 mg「トーワ」	15 mg	1日1回	＊13日目	継続*	その他
プレドニゾロン錠「タケダ」5 mg	10 mg	1日1回	＊16日目	継続*	その他
ソルデム3A輸液	200 mL	1日1回	＊8日目	＊13日目	有害事象(喘息)
ソルデム3A	500 mL	1日2回	＊8日目	＊8日目	有害事象(喘息)
ソルデム3A	500 mL	1回	＊10日目	＊10日目	有害事象(喘息)

＊：投与終了7日後又は中止7日後以降も継続

併用療法：

療法名	開始日	終了日	実施理由
クーリング	＊1日目	＊1日目	原疾患
酸素療法	＊8日目	＊11日目	有害事象(喘息)

他の有害事象：発疹

経過：

本患者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に慢性呼吸器病変(COPD、陳旧性肺結核)の二次感染患者として治験薬投与を開始し、　＊7日目　　に解熱及び検査データの改善が認められたことから、治験薬投与を終了し退院となった。

＊8日目　早朝、喘鳴著明で呼吸困難感があったため当院救急外来を受診した。搬送時の体温は36.6℃、酸素飽和度 70%であり、胸部 X 線画像上、気胸はなく著明な肺の過膨張が認められた。喘息様発作疑いのため入院となり、ネオフィリン・プレドニゾロン点滴及び酸素吸入療法を開始した。＊11日目　には喘鳴及び呼吸困難感が改善したことから、安静時はルームエアにて対応することとした。酸素飽和度は92～94%であった。また、同日に喘息様発作の影響で発現していた脱水のため、BUN の異常高値を認めた。＊12日目　に喘鳴及び呼吸困難感の回復が認められ、＊13日目　にはネオフィリン点滴を終了し、＊15日目 にはプレドニゾロン点滴を終了した。続発して起きていた BUN の改善を ＊18日目 に確認したため、治験責任医師等は、本事象は同日に回復したと判断した。＊19日目も状態は安定しており、本患者は退院となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

治験薬投与終了時には喘鳴は無く、退院後に何らかのきっかけで非感染性の COPD 増悪が発現し、喘息様発作が起きたと考えられる。喫煙はしておらず、食事の影響又は労作による過膨張の進行が COPD 増悪のきっかけであった可能性が考えられた。したがって、治験薬との因果関係は低いと考える。

＊新薬情報提供時に置き換えた(治験薬投与初日からの日数)。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬の投与終了翌日に発現している。発熱及び膿性痰はなく、両側に喘鳴を聴取したため、治験責任医師等は喘息様発作と診断している。また、治験責任医師等は、退院後の食事や労作による肺の過膨張をきっかけとする非感染性の COPD 増悪があったと判断している。治験薬投与終了時に喘鳴はなかったとのことから、本事象は退院後の食事や労作による過膨張をきっかけとする COPD 増悪による喘息様発作と考えられた。以上より、本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。