

ラスビック®錠 75mg
ラスビック®点滴静注キット 150mg
に係る医薬品リスク管理計画書

杏林製薬株式会社

ラスビック®錠 75mg/ラスビック®点滴静注キット 150mg に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ラスビック®錠75mg ラスビック®点滴静注キット150mg	有効成分	ラスクフロキサシン 塩酸塩
製造販売業者	杏林製薬株式会社	薬効分類	876241
提出年月日		令和7年 9月 10日	

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】	
白血球減少症	肝毒性	中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 、 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 急性腎障害	
間質性肺炎・器質化肺炎	横紋筋融解症		
QTc 間隔延長(Torsades de pointes を含む)	中枢神経系への影響 (痙攣、精神症状)		
低血糖	重症筋無力症の悪化		
抗菌薬投与に関連した下痢 (偽膜性大腸炎を含む)	大動脈瘤、大動脈解離		
臍障害		【重要な不足情報】 中等度以上の肝機能障害のある患者への投与時の安全性(錠) 中等度の肝機能障害のある患者への投与時の安全性(点滴静注キット)	
過敏症			
1.2. 有効性に関する検討事項			
国内臨床分離株の本剤に対する感受性 (錠)		国内臨床分離株の本剤に対する感受性 (点滴静注キット)	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	
通常の医薬品安全性監視活動	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査(中等度以上の肝機能障害患者の安全性)(錠)	
特定使用成績調査(中等度の肝機能障害患者の安全性)(点滴静注キット)	
一般使用成績調査(点滴静注キット)	
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	
特定使用成績調査(感受性調査)(錠)	
特定使用成績調査(感受性調査)(点滴静注キット)	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	
通常のリスク最小化活動	
追加のリスク最小化活動	
なし	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名： 杏林製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	① 2019年9月20日 ② 2020年11月27日	薬効分類	876241
再審査期間	①②2027年9月19日まで	承認番号	① 30100AMX00242000 ② 30200AMX00957000
国際誕生日	2019年9月20日		
販売名	① ラスビック®錠 75mg、②ラスビック®点滴静注キット 150mg		
有効成分	ラスクフロキサシン塩酸塩		
含量及び剤型	① ラスビック錠 75mg 1錠中にラスクフロキサシンとして 75 mg を含有するフィルムコーティング錠 ② ラスビック点滴静注キット 150mg 1製品中にラスクフロキサシンとして 150 mg を含有する薬液と専用希釈液からなるキット製剤		
用法及び用量	① ラスビック錠 75mg 通常、成人には、ラスクフロキサシンとして 1 回 75 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ② ラスビック点滴静注キット 150mg 通常、成人にはラスクフロキサシンとして、投与初日に 300mg を、投与 2 日目以降は 150mg を 1 日 1 回点滴静注する。		
効能又は効果	① ラスビック錠 75mg <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ) <適応症> 咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎		

	②ラスビック点滴静注キット 150mg <適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ) <適応症> 肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	- 初回承認 ラスビック錠 75mg は、「咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎」の効能・効果で 2019 年 9 月 20 日に承認を取得した。 再審査期間：2019 年 9 月 20 日～2027 年 9 月 19 日 - 新投与経路 ラスビック点滴静注キット 150mg は、「肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染」の効能・効果で 2020 年 11 月 27 日に新投与経路の承認を取得した。 再審査期間：2020 年 11 月 27 日～2027 年 9 月 19 日

変更の履歴
前回提出日： <u>令和 6年 10月 28日</u>
変更内容の概要： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」特定使用成績調査(中等度以上の肝機能障害患者の安全性)(錠)の実施計画書及び実施要綱の変更（添付資料） 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」特定使用成績調査(中等度の肝機能障害患者の安全性)(点滴静注キット)の実施計画書及び実施要綱の変更（添付資料）
変更理由： 2. <u>登録期間及び調査期間の延長が生じたため。</u>

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
白血球減少症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、白血球減少症が承認用量(75 mg/日)の2倍用量の150 mg投与群で1例(0.2%)に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告されている。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、重篤な白血球減少症の報告はなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査(中等度以上の肝機能障害患者の安全性)(錠)、特定使用成績調査(中等度の肝機能障害患者の安全性)(点滴静注キット)を実施し、当該有害事象発現症例を抽出して安全性を検討する。 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
間質性肺炎・器質化肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、器質化肺炎が1例(0.2%)に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告されている。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、肺障害が1例(0.3%)に認められ、本剤(静注)との因果関係が否定できない重篤な有害事象として報告されている。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
QTc 間隔延長(Torsades de pointes を含む)	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬は、QTc間隔延長を惹起することが報告されている。Torsades de pointesは致死性の転帰をたどる可能性がある。 健康成人におけるQT/QTc評価試験において、錠の承認用量(75 mg/日)の3倍用量の225 mg投与群ではQTcFの延長は陰性と判定された。一方、点滴静注キットの承認用量(初日300 mg、2日目以降150 mg/日)に相当する450 mg投与群及び750 mg投与群では陽性と判定された。 感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、QTcF間隔の絶対値が500 msを超えた症例又はQTcF間隔の変化が60 msを超えた症例が一定数認められている。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、QTcF間隔の絶対値が500 msを超えた症例又はQTcF間隔の変化が60 msを超えた症例が一定数認められている。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査(中等度の肝機能障害患者の安全性)(点滴静注キット)及び一般使用成績調査(点滴静注キット)を実施し、当該有害事象発現症例を抽出して安全性を検討する。 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」、「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
低血糖	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬において低血糖の発現が知られている。 感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、非重篤な副作用として血中ブドウ糖増加1例(0.2%)、血中インスリン増加2例(0.4%)、インスリンCペプチド増加1例(0.2%)が報告されている。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、関連する副作用の報告はなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
抗菌薬投与に関連した下痢(偽膜性大腸炎を含む)	

	重要な特定されたリスクとした理由： 抗菌薬関連下痢症は、抗菌薬による有害事象のうち発現頻度の高い有害事象である。抗菌薬の投与により正常な腸内細菌叢が変化し、クロストリジウム・ディフィシル (<i>C. difficile</i>)の異常増殖が報告されている。偽膜性大腸炎は<i>C. difficile</i> 感染による臨床病態であり、<i>C. difficile</i> 関連下痢症は重症度が軽度の下痢から致死的な大腸炎にまで及ぶ可能性がある。 腸内細菌叢に対する影響を検討した第I相試験において本剤投与による腸内細菌数の減少が認められており、また、<i>C. difficile</i>が検出され<i>C. difficile</i>Toxin陽性の症例が認められている。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
腱障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬は、結合組織の組織構造に影響を及ぼす可能性が報告されており、アキレス腱炎や腱断裂などを惹起することが知られている。 フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスク因子に関する系統的文献レビュー(Stephenson AL, et al. Drug Saf. 2013; 36: 709-721)において、高齢者群及びコルチコステロイド併用群では、対照群よりも腱障害のリスクが増大することが示唆されている。 感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、非重篤な副作用として頸部痛1例(0.2%)、四肢痛1例(0.2%)、腱痛1例(0.2%)が報告されている。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、非重篤な副作用として関節痛1例(0.3%)が報告されている。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」、「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」、「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬に対する過敏症は、即時型反応が最も頻繁に報告されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「禁忌」、「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
肝毒性	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬により、肝酵素の上昇が惹起され、肝機能障害、黄疸等が現れることが知られている。 感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、非重篤な副作用としてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2例(0.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加5例(0.9%)、肝機能検査異常1例(0.2%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加3例(0.6%)が報告されている。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、非重篤な副作用として肝機能異常2例(0.7%)、肝障害1例(0.3%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加3例(1.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加5例(1.6%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1例(0.3%)が報告されている。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
横紋筋融解症	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬により、横紋筋融解症が現れることが知られている。感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、非重篤な副作用として頸部痛1例(0.2%)、四肢痛1例(0.2%)、腱痛1例(0.2%)が報告されている。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、非重篤な副作用として関節痛1例(0.3%)が報告されている。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
中枢神経系への影響(痙攣、精神症状)	

	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬は、前臨床試験において、GABA神経系の抑制、あるいはNMDA神経系の刺激により、神経興奮を促進することが報告されている。フルオロキノロン系抗菌薬により、痙攣、錯乱、せん妄などの中枢神経系副作用が惹起されることが知られている。 感染症被験者を対象とした本剤(錠)の臨床試験(75又は150 mg反復経口投与)の安全性評価対象例531例において、関連する副作用はなかった。 感染症被験者を対象とした本剤(点滴静注キット)の臨床試験(75 mg(初日150 mg)又は150 mg(初日300 mg)1日1回点滴静注する。)の安全性評価対象例305例において、関連する副作用の報告はなかった。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「併用注意」、「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「併用注意」、「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
重症筋無力症の悪化	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬は、重症筋無力症を悪化させる可能性が報告されている。 2010年に米国FDAは、すべてのフルオロキノロン系抗菌薬に対し、電子添文の重症筋無力症の悪化に関する記載の変更を求めている。また、米FDA、EMA・PRAC、ANSM等の外国規制当局は、他の治療オプションがある副鼻腔炎、気管支炎、単純性尿路感染の患者において、キノロン系抗菌薬に関連した重篤な副作用はベネフィットを上回ることについて通知している。その副作用には、重症筋無力症の悪化が含まれている。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
大動脈瘤、大動脈解離	
	重要な特定されたリスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発現リスクが上昇することを示す疫学研究(Lee CC et al. JAMA Intern Med. 2015, Daneman N et al. BMJ Open 2015, Pasternak B et al. BMJ 2018, Lee CC et al. J Am Coll Cardiol. 2018)及び非臨床試験(LeMaire SA et al. JAMA Surg. 2018)の文献が報告されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、電子添文(点滴静注キット)の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及びそれぞれの患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
重要な潜在的リスク	
中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)	
	重要な潜在的リスクとした理由： フルオロキノロン系抗菌薬は、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が報告されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現時点において、本剤投与による中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の発現リスクについて明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。
急性腎障害	
	重要な潜在的风险とした理由： フルオロキノロン系抗菌薬は、急性腎障害が報告されている。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 現時点において、本剤投与による急性腎障害の発現リスクについて明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の急性腎障害の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。
重要な不足情報	
中等度以上の肝機能障害のある患者への投与時の安全性(錠)	
	重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験において、中等度以上の肝機能障害を有する患者への投与症例は限られている。本剤は薬物代謝酵素により代謝されるため、肝機能障害を有する患者において本薬の血漿中濃度が上昇することが想定され、電子添文で中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について注意喚起をしている。また、製造販売後において中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して投与される可能性がある。以上より、安全性に関する情報が不十分であると判断したため。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査(中等度以上の肝機能障害患者の安全性)(錠)を実施し、安全性を検討する。 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、副作用等の発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文(錠)の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。
中等度の肝機能障害のある患者への投与時の安全性 (点滴静注キット)	
	重要な不足情報とした理由： 国内臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者への投与症例は限られている。本剤は薬物代謝酵素により代謝されるため、肝機能障害を有する患者において本薬の血漿中濃度が上昇することが想定され、電子添文で中等度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与について注意喚起をしている。また、製造販売後において中等度の肝機能障害を有する患者に対して投与される可能性がある。以上より、安全性に関する情報が不十分であると判断したため。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査(中等度の肝機能障害患者の安全性)(点滴静注キット)を実施し、安全性を検討する。 【選択理由】 製造販売後において情報を収集し、副作用等の発現状況を把握して必要な安全対策を実施するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文(点滴静注キット)の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

国内臨床分離株の本剤に対する感受性(錠)	
	有効性に関する検討事項とした理由： 抗菌剤は薬剤感受性の把握が重要であることより、各種菌株に対する本剤の MIC(Minimum Inhibitory Concentration)測定を行い感受性の推移を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査(感受性調査)(錠)
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 国内臨床分離株に対する本剤の MIC から本剤に対する感受性の推移を確認する。
国内臨床分離株の本剤に対する感受性(点滴静注キット)	
	有効性に関する検討事項とした理由： 抗菌剤は薬剤感受性の把握が重要であることより、各種菌株に対する本剤の MIC(Minimum Inhibitory Concentration)測定を行い感受性の推移を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査(感受性調査) (点滴静注キット)
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 国内臨床分離株に対する本剤の MIC から本剤に対する感受性の推移を確認する。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、適正使用情報、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査(中等度以上 of 肝機能障害患者 of 安全性)(錠)	
	【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：白血球減少症 重要な不足情報：中等度以上 of 肝機能障害を有する患者への投与時 of 安全性(錠) 【目的】 中等度以上 of 肝機能障害を有する感染症患者における安全性 of 確認 【実施計画】 実施期間：調査期間は販売開始 6 ヶ月後から <u>7 年 3 ヶ月</u>間(予定) 目標症例数：45 例 実施方法：中央登録方式にて実施する。 【実施計画 of 根拠】 肝機能障害を有する患者を慎重投与に設定していない他 of キノロン系抗菌薬は多く存在するため、中等度以上 of 肝機能障害を有する患者に本剤が投与されることは非常に少なく、投与後に臨床検査が実施され白血球数等 of データが得られる症例はさらに少ないと考えられる。日常診療における実施可能性を考慮し、目標例数を45例と設定する。 【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】 節目となる時期に以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項 of 有無も含めて、本特定使用成績調査 of 計画内容 of 変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動 of 策定要否について検討を行う。 ・現状 of 安全性検討事項に対する、リスク最小化活動 of 内容変更 of 要否について検討を行う。

特定使用成績調査(中等度の肝機能障害患者の安全性)(点滴静注キット)

【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク：白血球減少症、QTc 間隔延長(Torsades de pointes を含む)

重要な不足情報：中等度の肝機能障害を有する患者への投与時の安全性(点滴静注キット)

【目的】

中等度の肝機能障害を有する感染症患者における安全性の確認

【実施計画】

実施期間：調査期間は販売開始 10 ヶ月後から 5 年 6 ヶ月間(予定)

目標症例数：53 例

実施方法：中央登録方式にて実施する。

【実施計画の根拠】

国内第II相試験(AMY-I201試験)及び国内第III相試験(AMY-I301試験及びAMY-I302試験)において、白血球減少症に関連する有害事象として、本剤150mg群で白血球数減少(1例)及び好中球数減少(7例)が発現し、発現割合は3.0%(8/263例)であった。検出率を80%とすると、白血球減少症に関連する有害事象を観察するために必要な症例数は53例と算出された。しかし、国内第II相試験(AMY-I201試験)及び国内第III相試験(AMY-I301試験及びAMY-I302試験)において、中等度の肝機能低下を有する症例は3.4%(9/263例)と少なく、白血球減少症に関連する有害事象が発現しておらず、本調査の対象患者（中等度の肝機能障害を有する患者）と白血球減少症に関連する有害事象の発現割合から、必要な症例数を算出できなかった。

肝機能障害を有する患者を禁忌や慎重投与に設定していない他のキノロン系抗菌薬は多く存在するため、肝機能障害を有する患者に本剤が投与されることは非常に少ないと考えられる。さらに、本剤の適応症は肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染であり、日常診療において投与される患者は少ないと想定される。加えて、本調査は、白血球数及びQT間隔を測定可能な施設で実施する必要がある。以上より、白血球減少症に関連する有害事象を観察するために必要な症例数から、日常診療下における実施可能性を考慮して、目標例数を53例と設定する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。

一般使用成績調査(点滴静注キット)

【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク：QTc 間隔延長(Torsades de pointes を含む)

【目的】

使用実態下における安全性の確認

【実施計画】

実施期間：調査期間は販売開始 6 ヶ月後から 4 年 1 ヶ月間(予定)

目標症例数：300 例

実施方法：中央登録方式にて実施する。

【実施計画の根拠】

フルオロキノロン系抗菌薬であるモキシフロキサシン塩酸塩錠の国内第III相臨床試験(3試験)におけるQT延長に関連する有害事象の発現割合は、1.0%(5/505例)(心悸亢進が0.6%(3/505例)、頻脈及び心房細動が各0.2%(1/505例))であった。なお、本剤の国内第II相試験(AMY-I201試験)及び国内第III相試験(AMY-I301試験及びAMY-I302試験)において、本剤150mg群(投与開始日は300 mg)のQT延長に関連する有害事象の発現割合は、動悸、上室性頻脈、第二度房室ブロック、上室性期外収縮、心房細動が各0.4%(1/263例)であり、モキシフロキサシン塩酸塩錠と同程度であった。以上より、300例を集積することにより、発現割合が1%以上の有害事象を約80%の確率で2例以上収集可能となり、他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較して発現頻度が著しく高くないかを含めて、本剤の使用実態下におけるQT延長に関連する有害事象の発現状況を検討可能と考える。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本一般使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査(感受性調査)(錠)	
	【有効性検討事項】 国内臨床分離株の本剤に対する感受性 【目的】 国内臨床分離株の本剤に対する感受性の推移の確認 【実施計画案】 実施期間：菌株収集期間は1回目：販売開始1年後から1年間 2回目：販売開始5年後から1年間(予定) MIC 測定期間は1回目：販売開始2年後から3ヵ月間 2回目：販売開始6年後から3ヵ月間(予定) 目標菌株数：各収集期間にそれぞれ、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、エンテロバクター属を各60株、肺炎球菌、インフルエンザ菌を各90株、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、プレボテラ属を各30株、また、レジオネラ・ニューモフィラ及び肺炎マイコプラズマを可能な限り収集。 【実施計画の根拠】 臨床分離株の本剤に対する感受性の推移について製造販売後の情報は得られていないことから、推移を確認する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 調査終了時。本剤に対する感受性の推移について検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
特定使用成績調査(感受性調査)(点滴静注キット)	
	【有効性検討事項】 国内臨床分離株の本剤に対する感受性 【目的】 国内臨床分離株の本剤に対する感受性の推移の確認 【実施計画案】 実施期間：菌株収集期間は1回目：販売開始1年後から1年間 2回目：販売開始4年後から1年間(予定) MIC 測定期間は1回目：販売開始2年後から3ヵ月間 2回目：販売開始5年後から3ヵ月間(予定) 目標菌株数：各収集期間にそれぞれ、腸球菌属を60株、大腸菌を30株、ペプトスト렙トコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、ポルフィロモナス属及びフソバクテリウム属を可能な限り収集。

	【実施計画の根拠】 ラスビック錠の適応菌種以外の臨床分離株の本剤に対する感受性の推移について製造販売後の情報は得られていないことから、推移を確認する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 調査終了時。本剤に対する感受性の推移について検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
--	--

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。
追加のリスク最小化活動
なし

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、適正使用情報、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査(錠)	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み(令和2年8月提出)
市販直後調査(点滴静注キット)	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み(令和3年10月提出)
特定使用成績調査 (中等度以上の肝機能障害患者 of 安全性)(錠)	45例	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時
特定使用成績調査 (中等度 of 肝機能障害患者 of 安全性)(点滴静注キット)	53例	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時
一般使用成績調査 (点滴静注キット)	300例	安全性定期報告時	実施中	安全性定期報告時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (感受性調査)(錠)	各収集期間それぞれ、 ブドウ球菌属、レンサ 球菌属、エンテロバク ター属を各60株、肺炎 球菌、インフルエンザ 菌を各90株、モラクセ ラ(ブランハメラ)・カ タラーリス、クレブシ エラ属、プレボテラ属 を各30株、また、レジ オネラ・ニューモフィ ラ及び肺炎マイコプ ラズマを可能な限り 収集。	調査終了時	実施中	調査終了時
特定使用成績調査 (感受性調査)(点滴 静注キット)	各収集期間それぞれ、 腸球菌属を60株、大腸 菌を30株、ペプトスト レプトコッカス属、ベ イヨネラ属、バクテロ イデス属、ポルフィロ モナス属及びフソバ クテリウム属を可能 な限り収集。	調査終了時	実施中	調査終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供(錠)	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供(点滴 静注キット)	販売開始から6ヵ月後	終了