ラスビック錠 75mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、杏林製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

杏林製薬株式会社

ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 5
1.5.1.1　市中感染症に関する我が国の現状と課題 5
1.5.2　開発の経緯 7
1.5.2.1　品質の概要 8
1.5.2.2　非臨床試験の概要 8
1.5.2.3　臨床開発の概要 10
1.5.3　特徴及び有用性 16
1.5.4　効能・効果(案)及び用法･用量(案) 17
1.5.5　参考文献 17

表一覧

表 1.5- 1　臨床試験一覧 11

図一覧

図 1.5-1　AM-1977 塩酸塩の化学構造式 5
図 1.5-2　開発の経緯図 8

略語及び専門用語一覧表

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
E. coli	*Escherichia coli*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
PISP	Penicillin-intermediate-resistant *Streptococcus pneumoniae*
PRSP	Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*

その他の用語

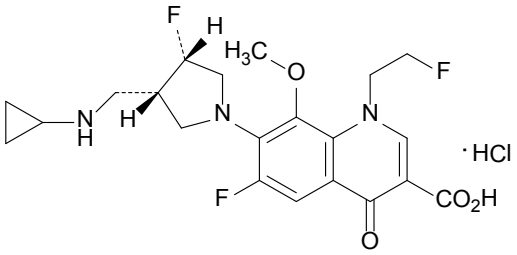
略語及び専門用語	用語の説明
Al-Mg	Dried aluminum hydroxide gel- magnesium hydroxide：水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{last}	AUC calculated to the last quantifiable concentration point：投与後 0 時間から定量可能な濃度が検出された最終時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to t hours after administration：投与後 0 時間から t 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{max} /MIC	C_{max} の MIC に対する比
C_{trough}	Through plasma concentration：トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
DNA	Deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
HPLC-FL	高速液体クロマトグラフィー・蛍光検出器
JAID/JSC	日本感染症学会/日本化学療法学会
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析計
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein：多剤・毒性化合物排出タンパク
MIC	Minimum inhibitory concentration：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
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
QRDR	Quinolone resistance-determining region：キノロン耐性決定領域
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

略語及び専門用語	用語の説明
	した QT 間隔
ΔQTcF	QTcF(Fridericia 法で補正した QT)の変化量
ΔΔQTcF	同時点に測定されたプラセボ投与群の ΔQTcF との差
TK	トキシコキネティクス

1.5.1　起原又は発見の経緯

ラスビック錠 75mg(以下、本剤)の有効成分であるラスクフロキサシン(開発コード：AM-1977、以下、本薬)は、杏林製薬株式会社にて創製されたキノロン系抗菌薬である。

図 1.5-1　AM-1977 塩酸塩の化学構造式



1.5.1.1　市中感染症に関する我が国の現状と課題

1.5.1.1.1　宿主側の状況

厚生労働省から発表された人口動態統計によると、2011 年、肺炎は脳血管疾患を抜いて我が国の死因の第 3 位となった [1)]。この最も大きな原因は急速に進む高齢化であると考えられている。肺炎は高齢になるに従って罹患率が増し、死亡率は 70 歳を超える頃から急激に増加することが報告されている [1)]。本邦では 2007 年より、総人口に対して 65 歳以上の高齢者の占める割合が 21%を超える超高齢社会を迎えた [2)]。今後もその進行が予想されていることから、肺炎患者数及び死亡者数のさらなる増加が懸念されている。

また、高齢者に限らず近年我が国では糖尿病や慢性肺疾患、腎機能障害などの基礎疾患を有する感染症ハイリスク患者の割合も多い [3)]。通常、急性上気道炎や急性気管支炎は原因の多くがウイルス感染によるものと言われているが、ハイリスク患者ではウイルス感染後の二次感染も含めて細菌感染成立の頻度が高い [4)]。そのためインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種等による感染予防と同時に、重症化予防の観点から細菌感染の兆候が確認された時点での抗菌薬の適応が推奨されている [4)]。また、基礎疾患を有する患者や高齢者では肺炎の場合も重症化が起こりやすく、入院加療が必要となる割合が高い。現在本邦で 1 人の肺炎を入院で治療するためには約 50 万円の費用を要している [5)]。さらに、これらの患者では肺炎治療中に基礎疾患の悪化や、高齢者の場合では日常生活活動(ADL)の低下が起こることも多く、入院の長期化や繰り返しが大きな社会問題にも発展してきている [6), 7)]。近年我が国では医療の進歩によって高齢者や基礎疾患を持ちながら市中で生活する人々の割合が増えていると考えられ、この傾向はさらに加速していくものと予測される。限られた財源の中で良好な医療システムを保持していくためには、患者個々の状態に応じた適切な感染症の予防及び重症化させない治療の推進が今後より重要になるものと考えられる。また、治療に用いられる抗菌薬には、基礎疾患の有無に関わらず使用し易い、確実な有効性及び安全性が今後一層求められてくるものと考えられる。

1.5.1.1.2　原因微生物の状況

細菌性市中呼吸器感染症の代表である市中肺炎において、原因微生物として最も多く検出される菌種は *S. pneumoniae*、*H. influenzae* と非定型病原体の *M. pneumoniae* であり [8)]、特に *S. pneumoniae* は高頻度で検出され全体の約 3 割を占めている [9)]。また、重症化を引き起こす菌種に関しても、最も重要な原因菌は *S. pneumoniae* であり、その他では *L. pneumophilla*, *S. aureus*, *H. influenzae* などの関与が高いことが報告されている [10), 11)]。しかし、近年我が国では *S. pneumoniae* をはじめとするこれら主要原因微生物の薬剤耐性化が進行しており、推奨治療薬である β-ラクタム系抗菌薬、

マクロライド系抗菌薬に対する感受性低下が拡大している。

- *S. pneumoniae*：ペニシリン系抗菌薬の耐性化率は諸外国に比べて継続的に高い値で推移しており、ペニシリン非感受性株(PISP、PRSP)が *S. pneumoniae* 全体の約半数近くを占めている[12)-16)]。マクロライド系抗菌薬(クラリスロマイシン、アジスロマイシン)の耐性化率も約 8 割と諸外国に比べて顕著に高く[13)-16)]、現在も耐性化が進行していると考えられる。
- *H. influenzae*： BLPAR や BLNAR が蔓延し、β-ラクタム系抗菌薬が奏功しないケースが増えてきている。BLPAR の分離頻度は、ここ 10 年間 5%～10%で推移しているが、BLNAR は 2004 年の 40%に対し 2013 年時点では 57%と増加傾向を示している[13)-16)]。
- *M. pneumoniae*：本邦の小児科領域における *M. pneumoniae* のマクロライド耐性化率は 6～9 割との報告があり[17), 18)]、成人においても同様の傾向であることが考えられている[19)]。

現状これらの原因微生物で検出されるキノロン耐性菌の割合はごくわずかであるが、*S. pneumoniae* のレボフロキサシンに対する感受性低下傾向が見られており[13)-16)]、将来的な耐性菌の増加が懸念されている。*S. pneumoniae* では、治療効果予測の基準であるブレイクポイント MIC (2 μg/mL) を上回る耐性株はまだ殆ど検出されないものの、2004 年から 2013 年の期間でレボフロキサシンの MIC が 1 μg/mL の株の割合が 18%から 72%に上昇したことが報告されている[13)-16)]。また、*S. pneumoniae* 臨床分離株の遺伝子解析結果によると、キノロン系抗菌薬の代表的な耐性メカニズムである QRDR アミノ酸変異[20)]がレボフロキサシン感性株でも約 1 割に認められることが報告されており[16)]、上記 MIC 分布も考慮すると、将来的にキノロン耐性 *S. pneumoniae* が増加する可能性は否定できない。海外でも *S. pneumoniae* 感性株の MIC 上昇や QRDR のアミノ酸変異が報告されており、東南アジア地域では既にキノロン高度耐性菌も認められてきている[21)]。

1.5.1.1.3　既存薬による治療の現状と課題

細菌性の市中肺炎には β-ラクタム系抗菌薬を用いた治療が推奨されているが[8)]、上述のとおり本邦では *S. pneumoniae* のペニシリン耐性率が高い。そのため最新の 2014 年版 JAID/JSC ガイドラインの細菌性肺炎の項には、高齢者や肺に基礎疾患を有する市中肺炎患者の場合はレスピラトリーキノロンの積極的な使用を考慮すべきとの内容が明記されるに至っている[18)]。

また、我が国の臨床現場では経口のセフェム系抗菌薬も汎用されているが、臨床分離株の薬剤感受性とセフェム系抗菌薬の薬物動態からその有効性を考えた場合、本邦の主な経口セフェム系抗菌薬の用法用量では効果が期待できないという結論が報告されている[22), 23)]。

非定型肺炎にはマクロライド系又はテトラサイクリン系抗菌薬による治療が推奨されている[8)]。しかし、本邦では *M. pneumoniae* に対するマクロライド系抗菌薬の耐性率が 6～9 割に達しているため、JAID/JSC ガイドラインでは非定型肺炎についても同様に「地域の状況によってはレスピラトリーキノロンを第一選択として使用する」との一文が 2014 年から新たに明記された[18)]。これらの状況を考慮すると、我が国の市中呼吸器感染症治療においてキノロン系抗菌薬は年々重要性を増しているものと考えられる。

キノロン系抗菌薬は、現在医療現場で汎用されている唯一の広域合成抗菌薬であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌、非定型病原体、結核菌等に及ぶ広いスペクトルと強い抗菌活性により、呼吸器感染症から尿路感染症まで全身の各種感染症に対して汎用されている。しかしその臨床的有用性の高さから、多用・乱用による耐性菌増加が懸念されていることも事実である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)で *E. coli* のレボフロキサシン耐性率は 2015 年度 38%と報告されており[24)]、泌尿器領域においてキノロン耐性菌の増加は大きな課題となっている[12)]。現状、呼吸器領域においてキノロン系抗菌薬は良好な抗菌力を保持しているものの、*S. pneumoniae* でレ

ボフロキサシン低感受性株の割合が増加していることは上述のとおりである。今後 *E. coli* と同様、近い将来 *S. pneumoniae* でもキノロン耐性菌が増加する可能性は否定できない。泌尿器領域におけるキノロン耐性菌の拡大を教訓に、既存抗菌薬の適正使用に加えて、新規薬剤の開発が必要な状況と考えられる。

また、キノロン系抗菌薬は優れた有効性を備える反面、β-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に比して安全性面の課題は多い。抗菌薬全般で認められる肝毒性や胃腸障害に加え、中枢神経系症状、光線過敏反応、QT 延長、血糖値異常、幼若動物における関節障害などがクラスエフェクトとして指摘されており [25]、安全性面のリスクが常に議論の対象となってきた。さらに、非ステロイド性抗炎症剤との相互作用や、降圧剤及び硝酸剤併用時の血圧低下など、薬剤毎にも使用上の制限が存在することから、今後はこれら安全性面の課題を軽減・克服する新規薬剤の開発が求められているものと考えられる。

1.5.2　開発の経緯

我が国では市中感染症主要原因微生物の各種抗菌薬に対する耐性化又は感受性低下が拡大しており、この課題に対応する新規抗菌薬の開発が急務である。薬剤耐性菌が増加している既存薬に替わり、肺炎をはじめとする市中呼吸器感染症の治療及び重症化予防に効果的な新たな標準治療薬になり得る薬剤として、呼吸器感染症の起炎菌に強い抗菌力を保持しながら、従来の同系薬に比して安全性に優れ、使用上の面でも有用性の高い新規キノロン系抗菌薬を開発することに意義があると考える。

最近では、PK/PD や de-escalation 療法の概念の浸透に伴い、本邦でも従来に比べて用量を増量する薬剤が増えている [26]。しかし、これまでに報告されてきた多数の薬剤の臨床試験成績から考えると、キノロン系抗菌薬では血中濃度の上昇に伴い副作用リスクが増すことは明らかである [27), 28)]。また、抗菌薬は原因菌に作用して効果を発揮すると同時に、生体に生息する多くの常在細菌にも作用するという二面性を有しているため、高用量投与では常在細菌減少による生体への悪影響を引き起こし易いのみでなく、菌交代現象や耐性菌選択のリスクも存在する [29]。基礎試験では、β-ラクタム系抗菌薬やキノロン系抗菌薬で一定濃度以上の高濃度の薬剤曝露を行った場合、逆に殺菌力が低下する現象も以前から報告されている [30), 31)]。これらの知見を総合すると、高用量投与が必ずしも細菌の耐性化に対して抑制的に働くとは限らず、将来に向けて、より効果的な治療が可能な新規薬剤の開発が重要である。

そこで、目標とする具体的なプロファイルを、1) 市中呼吸器感染症主要原因微生物を十分にカバーする抗菌スペクトル、2) 肺炎球菌をはじめとしたグラム陽性菌に対する抗菌力の増強、3) 病巣組織である肺への移行性に優れる化合物、とした。既存薬に比べて標的菌種に対する抗菌力と組織移行性の両面を高めることができれば、全身曝露量を抑えても高い臨床効果を得ることが可能となり、耐性菌も選択し難く、使用面でも服薬しやすい小型の製剤化が可能となると考えた。

図 1.5-2　開発の経緯図

資料区分	分野	試験項目		CTD番号
品質	原薬	物理化学的性質		3.2.S.1.3、3.2.S.3
		規格及び試験方法		3.2.S.4.3、3.2.S.4.4-2
		安定性データ		3.2.S.7.3-1～3
	製剤	規格及び試験方法		3.2.P.5.3-1～4
		安定性データ		3.2.P.8.3-1～7
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験		4.2.1.1
		安全性薬理		4.2.1.3
	薬物動態	分析法		4.2.2.1-1～11
		吸収		4.2.2.2-1～3
		分布		4.2.2.3-1～6
		代謝		4.2.2.4-1～3
		排泄		4.2.2.5-1
	毒性	単回投与毒性		4.2.3.1-1
		反復投与毒性		4.2.3.2
		遺伝毒性		4.2.3.3
		がん原性		4.2.3.4.2
		生殖発生毒性		4.2.3.5.1～4.2.3.5.3
		その他の試験		4.2.3.7
臨床試験	生物薬剤学			5.3.1.1、5.3.1.3
	ヒト生体試料			5.3.2.2～5.3.2.3
	臨床薬理	健康被験者/組織移行		5.3.3.1-1～3、5.3.3.2
		内因性	高齢者	5.3.3.3-1
			腎機能低下者	5.3.3.3-2
			肝機能障害者	5.3.3.3-3
		外因性（薬物相互作用）	制酸剤等	5.3.3.4-1
			イトラコナゾール	5.3.3.4-2
			フェロジピン	5.3.3.4-3
			テオフィリン	5.3.3.4-4
			モンテルカスト	5.3.3.4-5
			メトホルミン	5.3.3.4-6
	臨床薬力学			5.3.4.1
	有効性・安全性	呼吸器	第III相検証	5.3.5.A.1-1
			第III相	5.3.5.A.2
			第II相	5.3.5.A.1-2
		耳鼻咽喉科	第III相検証	5.3.5.B.1
			第III相	5.3.5.B.2
		その他	点滴静注	5.3.3.4-1～3

1.5.2.1　品質の概要

原薬であるラスクフロキサシン塩酸塩について、化学構造の確認及び物理化学的性質の検討を20[redacted]年[redacted]月から開始し、「新医薬品の規格及び試験方法の設定」(平成 13 年 5 月 1 日付医薬審発第 568 号)を参考として、規格及び試験方法を設定した。また、原薬の安定性は、「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号)及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」(平成 9 年 5 月 28 日薬審第 422 号)に準拠して、長期保存試験及び加速試験を実施し、その試験成績から、リテスト期間を[redacted]箇月とした。なお、原薬の長期保存試験は継続中である。

本剤は、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である。本剤の規格及び試験方法については、20[redacted]年[redacted]月から検討を開始し、その結果に基づき設定した。また、長期保存試験及び加速試験の成績から、本剤の有効期間を[redacted]箇月とした。なお，本剤の長期保存試験は継続中である。

1.5.2.2　非臨床試験の概要

1.5.2.2.1　薬理試験

本薬の薬効を裏付ける試験は 20[redacted]年[redacted]月から開始した。本薬はグラム陽性菌、グラム陰性菌、非定型菌及び嫌気性菌に対し広域な抗菌スペクトルを示し、上気道及び下気道感染症の主要起炎

菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* に対して高い抗菌活性を示した。また、PRSP を含むグラム陽性菌に対する抗菌活性は強力で、既存のキノロン系抗菌薬に対し耐性化したグラム陽性菌に対しても強い抗菌活性を有し、キノロン耐性化の影響を受けにくいことが確認された。

本薬の抗菌活性は、細菌の DNA 複製に必須な酵素である DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する高い阻害活性に基づくものと考えられ、それら標的酵素の遺伝子変異に基づくキノロン耐性酵素に対しても既存のキノロン系抗菌薬と比べて強い阻害活性を維持することから、これがキノロン耐性グラム陽性菌に対する抗菌活性の強さを反映しているものと考えられた。

耐性菌出現に関する検討では、耐性菌出現頻度試験や試験管内耐性獲得試験等の成績から、本剤は耐性菌を選択しにくい性質を有することが示唆された。

In vivo 効果の評価では、マウスを用いた全身感染又は肺感染モデルに対する感染防御又は治療効果を検討した。本薬は各種実験的感染モデルにおいて高い感染防御効果及び治療効果を示した。特に *S. pneumoniae* を用いたマウス肺感染モデルにおいて、本剤は用量依存的な治療効果を示し、その効果は既存のキノロン系抗菌薬よりも高かった。

安全性薬理試験は、20[redacted]年[redacted]月から開始した。「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成13年6月21日付医薬審発第902号)及び「ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」(平成21年10月23日付薬食審査発1023第4号)に準拠して、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系について評価した。イヌの高用量でQTc間隔の有意な延長作用が認められたが、臨床推奨用量において、本薬により中枢神経系、心血管系及び呼吸系器官に臨床上懸念すべき作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

薬物動態試験は20[redacted]年[redacted]月から開始した。経口及び静脈内投与後の非臨床薬物動態試験は放射性同位体標識体及び非標識体の本薬を用いて、主にラット及びイヌで実施した。薬物動態試験に用いた動物種は安全性薬理試験及び毒性試験と同じラット及びイヌとした。毒性試験の TK 測定では、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血漿中未変化体濃度、並びにラット及びサル血漿中AM2012-008(代謝物)濃度は HPLC-FL 又は LC-MS/MS により定量した。

本薬をラットに経口投与したとき、吸収率は69%以上であり、経口吸収性は良好と考えられた。ラット及びイヌに単回及び反復経口投与したとき、いずれにおいても、C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。サルに単回及び反復経口投与したとき、未変化体及び AM2012-008 の C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増加した。本薬をラット、イヌ及びサルに4週間反復投与しても顕著な蓄積は認められなかった。

放射性同位体標識した本薬をラットに経口及び静脈内投与したとき、血漿中の放射能濃度は投与後、速やかに最高値に達した。同時に中枢組織を除くほとんどの組織において、血漿中放射能濃度より高い値を示した。その後、組織中の放射能濃度は減少し、投与後72時間以降では、ほとんどの組織で放射能濃度が検出限界未満となった。このことから、本薬及びその由来成分は投与後、広く組織に分布することが明らかとなった。また、それらは時間経過に伴い消失し組織残留性を示さなかった。

本薬をラット、イヌ及びヒト肝細胞懸濁液中に添加したとき、いずれの動物種においても、AM2012-008 及びグルクロン酸抱合体が生成した。ラット及びイヌの生体内において、本薬の一部は、主として AM2012-008 又はグルクロン酸抱合体へ代謝され、AM2012-008 は尿中へ、グルクロン酸抱合体は主に胆汁中へ排泄された。

本薬をラット及びイヌに経口又は静脈内投与したとき、速やかに尿又は糞中に排泄された。尿

中への排泄率は小さく、主要な排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であると考えられた。

1.5.2.2.3　毒性試験

毒性試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月から開始した。本薬の安全性を評価するため、イヌを用いた単回投与毒性試験、ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、有色ラットを用いた光毒性試験、イヌを用いた関節毒性試験を実施した。その他、代謝物及び不純物の毒性試験を実施した。

反復投与毒性試験において、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられる中枢神経系、心血管系(QT 延長)、免疫系、消化管及び肝臓への影響が観察されたが、いずれも無毒性量投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床曝露量と同程度もしくは上回っていた。遺伝毒性試験では、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験はいずれも陽性であったが、*in vivo* で実施した経口及び静脈内投与による小核試験、不定期 DNA 合成試験及び遺伝子突然変異試験はいずれも陰性であったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す懸念は低いと考えられた。なお、がん原性(短期がん原性)試験において、発がん性を有していないと判定された。ラット及びウサギの生殖発生毒性試験では、十分な安全域は得られなかった。有色ラットを用いた光毒性試験の結果から、光毒性に関する懸念は低いと考えられた。関節への影響を評価した結果、関節毒性が臨床で発現する可能性は低いと考えられた。代謝物(AM2012-008)に毒性学的懸念はないものと考えられた。*In vitro* 変異原性試験で陽性を示した不純物(　物質A*　)は、*in vivo* 遺伝子突然変異誘発能を示さなかったことから、生体内で遺伝子突然変異誘発作用を示す懸念は低いと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

1.5.2.3　臨床開発の概要

1.5.2.3.1　臨床試験成績の概略

臨床試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月から開始した。本申請における臨床試験一覧を表 1.5- 1 に示す。臨床データパッケージは、主として、健康成人を対象とし安全性及び薬物動態を検討した第 I 相試験、臨床推奨用量の検討を行った第 II 相試験、本剤の有効性及び安全性を検討した第 III 相試験、並びに、臨床薬理試験から構成されている。

表 1.5- 1　臨床試験一覧

試験区分	試験課題名	試験番号 (略した試験番号)*	評価/ 参考
第 I 相	健康成人における単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び腸内細菌叢への影響の検討	KRPAM1977X-C101 (AMX-C101)	評価
	健康成人における 75 mg 及び 150 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態及び安全性の検討	KRPAM1977X-T103 (AMX-T103)	評価
臨床薬理	健康成人における単回経口投与時の肺内移行性の検討	KRPAM1977X-T102 (AMX-T102)	評価
	耳鼻咽喉科領域における組織移行性の検討	KRPAM1977X-T107 (AMX-T107)	評価
	健康高齢者における単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討	KRPAM1977X-C102 (AMX-C102)	評価
	腎機能低下者における AM-1977 薬物動態及び安全性の検討	KRPAM1977X-T105 (AMX-T105)	評価
	肝機能障害患者における薬物動態の検討	KRPAM1977X-T106 (AMX-T106)	評価
	健康成人における制酸剤又は消化性潰瘍用剤併用時の AM-1977 薬物動態の検討	KRPAM1977X-T101 (AMX-T101)	評価
	イトラコナゾールによる AM-1977 薬物動態への影響の検討	KRPAM1977X-T108 (AMX-T108)	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のフェロジピン薬物動態への影響の検討	KRPAM1977X-T103 (AMX-C103)	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のテオフィリン薬物動態への影響の検討	KRPAM1977X-T104 (AMX-T104)	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のモンテルカスト薬物動態への影響の検討	KRPAM1977X-T109 (AMX-T109)	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 反復経口投与時のメトホルミン薬物動態への影響の検討	KRPAM1977X-T110 (AMX-T110)	評価
	健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討	KRPAM1977X-T111 (AMX-T111)	評価
	健康成人における KRP-AM1977X 75 mg 錠 最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討	KRPAM1977X-T112 (AMX-T112)	評価
	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(注射剤)	KRPAM1977Y-I101 (AMY-I101)	参考
	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(注射剤)	KRPAM1977Y-I102 (AMY-I102)	参考
第 II 相	市中肺炎患者に対する KRP-AM1977X の有効性、安全性及び薬物動態の検討	KRPAM1977X-T201 (AMX-T201)	評価
	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	KRPAM1977X-I201 (AMY-I201)	参考
第 III 相	市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験	KRPAM1977X-T301 (AMX-T301)	評価
	呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験	KRPAM1977X-T302 (AMX-T302)	評価
	副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験	KRPAM1977X-T303 (AMX-T303)	評価
	耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験	KRPAM1977X-T304 (AMX-T304)	評価

*本文中は略した試験番号で記載。

1.5.2.3.1.1　第I相試験(AMX-C101)

健康成人男性を対象に、KRP-AM1977X(カプセル) 20、50、100、200、400 及び 800 mg を単回経口投与した際の安全性及び AM-1977 の薬物動態について検討した。20 及び 50 mg 投与群は非

盲検下で実施し、100 mg から 800 mg までの投与群はプラセボを用いた単盲検法で実施した。また、食事による薬物動態への影響は、200 mg 投与群で検討した。

単回投与試験での安全性を確認した後、日本人健康成人男性を対象に、200 mg 及び 400 mg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した際の安全性及び AM-1977 の薬物動態について検討した。両投与群ともプラセボを用いた単盲検法で実施した。また、400 mg 投与群では腸内細菌叢に及ぼす影響も検討した。

単回経口投与試験は 800 mg まで、反復経口投与試験では 400 mg 1 日 1 回 7 日間の用量まで KRP-AM1977X の安全性に大きな問題はなく、忍容性が確認された。

KRP-AM1977X 100、200、400 及び 800 mg の空腹時単回経口投与後 1.50～2.58 時間で、血漿中 AM-1977 はそれぞれ 0.732、1.50、2.88 及び 6.00 μg/mL のピーク濃度に達した後、15.6～18.2 時間の半減期で消失した。投与後 72 時間までの AM-1977 の尿中排泄率は、11.7%～15.0%であった。単回経口投与試験では、100～800 mg の用量範囲で、AM-1977 の血漿中濃度は用量にほぼ比例して上昇した。また、薬物動態に及ぼす食事の影響は小さかった。反復経口投与試験では、AM-1977 の血漿中濃度は 7 日目までに定常状態に達し、定常状態での AM-1977 の血漿中濃度は 1 日目投与時の約 2 倍であった。

KRP-AM1977X の腸内細菌叢に及ぼす影響は、臨床的に特に問題のない程度であると考えられた。

1.5.2.3.1.2　第II相試験(用量設定試験：AMX-T201 試験)

呼吸器感染症の代表的疾患である市中肺炎を対象に第 II 相試験(AMX-T201)を実施し、本剤 75 mg 及び 150 mg を用いて臨床推奨用量を検討した。患者に対して初めて本剤を投与する第 II 相試験では、安全性の確認を主目的とした非盲検非対照試験(ステップ A)と、本剤の有効性及び安全性の用量反応性の確認を主目的とした無作為化二重盲検比較試験(ステップ B)の 2 つのステップを設定し、評価を行った。

市中肺炎患者を対象として、KRP-AM1977X 75 mg 又は 150 mg を 7 日間経口投与した時の治癒率はいずれの用量でも 90%以上であった。臨床効果はいずれの用量でも治療の早期から確認された。また、市中肺炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する臨床効果が期待された。

75 mg 投与群では安全性に大きな問題は認められなかった。150 mg 投与群では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として白血球減少症が 1 件発現した。

以上の結果から、本剤の市中肺炎に対する臨床推奨用量は 75 mg 1 日 1 回とすることが妥当と判断した。また、広義の呼吸器感染症である耳鼻咽喉科領域感染症についても、原因菌が市中肺炎と類似していることから、同様に 75 mg 1 日 1 回で十分な有効性が期待できると考えた。

1.5.2.3.1.3　第III相試験

本剤の臨床推奨用量を 75 mg 1 日 1 回投与に設定し、呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症で 2 試験ずつ、計 4 試験の第 III 相試験を計画した。

既存薬を対照とした無作為化二重盲検比較試験は、対象となる疾患の患者数や検出が期待される菌種数等を踏まえ、市中肺炎及び副鼻腔炎を対象疾患として実施した。対照薬は、本邦における市中呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症に対して最も汎用されているキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシンを選択し、各試験でレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤の非劣性を検証することとした。

また、市中肺炎以外の呼吸器感染症(慢性呼吸器病変の二次感染及び急性気管支炎)及び副鼻腔

炎以外の耳鼻咽喉科領域感染症(中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎)については、それぞれ非盲検非対照試験を実施し、有効性及び安全性を確認することとした。

1.5.2.3.1.3.1　第III相検証試験(AMX-T301 試験)

市中肺炎患者を対象に、治癒判定時(TOC)の治癒率を主要評価項目として、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。治癒判定時(TOC)の治癒率は、AM-1977 投与群で 92.8%、レボフロキサシン投与群で 92.3%と両投与群で高い治癒率を示した。治癒率の群間差(AM-1977 投与群 − レボフロキサシン投与群)の両側 95%信頼区間(−6.7%～7.4%)の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg に対する KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証された。

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

1.5.2.3.1.3.2　第III相一般臨床試験(AMX-T302 試験)

呼吸器感染症(慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎)患者を対象に、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回 7 日間投与の有効性を検討した。慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目とした治癒判定時(TOC)の治癒率は 86.8%、また急性気管支炎では、主要評価項目とした投与終了時(EOT)の有効率は 92.3%であり、いずれの対象疾患でも高い有効率を示した。

本試験では、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題は認められなかった。

1.5.2.3.1.3.3　第III相検証試験(AMX-T303 試験)

副鼻腔炎患者を対象に、投与終了時(EOT)の有効率を主要評価項目としてレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性を検証するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。投与終了時(EOT)の有効率は、AM-1977 投与群で 84.8%、レボフロキサシン投与群で 84.6%と両投与群で高い有効率を示した。また、群間差(AM-1977 投与群 − レボフロキサシン投与群)の両側 95%信頼区間(−8.8%～8.6%)の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg に対する KRP-AM1977X 75 mg の非劣性が検証された。

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

1.5.2.3.1.3.4　第III相一般臨床試験(AMX-T304 試験)

耳鼻咽喉科領域感染症(中耳炎、扁桃炎又は咽頭・喉頭炎)患者を対象に、KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の有効性を検討した。投与終了時(EOT)の有効率は、全体で 90.9%、中耳炎で 92.9%、扁桃炎で 89.3%、咽頭・喉頭炎で 91.7%であり、いずれの対象疾患でも高い有効率を示した

KRP-AM1977X 75 mg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題は認められなかった。

1.5.2.3.1.4　臨床薬理試験

1.5.2.3.1.4.1　組織移行性

AM-1977 の肺内移行性を確認するため、健康成人男性を対象として、KRP-AM1977X 75 mg を単回経口投与後、血漿中、肺胞上皮被覆液(ELF)中及び肺胞マクロファージ(AMs)中薬物濃度の測定を実施した。KRP-AM1977X 75 mg 投与 24 時間後まで、ELF 中の薬物動態パラメータは血漿中

と比較して C_{max} で 21.4 倍、AUC で 16.0 倍高かった。また、AMs 中の薬物動態パラメータは血漿中と比較して C_{max} で 37.8 倍、AUC で 42.4 倍高かった。このことから、AM-1977 の ELF 及び AMs への良好な移行性が認められた。(AMX-T102)

耳鼻咽喉科領域における KRP-AM1977X 75 mg 単回経口投与後の AM-1977 の組織移行性を、組織摘出術施行者を対象として検討した。AM-1977 の組織/血漿濃度比は、副鼻腔粘膜で 2.12 ± 1.11、中耳粘膜で 2.04 ± 1.83、口蓋扁桃組織では 2.76 ± 0.784 であった。AM-1977 は耳鼻咽喉科組織に血漿中濃度以上の濃度を示し、良好な移行性が認められた。(AMX-T105)

1.5.2.3.1.4.2　内因性要因に関する薬物動態

内因性要因に関して、健康高齢者、腎機能低下者及び肝機能障害者を対象とした薬物動態試験を実施した。

健康高齢者における薬物動態パラメータは健康成人男性における結果と比較して C_{max} がやや高い値を示したが、その他のパラメータは同程度であり、加齢による AM-1977 の薬物動態の変化は小さいと考えられた。(AMX-C102)

軽度、中等度及び重度の腎機能低下者において、AM-1977 の血中動態に対する腎機能低下の影響は少なく、腎機能低下者でも腎機能正常者とほぼ同様の体内動態を示した。(AMX-T105)

肝機能障害の重症度が軽度及び中等度の被験者を対象に検討した結果、中等度の被験者での AM-1977 の血漿中薬物濃度は軽度の被験者と比較し大きな変動はなかった。(AMX-T106)また、肝機能正常者の成績と比較すると、軽度及び中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC はやや増加した。

1.5.2.3.1.4.3　外因性要因に関する薬物動態

キノロン系抗菌薬の中には、制酸剤等の金属含有製剤との併用により経口吸収性が低下する事例や、テオフィリンとの併用により血中濃度が上昇する事例が知られている。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果、AM-1977 は CYP3A4 を介して AM2012-008 へと代謝される。CYP 発現ミクロソームを用いた阻害試験では、AM-1977 は CYP2C8 及び CYP3A4 への時間依存的阻害作用を有することが明らかとなった。酵素誘導試験では、AM-1977 は CYP3A4 に対し誘導作用を示す可能性が示唆された。AM-1977 は臨床において CYP3A4 に対し不活性化と誘導の両面の作用を示す可能性があり、総合的な相互作用の影響はフェロジピンとの臨床薬物相互作用試験の結果より評価可能と考えた。

トランスポーター阻害試験では、AM-1977 は MATE1 及び MATE2-K を介した基質輸送に対して阻害作用を有することが明らかとなった。

これらのことから、以下に示す臨床薬物相互作用試験を実施した。

- 制酸剤及び消化性潰瘍治療剤との併用試験 ：AM-1977 の消化管吸収への影響評価

AM-1977 は Al-Mg 制酸剤との相互作用の影響を受けることが示唆されたが、AM-1977 の血漿中濃度に消化性潰瘍治療剤であるファモチジンによる影響はなかった。(AMX-T101)

- イトラコナゾールとの併用試験　：CYP3A4 阻害剤による AM-1977 の薬物動態への影響評価

AM-1977 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}96}$ はイトラコナゾール併用により上昇したが、単独投与時の 2 倍未満であった。(AMX-T108)

- フェロジピンとの併用試験　　：CYP3A4 基質の薬物動態への影響評価

KRP-AM1977X はフェロジピンの薬物動態への相互作用を示すことが示唆された。両剤併用時に見られたフェロジピンの血漿中濃度の上昇は、6 日間の休薬後までに単独投与時のレベル近く

まで低下し、AM-1977 の CYP3A4 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた。(AMX-C103)

- テオフィリンとの併用試験　：機序不明

テオフィリン単独投与時に対する KRP-AM1977X 併用時のテオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-10} の幾何平均比は、その 90%信頼区間がいずれも薬物相互作用がないと判断する基準範囲[0.80–1.25]内になかったことから、AM-1977 はテオフィリンの薬物動態を変動させる相互作用薬であると考えられた。(AMX-T104)

- モンテルカストとの併用試験　：CYP2C8 基質の薬物動態への影響評価

モンテルカストとの併用時にモンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} は、それぞれ 1.41 倍及び 1.94 倍に上昇したが、6 日間の休薬後までに単独投与時のレベル近くまで低下し、AM-1977 の CYP2C8 に対する阻害作用の影響はほぼなくなるものと考えられた。(AMX-T109)

- メトホルミンとの併用試験　：MATE1 及び MATE2-K 基質の薬物動態への影響評価

KRP-AM1977X とメトホルミンを併用投与したとき、メトホルミンの血漿中濃度に影響はなかった。(AMX-T110)

1.5.2.3.1.4.4　QT/QTc間隔に対する影響(AMX-T111)

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た。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 及び 750 mg 投与が陽性と判定された。

血漿中濃度シミュレーションより、225 mg を単回経口投与した際の C_{max} は、75 mg を 7 日間反復経口投与した際の C_{max} 以上になると想定される。また、225 mg 投与時に QT 又は QTc に関する有害事象の発現は認められなかった。

以上より、本剤の推奨用法・用量である KRP-AM1977X 75 mg の 1 日 1 回経口投与が、心電図所見及び QT 又は QTc に対して臨床上問題となる影響を与える可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3.1.4.5　最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討(AMX-T112)

健康成人男性を対象とし、KRP-AM1977X 錠 75 mg(最終製剤)を空腹時及び食後に単回経口投与し、血漿中 AM-1977 の薬物動態及びそれに及ぼす食事の影響について検討した。

食後投与群では空腹時投与群と比較し、AM-1977 の C_{max} にわずかな増加が見られたものの、AUC_{last} に変化はなく、血漿中 AM-1977 濃度に及ぼす食事の影響は小さいものと考えられた。

1.5.2.3.2　治験相談

本剤の臨床開発について、以下に示す 2 回の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談を実施した。

- 医薬品[redacted]相談(オーファン以外)、受付番号[redacted]
  本剤の[redacted]を目的に実施した。この結果を踏まえて、[redacted]することとした。
- 医薬品[redacted]相談(オーファン以外)、受付番号[redacted]
  [redacted]における[redacted]を目的に実施した。

1.5.3　特徴及び有用性

(1)　強力な抗菌活性と優れた移行性による確実な臨床効果

本剤 75 mg 1 日 1 回投与時の臨床効果は、呼吸器感染症 91.3%(219/240 例)、耳鼻咽喉科領域感染症 86.8%(177/204 例)であり、いずれの領域においても優れた効果が確認された。他のキノロン系抗菌薬と比較し低用量で高い臨床効果が得られた理由は、各種原因菌に対する強い抗菌活性と標的組織への優れた移行性によるものと考えられた。本剤の臨床試験で得られた全原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.5 μg/mL であり、本剤の抗菌スペクトルは市中呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症の原因微生物を十分にカバーすることが確認された。また、本剤の組織中薬物濃度は血漿中薬物濃度に比べて高く、肺で 15.0～22.4 倍、耳鼻咽喉科組織で 2.04～2.76 倍であり、本剤は血漿中濃度を低く抑えながら病巣組織において高い薬物濃度を確保できる特性を有することが示された。PK/PD 解析からは、MIC がおよそ 1 μg/mL までの菌株であれば本剤は 75 mg 1 日 1 回投与で 9 割以上の高い微生物学的効果及び臨床効果が得られることが示された。

(2)　キノロン耐性化リスクの軽減

PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価では、本剤 75 mg 1 日 1 回投与を行い *S. pneumoniae* が原因菌として検出された全症例で、耐性化抑制の目安とされる C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC を満たしていた。*In vitro* シミュレーションモデルを用いた非臨床試験での検討においても、本剤 75 mg 投与はレボフロキサシン 500 mg 投与よりも *S. pneumoniae* 耐性菌を選択しにくいことが示された。これらの結果より、本剤は現状懸念されている *S. pneumoniae* のキノロン耐性化リスクを軽減できるものと考えられた。

(3)　標準治療薬の耐性株及び低感受性株に対する有効性

本剤は他系統薬剤と交叉耐性を示さず、検出された *S. pneumoniae* ペニシリン耐性株(PISP、PRSP)及びマクロライド耐性株、並びに *H. influenzae* ペニシリン耐性株(BLNAR、BLPAR)及びセフェム耐性株全てに対して 100.0%の消失率を示した。同系統薬剤であるレボフロキサシン耐性株に対する本剤投与後の消失率も 100.0%(10/10 株)であった。また、他系統薬剤無効例に対する本剤の臨床効果は、全評価対象集団と比較し大きく変わらず十分な有効性が確認された。以上より、既存標準治療薬の耐性及び低感受性株が検出された場合や、これら薬剤が効果を示さなかった症例でも、本剤は優れた有効性が期待できると考えた。

(4)　患者背景によらず同一用法・用量で治療可能

本剤の臨床薬理試験では、軽度から重度の腎機能低下者で腎機能正常者とほぼ同様の薬物動態が示され、軽度及び中等度の肝機能障害者では C_{max} 及び AUC がやや増加したものの用法・用量の調節を要する変動ではないと判断できる結果が得られた。感染症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験でこれらの因子別に臨床効果及び副作用発現率を解析した結果、腎機能低下者及び肝機能障害者ともに評価対象集団全体と比べていずれも大きな差は認められなかった。また、高齢者及び慢性呼吸器疾患合併の背景因子も本剤の有効性に対して影響を及ぼさないことが確認された。糖尿病及び心疾患は、本剤の臨床試験ではコントロール不良例や重篤例を除外したことから合併例が少なく十分な評価には至っていないものの、これら因子も有効性及び安全性に大きく影響しないことが示唆された。以上の結果より、確実な効果と安全性が求められる感染症ハイリスク患者でも同一の用法・用量で治療可能という側面からも、本剤の有用性は高いものと考えた。

1.5.4　効能・効果(案)及び用法･用量(案)

【効能・効果】
＜適応菌種＞
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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

【用法・用量】
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。

1.5.5　参考文献

1) 大臣官房統計情報部人口動態･保健社会統計課. 平成 27 年 人口動態統計月報年計(概数)の概況.
2) 原田 英治、中西 洋一. 肺炎の現状と課題. 臨床と研究. 2015; 92(12): 1-7.
3) 大臣官房統計情報部人口動態･保健社会統計課. 平成 26 年(2014)患者調査の概況. 2015.
4) 日本呼吸器学会. 成人気道感染症診療の基本的考え方. 2003.
5) 河野 茂、石田 直、門田 淳一、菊谷 武、進藤 有一郎、寺本 信嗣、他. ストップ肺炎. 日本呼吸器学会. 2013, http://fa.jrs.or.jp/guidelines/stop-haien_general_02.pdf, (参照 2017-01-27).
6) 片岡 愛、山本 寛. 高齢者の市中肺炎の特徴と診断・治療. Geriatr Med. 2014; 52(11): 1311-5.
7) 前本 英樹、上村 恭生、木口 和明、平田 奈穂美、牛島 淳、吉永 健、他. 高齢者肺炎患者の ADL 低下に影響を与える要因の検討. 理学療法学. 2007; 34(1): 16-20.
8) 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.
9) 石田 直、橋本 徹、有田 真知子、金城 永治、大澤 真、橘 洋正、他. 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの検討 : 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別について. 日本呼吸器学会雑誌. 2002; 40(12): 929-35.
10) Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maraví E, Alvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. Intensive Care Med. 1996; 22(12): 1294-300.
11) Marrie TJ. “Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults” , http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?31/53/32593?view=print, (参照 2016-12-09)
12) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020. 2016.
13) 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.
14) 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.
15) 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.
16) 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.
17) 河合 泰宏． マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討． 日本化学療法学会雑誌． 2014; 62(1): 110-7.
18) 日本感染症学会、日本化学療法学会． JAID/JSC 感染症治療ガイドライン―呼吸器感染症―． 日本化学療法学会雑誌． 2014; 62(1): 1-109.
19) 日本マイコプラズマ学会． 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針． 2014.
20) Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34(6): 1271-2
21) Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 2101-7.
22) 沖津 尚弘、井上 松久． 基礎の立場から ～Pharmacokinetics と Pharmacodynamics に基づいた経口 β-ラクタム薬の評価～． 化学療法の領域． 2002; 18(9): 1287-97.
23) 生方 公子． 呼吸器感染症原因微生物の質的変化による薬剤耐性化． 日本化学療法学会雑誌． 2006; 54(2): 69-94.
24) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業．公開情報 2015 年 1～12 月年報（全集計対象医療機関） 院内感染対策サーベイランス 検査部門【CLSI 2012 試行版】
25) 日本化学療法学会、日本感染症学会． 抗菌薬使用のガイドライン． 2005.
26) 戸塚 恭一、河野 茂、松本 哲朗、砂川 慶介、柴 孝也． Levofloxacin 500 mg 1 日 1 回～新用法・用量～．日本化学療法学会雑誌．2009; 57(5): 411-22.
27) 堀 誠治． 【総説】レスピラトリーキノロンの安全性―痙攣，低血糖，QT 延長を中心に―． 化学療法の領域． 2007; 23(1): 133-40.
28) 渡辺 彰 編． 抗菌薬臨床ハンドブック． ヴァンメディカル． 2006.
29) 日本感染症学会、日本化学療法学会．抗菌薬使用の手引き． 2001.
30) Eagle H, Musselman AD. The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. J Exp Med. 1948; 88(1): 99-131.
31) Wolfson JS, Hooper DC. Mechanisms of killing of bacteria by 4-quinolones. In: Crumplin GC, editor. The 4-quinolones: anti bacterial agents *in vitro*. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p.69-85.

ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

杏林製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、外国において開発及び承認申請されていない。

ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

杏林製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、「クラビット錠 250mg/クラビット錠 500mg/クラビット細粒 10%」、「グレースビット錠 50mg/グレースビット細粒 10%」及び「ジェニナック錠 200mg」を下記表にまとめた。

一覧表

販売名	ラスビック錠 75mg	クラビット錠 250mg クラビット錠 500mg クラビット細粒 10%	グレースビット錠 50mg グレースビット細粒 10%	ジェニナック錠 200mg
一般名	ラスクフロキサシン塩酸塩	レボフロキサシン水和物	シタフロキサシン水和物	メシル酸ガレノキサシン水和物
会社名	杏林製薬株式会社	第一三共株式会社	第一三共株式会社	富士フイルム富山化学株式会社
効能・効果	＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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	＜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、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、結核菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q 熱リケッ	＜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、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、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、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（ クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプ	＜適応菌種＞ ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、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、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、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

		チア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、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＞ 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、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、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔	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 ○膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎 ○子宮頸管炎 ○中耳炎、副鼻腔炎 ○歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	・肺炎球菌には多剤耐性肺炎球菌を含む。 ・耐性菌を含む適応菌種の詳細は、「臨床成績」、「薬効薬理」の項を参照すること。

		炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、肺結核及びその他の結核症、Q 熱		
添付文書改訂日		2019 年 1 月改訂（第 13 版）	2019 年 1 月改訂（第 14 版）	2019 年 4 月改訂（第 20 版）

**2019年 1 月改訂(第13版)
*2018年 5 月改訂

14

貯法	錠・細粒(H.S.):室温保存 細粒(プラスチックボトル): 室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

広範囲経口抗菌製剤

処方箋医薬品※

日本薬局方 レボフロキサシン錠

クラビット®錠250mg
クラビット®錠500mg

日本薬局方 レボフロキサシン細粒

クラビット®細粒10%

CRAVIT® TABLETS, FINE GRANULES

日本標準商品分類番号
87624 1

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22100AMX00648	22100AMX00649
薬価収載	2009年6月	2009年6月
販売開始	2009年7月	2009年7月
*再審査結果	2017年12月	2017年12月
効能追加	2015年8月	2015年8月
国際誕生	1993年10月	

	細粒10%
承認番号	22100AMX00650
薬価収載	2009年6月
販売開始	2009年7月
*再審査結果	2017年12月
効能追加	2015年8月
国際誕生	1993年10月

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1.本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者
2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3.小児等(「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照)

ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

【組 成 ・ 性 状】

1.組 成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
クラビット錠250mg	レボフロキサシン水和物(日局)256.2mg(レボフロキサシンとして250mg)	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
クラビット錠500mg	レボフロキサシン水和物(日局)512.5mg(レボフロキサシンとして500mg)	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ
クラビット細粒10%	レボフロキサシン水和物(日局)102.5mg(レボフロキサシンとして100mg)	乳糖水和物、タルク、トウモロコシデンプン、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、その他2成分

2.製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 大きさ(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)	刻印
クラビット錠250mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	黄色	13.7(長径) 6.6(短径)	約4.1	約337	クラビット 250mg
クラビット錠500mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	うすいだいだい色	16.2(長径) 7.9(短径)	約5.6	約674	クラビット 500mg
クラビット細粒10%	コーティング細粒	淡黄白色～黄白色	－			－

【効 能 ・ 効 果】

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、結核菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、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〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、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、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、肺結核及びその他の結核症、Q熱

＊〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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、感染性腸炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」[1)]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【用 法 ・ 用 量】

通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。

腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1.本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2.本剤の500mg1日1回投与は、100mg1日3回投与に比べ耐性菌の出現を抑制することが期待できる。本剤の投与にあたり、用量調節時を含め錠250mg及び細粒10%を用いる場合も分割投与は避け、必ず1日量を1回で投与すること(「薬効薬理」の項参照)。

®登録商標

3.腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして(注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め)14日間投与すること。
4.炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。
5.長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。
6.腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい(「薬物動態」の項参照)。

腎機能Ccr(mL/min)	用法・用量
20≦Ccr<50	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。
Ccr<20	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1)高度の腎機能障害のある患者[高い血中濃度の持続が認められている(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)。]
(2)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣を起こすことがある。]
(3)キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
(4)重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者[QT延長を起こすことがある。]
(5)重症筋無力症の患者[症状を悪化させることがある。]
**(6)大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者[海外の疫学研究において、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生リスクが増加したとの報告がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
(7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意
(1)他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。
(2)意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
**(3)大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。

3.相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経におけるGABA$_A$受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与から1～2時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 デラマニド等	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

4.副作用
*承認時の国内・海外(中国)の臨床試験及び製造販売後臨床試験において、総症例1,924例(承認時臨床試験:国内337例、海外1,245例、製造販売後臨床試験:342例)中522例(27.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、悪心(3.3%)、めまい(3.1%)、白血球数減少(2.7%)、不眠(2.6%)、ALT(GPT)上昇(1.7%)であった。
[製造販売後臨床試験終了時]
*承認後の使用成績調査(調査期間:2009年10月～2010年9月)において、総症例29,872例中482例(1.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢(0.24%)、悪心(0.17%)、発疹(0.13%)、AST(GOT)上昇(0.09%)、ALT(GPT)上昇(0.09%)であった。
[再審査終了時]

(1)重大な副作用
1)ショック(0.01%未満)、アナフィラキシー(頻度不明[注1])):ショック、アナフィラキシー(初期症状:紅斑、悪寒、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明[注1])、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明[注1])):中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3)痙攣(0.01%未満):痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4)QT延長(頻度不明[注1])、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明[注1])):QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
*5)急性腎障害(0.01%未満)、間質性腎炎(頻度不明[注1])):急性腎障害、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6)劇症肝炎(頻度不明[注1])、肝機能障害(0.01%未満)、黄疸(頻度不明[注1])):劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状:嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7)汎血球減少症(頻度不明[注1])、無顆粒球症(頻度不明[注1])、溶血性貧血(頻度不明[注1])、血小板減少(0.01%未満):汎血球減少症、無顆粒球症(初期症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8)間質性肺炎(頻度不明[注1])、好酸球性肺炎(頻度不明[注1])):発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
9)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明[注1])):偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10)横紋筋融解症(頻度不明[注1])):筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11)低血糖(頻度不明[注1])):低血糖があらわれることがあり、低血糖性昏睡に至る例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者(特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者)、腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。

12)アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明[注1])):アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。

13)錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状(頻度不明[注1])):錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14)過敏性血管炎(頻度不明[注1])):過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15)重症筋無力症の悪化(頻度不明[注1])):重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**16)大動脈瘤、大動脈解離(頻度不明[注2])):大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)。

(2)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明[注1]
過敏症	発疹	そう痒症、蕁麻疹、光線過敏症	
精神神経系	不眠、めまい、頭痛	傾眠、しびれ感、振戦、ぼんやり、幻覚、意識障害	末梢神経障害、錐体外路障害
泌尿器		クレアチニン上昇、血尿、BUN上昇、尿蛋白陽性、頻尿、尿閉	無尿
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、肝機能異常	ALP上昇、γ-GTP上昇、血中ビリルビン増加	
血液	白血球数減少、好酸球数増加	好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、貧血	
消化器	悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹痛	食欲不振、消化不良、口渇、腹部膨満、胃腸障害、便秘、口内炎、舌炎	
感覚器		耳鳴、味覚異常、味覚消失、視覚異常	無嗅覚、嗅覚錯誤
循環器		動悸	低血圧、頻脈
その他		CK(CPK)上昇、関節痛[注3]、胸部不快感、倦怠感、四肢痛、咽喉乾燥、尿中ブドウ糖陽性、高血糖、熱感、浮腫、筋肉痛、脱力感、発熱、関節障害、発汗	胸痛

注1)自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

**注2)海外の疫学研究における報告のため頻度不明。

注3)結核患者での使用において91例中4例(4.4%)に関節痛が認められたとの報告がある。

5.高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与しないこと(「その他の注意」の項参照)。

8.適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9.その他の注意

動物実験[幼若犬、若い成犬(13ヵ月齢)、幼若ラット]で関節異常が認められている。

【薬物動態】

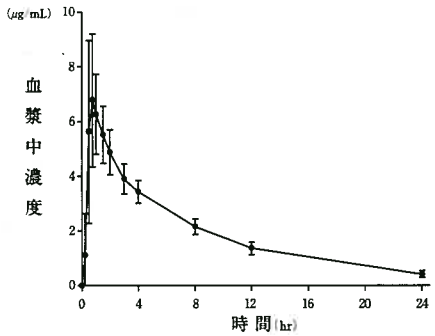
1.血中濃度

(1)血漿中濃度の推移

国内において健康成人にレボフロキサシン500mg錠1錠を空腹時に単回経口投与した場合、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった。

レボフロキサシン単回経口投与時の血漿中濃度推移

(n=40、mean±SD)



単回経口投与時におけるレボフロキサシンの薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析、n=40、mean±SD)

	Tmax(hr)	Cmax(μg/mL)	$t_{1/2}$(hr)	$AUC_{0\text{-}72hr}$(μg・hr/mL)
500mg空腹時	0.99±0.54	8.04±1.98	7.89±1.04	50.86±6.46

(2)血漿蛋白結合率

レボフロキサシン1～50μg/mLの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は、限外ろ過法で約26～36%であった。

2.分布

(1)日本人における成績

患者にレボフロキサシンとして500mgを単回経口投与した場合、口蓋扁桃(投与後2.6～4.1時間で対血漿濃度比:1.42～1.89)、前立腺(投与後2.9～4.0時間で対血漿濃度比:0.76～1.58)、耳漏(投与後1～4時間で対血漿濃度比:0.40～0.88)、上顎洞粘膜(投与後2.3～5.8時間で対血漿濃度比:0.89～2.29)、鼻汁(投与後1～4時間で対血漿濃度比:0.11～1.39)であり、高い移行性を示した。

なお、健康成人又は患者にレボフロキサシン水和物として100mg又は200mgを単回経口投与した場合、皮膚(投与後0.8～4時間で対血清濃度比：平均1.1)、唾液(対血清濃度比：約0.7)、口蓋扁桃(対血清濃度比：約2)、喀痰(対血清濃度比：0.8～1.1)、前立腺(投与後1～6時間で対血清濃度比：0.8～1.9)、前立腺液(投与後1.5時間で対血清濃度比：約0.6)、胆嚢(対血清濃度比：0.3～4.2)、房水(投与後2～9時間で対血清濃度比：0.14～0.31)、涙液(100mg投与で最高濃度0.61μg/mL)、耳漏(投与後2時間で対血清濃度比：0.6)、上顎洞粘膜(投与後2～6時間で対血清濃度比：1.1～1.9)、女性性器(100mg投与後3～4時間で0.6～2.1μg/g)であった。

(2)外国人における成績

健康成人又は患者にレボフロキサシンとして500mgを単回経口投与した場合、炎症性滲出液(投与後0.5～24時間で対血漿濃度比：0.2～1.5)、気管支粘膜(投与後0.5～8時間で対血漿濃度比：0.9～1.8)、気管支肺胞洗浄液(投与後0.5～8時間で対血漿濃度比：1.1～3.0)、肺マクロファージ(投与後0.5～24時間で対血漿濃度比：4.1～18.9)、肺組織(投与後2.28～25.43時間で対血漿濃度比：1.06～9.98)であった。

3.代　謝

(1)尿中代謝物

国内において健康成人にレボフロキサシン水和物として100mgを単回経口投与した場合、投与後24時間までの累積尿中排泄率は、未変化体が投与量の79.6%、脱メチル体が1.75%、N-オキサイドが1.63%であった。

(2)胆汁中代謝物[2)]

国内において患者にレボフロキサシン水和物として100mg単回経口投与後2～3.5時間での胆嚢胆汁中グルクロン酸抱合体濃度は0.05～0.44μg/mLであり、未変化体に対する割合は3.9～25.8%であった。また、胆管胆汁中にもほぼ同程度のグルクロン酸抱合体が認められた。

4.排　泄

国内において健康成人にレボフロキサシンとして500mgを単回経口投与した場合、投与後0～24時間の尿中濃度は、138.8～877.7μg/mLであり、投与後72時間までに投与量の83.76%が未変化体として尿中に排泄された。

また、健康成人にレボフロキサシン水和物として200mgを食後投与した場合、糞中には投与後72時間で投与量の3.9%が未変化体として排泄された[3)]。

5.点滴静注との比較

国内において健康成人にレボフロキサシン500mgを単回経口投与した場合又は60分間で単回点滴静注した場合、薬物動態パラメータは、次のとおりであった。

(ノンコンパートメント解析、n=48、mean±SD)

	被験者数	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	$t_{1/2}$(hr)	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)
500mg 経口投与	40	0.99±0.54	8.04±1.98	7.89±1.04	50.86±6.46
500mg 点滴静注	8	1.00±0.00	9.79±1.05	8.05±1.54	51.96±4.96

6.腎機能障害患者での体内動態

国内においてクレアチニン・クリアランス値(Ccr)により群分けし、レボフロキサシン500mgを空腹時単回経口投与した場合、腎機能の低下に伴い血漿中濃度の生物学的半減期の延長、尿中濃度の低下及び尿中排泄率の低下が認められた。

(ノンコンパートメント解析、n=22、mean±SD)

Ccr (mL/min)	患者数	$t_{1/2}$(hr)	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	尿中排泄率(%) (0～48hr)
50≦Ccr	11	9.17± 1.28	81.74±20.78	80.02± 6.08
20≦Ccr<50	7	15.88± 3.79	150.96±18.03	56.39±13.51
Ccr<20	4	33.69±14.57	250.66±58.30	28.28±11.83

血液透析又はCAPDは、体内からのレボフロキサシン除去への影響は少ないと報告があり[4, 5, 6)]、透析後の追加投与は不要と考えられる。

7.シメチジン、プロベネシドによる影響

海外(欧州)において健康成人に、シメチジン400mgを1日2回、又はプロベネシド500mgを1日4回、7日間投与し、4日目にレボフロキサシン500mgを空腹時単回経口投与した。シメチジン及びプロベネシドとの併用によりレボフロキサシンの$AUC_{0\text{-}72hr}$はそれぞれ27.0%及び38.2%上昇し、$t_{1/2}$はそれぞれ30.5%及び31.8%延長したが、Cmaxに影響はみられなかった[7)]。

【臨　床　成　績】

国内外で実施された各科領域の各種感染症に対する経口剤の臨床試験の概要は次のとおりである。

1.呼吸器感染症

ブドウ球菌属、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、インフルエンザ菌、緑膿菌等による呼吸器感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例]		
	日本 500mg[注1)]×1	中国 500mg[注1)]×1	(参考)日本 100~200mg[注2)]×3
咽頭・喉頭炎	95.0[19/20][注3)]	—	88.5[23/26]
扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)		—	92.8[77/83]
急性気管支炎	100.0[14/14]	—	86.8[46/53]
肺炎	93.1[94/101][注4)]	97.5[348/357][注5)]	91.4[64/70]
慢性呼吸器病変の二次感染	100.0[28/28]	97.1[399/411][注6)]	79.3[180/227]
計	95.1[155/163]	97.3[747/768]	85.0[390/459]

—：500mg×1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として
注3)急性咽頭・扁桃炎
注4)日本において、クラミジア肺炎に対し1例中1例(100.0%)で有効、マイコプラズマ肺炎に対し15例中15例(100.0%)で有効であった。
注5)中国において、レジオネラ肺炎に対し3例中3例(100.0%)で有効、クラミジア肺炎に対し3例中3例(100.0%)で有効、マイコプラズマ肺炎に対し48例中48例(100.0%)で有効であった。
注6)慢性気管支炎の急性増悪

レジオネラ肺炎に対し、100mg×3回/日の用法・用量において国内で6例中6例(100.0%)で有効[8)]、500～750mg×1回/日の用法・用量において海外で71例中66例(93.0%)で有効であった[9)]との報告がある。

参考(注射剤の成績)

500mg×1回/日点滴静注で実施された国内臨床試験において、クラミジア肺炎に対し4例中4例(100.0%)で有効、マイコプラズマ肺炎に対し17例中17例(100.0%)で有効であった。

2.尿路・性器感染症

ブドウ球菌属、腸球菌属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による尿路・性器感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名		有効率(%)[有効症例/総症例]		
		日本 500mg[注1)]×1	中国 500mg[注1)]×1	(参考)日本 100~200mg[注2)]×3
膀胱炎		86.5[186/215]	88.4[76/86]	82.7[324/392]
	単純性膀胱炎	97.4[37/38]	88.4[76/86]	93.5[174/186]
*	複雑性膀胱炎	84.5[120/142][注3)]	—	72.8[150/206]
		82.9[29/35][注4)]		
腎盂腎炎		73.3[11/15]	89.7[70/78]	70.2[33/47]
	単純性腎盂腎炎	—	89.7[70/78]	78.6[11/14]
	複雑性腎盂腎炎	73.3[11/15]	—	66.7[22/33]
前立腺炎(急性症、慢性症)		100.0[2/2][注5)]	—	81.5[44/54]
精巣上体炎(副睾丸炎)		80.0[4/5]	—	88.2[30/34]
尿道炎		84.8[28/33][注6)]	—	89.4[135/151]
計		85.6[231/270]	89.0[146/164]	83.5[566/678]

—：500mg×1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として
＊注3)国内臨床試験成績(主要評価：投与終了時の総合臨床効果)
＊注4)製造販売後臨床試験成績(主要評価：投与終了5-9日後の細菌学的効果)
注5)急性前立腺炎
注6)非淋菌性尿道炎(クラミジア・トラコマティス性)

3.産婦人科領域感染症
ブドウ球菌属、大腸菌、ペプトストレプトコッカス属、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による産婦人科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

	疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例] 日本 500mg注1)×1	(参考)日本 100~200mg注2)×3
*	子宮頸管炎	92.3[12/13]注3)	93.5[29/31]
	バルトリン腺炎	−	98.0[49/50]
	子宮内感染	94.7[18/19]	95.1[58/61]
	子宮付属器炎	−	85.4[35/41]
*	計	93.8[30/32]	93.4[171/183]

−:500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として
注3)非淋菌性子宮頸管炎(クラミジア・トラコマティス性)

4.皮膚科領域感染症、外科・整形外科領域感染症
ブドウ球菌属等による皮膚科領域感染症(表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡)、外科・整形外科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例] (参考)欧米 500mg注1)×1	(参考)日本 100~200mg注2)×3
皮膚科領域感染症	97.1[302/311]米国注3) 97.1[133/137]欧州注3)	89.4[390/436]
表在性皮膚感染症(毛のう炎等) ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)		83.5[71/85]
深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症等)		92.8[142/153]
リンパ管・リンパ節炎		93.8[15/16]
慢性膿皮症(皮下膿瘍、汗腺炎等)		89.0[162/182]
外科・整形外科領域感染症		80.7[146/181]
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染		78.3[101/129]
乳腺炎	−	79.3[23/29]
肛門周囲膿瘍	−	95.7[22/23]

−:500mg×1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として
注3)単純性皮膚・皮膚組織感染症

5.胆道感染症
クレブシエラ属、緑膿菌等による胆嚢炎・胆管炎に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例] (参考)日本100~200mg注×3
胆嚢炎・胆管炎	73.1[19/26]

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

6.耳鼻咽喉科領域感染症
ブドウ球菌属、緑膿菌等による耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例] 日本 500mg注1)×1	(参考)日本 100~200mg注2)×3
外耳炎	−	76.7[23/30]
中耳炎	100.0[13/13]	74.0[111/150]
副鼻腔炎	85.9[73/85]	76.5[52/68]
化膿性唾液腺炎	−	81.8[9/11]
計	87.8[86/98]	75.3[195/259]

−:500mg×1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として

7.眼科領域感染症
ブドウ球菌属、アクネ菌等による眼科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例] (参考)日本100~200mg注×3
涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎	97.1[68/70]

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

8.腸管感染症
赤痢菌、サルモネラ属、カンピロバクター属等による腸管感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例] (参考)日本100~200mg注×3
感染性腸炎	96.6[115/119]
腸チフス	100.0[1/1]
コレラ	100.0[3/3]
計	96.7[119/123]

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

9.歯科・口腔外科領域感染症
レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属等による歯科・口腔外科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)[有効症例/総症例] (参考)日本100~200mg注×3
歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	83.4[171/205]

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、肺結核及びその他の結核症、Q熱に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

【薬効薬理】

本剤は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性S-(−)体であるレボフロキサシンの水和物を含有するニューキノロン系経口抗菌製剤である。

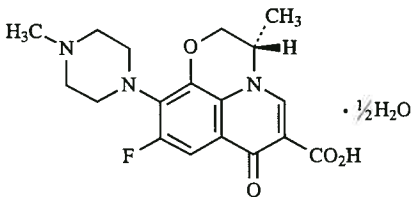
1.抗菌作用
レボフロキサシンは嫌気性菌を含むグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ならびに大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属を含む腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌群、淋菌、インフルエンザ菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌などに強力な抗菌活性を示した。また、炭疽菌、結核菌、ペスト菌、ブルセラ属、野兎病菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に対しても抗菌力を示した[10~22]。
実験的マウス感染防御試験及び感染治療試験において、本剤は優れた防御及び治療効果を示した[12]。

2.作用機序
本剤は、細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに作用し、DNA複製を阻害する。DNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ阻害活性はオフロキサシンの約2倍の強さであった[13, 23~27]。抗菌作用は殺菌的であり[11, 13]、MIC付近の濃度で溶菌が認められた[28]。

3.耐性化に及ぼす用法・用量の影響
*In vitro*でヒト血中濃度推移を培地中に再現したモデルにおいて、500mg1日1回投与は100mg1日3回投与と比較して、肺炎球菌及び大腸菌の耐性菌出現を抑制した[29]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:レボフロキサシン水和物(Levofloxacin Hydrate)
略　名:LVFX
化学名:(3*S*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate
分子式:$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot {}^1/_2H_2O$
分子量:370.38
構造式:



性　状：淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
0.1mol/L塩酸試液に溶ける。
光によって徐々に暗淡黄白色になる。
融　点：約226℃(分解)
分配係数：n-オクタノール-Sörensen緩衝液(pH7.0)；0.553(37℃)

【包　　装】

クラビット錠250mg（プラスチックボトル）100錠
（PTP）100錠　500錠
クラビット錠500mg（プラスチックボトル）100錠
（PTP）50錠　100錠　500錠
(日本薬局方レボフロキサシン錠)

クラビット細粒10%（プラスチックボトル）100g
（H.S.）2.5g×100
(日本薬局方レボフロキサシン細粒)

【主　要　文　献】

＊1)厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
2)谷村　弘ほか：Jpn J Antibiot. 1992；45(5)：557-568
3)Nakashima M, et al.：臨床薬理 1992；23(2)：515-520
4)社内資料：Effects of Renal Dysfunction
5)梅田　優ほか：日本透析医学会雑誌 1997；30(2)：109-115
6)Kanamori M, et al.：臨床薬理 2001；32(3)：91-99
7)社内資料：シメチジン、プロベネシドによる影響
8)河野　茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2003；51(S-1)：255-278
9)Yu VL, et al.：Chest 2004；125(6)：2135-2139
10)社内資料：*L. pneumophila*に対する*in vitro*抗菌活性
11)Une T, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1988；32(9)：1336-1340
12)Tanaka M, et al.：J Antimicrob Chemother. 1990；26(5)：659-666
13)Fujimoto T, et al.：Chemotherapy 1990；36：268-276
14)五島瑳智子ほか：Chemotherapy 1992；40(S-3)：14-26
15)渡辺邦友ほか：Chemotherapy 1992；40(S-3)：57-63
16)西野武志ほか：Chemotherapy 1992；40(S-3)：36-50
17)Frean JA, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1996；40(11)：2646-2647
18)Ikäheimo I, et al.：J Antimicrob Chemother. 2000；46(2)：287-290
19)Trujillano-Martin I, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1999；43(1)：194-195
20)Maurin M, et al.：J Antimicrob Chemother. 1997；39(6)：725-730
21)社内資料：臨床分離株に対する抗菌活性
22)社内資料：新鮮臨床分離結核菌(多剤耐性結核菌を含む)に対する抗菌活性
23)Imamura M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1987；31(2)：325-327
24)Hoshino K, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1991；35(2)：309-312
25)Hoshino K, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1994；38(11)：2623-2627
26)Tanaka M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1991；35(7)：1489-1491
27)Tanaka M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41(11)：2362-2366
28)Tanaka M, et al.：Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1989；39(Ⅱ)(7)：750-754
29)神田裕子ほか：日本化学療法学会雑誌 2009；57(1)：1-14

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町３−５−１
TEL：0120−189−132

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

**2019年 1 月改訂(第14版)
*2018年 6 月改訂

15

日本標準商品分類番号
8 7 6 2 4 1

貯法	錠：室温保存 細粒：室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

広範囲経口抗菌製剤

処方箋医薬品※

グレースビット®錠50mg
グレースビット®細粒10%

GRACEVIT® TABLETS, FINE GRANULES

シタフロキサシン水和物製剤

	錠50mg	細粒10%
承認番号	22000AMX00015	22000AMX00016
薬価収載	2008年4月	2008年4月
販売開始	2008年6月	2008年6月
再審査結果	2017年9月	2017年9月
国際誕生	2008年1月	

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1.本剤の成分又は他のキノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
2.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3.小児等(「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照)

【組　成　・　性　状】

1.組　成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
グレースビット錠50mg	シタフロキサシン水和物 53.3mg (シタフロキサシンとして50mg)	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ
グレースビット細粒10%	シタフロキサシン水和物 106.6mg (シタフロキサシンとして100mg)	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、黄色三二酸化鉄、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、乳糖水和物

2.製剤の性状

販売名	剤形	色	外形 直径(mm)	外形 厚さ(mm)	外形 重さ(mg)
グレースビット錠50mg	フィルムコーティング錠	白色～微黄白色	7.7	4.1	165
グレースビット細粒10%	コーティング細粒	淡黄色～黄色	－		

【効　能　・　効　果】

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、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、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、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
○膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎
○子宮頸管炎
○中耳炎、副鼻腔炎
○歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1.本剤は下痢、軟便が高頻度に認められているため、本剤の使用に際しては、リスクとベネフィットを考慮すること(「副作用」の項参照)。
*2.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、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」[1]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【用　法　・　用　量】

通常、成人に対してシタフロキサシンとして1回50mgを1日2回又は1回100mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分と思われる症例には、シタフロキサシンとして1回100mgを1日2回経口投与することができる。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1.本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2.腎機能が低下している患者では、本剤の血中濃度が上昇するため、投与量、投与間隔を調節すること(「薬物動態」の項参照)。

【使　用　上　の　注　意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)腎機能障害のある患者[高い血中濃度の持続が認められている(「薬物動態」の項参照)。]
(2)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[類薬で痙攣を起こすとの報告がある。]
(3)重症筋無力症の患者[2][類薬で症状を悪化させるとの報告がある。]
**(4)大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者[海外の疫学研究において、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生リスクが増加したとの報告がある(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。]
(5)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

**2.重要な基本的注意

大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること(「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照)。

3.相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、カルシウム剤、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与後2時間以上あけて投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。

®登録商標

フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 ケトプロフェン等	痙攣を起こすことがある。	中枢神経における$GABA_A$受容体への結合阻害が増強されると考えられている。

4.副作用

国内の臨床試験において、総症例1,220例中409例(33.5%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、下痢69例(5.7%)、軟便86例(7.0%)、頭痛26例(2.1%)、ALT(GPT)上昇72例(5.9%)、AST(GOT)上昇59例(4.8%)、好酸球数増加47例(3.9%)等であった。

[用法・用量追加承認時]

使用成績調査(調査期間:2008年12月~2010年11月)において、総症例3,331例中148例(4.4%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。主な副作用は、下痢41例(1.2%)、軟便14例(0.4%)、ALT(GPT)上昇22例(0.7%)、AST(GOT)上昇16例(0.5%)、発疹12例(0.4%)等であった。

[使用成績調査終了時]

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー(頻度不明[注1])):ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、皮疹、血管性浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明[注1])):皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*3)急性腎障害(頻度不明[注1])):急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)肝機能障害(0.1%未満):肝機能障害(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)血小板減少(頻度不明[注1])):血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)偽膜性大腸炎(頻度不明[注1])):偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)低血糖(0.1%未満):低血糖があらわれることがあり、低血糖性昏睡に至る例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者、腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。

8)錯乱、せん妄、幻覚等の精神症状(頻度不明[注1])):錯乱、せん妄、幻覚等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**9)大動脈瘤、大動脈解離(頻度不明[注2])):大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)。

(2)重大な副作用(類薬)

他のニューキノロン系抗菌薬で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1)中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)
2)痙攣
3)QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)
4)黄疸
5)間質性肺炎
6)横紋筋融解症
7)腱障害
8)無顆粒球症
9)汎血球減少症
10)溶血性貧血
11)重症筋無力症の悪化[2)]

(3)その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明[注1)]
過敏症		発疹	そう痒症、蕁麻疹	光線過敏症
精神神経系		めまい、頭痛	不眠症	
消化器	下痢、軟便	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良、悪心、口内炎	口唇炎、排便回数増加、舌炎、嘔吐、口の錯感覚、口渇	
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	LDH上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇		
血液	好酸球数増加	好中球数減少、血小板数増加、白血球数減少	白血球数増加	
その他		CK(CPK)上昇、血糖減少、血中カリウム増加、トリグリセリド増加、尿蛋白陽性	膣カンジダ症、背部痛、悪寒、異常感、倦怠感、血中カリウム減少	浮腫

注1)自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

**注2)海外の疫学研究における報告のため頻度不明。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与しないこと(「その他の注意」の項参照)。

8.過量投与(海外データ)

本剤500mg 1日1回又は2回の経口投与後、紫外光照射により光毒性を示した。

また、本剤400~800mg 1日2回の静脈内投与で、QT間隔延長に用量相関性を認め、変動幅の平均は10msec以下であった。

9.適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

10.その他の注意

(1)動物実験(幼若犬)で関節部の軟骨障害が認められている。

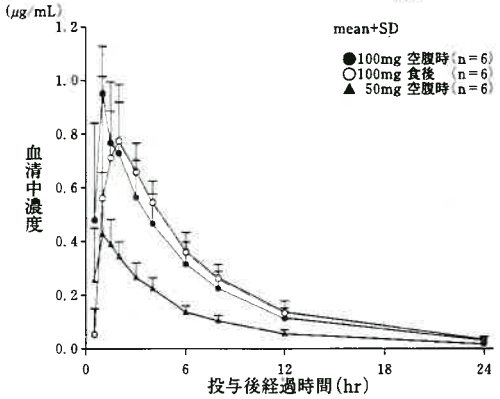
(2)培養細胞(チャイニーズ・ハムスター由来)で、光染色体異常誘発性が認められている。

【薬物動態】

1.血清中濃度[3,4)]

健康成人にシタフロキサシンを単回経口投与(空腹時及び食後)した場合、血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

シタフロキサシン単回経口投与時の血清中濃度推移



シタフロキサシン単回経口投与時の薬物動態パラメータ

ノンコンパートメント解析(mean±SD)

投与量	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	Vd_z/F (L/kg)
50mg 空腹時	6	0.51±0.14	1.2 ±0.5	6.2 ±0.4	2.62±0.52	2.8±0.5
100mg 空腹時	6	1.00±0.14	1.2 ±0.5	5.7 ±0.7	5.55±1.22	2.5±0.7
100mg 食後	6	0.88±0.31	2.0 ±0.8	5.5 ±0.5	5.81±1.31	2.3±0.3

2.血清蛋白結合率[4]

健康成人にシタフロキサシンを100mg単回経口投与した場合、投与後1時間、4時間、8時間における本剤の血清蛋白結合率は46%～55%(限外ろ過法)であり、いずれの時点においてもほぼ一定の値を示した。

3.分　布[5,6]

シタフロキサシン50mg又は100mgを単回経口投与した場合の各組織及び体液中濃度は以下のとおりであり、良好な組織移行性が確認された。

組織・体液中シタフロキサシン濃度　(mean±SD)

組織・体液	投与量	例数	投与後時間 (hr)	組織・体液中濃度 (μg/g、μg/mL)	対血清中濃度比
中耳粘膜	100mg	9	2.7～3.1	0.82±0.73	1.4±0.7[a]
上顎洞粘膜	100mg	4	2.0～3.0	0.56±0.31	1.1±0.8
篩骨洞粘膜	100mg	6	2.3～4.0	0.96±0.61	1.6±0.5
口蓋扁桃	50mg	10	2.0～3.8	0.63±0.20	1.8±0.4
歯肉	50mg	10	2.7～3.7	0.57±0.17	1.3±0.4
抜歯創貯留液	50mg	10	2.7～3.7	0.32±0.17	0.8±0.5

a)血清中濃度が定量下限未満となった被験者以外の8名の値

4.代　謝

シタフロキサシンはほとんど代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄された。一部、血清、尿、糞中代謝物としてグルクロナイド、7'-オキソ体、7'*S*-水酸化体、7'*S*-水酸化体グルクロナイド、*N*-アセチル抱合体が認められた[7]。

ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験では、チトクロームP450分子種CYP1A1及びCYP1A2に対し弱い阻害を示したが、CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4などに対しては、阻害は認められなかった[8]。

5.排　泄

健康成人にシタフロキサシン50mg、100mgを空腹時単回経口投与した場合、投与後48時間までに、それぞれ投与量の約70%が未変化体のまま尿中に排泄された[4]。

また、海外において^{14}C標識シタフロキサシン100mg投与後、72時間までに放射能の約80%が尿中へ、約20%が糞中に排泄された[9]。

6.腎機能障害患者での体内動態[10]

クレアチニンクリアランス値(Ccr)により3群に分け、シタフロキサシン50mgを空腹時単回投与した場合、腎機能低下に伴い、血清中濃度の消失の遅延及び尿中排泄の遅延が認められた。

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

ノンコンパートメント解析(mean±SD)

腎機能 (Ccr mL/min)	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	累積尿中排泄率(%) 0～24時間	累積尿中排泄率(%) 0～48時間
軽度障害群 60≦Ccr<90	6	0.63 ±0.35	1.7 ±1.1	7.5 ±1.3	4.18± 0.91	43.4 ±7.1	48.9 ±7.4
中等度障害群 30≦Ccr<60	3	0.75 ±0.22	1.5 ±1.3	11.5 ±2.2	6.29± 1.21	37.4 ±4.2	44.7 ±2.2
重度障害群 10≦Ccr<30	3	0.60 ±0.06	1.8 ±1.9	16.3 ±2.1	6.33± 0.67	14.5 ±5.1	20.1 ±5.8

参考：

腎機能障害患者におけるシタフロキサシンの用法・用量の目安

腎機能 (Ccr mL/min)	用法・用量の目安 (体重60kgとした場合)	母集団薬物動態解析から推定したパラメータ Cmax (μg/mL)	母集団薬物動態解析から推定したパラメータ AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)
50≦Ccr	50mg 1日2回	Cmax≦0.72	AUC_{0-24hr}≦12.92
	100mg 1日1回	Cmax≦1.01	AUC_{0-24hr}≦12.92
30≦Ccr<50	50mg 1日1回	0.51<Cmax ≦0.67	6.46<AUC_{0-24hr} ≦10.78
10≦Ccr<30	1回50mgを 48時間以上の間隔毎	0.50<Cmax ≦0.91	5.39<AUC_{0-48hr} ×1/2≦16.13

7.高齢者での体内動態[11]

高齢者5名(67～80歳)及び非高齢者6名(25～35歳)にシタフロキサシン100mgを空腹時単回投与した場合、非高齢者群に比べて高齢者群では、$t_{1/2}$の延長、Cmaxの低下及びAUC_{0-24hr}の増加がみられた。シタフロキサシンの薬物動態は、加齢に伴う吸収・排泄機能低下により影響されることが示唆された。

高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

ノンコンパートメント解析(mean±SD)

群	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-24hr} (μg・hr/mL)	$t_{1/2}$[a] (hr)
高齢者	5	0.61±0.23	3.80±1.48	6.35±1.51	6.05±1.19
非高齢者	6	0.91±0.38	0.92±0.20	4.86±0.82	3.30±1.18

a)1-コンパートメントモデル解析により算出

【臨　床　成　績】

1.疾患別有効率

呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻咽喉科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症及び性感染症患者を対象とした臨床試験において、シタフロキサシン50mg 1日2回又は100mg 1日1～2回投与したときの疾患別の有効率は以下のとおりである。

疾患名			有効例数/評価対象例数	有効率(%)
全疾患			991/1059	93.6
呼吸器感染症　全体			493/528	93.4
咽頭・喉頭炎			8/8	100
扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)			11/12	91.7
急性気管支炎			14/14	100
肺炎	全体		350/373	93.8
肺炎	細菌性肺炎		323/344	93.9
肺炎	非定型肺炎(細菌との混合感染を含む)	全体	27/29	93.1
肺炎	非定型肺炎(細菌との混合感染を含む)	マイコプラズマ肺炎	20/22	90.9
肺炎	非定型肺炎(細菌との混合感染を含む)	クラミジア肺炎	6/6	100
肺炎	非定型肺炎(細菌との混合感染を含む)	レジオネラ肺炎	1/1	−
慢性呼吸器病変の二次感染			106/117	90.6
尿路感染症　全体			302/318	95.0
膀胱炎			239/252	94.8
腎盂腎炎			63/66	95.5
非淋菌性性感染症　全体			70/75	93.3
尿道炎		全体	31/35	88.6
尿道炎		非淋菌性クラミジア性	23/27	85.2
尿道炎		非淋菌性非クラミジア性	8/8	100
子宮頸管炎			39/40	97.5
耳鼻咽喉科領域感染症　全体			85/96	88.5
中耳炎			43/49	87.8
副鼻腔炎			42/47	89.4
歯科・口腔外科領域感染症　全体			41/42	97.6
歯周組織炎			17/17	100
歯冠周囲炎			7/7	100
顎炎			17/18	94.4

2.菌種別菌消失率

呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻咽喉科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症及び性感染症患者を対象とした臨床試験より収集した原因微生物の菌種別の菌消失率は下表のとおりである。

菌種・菌属		消失菌株/菌消失率評価株数	菌消失率(%)
ブドウ球菌属		108/113	95.6
レンサ球菌属(肺炎球菌を除く)		61/61	100
肺炎球菌		157/164	95.7
	ペニシリン耐性肺炎球菌a)	13/14	92.9
	ペニシリン中等度耐性肺炎球菌b)	50/52	96.2
	マクロライド耐性肺炎球菌c)	110/116	94.8
	多剤耐性肺炎球菌d)	81/85	95.3
腸球菌属		111/112	99.1
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス		35/35	100
大腸菌		123/133	92.5
シトロバクター属		12/12	100
クレブシエラ属		54/58	93.1
エンテロバクター属		14/14	100
セラチア属		7/9	77.8
プロテウス属		7/8	87.5
モルガネラ・モルガニー		4/4	−
インフルエンザ菌		108/108	100
	BLNARe)	31/31	100
緑膿菌		33/47	70.2
	呼吸器感染症由来緑膿菌	2/11	18.2
	尿路感染症由来緑膿菌	30/33	90.9
ペプトストレプトコッカス属		21/21	100
プレボテラ属		33/33	100
ポルフィロモナス属		3/3	−
フソバクテリウム属		2/2	−
トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)		63/65	96.9
肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)		1/1	−
肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)		13/13	100

a)ペニシリンG; MIC≧2μg/mL[経口ペニシリンVの基準(CLSI法)を使用]
b)ペニシリンG; 0.12μg/mL≦MIC≦1μg/mL[経口ペニシリンVの基準(CLSI法)を使用]
c)クラリスロマイシン; MIC≧1μg/mL又はエリスロマイシン; MIC≧1μg/mL
d)キノロン耐性(レボフロキサシン; MIC≧8μg/mL又はモキシフロキサシン; MIC≧4μg/mL)、ペニシリン耐性(ペニシリンG; MIC≧2μg/mL[経口ペニシリンVの基準(CLSI法)を使用])、セフェム耐性(セフロキシム; MIC≧2μg/mL)、マクロライド耐性(クラリスロマイシン; MIC≧1μg/mL又はエリスロマイシン; MIC≧1μg/mL)、テリスロマイシン耐性(テリスロマイシン; MIC≧4μg/mL)、テトラサイクリン耐性(テトラサイクリン; MIC≧8μg/mL)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム耐性(スルファメトキサゾール・トリメトプリム; MIC≧76/4μg/mL)、のうち2系統以上の耐性株
e)β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

【薬効薬理】

1.抗菌作用

シタフロキサシンは好気性又は嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、非定型菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、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、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、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、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)などに対して強い抗菌力を示した[12]。特に肺炎球菌(ペニシリン耐性、マクロライド耐性及び多剤耐性肺炎球菌を含む)[5,12,13,14]及び腸球菌属、緑膿菌及び大腸菌(キノロン耐性大腸菌を含む)[12,15]に対して、他のニューキノロン系抗菌薬に比べ強い抗菌活性を示した。

2.実験的感染症に対する治療効果

グラム陽性菌及びグラム陰性菌によるマウス敗血症モデルにおいて、シタフロキサシンは*in vitro*での抗菌力を反映する感染防御効果を示した[12]。また、肺炎球菌による呼吸器感染モデルにおいて、対照とした他のニューキノロン系抗菌薬より優れた治療効果を示した[12]。

3.呼吸器感染症におけるPK/PD解析

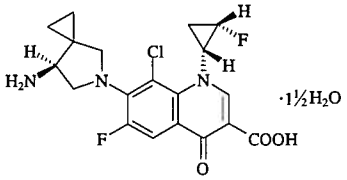
呼吸器感染症を対象とした臨床試験で実施したPK/PD解析結果から、$AUC_{0\text{-}24hr}$/MIC又はCmax/MICの上昇に伴い、原因菌の消失率が上昇することが確認された。肺炎球菌22株を含む呼吸器感染症の主要原因菌の消失率は、$AUC_{0\text{-}24hr}$/MICが100を超えた場合に96.3%(78/81)、Cmax/MICが5を超えた場合に96.3%(79/82)であった[13]。また、肺炎球菌性呼吸器感染症を対象とした臨床試験における肺炎球菌の消失率は、血清中シタフロキサシン濃度を非結合型濃度に換算した$fAUC_{0\text{-}24hr}$/MICが30を超えた場合に98.9%(89/90)、fC_{peak}/MICが2を超えた場合に98.9%(89/90)であった[14]。

4.作用機序

シタフロキサシンは細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVに対して阻害活性を示し、殺菌的に作用する。本剤の両酵素に対する阻害活性は、対照とした他のニューキノロン系抗菌薬より強かった[12,16]。さらに、本剤はキノロン耐性菌由来酵素に対しても強い阻害活性を示した[12,17,18]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:シタフロキサシン水和物(Sitafloxacin Hydrate)
略　名:STFX
化学名:(−)-7-[(7*S*)-7-Amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-chloro-6-fluoro-1-[(1*R*,2*S*)-2-fluoro-1-cyclopropyl]-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid sesquihydrate
分子式:$C_{19}H_{18}ClF_2N_3O_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$
分子量:436.84
構造式:



性　状:微黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
リン酸試液にやや溶けにくく、0.1mol/L塩酸試液、アセトニトリル又はメタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
光によって淡黄褐白色となる。
(リン酸試液:リン酸50gを水950mLに溶かす)
融　点:217～223℃
分配係数:1-オクタノール/水(25℃);0.244

【包装】

グレースビット錠50mg
(プラスチックボトル)100錠
(PTP)　100錠

グレースビット細粒10%
(プラスチックボトル)　30g

【主要文献】

＊1)厚生労働省健康局結核感染症課編:抗微生物薬適正使用の手引き
2)Sieb JP:Neurology 1998;50(3):804-807
3)中島光好:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):154-155
4)Nakashima M, et al.:Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(1):170-174
5)馬場駿吉ほか:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):110-120
6)佐々木次郎ほか:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):121-129
7)社内資料:体内動態の検討
8)社内資料:チトクロームP450に及ぼす影響
9)社内資料:^{14}C標識物質を用いた体内動態の検討
10)中島光好ほか:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):21-24
11)関野久邦:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):18-20
12)神田裕子ほか:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):1-17
13)斎藤　厚ほか:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):63-80
14)Kohno S, et al.:J Infect Chemother. 2013;19(3):486-494
15)河田幸道ほか:日本化学療法学会雑誌 2008;56(S-1):92-102
16)Onodera Y, et al.:Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(6):1800-1804
17)Tanaka M, et al.:J Infect Chemother. 2000;6(3):131-139
18)Akasaka T, et al.:Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(3):530-536

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103−8426　東京都中央区日本橋本町3−5−1
TEL:0120−189−132

製造販売元
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo　東京都中央区日本橋本町3-5-1
506366-15

astellas

＊＊2019年４月改訂（第20版）
＊2019年１月改訂

日本標準商品分類番号
876241

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

キノロン系経口抗菌剤

ジェニナック®錠200mg

メシル酸ガレノキサシン水和物錠

Geninax® Tablets 200mg

承認番号	21900AMX01088000
薬価収載	2007年９月
販売開始	2007年10月
再審査結果	2017年３月
国際誕生	2007年７月

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後３年）

GET-046220

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)本剤の成分又は他のキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
(3)小児等（「7.小児等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販　売　名	ジェニナック錠200mg
成分・含量（１錠中）	メシル酸ガレノキサシン水和物253.53mg（ガレノキサシンとして200mg）
添　加　物	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
色・剤形	淡橙色のフィルムコーティング錠
外　　形	
大　き　さ	直径：約8.6mm、厚さ：約4.7mm、重量：約306mg

【効能・効果】

〈適応菌種〉
ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、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、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、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

・肺炎球菌には多剤耐性肺炎球菌を含む。
・耐性菌を含む適応菌種の詳細は、「臨床成績」、「薬効薬理」の項を参照すること。

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
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、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」[1]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【用法・用量】

通常、成人においてガレノキサシンとして、１回400mgを１日１回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
(2)低体重（40kg未満）の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害（Ccr30mL/min未満）の患者への投与は、低用量（200mg）を用いることが望ましい。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

＊1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣を起こすおそれがある。］
(2)QT延長のある患者［心室性不整脈（Torsades de Pointesを含む）、QT延長を悪化させるおそれがある。］
(3)糖尿病又は耐糖能異常のある患者［血糖値の異常変動があらわれることがある。］
(4)収縮期血圧が90mmHg以下の患者［血圧低下があらわれることがあり、低血圧を悪化させるおそれがある。］
(5)重症筋無力症の患者［症状を悪化させることがある。］
(6)大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者〔海外の疫学研究において、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生リスクが増加したとの報告がある。（「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」(1)重大な副作用の項参照）〕

＊2.重要な基本的注意
(1)ショック、アナフィラキシーが報告されているので、本剤の使用前にアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

⑵意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

⑶大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。(「1.慎重投与」、「4.副作用」⑴重大な副作用の項参照)

3.相互作用[2]

本剤はチトクロームP-450(CYP)による代謝をほとんど受けない。また、CYPの代謝活性を阻害せず、CYPアイソザイムを誘導しない。(「薬物動態」の項参照)

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤 制酸剤、ミネラル入りビタミン剤等	本剤の効果が減弱されるおそれがあるので、本剤服用後2時間以上あけるなど注意すること。	金属イオンと難溶性のキレートを形成し、吸収が阻害されると考えられている[3]。
ニトログリセリン 硝酸イソソルビド	外国での注射剤の臨床試験において、併用により血圧低下の発現頻度の増加傾向が認められている。	機序不明
クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	QT延長、心室性不整脈(Torsades de Pointesを含む)があらわれるおそれがある。	これらの抗不整脈薬では、単独投与でQT延長作用がみられている。
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤	痙攣があらわれることがある。	中枢神経系における$GABA_A$受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
テオフィリン アミノフィリン水和物	テオフィリンのCmax、AUCを約20%上昇させることが認められている[4]。 テオフィリンの中毒症状(消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣等)があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、血中濃度モニタリングを行うなど注意すること。	機序不明
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。観察を十分に行い、血液凝固能検査を行うなど注意すること。	機序不明
降圧作用を有する薬剤(降圧剤、利尿剤等)	併用により降圧作用を増強するおそれがある。	機序不明
血糖降下剤	併用により血糖降下作用を増強するおそれがある。	機序不明

＊4.副作用

承認時までに国内で実施された臨床試験で、安全性評価対象症例702例中132例(18.80%)に副作用が認められ、211例(30.06%)に臨床検査値異常が認められた。主な副作用は、下痢23例(3.28%)、頭痛12例(1.71%)、軟便10例(1.42%)等であった。また、主な臨床検査値異常は、ALT(GPT)増加10.40%(72/692)、AST(GOT)増加8.38%(58/692)、血中アミラーゼ増加4.23%(29/685)等であった。

国内で実施された製造販売後調査(使用成績調査及び特定使用成績調査)で、安全性評価対象症例7283例中291例(4.00%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、下痢35例(0.48%)、肝機能異常35例(0.48%)、発疹27例(0.37%)等であった。

⑴重大な副作用

1)**ショック、アナフィラキシー**(頻度不明):ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、浮腫、発赤等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(0.1%未満[注1])):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**徐脈、洞停止、房室ブロック**(頻度不明):徐脈、洞停止、房室ブロック(初期症状:嘔気、めまい、失神等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)**QT延長、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動**(頻度不明):QT延長、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、心室細動があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**劇症肝炎、肝機能障害**(頻度不明):劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)**低血糖**(0.1%未満[注1])):低血糖があらわれることがある(高齢者、糖尿病患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)**偽膜性大腸炎(クロストリジウム性大腸炎:0.5%未満)**:偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8)**無顆粒球症、血小板減少**(頻度不明):無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)**横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)**幻覚、せん妄等の精神症状**（頻度不明）：幻覚、せん妄等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11)**痙攣**（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12)**間質性肺炎、好酸球性肺炎**（いずれも0.1%未満[注1]）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

13)**重症筋無力症の悪化**（頻度不明）：重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14)**急性腎障害**（0.1%未満[注1]）：急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15)**大動脈瘤、大動脈解離**（頻度不明）：大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」の項参照）

注1）製造販売後調査における頻度

(2)**重大な副作用（類薬）**

他のキノロン系抗菌剤で次のような重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

1)**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）**
2)**間質性腎炎**
3)**高血糖**
4)**汎血球減少症**
5)**アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**
6)**血管炎**

(3)**その他の副作用**

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上又は頻度不明	0.5～1%未満	0.5%未満
過敏症	発疹、光線過敏症[注2]		湿疹、紅斑、皮膚炎、そう痒症、潮紅、眼瞼浮腫、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症
肝臓	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、γ-GTP増加、血中ALP増加、血中LDH増加、ビリルビン増加		尿中ウロビリン陽性
腎臓	尿中蛋白陽性、着色尿[注2]	血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性	頻尿、BUN増加、尿中白血球陽性、尿中赤血球陽性、尿円柱
消化器	下痢、軟便、便秘、血中アミラーゼ増加	悪心、嘔吐、腹痛、食欲不振、腹部膨満、口渇、舌炎、口唇炎	胃・腹部不快感、消化不良、異常便、口内炎、舌苔
血液	好酸球数増加、白血球数減少、リンパ球形態異常	血小板数増加、ヘモグロビン減少、好中球数減少	赤血球数減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、リンパ球数増加、リンパ球数減少、単球数増加
代謝異常	血中カリウム増加、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖減少		血中塩化物減少、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少
循環器		血圧低下、心電図QT延長	徐脈、心不全、心房細動、洞性不整脈、心室性二段脈、動悸、胸部不快感、胸痛、血圧上昇、心電図異常P波、心電図ST-T変化
精神神経系	頭痛	傾眠、不眠症、浮動性めまい	しびれ、振戦[注3]
筋・骨格		背部痛	関節痛、筋痛、筋痙攣、足底筋膜炎
呼吸器			喘息、血痰、鼻出血、鼻閉、鼻道刺激感、咽喉頭疼痛、気胸、鼻漏、上気道の炎症、鼻咽頭炎、咽喉頭炎
その他	血中CK（CPK）増加、CRP増加、寒冷凝集素陽性	味覚障害	倦怠感、熱感、異常感、結膜出血、眼痛、眼の充血、色覚異常、単純ヘルペス、発熱[注3]、悪寒[注3]

注2）頻度不明
注3）製造販売後調査における頻度

5. 高齢者への投与[5]

本剤の臨床試験成績では、高齢者（65～94歳）において認められた副作用の種類及びその発現率は、非高齢者（18～64歳）と同様であったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の一般状態に注意して投

与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒト母乳中へ移行することが認められている[6]。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと。(「10. その他の注意」の項参照)

8. 過量投与

過量投与に対しては催吐、胃洗浄により胃内薬物を除去すること。症状があらわれた場合には、適切な支持療法及び対症療法を行い、水分を十分に補給すること。なお、本剤は血液透析、腹膜透析では効率よく除去できない。[ガレノキサシン除去率：血液透析（4時間）では投与量の約11%、持続式携帯腹膜透析（72時間）では投与量の約3%[7]。]

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意[5)~12)]

(1)動物実験（幼若イヌ［3ヵ月齢］、若齢イヌ［8～9ヵ月齢］、ラット［6週齢］）において、関節軟骨障害が認められている。

(2)動物実験（マウス、ラット、イヌ及びカニクイザル）において、赤紫又は紫色の可逆性着色が口腔粘膜、眼瞼結膜、皮膚、胃等の器官及び組織で認められている。

【薬物動態】

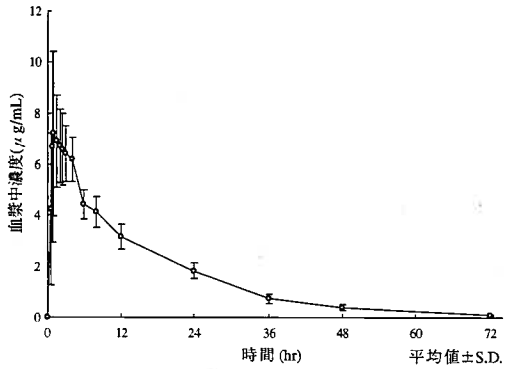
1. 血中濃度

(1)単回投与時[13)]

健康成人19例に400mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。

投与量 (mg)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUCinf (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
400	8.86±2.36	1.58±0.97	118.1±17.6	12.4±1.1

平均値±S.D.



平均値±S.D.

〈参考：カプセル剤〉[14)]

健康成人6例に400mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、錠剤400mgと同様の体内動態を示した。

(2)反復投与時[14)]

〈参考：カプセル剤〉

健康成人6例に400mgを1日1回、14日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、下表のとおりであった。投与開始7日目に定常状態に達した。

投与量 (mg)	投与日	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
400	1日目	8.36±1.64	2.08±0.80	75.3± 9.2	11.66±1.55
	7日目	11.06±1.81	2.25±0.88	110.9± 9.8	9.76±0.60
	14日目	10.90±2.08	2.33±0.98	114.9±11.2	10.67±0.55

平均値±S.D.

(3)患者における薬物動態[5)]

慢性呼吸器感染症患者133例において、400mg投与時のCmaxは9.21±2.28μg/mL、AUC_{0-24}は122.2±34.2μg·hr/mLであった。[Population Pharmacokinetics（PPK）解析]

2. 血清蛋白結合率[14)]

健康成人14例に400mgを空腹時単回経口投与した結果、血清蛋白結合率は79～80%であった（*ex vivo*）。

3. 組織内移行[14)~16)]

400mgを単回経口投与したときの各組織及び体液への移行は下表のとおりであった。

組織・体液（採取時間）	血漿中濃度 (μg/mL)	組織・体液中濃度 (μg/g又はμg/mL)	血漿中濃度に対する比
副鼻腔粘膜[注1)] (2.65-3.00hr)	6.120±1.799	6.006±1.954	1.028±0.386
口蓋扁桃組織[注1)] (2.75-3.33hr)	5.862±0.202	9.438±1.706	1.605±0.244
中耳粘膜[注1)] (2.68-3.28hr)	5.798±2.572	5.890±3.279	1.038±0.381
唾液[注2)] (2hr)	5.60±1.82	1.63±0.508	0.29±0.04
喀痰[注1)] (3hr)	7.34±2.75	3.50±1.17	0.536±0.273

注1) n＝5、注2) n＝14　　平均値±S.D.

〈参考：外国人データ〉[6)17)18)]

600mgを単回経口投与※したときの各組織及び体液への移行は下表のとおりであった。

※：本剤の承認用量は1日1回400mgである。

組織・体液（採取時間）	血漿中濃度 (μg/mL)	組織・体液中濃度 (μg/g又はμg/mL)	血漿中濃度に対する比
肺実質[注1)] (4-6hr)	6.43±2.42	15.16±8.93	2.57±1.81
気管支粘膜 (2-4hr)	7.43±2.95[注2)]	6.10±1.05[注3)]	0.99±0.19[注3)]
肺胞マクロファージ[注2)] (2.5-3.5hr)	10.0±2.8	106.1±60.3	11.15±8.16
肺胞上皮被覆液[注2)] (2.5-3.5hr)	10.0±2.8	9.2±3.6	0.95±0.41
母乳[注2)] (0-6hr)	8.9±2.7	3.0±0.6	0.36±0.1

注1) n＝8、注2) n＝6、注3) n＝3　　平均値±S.D.

4. 代謝[2)19)]

血漿中、尿中及び糞中の主代謝物は、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体で、チトクロームP-450（CYP）による酸化的代謝物はわずかであった。また、ヒト肝ミクロソームを用いた試験において、200μmol/Lまで CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の代謝活性に対する阻害作用は弱かった。ヒト肝細胞を用いた試験において、CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4の誘導は認められなかった。

5. 排泄[20]

健康成人19例に400mgを空腹時単回経口投与したときの最高尿中濃度は、投与後0～4時間に267.48±125.28μg/mL[注1]であった。また、累積尿中排泄率は、投与24時間後までに34.1±4.6%、72時間後までに49.6±5.7%であった。

注1) n＝18

〈参考：外国人データ〉

健康成人8例に[^{14}C]-ガレノキサシンを600mg単回経口投与*したとき、尿中及び糞中にほぼ同程度の放射能回収率が得られ、投与後7日目までに尿中に41.8±6.3%、糞中に45.4±7.6%が回収された。

※：本剤の承認用量は1日1回400mgである。

6. 腎機能障害時の血中濃度（参考：外国人データ）[7]

腎機能正常者、透析を必要としない重度の腎機能障害患者、血液透析（HD）施行患者及び持続式携帯腹膜透析（CAPD）施行患者に600mgを単回経口投与*したとき、Cmaxは腎機能正常者と比較し、重度の腎機能障害患者で20～52%減少した。また、AUCは透析を必要としない重度の腎機能障害患者で51%増加し、HD又はCAPD管理の重度の腎機能障害患者で1.2～21%増加した。

※：本剤の承認用量は1日1回400mgである。

腎機能障害の程度（Ccr：mL/min）	例数	Cmax[注1]（μg/mL）	AUC[注1]（μg·hr/mL）	$t_{1/2}$[注2]（hr）	Tmax[注3]（hr）
正常（Ccr＞80）	6	12.6 [30.3]	136.4 [20.1]	14.4±3.3	1.00 [0.50,1.50]
透析を必要としない重度の腎機能障害患者（Ccr＜30）	6	10.1 [37.0]	205.4 [36.4]	26.5±6.9	1.50 [0.50,2.05]
血液透析（HD）施行患者	7[注4]	6.0 [23.6]	138.0 [37.4]	32.7±4.5	1.50 [0.75,3.00]
	6[注5]	9.2 [24.0]	156.5 [34.6]	24.5±5.0	0.88 [0.50,2.00]
持続式携帯腹膜透析（CAPD）施行患者	6	7.1 [26.7]	165.0 [27.7]	28.5±6.5	2.00 [0.75,4.00]

注1）幾何平均値［CV%］、注2）平均値±S.D.
注3）中央値［min, max］
注4）600mg投与3時間後からHD実施（4時間）。
注5）HD完了直後に600mgを投与し、投与68時間後からHD実施（4時間）。

〈参考〉

低体重（40kg未満）の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害（Ccr 30mL/min未満）の患者に400mgを反復投与したときのAUC_{0-24}の平均は219μg·hr/mL（計算値）であった[5]。

7. 肝機能障害時の血中濃度（参考：外国人データ）

肝機能正常者及び軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A、B又はC）に600mgを単回経口投与*したとき、Cmaxは肝機能正常者と比較した場合、中等度又は重度の肝機能障害患者でやや低下したが、軽度の肝機能障害患者では低下がみられなかった。また、AUCは肝機能正常者と比較した場合、軽度、中等度又は重度の肝機能障害患者で有意な変化はなかった。

※：本剤の承認用量は1日1回400mgである。

肝機能障害の程度	例数	Cmax[注1]（μg/mL）	AUC[注1]（μg·hr/mL）	$t_{1/2}$[注2]（hr）	Tmax[注3]（hr）
正常	6	11.0 [29.0]	113.0 [25.8]	11.8±1.5	1.13 [0.50,3.00]
軽度（Child-Pugh A）	6	9.9 [18.9]	131.3 [45.7]	17.4±5.8	1.17 [0.75,3.00]
中等度（Child-Pugh B）	6	8.3 [17.5]	108.6 [14.1]	20.2±6.8	1.25 [0.50,2.00]
重度（Child-Pugh C）	2	7.0 [1.4]	113.9 [37.1]	16.3±2.6	0.63 [0.50,0.75]

注1）幾何平均値［CV%］、注2）平均値±S.D.
注3）中央値［min, max］

【臨床成績】

1. 疾患別有効率

呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした、1日1回400mg投与による国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（二重盲検比較試験を含む）における疾患別の有効率は下表のとおりであった。

疾患名		国内 有効例数/有効性評価対象例数	国内 有効率[注4]（%）	外国（参考） 有効例数/有効性評価対象例数	外国（参考） 有効率[注5]（%）
咽頭・喉頭炎		17/20	85.0	—[注6]	—[注6]
扁桃炎[注1]		20/21	95.2		
急性気管支炎[注2]		21/22	95.5		
肺炎	細菌性肺炎	227/234	97.0	467/506	92.3
	マイコプラズマ肺炎	22/22	100	53/54	98.1
	クラミジア肺炎	12/13	92.3	79/83	95.2
	レジオネラ肺炎	0	—	6/8	75.0
慢性呼吸器病変の二次感染[注3]		139/158	88.0	699/804	86.9
中耳炎		41/47	87.2	—[注6]	—[注6]
副鼻腔炎		23/25	92.0	831/911	91.2

注1）扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む。
注2）クラミジア急性気管支炎1例を含む。
注3）国内：慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫、陳旧性肺結核、肺線維症等
　　外国：慢性気管支炎
注4）投与終了時の評価
注5）投与終了7日後の評価
注6）本疾患を対象とした臨床試験は実施していない。

2. 菌種別菌消失率

国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症を対象）より収集された、各菌種の菌消失率は下表のとおりであった。本剤の適応菌種に含まれるブドウ球菌属のMRSAについては国内で66.7%（2/3）、外国で87.5%（14/16）、ペニシリン耐性肺炎球菌については国内で100%（27/27）、外国で85.7%（12/14）、多剤耐性肺炎球菌については国内で100%（81/81）、外国で91.4%（32/35）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリスのβ-ラクタマーゼ産生菌については国内で100%（29/29）、外国で93.3%（125/134）、インフルエンザ菌のBLNARについては国内で100%（49/49）であった。

菌種・菌属		国内 消失株数/菌消失率評価株数	国内 菌消失率[注1]（%）	外国（参考） 消失株数/菌消失率評価株数	外国（参考） 菌消失率[注2]（%）
ブドウ球菌属		53/56	94.6	226/247	91.5
	MRSA	2/3	66.7	14/16	87.5
レンサ球菌属		20/20	100	84/95	88.4
肺炎球菌		122/122	100	304/322	94.4
	ペニシリン耐性肺炎球菌	27/27	100	12/14	85.7
	多剤耐性肺炎球菌[注3]	81/81	100	32/35	91.4
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス		32/32	100	140/150	93.3
	β-ラクタマーゼ産生菌	29/29	100	125/134	93.3
大腸菌		0/0	—	40/45	88.9

菌種・菌属	国内		外国（参考）	
	消失株数/菌消失率評価株数	菌消失率[注1] (%)	消失株数/菌消失率評価株数	菌消失率[注2] (%)
クレブシエラ属	9/11	81.8	61/67	91.0
エンテロバクター属	2/2	100	35/37	94.6
インフルエンザ菌	111/112	99.1	234/249	94.0
BLNAR	49/49	100	—	—
肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)	8/8	100	0/0	—

注1)投与終了時の菌消失率
注2)投与終了7日後の菌消失率
注3)多剤耐性肺炎球菌：キノロン耐性（レボフロキサシン：MIC≧8μg/mL)、β-ラクタム耐性（セフロキシム：MIC≧2μg/mL)、マクロライド耐性（エリスロマイシン：MIC≧1μg/mL)、テトラサイクリン耐性（MIC≧8μg/mL)、トリメトプリム/スルファメトキサゾール耐性（MIC≧4/76μg/mL）のうち2剤以上に耐性

【薬効薬理】

1. 抗菌作用[21]

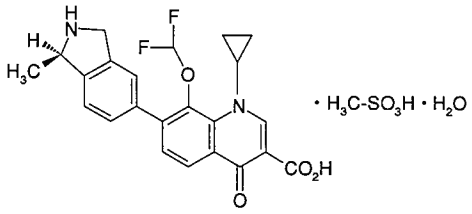
グラム陽性菌、グラム陰性菌及び非定型菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを示し、ブドウ球菌属（MRSAを含む)、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ)・カタラーリス（β-ラクタマーゼ産生菌を含む)、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌(BLNARを含む)、レジオネラ・ニューモフィラ、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ）に対して強い抗菌活性を示した。特に、呼吸器感染症の原因菌であるペニシリン耐性肺炎球菌、多剤耐性肺炎球菌を含む肺炎球菌に対して、強い抗菌活性を示した。

2. 作用機序[21]

本剤は細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣを阻害し、殺菌的に作用する。一方、真核細胞由来のトポイソメラーゼⅡに対する阻害作用は弱く、細菌由来のⅡ型トポイソメラーゼを選択的に阻害した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メシル酸ガレノキサシン水和物
(Garenoxacin Mesilate Hydrate)
略　号：GRNX
化学名：1-Cyclopropyl-8-(difluoromethoxy)-7-[(1*R*)-1-methyl-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monomethanesulfonate monohydrate
構造式：



分子式：$C_{23}H_{20}F_2N_2O_4 \cdot CH_4O_3S \cdot H_2O$
分子量：540.53
性　状：白色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくく、アセトニトリル及びエタノール（95）に溶けにくく、2-プロパノールに極めて溶けにくい。
融　点：約277℃（分解）

【包　　装】

100錠（10錠×10)、500錠（10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き［R-07700］
2）中村哲朗ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：87，2007.［GEN-00226］
3）Krishna G. et al.：Pharmacotherapy，27：963，2007.［GEN-00212］
4）二木芳人ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：206，2007.［GEN-00235］
5）小林宏行ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：144，2007.［GEN-00230］
6）Amsden G.W. et al.：J. Clin. Pharmacol.，44：188，2004.［GEN-00135］
7）Krishna G. et al.：Curr. Med. Res. Opin.，23：649，2007.［GEN-00200］
8）Nagai A. et al.：J. Toxicol. Sci.，27：219，2002.［GEN-00071］
9）社内報告書（毒性試験・イヌ）（DIR070076)
10）社内報告書（毒性試験・ラット）（DIR070077)
11）長沢峰子ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：34，2007.［GEN-00220］
12）木澤和夫ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：42，2007.［GEN-00221］
13）内田英二ほか：新薬と臨牀，66：642，2017.［GEN-00734］
14）内田英二：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：95，2007.［GEN-00227］
15）馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：194，2007.［GEN-00234］
16）渡辺彰ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：162，2007.［GEN-00231］
17）Krishna G. et al.：Curr. Med. Res. Opin.，23：1841，2007.［GEN-00242］
18）Andrews J. et al.：J. Antimicrob. Chemother.，51：727，2003.［GEN-00102］
19）Hayakawa H. et al.：Drug Metab. Dispos.，31：1409，2003.［GEN-00109］
20）社内報告書（新旧錠剤の生物学的同等性試験）（DIR130073)
21）高畑正裕ほか：日本化学療法学会雑誌，55（S-1）：1，2007.［GEN-00217］

**2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
0120-189-371

大正製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒170-8633　東京都豊島区高田3－24－1
電話 0120-591-818

発　売　アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

**販　売
提　携　大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1

製　造　富士フイルム富山化学株式会社
販売元　東京都中央区京橋二丁目14番1号

22-WA
1106M
GEN31120Z01

ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書(案)

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能・効果(案)並びにその設定根拠 5
1.8.1.1　効能・効果(案) 5
1.8.1.2　設定根拠：適応菌種 5
1.8.1.3　設定根拠：適応症 7
1.8.2　用法・用量(案)及びその設定根拠 8
1.8.2.1　用法・用量(案) 8
1.8.2.2　設定根拠 8
1.8.2.3　用法・用量調節の必要性 9
1.8.3　使用上の注意(案)及びその設定理由 12
1.8.4　参考文献 17

表一覧

表 1.8.1-1　適応菌種別消失率、MIC_{90}及び臨床効果(全疾患)(PPS/BPPS) 5
表 1.8.1-2　対象疾患別臨床効果及び被験者別微生物学的効果(PPS/BPPS) 8

略語及び専門用語一覧表

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
Enterobacter spp.	*Enterobacter* species
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. oxytoca	*Klebsiella oxytoca*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
K. pneumoniae subsp. *ozaenae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *ozaenae*
K. pneumoniae subsp. *pneumoniae*	*Klebsiella pneumoniae* subspecies *pneumoniae*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*

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
AM-1977	ラスクフロキサシンのコード番号
AST	Aspartate aminotransferase:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC extrapolated to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time zero to t hours after 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
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
Ccr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{max} /MIC	C_{max} の MIC に対する比
C_{trough}	Through plasma concentration：トラフ濃度
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase： ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
GRNX	Garenoxacin：ガレノキサシン

略語及び専門用語	用語の説明
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LVFX	Levofloxacin：レボフロキサシン
MIC	Minimum inhibitory concentration：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
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

1.8.1　効能・効果(案)並びにその設定根拠

1.8.1.1　効能・効果(案)

＜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

1.8.1.2　設定根拠：適応菌種

本剤の臨床試験で得られた原因菌における本剤 75 mg 1 日 1 回投与後の菌消失率及び臨床効果、並びに各原因菌に対する AM-1977 の MIC_{90} を表 1.8.1-1 に示す。本表の臨床効果は、対象疾患毎に主要評価として設定した項目(治癒判定時の治癒率又は投与終了時の有効率)を用いて算出した。また、微生物学的効果の評価時期も疾患毎に異なるが、同様の取扱いとして菌消失率を算出した。

表 1.8.1-1　適応菌種別消失率、MIC_{90} 及び臨床効果(全疾患)(PPS/BPPS)

菌種・菌属	菌消失率		MIC_{90}	臨床効果	
	n/N	%		n/N	%
ブドウ球菌属	40/40	100.0	0.12	37/40	92.5
レンサ球菌属	18/19	94.7	0.12	17/19	89.5
肺炎球菌	41/41	100.0	0.12	37/41	90.2
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌	8/8	100.0	---	7/8	87.5
ペニシリン耐性肺炎球菌	5/5	100.0	---	5/5	100.0
マクロライド耐性肺炎球菌	37/37	100.0	0.12	33/37	89.2
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	30/32	93.8	0.12	28/31	90.3
クレブシエラ属	5/5	100.0	---	5/5	100.0
エンテロバクター属	5/5	100.0	---	5/5	100.0
インフルエンザ菌	63/65	96.9	0.12	61/65	93.8
BLNAR	22/22	100.0	0.12	20/22	90.9
BLPAR	7/7	100.0	---	6/7	85.7
プレボテラ属	26/28	92.9	1	24/28	85.7
肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）	2/2	---	---	2/2	---

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-2 を一部改変)

本邦の抗菌薬の臨床試験に関するガイドラインには、適応菌種として評価するために必要な菌株数及び菌推移症例数は明示されていない。そこで、本剤の臨床試験で得られた原因菌のうち、AM-1977 の MIC_{90} が算出され、80%以上の菌消失率及び臨床効果が確認された菌種については、臨床的に十分な効果が期待できると判断した。該当する菌種は以下のとおりである。なお、PK/PD 解析の結果、MIC がおよそ 1 μg/mL までの菌株であれば、90%以上の微生物学的効果及び臨床効果が得られることが示唆されており(2.7.3A.3.3.7)、以下の菌種に対する MIC_{90} はすべて 1 μg/mL 以下であった。

- 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
- インフルエンザ菌
- プレボテラ属

また、抗菌薬臨床評価のガイドライン [1)]では、「臨床で分離される頻度の少ない(2%～3%)菌種については、臨床分離株に対する抗菌スペクトル及びヒトにおける薬物動態から有効性が類推できるものに限り、少数例の臨床成績に基づいて適応が判断される」との規定がある。既述した菌種に加え、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症における分離頻度や AM-1977 に対する感受性、本剤の有効性を評価した全臨床試験での臨床効果等を踏まえた上で、適応菌種として申請可能と判断した菌種とその根拠を以下に示す。

- クレブシエラ属
  本剤の臨床試験で得られた臨床分離株は、*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 4 株、*K. pneumoniae* subsp. *ozanae* 1 株及び *K. oxytoca* 1 株の計 6 株であり、そのうち本剤 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例は 5 例であった。これらの被験者における微生物学的効果及び臨床効果は共に 100.0%であった。*K. pneumoniae* に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2005 年から 2009 年の臨床分離株(26 株)で 0.5 μg/mL、2015 年の臨床分離株(30 株)では 0.25 μg/mL であり、経年的な感受性の変化も認められなかった(2.6.2.2.2)。以上より、本剤はクレブシエラ属による感染症に対し十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。
- エンテロバクター属
  本剤の臨床試験で得られた臨床分離株は、*E. aerogenes* 5 株及び *E. cloacae* 3 株の計 8 株であり、そのうち本剤 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例は 5 例であった。これらの被験者における微生物学的効果及び臨床効果は共に 100.0%であった。エンテロバクター属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2005 年から 2009 年の臨床分離株(各 26 株)で *E. aerogenes* 0.5 μg/mL 及び *E. cloacae* 64 μg/mL であった。上記臨床試験結果に加え、2015 年の *Enterobacter* spp.臨床分離株(30 株)に対する AM-1977 の MIC_{90} は 0.25 μg/mL であったことから(2.6.2.2.2)、本剤はエンテロバクター属による感染症に対し十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。
- 肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)
  本剤の臨床試験では、7 株の臨床分離株が得られ、そのうち本剤 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例は 2 例であった。一方、遺伝子学的検査、感染症迅速検査又は免疫血清学検査の結果、*M. pneumoniae* に起因する感染症と診断された症例は、市中肺炎で 39 例、慢性呼吸器病変の二次感染で 2 例、急性気管支炎で 2 例の計 43 例であった。これらの被験者における主要評価項目での臨床効果は 90.7%(39/43 例)であり、優れた有効性が確認された。
  M. pneumoniae に対する AM-1977 の MIC は、臨床試験で分離された 7 株のうち 5 株で 0.12 μg/mL、2 株で 0.25 μg/mL を示し、2013 年の臨床分離株(50 株)で確認した MIC_{90} 0.25 μg/mL と矛盾しない結果であった(2.6.2.2.2)。さらに、*M. pneumoniae* は細胞内寄生菌であることから、臨床及び非臨床試験で確認された本剤の良好な肺組織移行性及び細胞内移行性も考慮し、本剤は *M. pneumoniae* 感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。
- レジオネラ・ニューモフィラ
  本剤の臨床試験では、*L. pneumophila* は微生物学的検査で検出されなかったものの、抗原迅速検査にて 2 例が陽性を示し、レジオネラ肺炎と診断された。これら 2 例の臨床効果はとも

に治癒であった。*L. pneumophila* に対する AM-1977 の抗菌力は、標準株 *L. pneumophila* GIFU2522 で MIC 0.03 μg/mL、1994 年から 2014 年の *L. pneumophila* 臨床分離株(85 株)でも MIC_{90} 0.06 μg/mL と良好であった(2.6.2.2.1、2.6.2.2.2)。また、*L. pneumophila* も細胞内寄生菌であることから、本剤の良好な肺組織移行性及び細胞内移行性が臨床効果に寄与するものと考えられる。以上のことから、本剤は *L. pneumophila* 感染症に対し十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

以上より、本剤の申請適応菌種は「ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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)」とした。

1.8.1.3　設定根拠：適応症

本剤の有効性を検証するため、呼吸器感染症の主要疾患である市中肺炎及び耳鼻咽喉科領域感染症の主要疾患である副鼻腔炎を対象疾患として選択し、レボフロキサシンを対照とした第 III 相二重盲検比較試験を実施した。市中肺炎を対象疾患とした比較試験(AMX-T301 試験)では、本剤投与群の治癒率は 92.8%(116/125 例、95%CI：86.9%～96.2%)、レボフロキサシン投与群の治癒率は 92.3%(108/117 例、95%CI：86.0%～95.9%)であり、治癒率の群間差は 0.3%(95%CI：−6.7%～7.4%)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 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性が検証された。陰性化率は本剤投与群で 96.3%(26/27 例)、レボフロキサシン投与群で 100.0%(33/33 例)とほぼ同様であった(2.7.3A.2.3)。また、副鼻腔炎を対象疾患とした比較試験(AMX-T303 試験)では、本剤投与群の有効率は 84.8% (117/138 例、95%CI：77.9%～89.8%)、レボフロキサシン投与群の有効率は 84.6% (110/130 例、95%CI：77.4%～89.8%)であり、有効率の群間差は−0.1%(95%CI：−8.8%～8.6%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の非劣性が検証された。陰性化率は本剤投与群で 92.3% (60/65 例)、レボフロキサシン投与群で 95.5% (64/67 例)とほぼ同様であった(2.7.3B.2.1)。

その他の申請適応症については、抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)[2)]に基づき、第 III 相一般臨床試験(AMX-T302 試験、AMX-T304 試験)にて本剤の有効性を確認した。

各申請適応症における主要評価項目の臨床効果及び被験者別微生物学的効果を表 1.8.1-2 に示す。疾患別の臨床効果は、市中肺炎 92.1%(174/189 例)、慢性呼吸器病変の二次感染 86.8%(33/38 例)、急性気管支炎 92.3%(12/13 例)、副鼻腔炎 84.8%(117/138 例)、中耳炎 92.9%(13/14 例)、扁桃炎(扁桃周囲炎及び扁桃周囲膿瘍を含む) 89.3%(25/28 例)及び咽頭・喉頭炎 91.7%(22/24 例)であり、陰性化率は多くの疾患で 90%以上を示した。

表 1.8.1-2　対象疾患別臨床効果及び被験者別微生物学的効果(PPS/BPPS)

疾患名	臨床効果		陰性化率	
	n/N	%	n/N	%
市中肺炎	174/189	92.1	56/58	96.6
慢性呼吸器病変の二次感染	33/38	86.8	21/25	84.0
急性気管支炎	12/13	92.3	6/8	75.0
副鼻腔炎	117/138	84.8	60/65	92.3
中耳炎	13/14	92.9	7/7	100.0
扁桃炎	25/28	89.3	25/26	96.2
咽頭・喉頭炎	22/24	91.7	21/21	100.0

(5.3.5.3-2 表 3.2.3-1 を一部改変)

以上より、臨床試験で対象疾患とした呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症すべてにおいて十分な有効性が確認されたことから、本剤の申請適応症は「咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎及び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」とした。

1.8.2　用法・用量(案)及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量(案)

通常、成人には、ラスクフロキサシンとして 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。

1.8.2.2　設定根拠

本剤の申請用法は、有効性と患者の服薬コンプライアンスの両面から検討した。キノロン系抗菌薬は、濃度依存的に殺菌作用を示し、その治療効果は $AUC_{0\text{-}24}$/MIC と最も良く相関することが知られている [3)]。一方、C_{max} が大きいほど耐性菌の発現を抑制することができるとされており、その指標として C_{max}/MIC が知られている [4)-6)]。このため、1 日の総投与量が同じであれば、投与回数を分割するよりも 1 日 1 回投与として 1 回投与量を大きくする方が望ましいことが考えられる。薬剤の有効性と耐性化抑制及び患者の服薬コンプライアンスも考慮し、本剤の臨床試験はすべて 1 日 1 回投与で実施した。その結果、上記のとおり優れた有効性が確認され、安全性に関しても類剤と比較し大きな問題は認められなかったことから、本剤の用法は 1 日 1 回投与とすることが適切であると判断した。

本剤の申請用量は、市中肺炎を対象疾患とした第 II 相二重盲検比較試験(AMX-T201 試験)で検討し、第 III 相試験及び呼吸器感染症における PK/PD 解析をもとにその妥当性を評価した。

AMX-T201 試験のステップ B において本剤 75 mg 及び 150 mg 1 日 1 回投与の用量反応性を検討した。75 mg 投与群及び 150 mg 投与群の治癒率は、それぞれ 90.0%(45/50 例)及び 97.8%(44/45 例)と、両投与群共に 90%以上を示した。被験者別の微生物学的効果である陰性化率も、75 mg 投与群で 96.0%(24/25 例)、150 mg 投与群で 100.0%(16/16 例)とほぼ同様の高い有効性が確認された(2.7.3A.2.2)。安全性に関しては、有害事象の発現割合が 75 mg 投与群で 29.6%(16/54 例)、150 mg 投与群で 37.0%(20/54 例)、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の発現割合が 75 mg 投与群で 11.1%(6/54 例)、150 mg 投与群で 20.4%(11/54 例)を示した。両投与群とも発現割合は低いものの、75 mg 投与群においてより発現割合が低いことが確認された(2.7.6.2.17.2.5.2.2)。したがって、高い有効性を保持しながらより高い安全性が確保できると考えられる 75 mg 1 日 1 回投与を臨床用法・用量として選択し、実薬対照の第 III 相二重盲検比較試験

を実施した。

第 III 相試験(AMX-T301 試験、AMX-T303 試験)において、市中肺炎及び副鼻腔炎に対する本剤 75 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与と比較した。いずれの疾患においても、有効性に関してはレボフロキサシン 500 mg との非劣性が検証され(1.8.1.3)、安全性に関しても、有害事象の発現割合はレボフロキサシン 500 mg とほぼ同様であり、大きな問題は認められなかった(2.7.6.2.16.2.7、2.7.6.2.19.2.7)。これらのことから、呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症における本剤の臨床推奨用法・用量は 75 mg 1 日 1 回投与が妥当であると考えた。

慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎、中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎については、それぞれ第 III 相一般臨床試験(AMX-T302 試験、AMX-T304 試験)で本剤 75 mg1 日 1 回投与の有効性を評価した。臨床効果及び微生物学的効果がほぼすべてで 80%以上を満たしたことから(1.8.1.3)、市中肺炎及び副鼻腔炎以外の呼吸器及び耳鼻咽喉科領域感染症に対しても本剤 75 mg 1 日 1 回投与で十分な効果が期待できると考えた。

呼吸器感染症を対象疾患とした臨床試験(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験)で PK/PD 解析を実施し、本剤の有効性のターゲット値を推定することで、用法・用量の妥当性を評価した。キノロン系抗菌薬の有効性と最も良く相関することが知られている $AUC_{0\text{-}24}$/MIC と微生物学的効果との関係を確認したところ [3]、菌消失率は $AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15 を上回る被験者で 97.2%(105/108 株)、15 以下の被験者では 50.0%(2/4 例)であった。治癒判定時の治癒率も $AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15 を上回る分類では 91.9%(102/111 例)であったことから、本剤の PK/PD ターゲット値は $AUC_{0\text{-}24}$/MIC>15 と考えられた。本ターゲット値は、本剤 75 mg を投与された被験者の 95%以上が満たしており、PK パラメータの推定値と臨床分離株の MIC 分布を用いたモンテカルロシミュレーションでも投与初日から 91.3%の被験者で満たすと推測された。したがって、PK/PD 解析においても本剤 75 mg 1 日 1 回投与の妥当性が確認された。

本剤 75 mg 1 日 1 回投与に対する主要原因菌の耐性化リスクについても、市中呼吸器感染症で最も重要な菌種と考えられている *S. pneumoniae* を中心に PK/PD 解析で評価した。その結果、*S. pneumoniae* が原因菌として検出された呼吸器感染症の全症例において、*S. pneumoniae* の耐性化抑制の目安とされる C_{max}/MIC>5[4]及び C_{trough}>MPC[3]を満たしていることが確認された。このことから、本剤に対する *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を用いた検討においてもこの見解を支持する結果が得られた。 *S. pneumoniae* の耐性化リスクの評価は非臨床試験でも行っており、*in vitro* シミュレーションモデルを用いた検討では、レボフロキサシン 500 mg と比較し本剤 75 mg は耐性菌を選択しにくい性質を有することが示唆された。また、グラム陰性菌を含めたその他の細菌については種々の報告があり、耐性菌発現抑制の目安として C_{max}/MIC 8～10 が報告されている [5), 6)]。呼吸器感染症の主要原因菌のうち、本剤の臨床試験で最も分離頻度が高かった *H. influenzae* が検出された症例について同様の解析を行ったところ、90.0%以上の被験者で C_{max}/MIC>8 を満たすことが確認され、本剤投与による *H. influenzae* の耐性化リスクも低いことが示唆された(2.5.4.3.1.8)。

以上より、臨床効果及び微生物学的効果が十分期待でき、*S. pneumoniae* をはじめとした主要原因菌の耐性化リスクが低く、高い安全性が確保されていると考えられたことから、本剤の申請用法・用量は 75 mg 1 日 1 回投与が適切であると判断した。

1.8.2.3　用法・用量調節の必要性

本剤(経口剤)の第 I 相試験(AMX-T103 試験)、申請製剤を用いた薬物動態試験(AMX-T112 試験)、

腎機能低下者試験(AMX-T105 試験)、肝障害患者試験(AMX-T106 試験)、呼吸器感染症患者での第 II 相及び第 III 相試験(AMX-T201 試験、AMX-T301 試験、AMX-T302 試験)、耳鼻咽喉科領域感染症患者での第 III 相試験(AMX-T303 試験、AMX-T304 試験)、並びに注射剤での臨床薬理試験(AMY-I101 試験、AMY-I102 試験)、呼吸器感染症患者での第 II 相試験(AMY-I201 試験)の各試験の血漿中 AM-1977 濃度を用いて、母集団薬物動態(PPK)解析を実施した。解析の結果、AM-1977 の薬物動態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、推定クレアチニンクリアランス(Ccr)及び肝機能障害の有無(AMX-T106 試験の対象被験者で 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(2.7.2.2.5)。そこで、年齢、体重、腎機能低下、肝機能低下といった内因性要因に対し、本剤使用時における用法・用量調節の必要性について検討した。

1.8.2.3.1　年齢

年齢が AM-1977 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、健康成人男性及び健康高齢者に対し KRP-AM1977X(カプセル)200 mg を経口投与し、投与後の AM-1977 の血漿中濃度を比較した(AMX-C101 試験、AMX-C102 試験)。健康高齢者における薬物動態パラメータは健康成人男性における結果と比較して C_{max} がやや高い値を示したが、その他のパラメータは同程度であり、加齢による AM-1977 の薬物動態の変化は小さいと考えられた(2.5.3.1.5.1)。また、PPK 解析の結果からも、年齢が AM-1977 の血漿中濃度に及ぼす影響は小さいことが確認された(2.7.2.2.5)。

年齢が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、本剤の有効性を評価した全ての臨床試験で検討した。有効性に関して、いずれの疾患においても年齢により臨床効果に大きな差は認められなかった(2.7.3A.3.3.1、2.7.3B.3.3.1)。また、安全性に関して、本剤を投与した感染症被験者全体では、年齢により有害事象の発現割合に大きな違いは認められず、比較対照試験の感染症被験者においても、年齢別発現割合で特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった(2.7.4.5.1.2)。

以上のことから、年齢が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に与える影響は小さいものと判断し、用法・用量を変更する必要はないと考えた。

1.8.2.3.2　体重

PPK 解析の結果、AM-1977 の血漿中濃度推移は体重の影響を受け、体重の減少に伴い血漿中濃度は上昇することが確認された(2.7.2.2.5)。

体重が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、本剤の有効性を評価した全ての臨床試験で検討した。いずれの疾患においても体重により臨床効果に大きな差は認められず(2.7.3A.3.3.1、2.7.3B.3.3.1)、有害事象の発現割合にも特に問題とすべき一定の傾向は認められなかった(2.7.4.5.1.3)。

以上のことから、体重は AM-1977 の血漿中濃度に影響を及ぼすものの、本剤の有効性及び安全性に与える影響は小さいものと判断し、用法・用量は変更せずに 75 mg 1 日 1 回投与とすることで問題ないと考えた。

1.8.2.3.3　腎機能低下

腎機能低下が AM-1977 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、臨床薬理試験(AMX-T105 試験)で軽度(24h Ccr: 60～89 mL/min)、中等度(24h Ccr: 30～59 mL/min)及び重度(24h Ccr: 15～29 mL/min)の腎機能低下者に対し KRP-AM1977X(錠)75 mg を単回経口投与し、投与後の AM-1977 の血漿中濃度を腎機能正常者(24h Ccr: ≥90 mL/min)と比較した。いずれの重症度の腎機能低下者に

おいても腎機能正常者とほぼ同様の体内動態を示し、腎機能低下が AM-1977 の薬物動態に及ぼす影響は小さいことが考えられた(2.5.3.1.5.2)。また、PPK 解析の結果からも、Ccr が AM-1977 の血漿中濃度に及ぼす影響は小さいことが確認された(2.7.2.2.5)。

腎機能低下が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、本剤の有効性を評価した全ての臨床試験で検討した。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、薬案第 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

有効性に関して、いずれの疾患においても腎機能低下により臨床効果に大きな影響は認められなかった。(2.7.3A.3.3.1、2.7.3B.3.3.1)。また、安全性に関しても、感染症被験者の腎機能低下者では、腎機能正常者と比較して特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められず、腎機能の低下により本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった(2.5.5.7.4、2.7.4.5.1.6)。

以上のことから、腎機能低下が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に与える影響は小さいものと判断し、用法・用量を変更する必要はないと考えた。

1.8.2.3.4　肝機能低下

肝機能低下が AM-1977 の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、Child-Pugh 分類による肝機能障害の重症度が軽度(grade A) 11 例及び中等度(grade B) 2 例の被験者を対象として、KRP-AM1977X(錠)75 mg 単回経口投与後の血漿中濃度を測定した(AMX-T106 試験)。中等度 2 例の血漿中濃度推移は、C_{max} 及び AUC_{inf} 共に軽度 11 例と比較して大きな変動はなかった。また、肝機能障害の重症度が軽度及び中等度の被験者と健康成人(肝機能正常者)で薬物動態パラメータを比較したところ、軽度及び中等度肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC はやや増加が認められたものの(AMX-T106 試験、AMX-T112 試験、2.5.3.1.5.3)、PPK 解析では、肝機能低下が AM-1977 の血漿中濃度に及ぼす影響は小さいことが確認された(2.7.2.2.5)。

肝機能低下が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、本剤の有効性を評価した全ての臨床試験で検討した。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、薬案第 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

有効性に関して、いずれの疾患においても肝機能低下により臨床効果に大きな影響は認められなかった(2.7.3A.3.3.1、2.7.3B.3.3.1)。また、安全性に関して、感染症被験者の肝機能低下者では、肝機能正常者と比較して特定の事象の発現割合が増加する傾向は認められず、肝機能の低下により、本剤投与後の有害事象の発現割合に特に問題とすべき変化は認められなかった(2.5.5.7.5、2.7.4.5.1.7)。

以上のことから、肝機能低下は AM-1977 の薬物動態パラメータに若干の影響を及ぼすものの、本剤の有効性及び安全性に与える影響は小さいものと判断し、用法・用量を変更する必要はないと考えた。

1.8.3　使用上の注意(案)及びその設定理由

本剤の使用上の注意(案)の作成にあたっては、非臨床及び臨床試験成績に基づき、平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び平成 9 年 4 月 25 日 薬安第 59 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」に準拠し、既承認のキノロン系抗菌薬(類薬)の使用上の注意を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分又は他のキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 （「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 小児等 （「小児等への投与」の項参照）	 1. 本剤の成分又は他のキノロン系抗菌薬に対して過敏症の既往歴のある患者は、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を起こすおそれがあることから、医薬品の一般的注意事項として設定した。 2. 国内臨床試験において使用経験はなく、動物実験（ラット）で胎児及び乳汁中への移行が報告されていることから設定した。 3. 国内臨床試験において使用経験はなく、動物実験（若齢イヌ）で関節軟骨障害が認められていることから設定した。
[効能・効果に関連する使用上の注意] 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、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場	 抗菌薬の適正使用がなされるよう注意喚起するために平成 30 年 3 月 27 日付 薬生安発 0327 第 1 号「抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について」に従い設定した。また、根拠資料として【主要文献】に「抗微生物薬適正

合に投与すること。	使用の手引き」を記載した。
[用法・用量に関連する使用上の注意] 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。	抗菌薬の不適正使用による耐性菌の増加を防ぐための対策としてキノロン系抗菌薬の注意を参考に設定した。（平成 5 年 1 月 19 日 薬安第 5 号「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について」）
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)中等度以上の肝機能障害のある患者 ［血漿中濃度上昇のおそれがある。］（「薬物動態」の項参照） (2)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 ［痙攣を起こすおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (3)重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者 ［QT 延長を起こすおそれがある。］（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照） (4)重症筋無力症の患者 ［症状を悪化させるおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照） (5) 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者 ［海外の疫学研究において、キノロン系抗菌剤投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］	(1)国内臨床試験において中等度の肝機能障害のある患者への使用経験は少なく、高度の肝機能障害のある患者への使用経験はないことから設定した。 (2)国内臨床試験においてでてんかん等の痙攣性疾患は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。 (3)国内における QT/QTc 評価試験で陽性の結果が得られたことと、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した (4)国内臨床試験において重症筋無力症の悪化は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。 (5)抗菌薬の適正使用がなされるよう注意喚起するために平成 31 年 1 月 10 日付薬生安発 0110 第 2 号「使用上の注意」の改訂についてに従い設定した。
2. 重要な基本的注意 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）	抗菌薬の適正使用がなされるよう注意喚起するために平成 31 年 1 月 10 日付薬生安発 0110 第 2 号「使用上の注意」の改訂についてに従い設定した。

3. 相互作用

ラスクフロキサシンは CYP3A4 の基質であり、CYP2C8 及び CYP3A4 に対し阻害作用を示す。

[併用注意]（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤 制酸剤 ミネラル入りビタミン剤等	本剤の効果が減弱されるおそれがあるので、本剤と同時に服用させないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの金属イオンを含む薬剤と難溶性のキレートを形成し、本剤の吸収が阻害されると考えられている。	国内臨床試験において乾燥水酸化アルミニウムゲル／水酸化マグネシウムを含有する製剤を投与したところ、本剤の吸収が低下したことから設定した。
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	中枢神経における $GABA_A$ 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。	動物試験(ラット)において、ラスクフロキサシンとフェンブフェンの活性代謝物である 4-ビフェニル酢酸又はフルルビプロフェンアキセチルとの併用による痙攣誘発作用は認められなかったものの、類薬において、キノロン系抗菌薬とフェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用下で痙攣が発現したのと報告があることから設定した。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4 を誘導する薬物と併用することにより本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	本剤の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、CYP3A4 誘導剤との併用で本剤の曝露量低下が予想されることから設定した。
テオフィリン アミノフィリン水和物	テオフィリンの作用を増強させるおそれがあるので、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの血中濃度の上昇によると考えられている。（「薬物動態」の項参照）	本剤 150 mg/日とテオフィリン 200 mg/日との相互作用試験において、テオフィリンの C_{max}、AUC がそれぞれ 1.2 倍に上昇したことから設定した。
クラスⅠA 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。	QT 延長を起こす薬剤との併用により、QT 延長作用が相加的に増加するおそれがあるため設定した。

4. 副作用 国内で実施された臨床試験において、531 例中 62 例（11.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢、好酸球数増加各 7 例（1.3%）、ALT 上昇 5 例(0.9%)であった。（承認時）	国内臨床試験（第 Ⅰ 相を除く）で発現した副作用の集計結果を基に記載した。
(1)重大な副作用	
1)ショック、アナフィラキシー（頻度不明） ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	1)医薬品の一般的注意事項として設定した。
2)白血球減少症（0.19%） 白血球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	2)国内臨床試験において重篤症例が認められたことから設定した。
3)間質性肺炎（0.19%） 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	3)国内臨床試験において重篤症例が認められたことから設定した。
4)QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）（頻度不明） QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4)国内における QT/QTc 評価試験で陽性の結果が得られたことと、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
5)低血糖（頻度不明） 低血糖があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	5)国内臨床試験において低血糖は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
6)偽膜性大腸炎（頻度不明） 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれるおそれがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	6)国内臨床試験において偽膜性大腸炎は報告されていないものの、腸内細菌叢に対する影響を検討した臨床試験において、腸内細菌数の減少が認められており、また、*C.difficile* が検出され、*difficile*Toxin 陽性の症例が認められたことから設定した。
7)腱障害（頻度不明） 腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれるおそれがあるので、腱の疼痛や炎症が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	7)国内臨床試験において筋骨格および結合組織障害関連の重篤症例は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
8)肝機能障害（頻度不明） 肝機能障害(AST 上昇、ALT 上昇等)があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	8)国内臨床試験において肝機能障害関連の重篤症例は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。

9)横紋筋融解症（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	9)国内臨床試験において筋骨格系および結合組織障害関連の重篤症例は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
10)痙攣（頻度不明） 痙攣があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	10)国内臨床試験において痙攣は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
11)錯乱、せん妄等の精神症状（頻度不明） 錯乱、せん妄等の精神症状があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	11)国内臨床試験において錯乱、せん妄等の精神症状は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
12)重症筋無力症の悪化（頻度不明） 重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	12)国内臨床試験において重症筋無力症の悪化は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
13)大動脈瘤、大動脈解離(頻度不明) 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行大動脈瘤、大動脈解離（頻度不明）うこと。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）	13)国内臨床試験において大動脈瘤、大動脈解離は報告されていないものの、キノロン系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられ、本剤による発現の可能性は否定できないことから設定した。
(2)その他の副作用 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	

	0.5～2%未満	0.5%未満
消化器	下痢	悪心
血液	好酸球数増加、白血球数減少	
皮膚		そう痒症、発疹
肝臓	ALT 上昇、γ-GTP 上昇	AST 上昇
その他		頭痛、血中インスリン増加、尿中蛋白陽性

国内臨床試験（第Ⅰ相を除く）で発現した副作用の集計結果を基に記載した。

5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績では、高齢者（65～88 歳）において認められた副作用の種類及びその発現率は、非高齢者（16～64 歳）と同様であったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。	一般に高齢者では肝機能、腎機能等の生理機能が低下していると考えられることから、高齢者への投与について、注意喚起する為に設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。	妊婦、産婦、授乳婦での使用経験はなく、動物試験（ラット）で胎児及び乳汁中への移行が報告されていること

［動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されており、器官形成期に本剤を経口投与した群の胎児に発育遅延及び骨格異常（肋骨の短小）が認められている。］ (2)授乳中の女性には本剤投与中は授乳させないことが望ましい。 ［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］	から、妊婦、産婦、授乳婦等への投与について、注意喚起するために設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には投与しないこと。 ［動物実験（若齢イヌ）で関節軟骨障害が認められている。］	小児等での使用経験はなく、動物実験（若齢イヌ）で関節軟骨障害が認められていることから、小児等への投与について、注意喚起するために設定した。
8. 適用上の注意 **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 ［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	本剤の最終包装形態が PTP 包装であることから、平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」及び平成 8 年 4 月 18 日 日薬連発第 304 号「PTP の誤飲対策について（改訂）」に従い設定した。

1.8.4　参考文献

1) 平成 10 年 8 月 25 日医薬審第 743 号　厚生省医薬安全局審査管理課長通知「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について.
2) 平成 22 年 8 月 3 日厚生労働省医薬食品局審査管理課.「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」等に関する意見の募集について, http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100165, (参照 2016-12-19).
3) 戸塚　恭一　監修.　日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD.　ユニオンエース.　2006.
4) 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.
5) Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-7.
6) 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; 37(3): 483-90.

201y年mm月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
876241

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品注)

キノロン系経口抗菌剤

ラスビック®錠75mg

Lasvic® Tablets 75mg

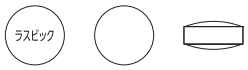
（ラスクフロキサシン塩酸塩錠）

承認番号	XXXXXXXAMZOOXXXXXXX
薬価収載	201y年mm月
販売開始	201y年mm月
国際誕生	201y年mm月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1．本剤の成分又は他のキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2．妊婦又は妊娠している可能性のある女性
（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
3．小児等
（「小児等への投与」の項参照）

【組成・性状】

成分・含量（1錠中）	ラスクフロキサシン塩酸塩81.23mg（ラスクフロキサシンとして75mg）
添加物	アルギン酸、クエン酸二水素ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
剤形	フィルムコーティング錠
色調	淡黄色
外形	 直径：7.8mm　厚さ：3.8mm　質量：約196mg

【効能・効果】
＜適応菌種＞
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
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、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」[1)]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【用法・用量】
通常、成人には、ラスクフロキサシンとして1回75mgを1日1回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

【使用上の注意】
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)中等度以上の肝機能障害のある患者
［血漿中濃度上昇のおそれがある。］（「薬物動態」の項参照）
(2)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
［痙攣を起こすおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照）
(3)重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者
［QT延長を起こすおそれがある。］（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）
(4)重症筋無力症の患者
［症状を悪化させるおそれがある。］（「重大な副作用」の項参照）
(5)大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者
［海外の疫学研究において、キノロン系抗菌剤投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］

2．重要な基本的注意
大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）

3．相互作用
ラスクフロキサシンはCYP3A4の基質であり、CYP2C8及びCYP3A4に対し阻害作用を示す。
［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルミニウム、マグネシウム、カルシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤 制酸剤 ミネラル入りビタミン剤等	本剤の効果が減弱されるおそれがあるので、本剤と同時に服用させないこと。（「薬物動態」の項参照）	これらの金属イオンを含む薬剤と難溶性のキレートを形成し、本剤の吸収が阻害されると考えられている。
フェニル酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	中枢神経における$GABA_A$受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱する可能性がある。	CYP3A4を誘導する薬物と併用することにより本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
テオフィリン アミノフィリン水和物	テオフィリンの作用を増強させるおそれがあるので、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。	テオフィリンの血中濃度の上昇によると考えられている。（「薬物動態」の項参照）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスⅠA抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	QT延長を起こすおそれがある。	併用によりQT延長作用が相加的に増加するおそれがある。

4．副作用

国内で実施された臨床試験において、531例中62例(11.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、下痢、好酸球数増加各7例(1.3%)、ALT上昇5例(0.9%)であった。(承認時)

(1)**重大な副作用**

1)**ショック、アナフィラキシー**(頻度不明)
ショック、アナフィラキシーがあらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、浮腫、発赤等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**白血球減少症**(0.19%)
白血球減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)**間質性肺炎**(0.19%)
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

4)**QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)**(頻度不明)
QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)**低血糖**(頻度不明)
低血糖があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)**偽膜性大腸炎**(頻度不明)
偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれるおそれがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7)**腱障害**(頻度不明)
腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれるおそれがあるので、腱の疼痛や炎症が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)**肝機能障害**(頻度不明)
肝機能障害(AST上昇、ALT上昇等)があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)**横紋筋融解症**(頻度不明)
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)**痙攣**(頻度不明)
痙攣があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11)**錯乱、せん妄等の精神症状**(頻度不明)
錯乱、せん妄等の精神症状があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12)**重症筋無力症の悪化**(頻度不明)
重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13)**大動脈瘤、大動脈解離**(頻度不明)
大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)

(2)**その他の副作用**
次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.5～2%未満	0.5%未満
消化器	下痢	悪心
血液	好酸球数増加、白血球数減少	
皮膚		瘙痒症、発疹
肝臓	ALT上昇、γ-GTP上昇	AST上昇
その他		頭痛、血中インスリン増加、尿中蛋白陽性

5．高齢者への投与

本剤の臨床試験成績では、高齢者(65～88歳)において認められた副作用の種類及びその発現率は、非高齢者(16～64歳)と同様であったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
[動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されており、器官形成期に本剤を経口投与した群の胎児に発育遅延及び骨格異常(肋骨の短小)が認められている。]

(2)授乳中の女性には本剤投与中は授乳させないことが望ましい。
[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には投与しないこと。
[動物実験(若齢イヌ)で関節軟骨障害が認められている。]

8．適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1．血中濃度

(1)単回投与

健康成人24例にラスクフロキサシン75mgを空腹時単回経口投与したときの、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図1及び表1のとおりであった。

図1 単回経口投与後の血漿中ラスクフロキサシン濃度推移

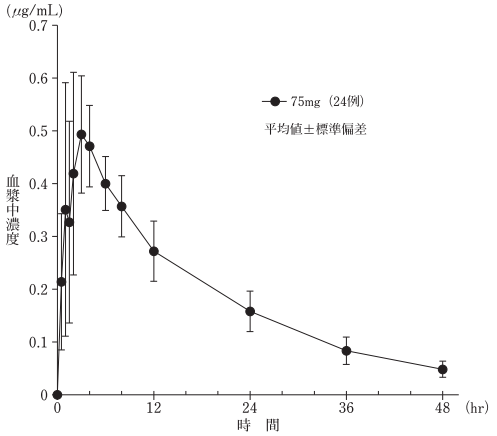


表1 単回経口投与後のラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)
75mg	0.592±0.162	2.48±1.09	13.9±1.35	10.2±2.02

(24例 平均値±標準偏差)

(2)反復投与

健康成人6例にラスクフロキサシン75mgを1日1回7日間空腹時反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

表2 反復経口投与後のラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_t (μg·hr/mL)
75mg	1日目	0.609± 0.125	1.67± 1.21	11.3± 0.993	6.63± 0.560
	7日目	0.998± 0.174	1.50± 0.548	16.2± 1.02	13.0± 1.73

(6例 平均値±標準偏差)

(3)患者血中濃度

母集団薬物動態モデルから予測した、感染症患者にラスクフロキサシン75mg1日1回反復投与したときの投与終了時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。

表3 ラスクフロキサシン最終投与時の患者での薬物動態パラメータ

疾患名	例数	C_{trough} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg・hr/mL)
呼吸器感染症	250	0.303± 0.113	1.056± 0.303	15.12± 4.58
耳鼻咽喉科領域感染症	209	0.295± 0.108	0.859± 0.239	13.11± 3.87

(平均値±標準偏差)

2．分布

(1)蛋白結合率

ラスクフロキサシン1～10μg/mLの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は71.2%～74.0%であった。

(2)組織移行性

健康成人30例(各時間6例)にラスクフロキサシン75mgを単回経口投与後1～24時間での対血漿中濃度比は、肺胞上皮被覆液で平均15.0～22.4、肺胞マクロファージで平均18.5～56.4であった[2)]。

呼吸器感染症患者36例にラスクフロキサシン75mgを経口投与後1～3時間での対血漿中濃度比は喀痰で0.613±0.289(平均値±標準偏差)であった。

耳鼻咽喉組織摘出術施行患者(各組織5例)にラスクフロキサシン75mgを単回経口投与後1～2時間での対血漿中濃度比(平均値±標準偏差)は、副鼻腔粘膜2.12±1.11、中耳粘膜2.04±1.83、口蓋扁桃組織2.76±0.784であった。

3．代謝

*In vitro*においてラスクフロキサシンはCYP3A4により脱シクロプロピル体に代謝された。

健康成人にラスクフロキサシン75mgを単回経口投与したとき、血漿中には主に未変化体が検出され、その他に脱シクロプロピル体が検出された。

4．排泄

健康成人にラスクフロキサシン75mgを単回経口投与したとき、投与後144時間までの未変化体の排泄率は、尿中に8.38%、糞中に16.0%であった。未変化体と脱シクロプロピル体の排泄率の合計は、尿中に39.9%、糞中に24.9%であった。

5．腎機能障害者での体内動態

腎機能障害者にラスクフロキサシン75mgを単回経口投与したとき、血漿中ラスクフロキサシンの薬物動態パラメータは表4のとおりであった。

表4 腎機能障害者でのラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度 (C_{cr}:mL/min)	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)
正常 (90≦C_{cr})	6	0.868± 0.209	1.17± 0.408	16.8± 2.54	14.7± 2.65
軽度 (60≦C_{cr}＜90)	6	0.918± 0.178	1.17± 0.408	16.0± 2.26	16.8± 2.22
中等度 (30≦C_{cr}＜60)	4	0.615± 0.117	2.25± 1.26	17.2± 1.84	12.3± 2.03
高度 (15≦C_{cr}＜30)	6	0.615± 0.0681	1.00± 0	17.9± 2.64	11.8± 1.61

(平均値±標準偏差)

6．肝機能障害者での体内動態

肝機能障害が軽度及び中等度の被験者にラスクフロキサシン75mgを単回経口投与したとき、血漿中ラスクフロキサシンの薬物動態パラメータは表5のとおりであった。

表5 肝機能障害者でのラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度 (Child-Pugh分類スコア)	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)
軽度 (5～6)	11	0.862± 0.190	1.31± 0.522	15.5± 3.43	14.4± 5.23
中等度 (7～9)	2	0.734, 1.32	0.967, 1.03	19.6, 23.4	12.4, 25.3

(軽度：平均値±標準偏差、中等度：個別値)

7．高齢者での体内動態

高齢者(6例：66～79歳)及び非高齢者(6例：32～36歳)にラスクフロキサシン200mg※を単回経口投与したときの血漿中ラスクフロキサシンの薬物動態パラメータは表6のとおりであった。

表6 高齢者でのラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)
高齢者	6	2.16± 0.438	1.75± 0.758	16.6± 2.67	33.8± 5.11
非高齢者	6	1.50± 0.247	2.50± 1.05	15.6± 2.39	30.2± 4.23

(平均値±標準偏差)

8．薬物相互作用

(1)*In vitro*試験成績

ヒト肝ミクロソームを用いてCYP分子種の代謝活性に対するラスクフロキサシンの阻害効果を検討したところ、ラスクフロキサシンはCYP3A4及びCYP2C8を時間依存的に阻害した。ヒト凍結肝細胞を用いてCYP分子種に対するラスクフロキサシンの誘導能を検討したところ、CYP1A2及びCYP3A4に対する誘導作用が認められた。また、各種トランスポータ発現細胞を用いてラスクフロキサシンの基質性を検討したところ、ラスクフロキサシンはP-糖タンパクの基質であった。同様にラスクフロキサシンの各種トランスポータに対する阻害効果を検討したところ、ラスクフロキサシンはMATE1及びMATE2-K発現細胞の基質輸送を阻害した。

(2)臨床試験成績

1)制酸剤との併用

健康成人9例に乾燥水酸化アルミニウムゲル(1075.2mg)・水酸化マグネシウム(960mg)の配合剤とラスクフロキサシン75mgを併用投与したとき、ラスクフロキサシンのC_{max}及びAUC_{last}はそれぞれ0.513倍及び0.681倍に減少した。

2)ファモチジンとの併用

健康成人9例にファモチジン20mgとラスクフロキサシン75mgを併用投与したとき、ラスクフロキサシンのC_{max}及びAUC_{last}に変化はなかった。

3)イトラコナゾールとの併用

健康成人5例にイトラコナゾール200mgとラスクフロキサシン75mgを併用投与したとき、ラスクフロキサシンのC_{max}及びAUC_{last}はそれぞれ1.16倍及び1.46倍に増加した。

4)フェロジピンとの併用

健康成人12例にフェロジピン2.5mgとラスクフロキサシン200mg※を併用投与したとき、フェロジピンのC_{max}及びAUC_{last}はそれぞれ1.15倍及び1.62倍に増加した。

5)テオフィリンとの併用

健康成人6例にテオフィリン200mgとラスクフロキサシン150mg※を併用投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{0-10}はそれぞれ1.17倍及び1.18倍に増加した。

6)モンテルカストとの併用

健康成人10例にモンテルカスト5mgとラスクフロキサシン150mg※を併用投与したとき、モンテルカストのC_{max}及びAUC_{last}はそれぞれ1.41倍及び1.94倍に増加した。

7)メトホルミンとの併用

健康成人8例にメトホルミン250mgとラスクフロキサシン150mg※を併用投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{last}に変化はなかった。

9．QT/QT_C間隔延長に対する作用

健康成人を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験において、ラスクフロキサシン225mg※、450mg※及び750mg※単回経口投与時のQT/QT_C延長をQTcF(Fridericia法による心拍数補正QT)を用いて評価した結果、225mg投与群が陰性、450mg投与群以上で陽性と判定された。

※承認された用量は75mgである。

【臨床成績】

国内第Ⅲ相試験

呼吸器感染症患者を対象に、ラスクフロキサシン75mg1日1回7日間投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験及び非盲検非対照試験を実施した。臨床効果は表7のとおりであった。

表7 治癒判定時(治験薬投与終了7日後)の臨床効果(FAS)

	臨床効果[a)]	
	本剤群	LVFX群
二重盲検比較試験(市中肺炎)	88.5(116/131)	87.3(110/126)
群間差[95%信頼区間]	1.1[-7.0, 9.3]%	
非盲検非対照試験(全体)	88.2(45/51)	—
慢性呼吸器病変の二次感染	86.8(33/38)	
急性気管支炎	92.3(12/13)	

%(例数)
a) FASにおける臨床効果「治癒」の被験者の割合

耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象に、ラスクフロキサシン75 mg1日1回7日間投与(非盲検非対照試験は7～14日間投与)したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、レボフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験及び非盲検非対照試験を実施した。臨床効果は表8のとおりであった。

表8 治癒判定時(治験薬投与終了7日後)の臨床効果(FAS)

	臨床効果[a)]	
	本剤群	LVFX群
二重盲検比較試験(副鼻腔炎)	78.6(110/140)	75.4(104/138)
群間差[95%信頼区間]	3.0[-6.9, 12.9]%	
非盲検非対照試験(全体)	82.9(58/70)	—
中耳炎	87.5(14/16)	
扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	78.6(22/28)	
咽頭・喉頭炎	84.6(22/26)	

%(例数)
a) FASにおける臨床効果「著効」及び「有効」の被験者の割合

また、各試験の臨床分離株の菌属／菌種別の微生物学的効果を表9に示す。

表9 臨床分離株の菌属／菌種別の微生物学的効果[a)]

菌属／菌種	呼吸器感染症			耳鼻咽喉科領域感染症	
	肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	急性気管支炎	副鼻腔炎	中耳炎、扁桃炎及び咽頭・喉頭炎
*Staphylococcus*属	-	1/2	-	100 (16/16)	100 (24/24)
*Streptococcus*属	1/1	-	-	2/2	100 (16/16)
S. pneumoniae	100 (9/9)	100 (4/4)	-	100 (14/14)	1/1
PISP[b)]	100 (5/5)	-	-	2/2	1/1
PRSP[c)]	1/1	-	-	2/2	-
M. catarrhalis	100 (4/4)	77.8 (7/9)	75.0 (3/4)	100 (10/10)	100 (3/3)
*Klebsiella*属	2/2	1/1	-	1/1	-
*Enterobacter*属	1/1	1/1	-	2/2	-
H. influenzae	90.0 (9/10)	87.5 (7/8)	100 (3/3)	100 (12/12)	100 (17/17)
BLNAR[d)]	100 (3/3)	2/2	1/1	100 (4/4)	2/2
BLPAR[e)]	1/1	1/1	-	1/1	100 (3/3)
L. pneumophila	-	-	-	-	-
*Prevotella*属	-	0/1	-	83.3 (5/6)	100 (22/22)
M. pneumoniae	2/2	-	-	-	-

%(例数)
－：分離されず

a) FASのうち培養検査で原因菌が特定された集団
b) ペニシリンGに対して0.12≦MIC≦1μg/mLを示したペニシリン中等度耐性肺炎球菌
c) ペニシリンGに対してMIC≧2μg/mLを示したペニシリン耐性肺炎球菌
d) アンピシリンに対してMIC≧2μg/mLを示したβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
e) アンピシリンに対してMIC≧2μg/mLを示したβ-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

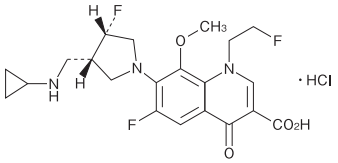
【薬効薬理】

1．**抗菌作用**
好気性又は嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、非定型病原体に対して抗菌スペクトルを示し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、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(BLNAR及びBLPARを含む)、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に対して抗菌活性を示した[3)]。

2．**作用機序**
本剤は細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼIVを阻害し、殺菌的に作用する[3)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラスクフロキサシン塩酸塩
(Lascufloxacin Hydrochloride) [JAN]
略号　：LSFX
化学名：7-{(3S,4S)-3-[(Cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride
分子式：$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$・HCl
分子量：475.89
性状　：白色～帯黄白色の結晶、結晶性の粉末又は塊である。
分配係数：分配比(1-オクタノール/pH7.0の緩衝液)は6.40であった。
化学構造式：



【包装】

ラスビック錠75mg
PTP包装：50錠(10錠×5)

【主要文献】

1)厚生労働省健康局結核感染症課編. 抗微生物薬適正使用の手引き
2)Furuie H, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(4): e02169-17
3)Kishii R, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(6): e00120-17

【文献請求先】

杏林製薬株式会社　くすり情報センター
〒101-8311　東京都千代田区神田駿河台4-6
電話　0120-409341
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日を除く)

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

杏林製薬株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 ラスクフロキサシン塩酸塩 3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 ラスクフロキサシン塩酸塩

Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals (JAN):

(日本名) ラスクフロキサシン塩酸塩

(英名) Lascufloxacin Hydrochloride

化学名:

7-{(3*S*,4*S*)-3-[(Cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

International Nonproprietary Name (INN):

lascufloxacin

写

薬生審査発 0307 第 3 号
平 成 28 年 3 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

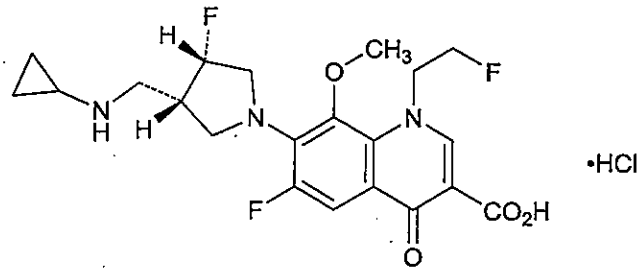
（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（以下、該当箇所を抜粋）

登録番号　27-2-B10

JAN（日本名）：ラスクフロキサシン塩酸塩

JAN（英　名）：Lascufloxacin Hydrochloride



$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4 \cdot HCl$

7-{(3*S*,4*S*)-3-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-4-フルオロピロリジン-1-イル}-6-フルオロ-1-(2-フルオロエチル)-8-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸　一塩酸塩

7-{(3*S*,4*S*)-3-[(Cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 74

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 74

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 74

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

（以下、該当箇所を抜粋）

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT  50
IYPGDGDTGY AQKFQGKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD 100
YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT 200
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP 250
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN 300
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ 350
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV 400
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK 450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS  50
ASYRYIGVPD RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 147-203 264-324 370-428
22"-96" 147"-203" 264"-324" 370"-428"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-214' 223"-214'"
Inter-H-H (h 11, h 14) 229-229" 232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4
300, 300"

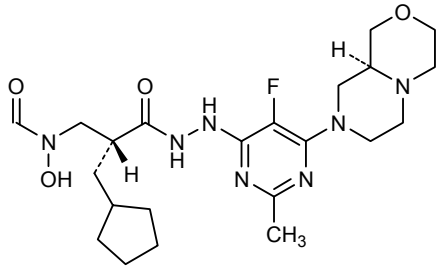
lanopepdenum

lanopepden — *N*-[(2*R*)-2-(cyclopentylmethyl)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}hydrazin-1-yl)-3-oxopropyl]-*N*-hydroxyformamide

lanopepdène — *N*-[(2*R*)-2-(cyclopentylméthyl)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9a*S*)-hexahydropyrazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-yl]-2-méthylpyrimidin-4-yl}hydrazin-1-yl)-3-oxopropyl]-*N*-hydroxyformamide

lanopepdén — *N*-[(2*R*)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-2-metilpirimidin-4-il}hidrazin-1-il)-3-oxopropil]-*N*-hidroxiformamida

$C_{22}H_{34}FN_7O_4$



lascufloxacinum

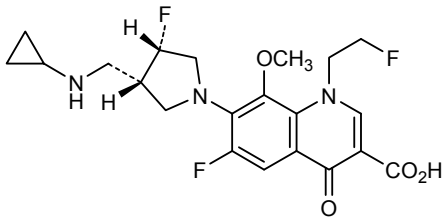
lascufloxacin — 7-{(3*S*,4*S*)-3-[(cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

lascufloxacine — acide 7-{(3*S*,4*S*)-3-[(cyclopropylamino)méthyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroéthyl)-8-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

lascufloxacino

ácido 7-{(3*S*,4*S*)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinoleina-3-carboxílico

$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$



lavamilastum

lavamilast

4-[(3,5-dichloropyridin-4-yl)amino]-7-methoxy-8-{[6-(morpholin-4-yl)hexyl]oxy}quinolin-2(1*H*)-one

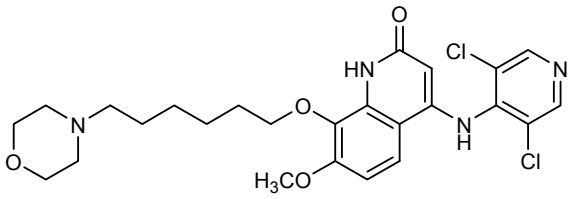
lavamilast

4-[(3,5-dichloropyridin-4-yl)amino]-7-méthoxy-8-{[6-(morpholin-4-yl)hexyl]oxy}quinoléin-2(1*H*)-one

lavamilast

4-[(3,5-dicloropiridin-4-il)amino]-7-metoxi-8-{[6-(morfolin-4-il)hexil]oxi}quinolein-2(1*H*)-ona

$C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_4$



lilotomabum #

lilotomab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD37(TSPAN26, tetraspanin-26)], *Mus musculus* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-443) [*Mus musculus* VH (IGHV1S135*01 (96.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 E84>Q (177), P95>T (193), R96>W (194) (120-216), hinge (217-229), CH2 (230-336), CH3 N84.2>D (395), N84.4>D (397) (337-441), CHS (442-443)) (120-443)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV6-25*01 (93.70%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (223-223'':226-226'':228-228'')-trisdisulfide

ラスビック錠 75mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

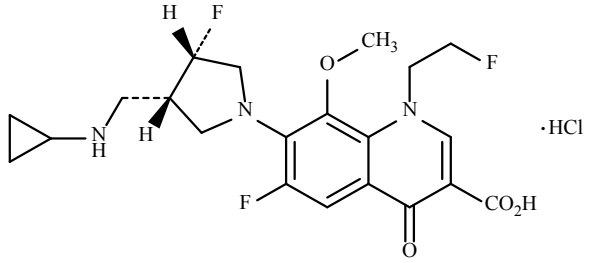
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>7-{(3S,4S)-3-[(Cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td><適用菌種>
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)
<適用症>
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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、ラスクフロキサシンとして 1 回 75mg を 1 日 1 回経口投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原薬：ラスクフロキサシン塩酸塩
製剤：ラスビック錠 75mg
(1 錠中にラスクフロキサシン 75 mg を含有する)</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性(単回投与毒性試験)
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>LD_{50}(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>静脈内</td><td>>75</td></tr>
</table>
亜急性及び慢性(反復投与毒性試験)
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量(mg/kg/日)</th><th>無毒性量(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="4">ラット</td><td>2 週間</td><td rowspan="2">経口</td><td>20
80
300</td><td>80</td><td>体重増加抑制、一過性の摂餌量減少、血液化学的検査項目の変化、肺胞マクロファージの集簇、白脾髄の胚中心形成</td></tr>
<tr><td>4 週間</td><td>20
80
300</td><td>20</td><td>体重増加抑制、血液化学的検査項目の変化、白脾髄の胚中心形成</td></tr>
<tr><td>2 週間</td><td rowspan="2">静脈内</td><td>10
30
100</td><td>30</td><td>不規則呼吸、運動性低下、半眼、流涎、体重増加抑制傾向、摂餌量減少、白脾髄の胚中心形成</td></tr>
<tr><td>4 週間</td><td>10
30
100</td><td>30</td><td>不規則呼吸、運動性低下、半眼、体重増加抑制、摂餌量減少、投与部位(尾)の肉眼的及び組織学的変化</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	イヌ	2 週間	経口	10 30 100	30 (雄) 10 (雌)	嘔吐、体重減少、摂餌量減少、QTc 間隔延長及び心拍数増加、関節軟骨の陥凹及びブリスター
		4 週間		10 30 100	30 (雄) 10 (雌)	嘔吐、体重減少、摂餌量減少、QTc 間隔延長及び心拍数増加、関節軟骨の陥凹及びブリスター
		2 週間	静脈内	12.5 30 75	12.5	嘔吐、流涎、運動性低下、半眼、振戦及び間代性痙攣、体重減少、摂餌量減少、QT/QTc 間隔延長及び心拍数の増加、血液学的検査項目の変化、血液化学的検査項目の変化、関節軟骨の陥凹、肥厚又は隆起並びに関節腔の滑液増加、関節軟骨のブリスター、胆嚢の出血・線維化、変性壁細胞の増加(胃)、脾臓及びリンパ節の濾胞萎縮、胸腺重量の低下
		4 週間		12.5 30 75	12.5	嘔吐、流涎、運動性低下、半眼、よろめき歩行、横臥位、間代性痙攣、摂餌量減少、PR 間隔の短縮、QTc 間隔延長及び心拍数の増加、血液学的検査項目の変化、血液化学的検査項目の変化、関節軟骨の陥凹及びブリスター、投与部位(前肢)の血栓形成
	サル	4 週間	経口	7.5 15 30	15	QTc 間隔延長

副作用

副作用発現率(臨床検査異常を含む)：62/531=11.7%
臨床検査異常発現率：30/531=5.6%

副作用の種類：
下痢 7 例(1.3%)
悪心 2 例(0.4%)
頭痛 2 例(0.4%)
そう痒症 2 例(0.4%)
発疹 2 例(0.4%)
等

臨床検査異常の種類：
好酸球数増加 7 例(1.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例(0.9%)
白血球数減少 4 例(0.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例(0.6%)
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%)
血中インスリン増加 2 例(0.4%)
尿中蛋白陽性 2 例(0.4%)
等

会社

製造販売：杏林製薬株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1　一般情報（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.1.1　名称（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.1.1-1	名称	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.1.2-1	構造	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.1.3-1	AM-2013の物理化学的性質(R02D[redacted]16)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3-2	AM-2013の結晶多形検討(R99D[redacted]15)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3-3	AM-2013結晶多形の確認試験(R02D[redacted]04)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2　製造（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.2.1　製造業者（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.2.1-1	製造業者	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.2.3-1	原材料の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション/プロセス評価（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.2.5-1	バリデーション報告書(AM-2013の製造)　No.[redacted]	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3　特性（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.3.1-1	AM-2013の構造解析(R02D[redacted]03)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.1-2	AM-2013の単結晶構造解析	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.S.3.1-3	AM-2013のキレート形成能の評価(KP02D[redacted]13)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.1-4	AM-2013の試験方法の設定－確認試験－(R02D[redacted]06)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.1-5	AM-2013標準品の規格及び試験方法の設定－確認試験（核磁気共鳴スペクトル）－(KP02D[redacted]02)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2　不純物（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.3.2-1	不純物	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2-2	AM-2013の強制分解と分解物の構造決定(R02D[redacted]08)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.4.1　規格及び試験方法（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）（ラスクフロキサシン塩酸塩, [redacted]）					
3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）				
3.2.S.4.3-1	AM-2013の規格及び試験方法の設定－性状，確認試験，融点，旋光度，[redacted]及び定量法－(R99D[redacted]17)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	AM-2013の試験方法の設定－確認試験－(R02D[redacted]06)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	AM-2013の規格及び試験方法の設定－純度試験(重金属，[redacted]，溶状)及び強熱残分－(R02D[redacted]22)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	AM-2013の純度試験(類縁物質)の設定及び分析法バリデーション(R02D[redacted]02)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	AM-2013の試験方法の設定—純度試験([redacted])—(R02D[redacted]01)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	分析法バリデーション報告書(AM-2013純度試験：　物質A*　)(No.[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.S.4.3-7	AM-2013原薬の分析法バリデーション(純度試験　物質A*　)(No[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.S.4.3-8	AM-2013の純度試験(光学異性体)の設定及び分析法バリデーション(R02D[redacted]09)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	AM-2013の残留溶媒試験法の設定及び分析法バリデーション—(対象溶媒：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted])—(R02D[redacted]08)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	AM-2013の規格及び試験方法の設定　－水分－(R02D[redacted]30)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	AM-2013原薬のエンドトキシン試験法の設定及び定量試験([redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.S.4.3-12	AM-2013の微生物限度試験法の設定(R02D[redacted]26)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-13	AM-2013の液体クロマトグラフィーによる定量法の検討(R99D[redacted]18)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3-14	AM-2013の定量法(HPLC法)の分析法バリデーション－特異性及び精度－(KP02D[redacted]16)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.4　ロット分析（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.4.4-1	ロット分析	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4-2	AM-2013の実測値の取得―確認試験(塩化物)，純度試験(重金属，[redacted]，残留溶媒)，強熱残分及び微生物限度試験―(R02D[redacted]04)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.6-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3　安定性データ（ラスクフロキサシン塩酸塩，[redacted]）					
3.2.S.7.3-1	AM-2013の苛酷試験([redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-2	AM-2013の長期保存試験([redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.S.7.3-3	AM-2013の加速試験([redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ラスビック錠75mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1　製剤及び処方（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.1-1	製剤及び処方	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.2.1　製剤成分（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.2.1-1	製剤成分	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2　製剤（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.2.2-1	製剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3　製剤工程の開発の経緯（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.2.3-1	製造工程の開発の経緯	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.2.5-1	微生物学的観点からみた特徴	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.2.6-1	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3　製造（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.3.1　製造者（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.3.1-1	製造者	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.3.2-1	製造処方	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ラスビック錠75mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション/プロセス評価（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション/プロセス評価	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.4.1　規格及び試験方法（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.4.2-1	試験方法(分析方法)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.4.3-1	試験方法(分析方法)のバリデーション	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.4.6-1	新規添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ラスビック錠75mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5 製剤の管理(ラスビック錠75mg，錠剤)					
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.5.3-1	KRP-AM1977X錠75 mgの製剤均一性(含量均一性試験)及び確認試験の分析法バリデーション(R02D[redacted]14)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	KRP-AM1977X錠75 mgの純度試験(類縁物質)の設定及び分析法バリデーション(R02D[redacted]15)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	KRP-AM1977X錠75 mgの溶出試験法の分析法バリデーション(R02D[redacted]12)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	KRP-AM1977X錠75 mgの溶出性([redacted]rpm)-自動溶出試験システムを用いた方法の妥当性-(KP02D[redacted]10)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.5.4-1	ロット分析	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.5.5-1	不純物の特性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ラスビック錠75mg，錠剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7　容器及び施栓系（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性(ラスビック錠75mg，錠剤)					
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ（ラスビック錠75mg，錠剤）					
3.2.P.8.3-1	KRP-AM1977X錠75 mgの長期保存試験 ([redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-2	KRP-AM1977X錠75 mgの加速試験 ([redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-3	KRP-AM1977X錠75 mgの苛酷試験 ([redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-4	KRP-AM1977X錠75 mgの申請用安定性試験(長期保存試験)-微生物限度試験及び物性-(KP02D[redacted]09)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	KRP-AM1977X錠75 mgの申請用安定性試験(加速試験)-微生物限度試験及び物性-(KP02D[redacted]08)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	KRP-AM1977X錠75 mgの申請用安定性試験(苛酷試験)-物性- (KP02D[redacted]10)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	KRP-AM1977X錠75 mgの純度試験(光学異性体)の設定及び分析法バリデーション(R02D[redacted]17)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

資料番号	表 題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1　製造施設及び設備					
3.2.A.1-1	製造施設及び設備	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2-1	外来性感染性物質の安全性評価	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.A.3　添加剤					
3.2.A.3-1	添加剤	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料

資料番号	表 題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.R-1	各極の要求資料	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	D02B42[redacted]001	各種標準細菌株及び*in vivo* 感染モデル使用菌株に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-2	D02B42[redacted]005	*Streptococcus pneumoniae* 及び*Haemophilus influenzae* に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-3	D02B24[redacted]001	*Legionella pneumophila* に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-4	D02B24[redacted]002	*Mycoplasma pneumoniae* に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-5	D02B24[redacted]003	*Chlamydophila pneumoniae* に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-6	D02B13[redacted]003	各種臨床分離株に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-7	[redacted]	KRP-AM1977 新鮮臨床分離株の薬剤感受性測定	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-8	[redacted]	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌臨床分離株に対するAM-1977の抗菌力測定	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-9	[redacted]	嫌気性菌臨床分離株に対するAM-1977の*in vitro* 抗菌力測定	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-10	[redacted]	AM-1977 歯性感染症由来菌株の薬剤感受性測定	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-11	[redacted]	*Legionella* 属菌臨床分離株に対するAM-1977の抗菌力測定	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-12	[redacted]	*Mycoplasma pneumoniae* 臨床分離株に対するAM-1977の抗菌力測定	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-13	D02B42[redacted]002	*Staphylococcus aureus* 及び*Escherichia coli* のキノロン耐性株に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-14	D02B13[redacted]007	AM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*Staphylococcus aureus* ATCC29213及び*Streptococcus pneumoniae* IID553に対する詳細MIC値の測定	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-15	KP02N[redacted]02	臨床分離PSSPに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力(寒天平板希釈法)	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-16	KP02N[redacted]01	各種細菌株に対するAM-1977ヒト主要代謝物AM2012-008の*in vitro* 抗菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-17	D02B42[redacted]006	AM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 抗菌力に及ぼす諸因子の影響	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～2010年8月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-18	D02B42[redacted]007	*Staphylococcus aureus* 、*Escherichia coli* 及び*Streptococcus pneumoniae* に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vitro* 最小殺菌濃度	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-19	D02B13[redacted]005	AM-2013 (AM-1977塩酸塩)のMethicillin-susceptible、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 、*Streptococcus pneumoniae* 及び*Escherichia coli* に対する殺菌力	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-20	D02B13[redacted]003	*Escherichia coli* 、*Staphylococcus aureus* 及び*Streptococcus pneumoniae* におけるAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の試験管内Post Antibiotic Effect (PAE)	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-21	D02B24[redacted]004	Methicillin-susceptible及びMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)のmutant prevention concentration	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-22	D02B13[redacted]001	*Streptococcus pneumoniae* に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)のmutant prevention concentration (MPC)	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-23	KP02N[redacted]03	*Streptococcus pneumoniae* 臨床分離株に対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)のmutant prevention concentration	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-24	D02B42[redacted]008	*Staphylococcus aureus* 、*Streptococcus pneumoniae* 及び*Escherichia coli* におけるAM-2013 (AM-1977塩酸塩)に対する耐性菌の出現頻度	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-25	D02B42[redacted]009	*Staphylococcus aureus* 及び*Streptococcus pneumoniae* のAM-2013 (AM-1977塩酸塩)に対する耐性獲得	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-26	D02B13[redacted]006	AM-2013 (AM-1977塩酸塩)のヒト好中球に対する細胞内移行性	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-27	D02B13[redacted]010	*Staphylococcus aureus* 由来のDNA gyrase及びTopoisomerase IVに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の阻害効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-28	D02B13[redacted]021	*Streptococcus pneumoniae* 由来のDNA gyrase及びTopoisomerase IVに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の阻害効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-29	D02B13[redacted]022	*Escherichia coli* 由来のDNA gyrase及びTopoisomerase IVに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の阻害効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-30	D02B13[redacted]023	ヒト由来のTopoisomerase IIに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の阻害効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-31	D02B13[redacted]004	AM-1977 75 mg経口投与のヒト血清中濃度シミュレーションモデルにおける*Streptococcus pneumoniae* に対する殺菌効果の検討	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-32	D02B13[redacted]011	*Staphylococcus aureus* Smithによるマウス全身感染モデルに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の感染防御効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-33	D02B13[redacted]012	*Escherichia coli* ML4707によるマウス全身感染モデルに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の感染防御効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-34	D02B24[redacted]007	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* THKI KO5によるマウス全身感染モデルに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の感染防御効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-35	D02B13[redacted]015	*Streptococcus pneumoniae* KY-9によるマウス肺感染モデルに対するAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の治療効果	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-36	D02B13[redacted]005	*Streptococcus pneumoniae* KY-9によるマウス肺感染モデルを用いたAM-2013 (AM-1977塩酸塩)投与後の肺内菌数の経時変化	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-37	D02B24[redacted]010	*Streptococcus pneumoniae* によるマウス大腿筋感染モデルにおけるAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vivo* pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD)解析	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-38	D02B24[redacted]009	*Staphylococcus aureus* によるマウス大腿筋感染モデルにおけるAM-2013 (AM-1977塩酸塩)の*in vivo* pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD)解析	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-39	D02B24[redacted]014	*Streptococcus pneumoniae* によるマウス大腿筋感染モデルにおけるAM-1977の血漿中濃度	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-40	[redacted]	Determination of AM-1977 in Mouse Plasma -Plasma concentrations of AM-1977 in a mouse thigh infection model causes by *Streptococcus pneumoniae* (Study Number: D02B24[redacted]014)-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-41	D02B24[redacted]012	*Streptococcus pneumoniae* によるマウス大腿筋感染モデルにおけるLevofloxacinの血漿中濃度	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-42	[redacted]	Determination of Levofloxacin in Mouse Plasma -Plasma concentrations of Levofloxacin in a mouse thigh infection model causes by *Streptococcus pneumoniae* (Study Number: D02B24[redacted]012)-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-43	D02B24[redacted]013	*Staphylococcus aureus* によるマウス大腿筋感染モデルにおけるAM-1977の血漿中濃度	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-44	[redacted]	Determination of AM-1977 in Mouse Plasma -Plasma concentrations of AM-1977 in a mouse thigh infection model caused by *Staphylococcus aureus* (Study Number: D02B24[redacted]013)-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-45	D02B24[redacted]011	*Staphylococcus aureus* によるマウス大腿筋感染モデルにおけるLevofloxacinの血漿中濃度	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.1-46	[redacted]	Determination of Levofloxacin in Mouse Plasma -Plasma concentrations of Levofloxacin in a mouse thigh infection model caused by *Staphylococcus aureus* (Study Number: D02B24[redacted]011)-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	A[redacted]YR05	Effect of AM-2013 by oral administration on the central nervous system in rats—observations of general behavior by modified irwin method—.	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-2	[redacted]	A safety pharmacology study of AM-2013 by intravenous administration—central nervous system in rats (FOB method)—.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.3-3	[redacted]	A safety pharmacology study of AM-2013—effects on hERG current—.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-4	[redacted]	A safety pharmacology study of AM-2013 by intravenous administration—cardiovascular and respiratory systems in dogs—.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～2010年9月	国内	社内資料	評価
4.2.1.4-5	R02F[redacted]01	AM-2013と抗炎症薬(4-ビフェニル酢酸及びフルルビプロフェンアキセチル)の併用によるラット痙攣誘発作用の評価	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.1.3-6	[redacted]	Data Report for Pharmacology Services-AM-2013:LeadProfilingScreen and AdverseReactionEnzymes-	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-7	[redacted]	An Investigation of AM-2013 on Acetylcholinesterase and Muscarinic M_3 Receptor	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	[redacted]	PREPARATIVE DETAILS OF [^{14}C][redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-2	[redacted]	PREPARATIVE DETAILS OF [^{14}C]AM-2013	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-3	[redacted]	PREPARATIVE DETAILS OF [^{14}C]AM-2013	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	[redacted]	Stability of [^{14}C]AM-2013 and Dosing Formulations and Analytical Method Validation for the Determination of AM-2013 in Dosing Formulations	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-5	[redacted]	Stability of [^{14}C]AM-2013 (Lot No.[redacted]) and Dosing Formulations	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-6	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-7	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography- Validation for addition of strain -	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-8	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 in Rabbit Plasma by by High-Performance Liquid Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-9	[redacted]	Validation for the determination of AM-1977 in dog plasma by High-Performance Liquid Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.2.1-10	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 and AM2012-008 in Monkey Plasma by High-Performance Liquid Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-11	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 and AM2012-008 in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.2.2　吸収							
4.2.2.2-1	[redacted]	Absorption Study after a Single Administration of [^{14}C]AM-2013 (Lot No. [redacted]) to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[redacted]	Absorption and Excretion Study after a Single Administration of [^{14}C]AM-2013 to Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.2-3	[redacted]	Enterohepatic Circulation Study in Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]AM-2013	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3-1	[redacted]	Absorption, Distribution, and Excretion Study after a Single Administration of [^{14}C]AM-2013 to Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-2	[redacted]	Tissue Distribution Study in Pigmented Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]AM-2013 (Quantitative Whole-Body Autoradiography Method)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-3	[redacted]	Feto-Placental Transfer Study in Pregnant Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]AM-2013 (Tissue Extirpation Method)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-4	[redacted]	*In vitro* Plasma Protein Binding of [^{14}C]AM-2013 in Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-5	[redacted]	*In vitro* Plasma Protein Binding of [^{14}C]AM-2013 in Rats, Dogs, and Humans.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.3-6	KP02F[redacted]07	Distribution to Monkey and Human Blood Cells of [^{14}C]AM-2013	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	R02G[redacted]02	Metabolite Profiles of AM-2013 in Rat, Dog and Human Hepatocytes	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-2	R02G[redacted]01	Metabolite Profiles in Plasma, Urine, Feces and Bile after a Single Administration of [^{14}C]AM-2013 to Rats and Dogs	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.4-3	R02G[redacted]03	Metabolite Profiles in Plasma after a Single Administration of [^{14}C]AM-2013 (Lot No.[redacted]) to Rats	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	[redacted]	Milk Transfer Study in Lactating Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]AM-2013	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	[redacted]	A Single Intravenous Dose Toxicity Study of AM-2013 in Dogs.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	A[redacted]SR03	2-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of AM-2013 in Rats with a 2-Week Recovery Study	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-2	A[redacted]SR04	4-Week Repeated Oral dose Toxicity Study of AM-2013 in Rats with a 4-Week Recovery Study	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-3	[redacted]	2-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of AM-2013 in Rats with a 2-Week Recovery Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-4	[redacted]	4-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of AM-2013 in Rats with a 4-Week Rrecovery Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-5	A[redacted]SD04	2-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of AM-2013 in Dogs with a 2-Week Recovery Study	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-6	A[redacted]SD07	4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of AM-2013 in Dogs with a 4-Week Recovery Study	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-7	[redacted]	2-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of AM-2013 in Dogs with a 2-Week Recovery Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-8	[redacted]	4-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of AM-2013 in Dogs with a 4-Week Recovery Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.2-9	[redacted]	A 4-Week Oral Dose Toxicity Study of AM-2013 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-10	R99H[redacted]07	AM-2013のラットにおける経口投与による最大耐量（MTD）試験	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-11	R99H[redacted]05	AM-2013のイヌにおける最大耐量（MTD）試験	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-12	R99H[redacted]09	AM-2013のイヌにおける静脈内投与による単回投与予備試験及び最大耐量（MTD）試験	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.2-13	[redacted]	AM-2013のカニクイザルにおける2週間反復経口投与予備毒性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	[redacted]	A Bacterial Reverse Mutation Test of AM-2013.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	A[redacted]MC07	Chromosomal Aberration Study of AM-2013 in Cultured Mammalian Cells	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	[redacted]	*In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test of AM-2013	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	A[redacted]MR04	Micronucleus Study of AM-2013 in Rats by Single Oral Administration and Toxicokinetic Study	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	[redacted]	Micronucleus Study of AM-2013 in Rats by Intravenous Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2-3	[redacted]	*In vivo /in vitro* Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test of AM-2013 using Rat Livers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2-4	[redacted]	AM-2013の*gpt* deltaラットを用いる遺伝子変異試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.3.2-5	[redacted]	AM-2013の*gpt* deltaラットを用いる遺伝子変異予備試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.4　がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.2-1	[redacted]	AM-2013のTg-rasH2マウスを用いた26週間発がん性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.4.2-2	[redacted]	AM-2013 のTg-rasH2 マウスを用いた4 週間用量設定試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.4.3　その他の試験							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	A[redacted]FR01	Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats Treated Orally with AM-2013	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	[redacted]	Dose-Range Finding Study for the Effects of AM-2013 on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	[redacted]	Study for the Effects of AM-2013 on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	[redacted]	Dose-Range Finding Study for the Effects of AM-2013 on Embryo-Fetal Development by Intravenous Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	[redacted]	Dose-Range Finding Study for the Effects of AM-2013 on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-5	[redacted]	Study for the Effects of AM-2013 on Embryo-Fetal Development by Oral Administration in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.2-6	[redacted]	Dose-Range Finding Study for the Effects of AM-2013 on Embryo-Fetal Development by Intravenous Administration in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.2-7	R02H[redacted]02	AM-2013の非妊娠ウサギにおける13日間反復経口投与試験	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	[redacted]	Study for the Effects of AM-2013 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, by Oral Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.5.3-2	[redacted]	AM-2013のラットにおける経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する投与量設定試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.6　局所刺激性試験							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　光毒性試験							
4.2.3.7.1-1	[redacted]	Phototoxicity Study of AM-2013 in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.1-2	R02H[redacted]03	AM-2013の有色ラットを用いた経口投与による光毒性予備検討	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.2　関節毒性試験							
4.2.3.7.2-1	[redacted]	A 2-Week Intravenous Dose Articular Toxicity Study of AM-2013 in Adult Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3　代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.3-1	[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Study of AM2012-008	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-2	[redacted]	*In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test of AM2012-008	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-3	[redacted]	Study for the Effects of AM2012-008 on Embryo-Fetal Development in Rats by Subcutaneous Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.3-4	KP02H[redacted]01	AM2012-008 のラットにおける皮下投与による胚・胎児発生に関する予備試験	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.3-5	R02H[redacted]02	AM2012-008のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.3-6	[redacted]	AM2012-008の*gpt* deltaラットを用いる遺伝子変異試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.3-7	[redacted]	AM2012-008の*gpt* deltaラットを用いる遺伝子変異予備試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4　不純物の毒性試験							
4.2.3.7.4-1	[redacted]	物質A* の微生物を用いる変異原性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4-2	[redacted]	Gene Mutation Assay of 物質A* in Muta™ Mouse	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-3	[redacted]	Mutagenicity Study of 物質H* with the Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-4	[redacted]	Mutagenicity Study of 物質I* with the Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-5	[redacted]	Mutagenicity Study of 物質J* with the Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-6	[redacted]	Mutagenicity Study of 物質K* with the Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-7	[redacted]	Mutagenicity Study of 物質L* with the Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-8	[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Test of 物質M*	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.4-9	[redacted]	物質B*　の微生物を用いる変異原性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.4-10	[redacted]	物質C*　の微生物を用いる変異原性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4-11	[redacted]	物質E*　の微生物を用いる変異原性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4-12	[redacted]	物質F*　の微生物を用いる変異原性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4-13	[redacted]	物質D*　の微生物を用いる変異原性試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.4-14	[redacted]	Muta™ Mouseを用いる　物質A*　の遺伝子突然変異試験のための予備試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用CTD No.
4.3-1	Ball P. Quinolon-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. J Antibicrobial Chem 2000;45:557-559	2.4-1 2.6.6-8
4.3-2	中島光好．キノロン系薬の副作用としてのQT延長．日本化学療法学会雑誌．2001;49(4):229-235	2.4-2 2.6.6-9
4.3-3	Bischoff U, Schmidt C, Netzer R and Pongs O. Effects on fluoroquinolones on HERG currents. Eur J Pharmacol 2000;406:341-343	2.4-3 2.6.6-10
4.3-4	Hayashi N, Nakata Y and Yazaki A. New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents at position 1. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(3):799-803	2.4-4 2.6.6-27
4.3-5	Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, Nagamuta M, Tanaka K, Miyoshi A, et al. Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(10):2217-2223	2.4-5 2.6.6-28
4.3-6	尾形学　監．マイコプラズマとその実験法．近代出版 1988;441-448.	2.6.2-1
4.3-7	Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, Miyazaki Y, Maesaki S, Tomono K, et al. In vitro Activity of Telithromycin (HMR3647), a New Ketolide, against Clinical Isolates of Mycoplasma pneumoniae in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:1381-1382.	2.6.2-2
4.3-8	猿渡克比孔、伊藤直美、長沢正夫、中里博子、古賀宏延、渡辺講一、他．Legionellaに対する新しい薬剤感受性用培地(B-SYE寒天培地)について．日本化学療法学会雑誌 1984;32:718-723.	2.6.2-3
4.3-9	猿渡克比孔．　レジオネラの薬剤感受性測定法．臨床と微生物 1998;25:25-28.	2.6.2-4
4.3-10	熊本悦明、松本明、永山在明、副島林造、平井克也、橘爪壮、他．クラミジアMIC測定法－日本化学療法学会標準法－(1991年改訂版)．日本化学療法学会雑誌 1992;40:303-307.	2.6.2-5
4.3-11	日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会．日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン．社団法人日本呼吸器学会 2007.	2.6.2-6
4.3-12	JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会．JAID/JSC感染症治療ガイド2014．日本感染症学会・日本化学療法学会 2014.	2.6.2-7
4.3-13	大西明弘、豊城 隆明, 吉川 健一, 橘爪 憲聖, 谷河 賞彦, 小森 哲志, 他．塩酸モキシフロキサシン(BAY 12-8039)の第I相臨床試験における安全性，薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討．薬理と治療 2005;33:1029-1045.	2.6.2-8
4.3-14	堀誠冶、佐藤淳子、川村将弘．GABA受容体結合におけるキノロン薬と非ステロイド薬の薬物相互作用に関する研究–非ステロイド薬からみた構造活性相関–．臨床薬理．1997;28(1):437-438	2.6.6-1

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用CTD No.
4.3-15	堀誠治．抗菌薬の副作用とその発現機序–濃度依存的な副作用を中心に–．日本化学療法学会雑誌．2004;52(6):293-303	2.6.6-2
4.3-16	Oda S, Ide M, Tamura K, Nagatani M, Shindo Y, Iwakura K, et al. A 4-week oral toxicity study of Prulifloxacin (NM441) in dogs followed by a 4-week recovery test. J Toxicol Sci 1996;21(Sup.1):71-88	2.6.6-7
4.3-17	Takayama S, Hirohashi M, Kato M and Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. J Toxicol Environ Health 1995;45:1-45	2.6.6-13
4.3-18	Imamura Y, Murayama N, Okudaira N, Kurihara A, Okazaki O, Izumi T, et al. Prediction of fluoroquinolone-induced elevation in serum creatinine levels: A case of drug-endogenous substance interaction involving the inhibition of renal secretion. Clin Pharmacol Ther 2011;89(1):81-88	2.6.6-16
4.3-19	Kusuhara H, Ito S, kumagai Y, Jiang M, Shiroshita T, Moriyama Y, et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2011;89(6):837-844	2.6.6-17
4.3-20	野村岳之、渡辺満利、河上喜之、平田真理子、鈴木修三、柳田知司．NY-198のラット13週間経口投与亜急性毒性試験．日本化学療法学会雑誌．1988;36(S-2):343-370	2.6.6-18
4.3-21	大石正夫、北野周作．フルオロキノロン薬の眼毒性に関する総括－日本眼感染症学会におけるまとめ－．あたらしい眼科．1999;16(4):537-540	2.6.6-19
4.3-22	Shimada H, Itoh S, Hattori S, Tada S and Matsuura Y. Mutagenicity of new quinolone anitibacterial agent Levofloxacin. Arzneimittel-Forschung 1992;43(3A):378-385	2.6.6-22
4.3-23	守田禎一、望月清一、能島康幸、荒木春美、鬼頭暢子、中嶋圓、他．Garenoxacinの遺伝毒性試験．日本化学療法学会雑誌．2007;55(S-1):54-61	2.6.6-23
4.3-24	前川健郎、井上喜雅、田口雅裕．キノロン系合成抗菌薬の染色体異常誘発性．変異原性試験．1993;2(3):154-161	2.6.6-24
4.3-25	小﨑司、古坊英子、三善隆広、古川正敏、藤堂洋三．Garenoxacinの生殖発生毒性試験．日本化学療法学会雑誌．2007;55(S-1):62-74	2.6.6-25
4.3-26	尾上誠良．薬剤性光線過敏症．ファルマシア．2011;47(4):295-300	2.6.6-26
4.3-27	Burkhardt JE, Hill MA, Carlton WW and Kesters JW. Histologic and histochemical changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. Vet Pathol 1990;27(3):162-170	2.6.6-29
4.3-28	林真著．小核試験．サイエンティスト社 1991	2.6.6-30
4.3-29	Adler ID, Bootman J, Favor J, Hook G, Schriever-Schwemmer G, Welzl G, et al. Recommendations for statistical designs of in vivo mutagenicity tests with regard to subsequent statistical analysis. Mutation Research 1998;417:19-30	2.6.6-31

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	実施期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	－	社内資料	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出有無
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
5.3.1.1-1	KRPAM1977X-T112	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康成人におけるKRP-AM1977X 75mg 錠最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書								
5.3.1.3-1	KP02D[redacted]07	第II相試験用治験薬及び第III相試験用治験薬KRP-AM1977X錠の溶出挙動の比較	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	R02G[redacted]03	Validation of Analytical Procedures for HPLC Determination of AM-1977 in Human Plasma	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-2	[redacted]	Validation for the Determination of AM2012-008 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-3	R02G[redacted]01	Validation of Analytical Procedures for HPLC Determination of AM-1977 in Human Urine	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-4	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 and AM2012-008 in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-5	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 and AM2012-008 in Human Feces by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-6	[redacted]	Validation for the Determination of AM-1977 in Human Bronchial Lavage Fluid by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出有無
5.3.1.4-7	[redacted]	Validation Study of Analytical Method for Determination of AM-1977 in Human Sputum by HPLC-FL	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-8	[redacted]	Bioanalytical Method Validation for Determination of AM-1977 in Human Otological Tissue	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-9	[redacted]	Validation of Method for Determination of AM-1977 Concentration in Transporter-mediated Transport Study	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.1.4-10	R02G[redacted]01	Validation of Analytical Procedures for HPLC Determination of AM-1977, Levofloxacin and Garenoxacin in Human PMNs	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2-1	R02G[redacted]05	Identification of drug metabolizing enzyme involved in metabolism of AM-1977	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2-2	[redacted]	Inhibitory Potential of AM-1977 on Cytochrome P450 Isoform Activities in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2-3	[redacted]	Induction Study of AM-1977 using Human Cryopreserved Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2-4	[redacted]	Substrate Recognition of AM-1977 using Transporter-expressing Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出有無
5.3.2.2-5	[redacted]	Inhibition of OCT2-mediated uptake of metformin by AM-1977	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2-6	[redacted]	Inhibition of MATEs-mediated Uptake of Metformin by AM-1977	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2-7	[redacted]	Inhibitory effect of AM-1977 on Transporter-mediated Transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.2-8	[redacted]	Induction Study of AM-1977 using Human Cryopreserved Hepatocytes –Calculation of Induction Parameter–	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
5.3.2.3-1	R02G[redacted]05	Identification of Enantiomer and Diastereomer of AM-1977 in Human Plasma	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.3-2	R02G[redacted]02	Metabolite Profiles in Human Plasma, Urine and Feces - A Phase I Study of KRP-AM1977X (Protocol No. KRPAM1977X-T103) -	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.3-3	KP02F[redacted]14	Calu-3細胞単層膜を介したAM-1977経細胞輸送試験－各種阻害剤の影響－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.2.3-4	KP02F[redacted]03	AM-1977及び各種キノロンのリン脂質との結合性	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出有無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	KRPAM1977X-C101	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 –健康成人における単回及び反復経口投与時の安全性、薬物動態及び腸内細菌叢への影響の検討–	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	–
5.3.3.1-2	KRPAM1977X-T103	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 –健康成人における75 mg 及び150 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態及び安全性の検討–	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	–
5.3.3.1-3	KRPAM1977X-T102	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康成人における単回経口投与時の肺内移行性の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	–
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2-1	KRPAM1977X-T107	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域における組織移行性の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	–
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	KRPAM1977X-C102	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康高齢者における単回経口投与時の薬物動態及び安全性の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	–
5.3.3.3-2	KRPAM1977X-T105	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －腎機能低下者におけるAM-1977薬物動態及び安全性の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	–
5.3.3.3-3	KRPAM1977X-T106	KRP-AM1977X 第I相臨床試験－肝機能障害患者における薬物動態の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	–

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出有無
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	KRPAM1977X-T101	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康成人における制酸剤又は消化性潰瘍用剤併用時のAM-1977 薬物動態の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.3.4-2	KRPAM1977X-T108	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －イトラコナゾールによるAM-1977 薬物動態への影響の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.3.4-3	KRPAM1977X-C103	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康成人におけるKRP-AM1977X 反復経口投与時のフェロジピン薬物動態への影響の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.3.4-4	KRPAM1977X-T104	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康成人におけるKRP-AM1977X 反復経口投与時のテオフィリン薬物動態への影響の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.3.4-5	KRPAM1977X-T109	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康成人におけるKRP-AM1977X 反復経口投与時のモンテルカスト薬物動態への影響の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.3.4-6	KRPAM1977X-T110	KRP-AM1977X 第I相臨床試験 －健康成人におけるKRP-AM1977X 反復経口投与時のメトホルミン薬物動態への影響の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	KRP-AM1977X-MS-01	M&S解析報告書 KRP-AM1977X PPK解析(KRPAM1977X-T201終了時)	杏林製薬株式会社	－	－	社内資料	－	－
5.3.3.5-2	KRP-AM1977X-MS-03	M&S解析報告書 KRP-AM1977X PPK解析(KRPAM1977X-T301～T304終了時)	杏林製薬株式会社	－	－	社内資料	－	－
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	KRPAM1977X-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－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	電子データ 提出有無
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.A　呼吸器感染症								
5.3.5.A.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.A.1-1	KRPAM1977X-T301	KRP-AM1977X 第III相臨床試験 －市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.A.1-2	KRPAM1977X-T201	KRP-AM1977X第II相臨床試験 －市中肺炎患者に対するKRP-AM1977Xの有効性、安全性及び薬物動態の検討－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月 ～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	—
5.3.5.A.2　非対照試験報告書								
5.3.5.A.2-1	KRPAM1977X-T302	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－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.B　耳鼻咽喉科領域感染症								
5.3.5.B.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.B.1-1	KRPAM1977X-T303	KRP-AM1977X 第III相臨床試験 －副鼻腔炎患者を対象とした二重盲検比較試験－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.B.2　非対照試験報告書								
5.3.5.B.2-1	KRPAM1977X-T304	KRP-AM1977X 第III相臨床試験 －耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価	有

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出有無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	－	KRP-AM1977X CTD作成に関する統計解析計画書 ＜第1回＞ 統計解析結果図表一覧	杏林製薬株式会社	－	－	社内資料	－	－
5.3.5.3-2	－	KRP-AM1977X CTD作成に関する統計解析計画書＜第2回＞ 統計解析結果図表一覧	杏林製薬株式会社	－	－	社内資料	－	－
5.3.5.3-3	KRP-AM1977X-MS-04	KRP-AM1977X　PK/PD解析(KRPAM1977X-T301～T304終了時)	杏林製薬株式会社	－	－	社内資料	－	－
5.3.5.4 その他の試験報告書								
5.3.5.4-1	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–	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.5.4-2	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–	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.5.4-3	KRPAM1977Y-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－	杏林製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考	－
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表								
5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表								
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表								
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表								

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-1	大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課．平成27年人口動態統計月報年計(概数)の概況．	2.5-1
5.4-2	原田 英治、中西 洋一．肺炎の現状と課題．臨床と研究．2015; 92(12): 1-7.	2.5-2
5.4-3	大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課．平成26年(2014)患者調査の概況．2015.	2.5-3
5.4-4	日本呼吸器学会．成人気道感染症診療の基本的考え方．2003.	2.5-4
5.4-5	片岡 愛、山本 寛．高齢者の市中肺炎の特徴と診断・治療．Geriatr Med．2014; 52(11): 1311-5.	2.5-6
5.4-6	前本 英樹、上村 恭生、木口 和明、平田 奈穂美、牛島 淳、吉永 健、他．高齢者肺炎患者のADL低下に影響を与える要因の検討．理学療法学．2007; 34(1): 16-20.	2.5-7
5.4-7	日本呼吸器学会．成人市中肺炎診療ガイドライン．2007.	2.5-8 2.7.3A-2
5.4-8	石田 直、橘本 徹、有田 真知子、金城 永治、大澤 真、橘 洋正、他．日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインの検討：細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別について．日本呼吸器学会雑誌．2002; 40(12): 929-35.	2.5-9
5.4-9	Olaechea PM, Quintana JM, Gallardo MS, Insausti J, Maraví E, Alvarez B. A predictive model for the treatment approach to community-acquired pneumonia in patients needing ICU admission. Intensive Care Med. 1996; 22(12): 1294-300.	2.5-10
5.4-10	国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議．薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020．2016.	2.5-12
5.4-11	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.	2.5-13 2.7.3A-8 2.7.3C-1
5.4-12	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.	2.5-14 2.7.3A-9 2.7.3C-2
5.4-13	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.	2.5-15 2.7.3A-10 2.7.3C-3

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-14	山口 恵三、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.	2.5-16 2.7.3A-11 2.7.3C-4
5.4-15	河合 泰宏. マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討. 日本化学療法学会雑誌. 2014; 62(1): 110-7.	2.5-17
5.4-16	日本感染症学会、日本化学療法学会. JAID/JSC感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2014; 62(1): 1-109.	2.5-18
5.4-17	日本マイコプラズマ学会. 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針. 2014.	2.5-19
5.4-18	Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase gyrA gene of Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34(6): 1271-2.	2.5-20
5.4-19	Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chang HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 2101-7.	2.5-21
5.4-20	沖津 尚弘、井上 松久. 基礎の立場から ～PharmacokineticsとPharmacodynamicsに基づいた経口β-ラクタム薬の評価～. 化学療法の領域. 2002; 18(9): 1287-97.	2.5-22
5.4-21	生方 公子. 呼吸器感染症原因微生物の質的変化による薬剤耐性化. 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54(2): 69-94.	2.5-23
5.4-22	厚生労働省　院内感染対策サーベイランス事業. 公開情報　2015年1～12月年報（全集計対象医療機関）　院内感染対策サーベイランス　検査部門【CLSI 2012試行版】.	2.5-24
5.4-23	日本化学療法学会、日本感染症学会. 抗菌薬使用のガイドライン. 2005.	2.5-25
5.4-24	戸塚 恭一、河野 茂、松本 哲朗、砂川 慶介、柴 孝也. Levofloxacin 500 mg 1日1回～新用法・用量～. 日本化学療法学会雑誌. 2009; 57(5): 411-22.	2.5-26
5.4-25	堀 誠治. 【総説】レスピラトリーキノロンの安全性—痙攣，低血糖，QT延長を中心に—. 化学療法の領域. 2007; 23(1): 133-40.	2.5-27
5.4-26	渡辺 彰 編. 抗菌薬臨床ハンドブック. ヴァンメディカル. 2006.	2.5-28
5.4-27	日本感染症学会、日本化学療法学会. 抗菌薬使用の手引き. 2001.	2.5-29

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-28	Eagle H, Musselman AD. The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. J Exp Med. 1948; 88(1): 99-131.	2.5-30
5.4-29	Wolfson JS, Hooper DC. Mechanisms of killing of bacteria by 4-quinolones. In : Crumplin GC, editor. The 4-quinolones: anti bacterial agents in vitro. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p.69-85.	2.5-31
5.4-30	平成22年8月3日厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)」等に関する意見の募集について, http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100165, (参照2016-12-19).	2.5-32
5.4-31	平成10年8月25日医薬審第743号　厚生省医薬安全局審査管理課長通知「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について.	2.5-33
5.4-32	呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会. 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版). 日本化学療法学会雑誌. 2012; 60(1): 29-45.	2.5-34 2.7.3A-1 2.7.3B-5
5.4-33	斎藤 厚、青木 信樹、小田切 繁樹、二木 芳人、山口 恵三、歌田 直人、他. 呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書. 日本化学療法学会雑誌. 2001; 49(12); 673-753.	2.5-35
5.4-34	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.	2.5-36
5.4-35	日本鼻科学会. 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版. 日本鼻科学会誌. 2010; 49(2): 143-98.	2.5-37 2.7.3B-2
5.4-36	馬場 駿吉. VIII. 疾患別臨床薬効評価 C. 耳鼻咽喉科疾患. 臨床薬物治療学大系4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患. 情報開発研究所. 1987; 320-32.	2.5-38 2.7.3B-3
5.4-37	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 26th informational supplement. M100-S26. 2016.	2.5-39 2.7.3A-3 2.7.3B-6
5.4-38	山口恵三、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; 64(2): 53-95.	2.5-40 2.7.3A-4 2.7.3B-7
5.4-39	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.	2.5-41 2.7.3A-7
5.4-40	戸塚　恭一　監修. 日常診療に役立つ抗菌薬のPK/PD. ユニオンエース. 2006.	2.5-42 2.7.3A-6

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-41	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.	2.5-43 2.7.3A-12
5.4-42	Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-7.	2.5-44 2.7.3A-13
5.4-43	平成 16 年 9 月 30 日 薬食発第 0930002 号　厚生労働省医薬食品局長通知　医療用医薬品再評価結果　平成16年度(その3)について.	2.5-45
5.4-44	天野 綾子、岸 直子、小山 英明、松崎 薫、松本 哲、内納 和浩、他. Sitafloxacinに対する非定型菌(2009～2014年分離株)の感受性調査結果及び2009年、2012年に分離された一般細菌の感受性推移の検討. Jpn J Antibiot. 2016; 69: 131-42.	2.5-46
5.4-45	Nishiura A, Murakami T, Higashi Y, Yata N. Role of acidic phospholipids in tissue distribution of quinidine in rats. J Pharmacobiodyn. 1987; 10: 135-41	2.7.2-1
5.4-46	Suzuki T, Kato Y, Sasabe H, Itose M, Miyamoto G, Sugiyama Y. Mechanism for the tissue distribution of grepafloxacin, a fluoroquinolone antibiotic, in rats. Drug Metab Dispos. 2002; 30: 1393-9	2.7.2-2
5.4-47	抗菌薬ブレイクポイント委員会報告. 抗菌薬ブレイクポイント一覧：呼吸器感染症. http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/breakpoint_data.html, (参照 2016-12-20).	2.7.3A-5 2.7.3B-8
5.4-48	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; 37(3): 483-90	2.7.3A-14
5.4-49	藤澤 利行、鈴木 賢二、小原 知美. 耳鼻咽喉科における嫌気性菌検出状況. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌. 2010; 28(1): 15-8.	2.7.3B-1
5.4-50	原渕 保明、坂東 伸幸. 急性咽頭・扁桃炎. 口腔・咽頭科. 2005; 17(2): 189-95.	2.7.3B-4