ラスビック点滴静注キット 150mg
に関する資料

当該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

ラスビック点滴静注キット 150mg

(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 4
1.5.1.1 市中感染症に関する我が国の現状と課題 4
1.5.2 開発の経緯 5
1.5.2.1 品質の概要 7
1.5.2.2 非臨床試験の概要 7
1.5.2.3 臨床開発の概要 8
1.5.3 特徴及び有用性 13
1.5.4 効能・効果(案)及び用法･用量(案) 15
1.5.5 参考文献 15

表一覧

表 1.5- 1 臨床試験一覧 10

図一覧

図 1.5-1 AM-1977 塩酸塩の化学構造式 4
図 1.5-2 開発の経緯図 7

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*
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*

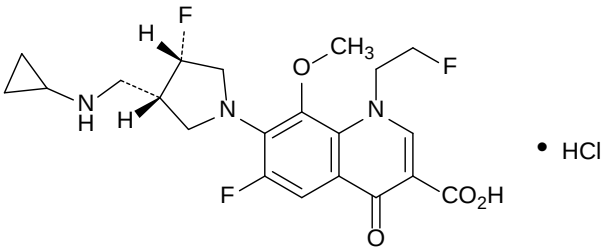
その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
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_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
CI	Confidence interval：信頼区間
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
JAID/JSC	日本感染症学会/日本化学療法学会
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 pharamacokinetics：母集団薬物動態
QT	Time in milliseconds from start of the Q wave to end of the T wave：Q 波開始から T 波終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula：Fridercia の補正式($QT/RR^{1/3}$)で補正した 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

1.5.1　起原又は発見の経緯

ラスビック点滴静注キット 150mg(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平成 29 年の人口動態統計において、肺炎は我が国の死因の第 5 位に位置している [1)]。肺炎は高齢になるに従って罹患率が高まり、肺炎の年齢別死亡者数は 70 歳を超える頃から急激に増加する [1)]。2017 年時点で 65 歳以上の高齢者人口が総人口の 27.7%を占める本邦では [2)]、成人市中発症肺炎の罹患者数は年間 188 万人にのぼり、その 7 割を 65 歳以上の高齢者が占め、多くが入院加療を必要としたと推定されている [3),4)]。肺炎の重症化・難治化に繋がる予後不良因子には、年齢(高齢)に加え、慢性呼吸器疾患、慢性心不全、慢性腎疾患、慢性肝疾患又は糖尿病等の基礎疾患が知られており [5), 6)]、高齢者はこれら基礎疾患の保有割合が高い [7)]。

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

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

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

1.5.1.1.2　原因微生物の状況

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

しかし近年本邦では、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* の β-ラクタム系抗菌薬及びマクロライド系

抗菌薬に対する感受性低下や耐性化の問題が進行している[19)-22)]。さらに、代表的な抗嫌気性菌薬のクリンダマイシンに対する口腔レンサ球菌や嫌気性菌の耐性化も進行している[23)-25)]。

1.5.1.1.3　既存薬による治療の現状と課題

入院下での肺炎急性期の治療に好適な注射用抗菌薬としてはβ-ラクタム系抗菌薬とキノロン系抗菌薬のレボフロキサシン注射剤が推奨されており、非定型肺炎が疑われる場合はマクロライド系抗菌薬等が考慮される[4)]。一方、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍では、上述の菌種の他に嫌気性菌を含む口腔内菌が加わることが多く[4), 11),26)]、その治療には好気性菌と嫌気性菌の双方に抗菌力を示す薬剤が必要となる。この要件を単剤で満たす注射用抗菌薬は現状ごく一部のβ-ラクタム系抗菌薬に限られ、実臨床ではスルバクタム/アンピシリンが主に使用されているのが現状である[9), 14)]。

抗菌薬の治療効果は病巣部位の薬物濃度に依存することが知られているが[27)]、β-ラクタム系抗菌薬は肺内濃度が血中濃度の半分にも達しないものが多く[28), 29)]、薬剤の種類や投与量の選択によっては十分な効果が得られない場合もあるため必ずしも万能とは言えない。また、β-ラクタム系抗菌薬はセフトリアキソンを除き通常1日2回以上の複数回投与が必要なため、在宅医療や外来治療では使用しづらく、入院治療においても投与回数の少ない薬剤の方が利便性は高いと考えられる。また、β-ラクタム系抗菌薬は劇症化原因菌である *L. pneumophila* などの非定型菌に対しては無効である[4)]。一方、2010年より本邦では唯一のレスピラトリーキノロン注射剤として販売されているレボフロキサシンも、嫌気性菌に対する抗菌力が不十分のため誤嚥性肺炎疑いの患者には不適とされており[4), 30)]、好気性菌に関しても感受性が低下した *S. pneumoniae* や *S. aureus* の経時的な増加が報告されている[19)-22)]。

以上のように既存薬の多くで課題が認められており、特に嫌気性菌の関与が大きい誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍に有効な治療薬の選択肢は乏しい状況といえる。

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

1.5.2　開発の経緯

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

AM-1977経口剤と注射剤はほぼ併行して開発が進められ、2019年9月に経口剤(ラスビック錠75 mg)が呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症治療薬として承認された。

経口剤と注射剤の用法・用量は、対象とする患者層及び標的菌種の差異に基づきそれぞれ設定した。キノロン系抗菌薬は濃度依存的に殺菌作用を発揮するため[31)-33)]、両製剤ともに投与回数は1日1回投与とした。経口剤は主に軽症から中等症の呼吸器感染症等の外来患者に対して使用されることを想定し、対象疾患の重症度に見合った有効性・安全性のバランスを第一に考慮して75 mg 1日1回投与の用法・用量を選択した。75 mg/日投与は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. pneumoniae* の他、*Prevotella* 属のような一部の嫌気性菌までを十分にカバーできる用量である。しかし、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍の患者では上記の菌種に加えて嫌気性菌等の検出頻度が

さらに増すため[4),9)]、これら原因菌に対する本剤の MIC と PPK モデルに基づき推定した血漿中濃度をもとに AM-1977 注射剤は経口剤の倍量に相当する 150 mg/日投与での開発を検討した。また、注射用抗菌薬には経口剤以上に早く確実な治療効果が求められることから、本剤では血中薬物濃度を速やかに高めるための方策として、治療開始日の 1 日投与量を 300 mg/日とし維持用量 150 mg/日よりも増量したローディングドーズ(負荷投与)の採用を検討した。AM-1977 の血中半減期は約 15 時間と比較的長く、1 日 1 回投与で血中濃度が維持可能な一方、同一用量で反復投与した場合は定常濃度到達までに数日を要するため、こうした治療初日の負荷投与は AM-1977 の薬物動態に適った投与法と考えられる。長い半減期を利用して維持用量自体は低く抑えつつ、定常濃度へ早期に到達させることで、AM-1977 の開発コンセプトである高い治療効果と副作用リスク低減の両立を注射剤において実現できるものと考えた。

キノロン系抗菌薬の注射剤は本邦で既に 3 薬剤が販売されているが、シプロフロキサシン注射剤とパズフロキサシン注射剤は *S. pneumoniae* に代表されるグラム陽性菌への抗菌力が弱く、肺炎の治療に適した推奨薬ではない[4),9)]。上述のとおりレボフロキサシン注射剤も嫌気性菌等のカバーに関して課題が残っているため、本剤の開発意義は大きいと考えている。また、AM-1977 の未変化体尿中排泄率は約 10%と低いため、本剤は高齢者をはじめとした腎機能低下患者に対しても用量調節の必要なく使用が可能となることが見込まれ、薬物動態の面からも新たな下気道感染症の治療選択肢になるものと考えられる。さらに、好気性菌、嫌気性菌双方に有効で、なおかつ 1 日 1 回投与が可能な薬剤が開発できれば、嚥下機能低下あるいは障害を有し誤嚥性肺炎のリスクが高い在宅医療受診者の感染症治療においても、一時入院の回避や医療従事者の負担軽減をもたらすと考えられることから[4),34),35)]、本剤は将来的に患者の在宅ケアの維持にも貢献できるものと考えている。

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

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	－	該当資料なし
	製剤	試験方法	3.2.P.5.3-1～8
		安定性データ	3.2 P.8 3-1～11
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験	4.2.1 1
		副次的薬理試験	該当資料なし
		安全性薬理試験	4.2.1 3
		薬力学的相互作用	該当資料なし
	薬物動態	－	該当資料なし
	毒性	単回投与毒性	該当資料なし
		反復投与毒性	該当資料なし
		遺伝毒性	該当資料なし
		がん原性	該当資料なし
		生殖発生毒性	該当資料なし
		局所刺激性試験	4.2.3.6-1
		その他の試験	4 2 3.7.5、4.2.3.7.6-1～4
臨床試験	生物薬剤学		該当資料なし
	ヒト生体試料		該当資料なし
	臨床薬物動態	健康被験者	5.3 3.1-1～3
		内因性	該当資料なし
		外因性（薬物相互作用）	該当資料なし
	臨床薬力学		5.3.4 1
	有効性・安全性	第III相検証	5.3.5 1-1
		第III相	5.3.5 2-1
		第II相	5.3.5 1-2

1.5.2.1　品質の概要

原薬の情報はラスビック錠 75mg 製造販売承認申請時に提出済みである(1.13.1.3)ため、記載は省略する。

本剤は薬液と専用の希釈液からなるキット製剤であり、薬液 1 バイアル中にラスクフロキサシンとして 150 mg を含有する液剤である。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 36 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ラスビック錠 75mg 製造販売承認申請時に提出済みである(1.13.1.3)ため、追加した一部を除き記載は省略する。

ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルを用いて、*S. pneumoniae* に対する AM-1977 75 mg 単回経口投与時及び AM-1977 300 mg 単回静脈内投与時の殺菌効果を検討した。投与量は臨床推奨用量とし、ローディングドーズを採用している AM-1977 注射薬は初日用量に該当する 300 mg を用いた。LVFX 500 mg 単回経口投与モデル及び LVFX 500 mg 単回静脈内投与モデルではキノロン耐性変異株(*gyrA* 変異株及び *parC* 変異株)からの再増殖が認められた。一方、同菌株を用いた AM-1977 投与モデルでは経口投与及び静脈内投与いずれでも再増殖は認められず、AM-1977 は高い殺菌効果を示した。また、AM-1977 は 300 mg 単回静脈内投与モデルにおいて *gyrA*, *parC* 二重変異株に対しても高い殺菌効果を示した。

本薬の安全性薬理試験はラスビック錠 75mg 製造販売承認申請時に提出済みである(1.13.1.3)た

め、記載は省略する。毒性評価の一環として、製剤中の不純物　物質A＊　の hERG 電流に及ぼす影響を20[redacted]年[redacted]月から「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、評価した。不純物を含め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

本薬の薬物動態試験はラスビック錠 75mg 製造販売承認申請時に提出済みである(1.13.1.3)ため、記載は省略する。

既提出資料より、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

本薬の主たる毒性試験はラスビック錠 75mg 製造販売承認申請時に提出済みである(1.13.1.3)ため、追加した一部の試験を除き、記載は省略する。

新投与経路医薬品として注射剤を申請するにあたり、本薬、代謝物及び不純物の毒性試験を追加し、経口剤申請時の毒性試験成績と共に評価した。追加毒性試験として本薬のウサギを用いた単回筋肉内投与による局所刺激性試験を実施し、投与局所への影響を評価した。また、静脈内投与した際の骨髄細胞における小核誘発能を指標として、代謝物(AM2012-008)の *in vivo* 遺伝毒性を評価した。さらに、製剤中に含まれる不純物(　物質A＊　)の静脈内投与による反復毒性、並びに *in vitro* 及び *in vivo* における遺伝毒性を評価した。

局所刺激性試験では、本薬は障害性を示したが、ウサギ筋肉に対する障害性は国内で承認されているキノロン系抗菌薬の注射剤と比べて強いものではないと考えられ、本剤の臨床使用において局所障害が生じる懸念は低いものと考えられた。

代謝物(AM2012-008)の安全性評価の一環として、ラット骨髄小核試験を実施したが、ラット骨髄細胞に対して小核誘発作用を示さず、*in vivo* 染色体異常誘発に対する懸念は低いものと考えられた。

製剤中不純物(　物質A＊　)について、一般毒性試験としてラットを用いる 2 週間反復静脈内投与毒性試験、並びに *in vitro* 遺伝毒性試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した。なお、反復投与毒性試験では、骨髄細胞における小核誘発能を指標とした *in vivo* 遺伝毒性評価も併せて実施した。ラット 2 週間反復静脈内投与試験では、物質A＊　の添加により AM-1977 単独投与で認められた症状や所見が増強されることはなく、新たな投与起因性の変化も認められなかった。*In vitro* 遺伝毒性評価において、細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性を示した。一方、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では、染色体構造異常に加え、短時間処理法の代謝活性化系非存在下で倍数性異常の誘発が見られたが、*in vivo* 遺伝毒性評価では　物質A＊　添加による影響は認められず、小核誘発作用を示さなかった。

以上より、臨床使用において　物質A＊　について毒性学的懸念は低いものと考えられた。

＊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

試験番号	略した試験番号*	治験課題名
KRPAM1977Y-I101	AMY-I101	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 －健康成人における点滴静注による単回投与時の安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I102	AMY-I102	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 －健康成人における点滴静注による反復投与時の安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I103	AMY-I103	KRP-AM1977Y 第 I 相臨床試験 －健康成人における点滴静注による単回・反復投与時の薬物動態及び安全性の検討－
KRPAM1977X-T111	AMX-T111	KRP-AM1977X 第 I 相臨床試験 －健康成人における KRP-AM1977X の QT/QTc 間隔に対する影響の検討－
KRPAM1977Y-I201	AMY-I201	KRP-AM1977Y 第 II 相臨床試験 －市中肺炎患者に対する KRP-AM1977Y の有効性、安全性及び薬物動態の検討－
KRPAM1977Y-I301	AMY-I301	KRP-AM1977Y 第 III 相臨床試験 －市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験－
KRPAM1977Y-I302	AMY-I302	KRP-AM1977Y 第 III 相臨床試験 －呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験－

*本文中は略した試験番号で記載。

1.5.2.3.1.1　第I相試験(AMY-I101)

健康成人男性に対し、AM-1977 注射剤を 100 mg、200 mg、400 mg は 1 時間かけて、600 mg は 1.5 時間かけて、800 mg は 2 時間かけて単回点滴静注した際の安全性及び AM-1977 の薬物動態について検討した。

KRP-AM1977Y 100、200、400、600 及び 800 mg 群の血漿中 AM-1977 は、投与後 0.860～1.00 時間でそれぞれ 1.09、2.91、3.45、5.07、及び 6.64 μg/mL の C_{max} に達した後、15.7～19.2 時間の半減期で消失した。AUC_{last} はそれぞれ 12.7、39.8、68.8、113、及び 148 μg·h/mL であった。投与開始後 72 時間の AM-1977 の累積尿中排泄率はそれぞれ 9.13%、16.8%、15.7%、18.5%及び 17.3%、代謝物である AM2012-008 ではそれぞれ 35.4%、24.9%、26.0%、17.3%及び 16.5%であり、これら AM-1977 と AM2012-008 の合計はそれぞれ 44.6%、41.7%、41.7%、35.8%及び 33.8%であった。

1.5.2.3.1.2　第I相試験(AMY-I102)

健康成人男性に AM-1977 注射剤 200 mg 及び 400 mg を 1 時間かけて、1 日 1 回 7 日間反復点滴静注した際、並びに健康成人男性に AM-1977 注射剤 400 mg を 1 時間かけて、1 日目は 1 日 2 回、2 日目以降は 1 日 1 回 6 日間、反復点滴静注 した際の安全性及び AM-1977 の薬物動態について検討した。

AM-1977 注射剤 200 mg 及び 400 mg 群の AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、7 日目までに一定となった。1 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ投与後 0.950 及び 1.13 時間で、2.16 及び 4.44 μg/mL の C_{max} に達した後、12.5 及び 17.3 時間の半減期で消失した。AUC_t はそれぞれ 17.8 及び 51.6 μg·h/mL であった。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、それぞれ 0.950 及び 1.13 時間で、2.80 及び 7.93 μg/mL の C_{max} に達した後、15.7 及び 24.1 時間の半減期で消失した。AUC_t はそれぞれ 33.8 及び 114 μg·h/mL であった。

反復静注した際の AM-1977 の血漿中濃度のトラフ値は、400 mg 群と比較して、より速やかに一定となり、AM-1977 の血漿中濃度は 2 日目投与前までに定常状態に達した。1 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、2 回目の投与後 0.970 時間で 5.32 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は

70.1 μg·h/mL であった。7 日目における AM-1977 の血漿中濃度は、1.37 時間で 5.95 μg/mL の C_{max} に達し、AUC_t は 93.4 μg·h/mL であった。1 日目に対する 7 日目のパラメータの比を示す C_{max} Ratio 及び AUC Ratio は 1.13 及び 1.34 であり、1 日目と 7 日目の C_{max} 及び AUC_t は近似していた。また、反復静注した際の 2 日目の投与前及び投与開始後 1 時間の AM-1977 の血漿中濃度はそれぞれ 2.62 及び 6.38 μg/mL であり、7 日目の投与前及び投与開始後 1 時間の血漿中濃度(それぞれ 2.45 及び 5.81 μg/mL)と同様の値を示した。

1.5.2.3.1.3　第II相試験(用量設定試験：AMY-I201 試験)

第 II 相試験(AMY-I201 試験)は、市中肺炎を対象疾患として実施し、本剤 75 mg 及び 150 mg を用いて臨床推奨用量を検討した。さらに、第 I 相試験(AMY-I101、AMY-I102)のデータを基に、早期に血中濃度を定常状態に到達させ高い AUC 値を確保することによる確実な初期効果を得ることを目的として、第 II 相試験(AMY-I201 試験)では 75 mg 及び 150 mg の両投与量において初日にそれぞれ倍量の 150 mg 及び 300 mg を 1 回投与するローディングドーズ(負荷投与)を設定した。当該試験の結果、両投与量における有効性及び安全性が確認された。臨床効果及び微生物学的効果は両投与量共に 90%以上の治癒率であったが、投与 3 日後の早期有効率は、75 mg で 75.8%(25/33 例)、150 mg で 92.3%(36/39 例)と、150mg では注射用抗菌薬に必要とされるより確実な早期治療効果が得られた。以上より、本剤の市中肺炎に対する臨床推奨用量は 150 mg (初日は 300 mg) 1 日 1 回とすることが妥当と考えた。

1.5.2.3.1.4　第III相試験

本剤の臨床推奨用量を 150 mg(初日は 300 mg) 1 日 1 回投与に設定し、呼吸器感染症で 2 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(AMY-I301 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、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として慢性呼吸器病変の二次感染と、嫌気性菌の関与が高い誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍の 3 疾患を対象とした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。

1.5.2.3.1.4.1　第III相検証試験(AMX-T301 試験)

市中肺炎患者を対象に、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与の非劣性を検証するため二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である治癒判定時の治癒率は、本剤 150 mg 投与群で 95.2%(119/125 例、95%CI：89.9%～97.8%)、レボフロキサシン 500 mg 投与群で 90.0%(108/120 例、95%CI：83.3%～94.2%)であり、治癒率の群間差(本剤 150 mg 投与群−レボフロキサシン 500 mg 投与群)は 5.3%(95%CI：-1.7%～12.4%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が−10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 150 mg (初日は 300 mg)1 日 1 回投与の非劣性が検証された。

本試験では、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与と比べ、本剤 150 mg(初日は 300 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。

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

市中肺炎以外の呼吸器感染症に対する本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対

照試験を実施した。対象疾患は、慢性呼吸器病変の二次感染に加え、嫌気性菌や口腔レンサ球菌の寄与が大きい誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍を選択した。慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目である治癒判定時の治癒率が 93.3%(42/45 例、95%CI：82.1%～97.7%)、副次評価項目である投与終了時の有効率が 97.8%(45/46 例、95%CI：88.7%～99.6%)、投与 3 日後の早期有効率が 87.0%(40/46 例、95%CI：74.3%～93.9%)であった。

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

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

本試験では、本剤 150 mg(初日は 300 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。

1.5.2.3.1.5　臨床薬理試験

本薬の臨床薬理態試験はラスビック錠 75mg 製造販売承認申請時に提出済みであり(1.13.1.3)、本剤についても評価可能(2.5.3.1.3.2))と判断したため、一部を除き実施していない。下記に追加実施試験について記載し、提出済み部分は省略する。

1.5.2.3.1.5.1　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。

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

以上より、本剤 150 mg(1 日目は倍量投与 300 mg)静注投与では QT 延長のリスクは否定できないと考えられたが、臨床試験の成績から、本剤の投与が致死性の不整脈の発生に結びつく可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3.1.5.2　最終製剤の薬物動態の検討(AMY-I103)

健康成人男性に対し、KRP-AM1977Y 150 mg を 1 時間、KRP-AM1977Y 300 mg を 2 時間かけて単回点滴静注して検討した。

KRP-AM1977Y 150 mg 群及び 300mg 群の血漿中 AM-1977 はそれぞれ投与後 1.00 及び 2.00 時間でそれぞれ 2.10 及び 2.99 μg/mL の C_{max} に達し、15.4 時間及び 15.9 時間の半減期で消失した。AUC_{last} は 22.4 及び 49.4 μg·h/mL であった。

1.5.2.3.2　治験相談

本剤の開発について、以下に示す 4 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]の確認を目的に実施した。この結果を踏まえて、本剤は[redacted]として開発することとした。
- 医薬品[redacted]相談(オーファン以外)、受付番号[redacted]
  本剤の[redacted]の確認を目的に実施した。この結果を踏まえて、[redacted]を計画・実施した。
- 医薬品[redacted]相談、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]を計画・実施した。
- 医薬品[redacted]相談、受付番号[redacted]
  本剤の[redacted]について、[redacted]の確認を目的に実施した。この結果を踏まえて、[redacted]を設定した。

1.5.3 特徴及び有用性

(1) 確実な臨床効果

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

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

(2) 1 日 1 回投与

今回の臨床試験には、肺炎の予後不良因子として知られる高齢(65 歳以上)の被験者が全体の 6 割超、また腎機能低下、肝機能低下、又は慢性呼吸器疾患を有する被験者がそれぞれ全体の 3 割超含まれていたが、本剤は、患者背景や疾患によらず 1 日 1 回投与で確実な効果と安全性を示すことが確認された。また、既存の注射用抗菌薬の多くが 1 日 2 回以上の投与を必要とするのに対し、1 日 1 回投与の本剤は、入院治療、在宅医療、外来治療で注射剤を使用する全ての場合において利便性が高く、患者と医療従事者、両者の負担軽減に貢献する薬剤になることが期待される。特に入院治療や在宅医療受診者には、種々の基礎疾患により誤嚥のリスクを抱えた患者が多い中[36]、口腔レンサ球菌や嫌気性菌に強い抗菌力を有し、1 日 1 回投与の本剤は、医療ニーズと既存薬剤とのギャップを埋める有用な薬剤になると考えられる。

(3) 誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍での有用性

これまで、誤嚥性肺炎に対する有効性を治験で実証した薬剤は存在しない。本剤は、評価基準と疾患の定義を明確に定めた誤嚥性肺炎に対する臨床試験において、臨床効果 100%、微生物学的効果 91.7%と、極めて良好な有効性が確認された。また、同じく誤嚥が主な発症因子である肺化膿症・肺膿瘍に対する有効性も、臨床効果と微生物学的効果がともに 90.9%と良好であり、14 日以内の本剤投与により有効例全例で経口剤治療への移行、又は抗菌薬治療終了までの改善が認められた。単純な比較はできないものの、これまで他剤で報告されている肺化膿症・肺膿瘍に対する臨床効果は、パズフロキサシン 50.0%(9/18)[37]、セフトリアキソン 66.7%(8/12)[38]、イミペネム・シラスタチンナトリウム 79.1%(34/43)[39]、メロペネム 85.0%(17/20)[39] などであり、本剤は実臨床においてもこれら既存薬剤と同程度以上の有効性を示すことが期待される。

(4) 重症化・難治化リスクのある呼吸器感染症への有用性

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

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

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

(5) 既存の標準治療薬の耐性及び低感受性株に対する有効性

本剤は、薬剤耐性対策の面から臨床で問題となっている *S. pneumoniae* ペニシリン耐性株(PISP、PRSP)及びマクロライド耐性株、*H. influenzae* ペニシリン耐性株(BLNAR、BLPAR)の他、同系薬のレボフロキサシン耐性菌等に対しても高い有効性を示した。今回の臨床試験では、感受性測定の比較対照薬として用いたレボフロキサシン、アジスロマイシン、スルバクタム／アンピシリン、クリンダマイシンの耐性及び低感受性菌が各 9 株、46 株、10 株、5 株分離されたが、これら既存薬耐性菌の本剤投与後の消失率は、スルバクタム／アンピシリン耐性の 1 株を除いていずれも 100.0%であった。また、他系統薬剤が無効であった症例に対する本剤の臨床効果も 100.0%と十分な有効性が確認された。

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

(6) キノロン耐性化リスクの軽減

S. pneumoniae は、呼吸器感染症の主要原因菌であり、重症化リスクも高い菌種であるが、他系統薬剤の耐性化に加えて、近年同系薬のレボフロキサシンでも感受性低下が報告されている。そこで、PK/PD 解析に基づく耐性化リスクの評価を行ったところ、本剤 150 mg(初日 300 mg) 1 日 1 回投与群で *S. pneumoniae* が原因菌として分離された全症例で、耐性化抑

制の指標とされる C_{max}/MIC>5 及び C_{trough}>MPC を満たしていた。また、全申請適応菌種を対象とした評価においても 89.2%の症例で C_{max}/MIC>8 を満たしており、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、ブドウ球菌属、レンサ球菌属(*S. pneumoniae* 以外)及びプレボテラ属に対しても、*S. pneumoniae* と同様、耐性菌発現の可能性は低いことが示唆された。

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

(7) 腎機能低下者に対する新たな治療選択肢

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

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

＜適応症＞

肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎

【用法・用量】

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

1.5.5　参考文献

1) 政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室.　平成 29 年(2017)人口動態統計(確定数)の概況.
2) 総務省統計局統計調査部国勢統計課.　人口推計 (平成 29 年 10 月 1 日現在).
3) Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, et al. The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. PLoS ONE. 2015; 10(3): e0122247.
4) 日本呼吸器学会. 成人肺炎診療ガイドライン. 2017.
5) 日本呼吸器学会. 成人市中肺炎診療ガイドライン(第 2 版). 2010.
6) Kawai S, Ochi M, Nakagawa T, Goto H. Antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia among emergency patients in a university hospital in Japan. J Infect Chemother. 2004; 10: 352-8.

7) 真鍋 一郎．慢性炎症と加齢関連疾患．日老医誌．2017; 54: 105-13.
8) Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med. 2001 Mar 1; 344(9): 665-71.
9) 日本感染症学会、日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン―呼吸器感染症―. 日本化学療法学会雑誌．2014; 62(1): 1-109.
10) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T; Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. J Am Geriatr Soc. 2008 Mar; 56(3): 577-9.
11) 日本呼吸器学会．成人院内肺炎診療ガイドライン(第 3 版)．2010.
12) 新里 敬．歯性感染症の肺感染症に及ぼす影響と対策．YAKUGAKU ZASSHI. 2009; 129(12): 1461-4.
13) 日本化学療法学会． 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト(改訂版)． 2013 年．8-15.
14) 北村 諭、巽 浩一郎、石井 芳樹． 呼吸器疾患-state of arts Ver. 6. 別冊 医学のあゆみ． 2013 年.
15) Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Sunita S, Mutha SS, Sankey SS, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA. 1996 Jan 10; 275(2): 134-41.
16) 日本感染症学会．新型インフルエンザ診療ガイドライン(第 1 版).
17) Nguyen DH, Nguyen HH, Nguyen TV, Nguyen TMH, Trinh TML, Nguyen QT, et al. Human infection with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in northern Vietnam, 2004-2005. Emerg Infect Dis 2009 Jan; 15: 19-23.
18) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis. 2008 Oct 1; 198(7): 962-70.
19) 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.
20) 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.
21) 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.
22) 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.
23) Tran CM, Tanaka K, Watanabe K. PCR-based detection of resistance genes in anaerobic bacteria isolated from intra-abdominal infections. J Infect Chemother. 2013 Apr; 19(2): 279-90.
24) 藤村 享滋、吉田 勇、地主 豊、東山 伊佐夫、杉森 義一、山野 佳則． 各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性の感受性サーベイランス． 日本化学療法学会雑誌． 2006; 54(4): 330-54.
25) 金子 明寛． 歯性感染症の細菌学． 歯薬療法． 2015; 34(3): 85-93.

26) 比嘉 太、斉藤 厚. 誤嚥性肺炎の起炎菌. Geriatr Med 1997; 35: 153-6.
27) Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. Int J Antimicrob Agents. 2010 May; 35(5): 431-8.
28) Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jan; 52(1): 24-36.
29) Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet. 2011 Oct; 50(10): 637-64.
30) 日本呼吸器学会. 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン. 2011.
31) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration/ MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against Streptococcus pneumoniae. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000 Aug; 37(4): 253-60.
32) Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-7.
33) Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA. 1998 Jan 14; 279(2): 125-9.
34) 山本 舜悟. 高齢者における抗菌薬の考え方，使い方点滴薬編. 日老医誌. 2011; 48: 457-60.
35) 平成 26 年 12 月 24 日 中医協検-1-1. 平成 26 年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成 26 年度調査)の速報案について.
36) 福山 一、石田 直、橘 洋正、伊賀 知也、仲川 宏昭、伊藤 明広、他. 在宅介護寝たきり肺炎の臨床的検討. 日呼吸会誌. 2010; 48(12): 906-10.
37) 富士フィルム富山化学株式会社. パシル点滴静注液 300mg、パシル点滴静注液 500mg、パシル点滴静注液 1000mg 添付文書[2019 年 4 月改訂(第 19 版)]
38) 太陽ファルマ株式会社. ロセフィン静注用 0.5g、ロセフィン静注用 1g、ロセフィン点滴静注用 1g バッグ 添付文書[2019 年 3 月改訂(第 24 版)]
39) MSD 株式会社. チエナム点滴静注用 0.5g、チエナム点滴静注用キット 0.5g 添付文書[2019 年 3 月改訂(第 20 版)]

ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 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。

ラスビック点滴静注キット 150 mg

(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、「クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL / クラビット点滴静注 500mg/20mL」、「パシル点滴静注液 300mg / パシル点滴静注液 500mg / パシル点滴静注液 1000mg」、「シプロキサン注 200mg / シプロキサン注４00mg」及び「ラスビック錠 75mg」を下記表にまとめた。

一覧表

販売名	ラスビック点滴静注キット 150mg	クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL クラビット点滴静注 500mg/20mL	パシル点滴静注液 300mg パシル点滴静注液 500mg パシル点滴静注液 1000mg	シプロキサン注 200mg シプロキサン注 400mg	ラスビック錠 75mg
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	パズフロキサシンメシル酸塩	シプロフロキサシン	ラスクフロキサシン塩酸塩
会社名	杏林製薬株式会社	第一三共株式会社	富士フイルム富山化学株式会社	バイエル薬品株式会社	杏林製薬株式会社
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、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎クラミドフィラ（クラミドフィラ・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	＜適応菌種＞ レボフロキサシン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、炭疽菌、大腸菌、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、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、ペプトストレプトコッカス属、プレボ	＜適応菌種＞ パズフロキサシン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、プロビデンシア属、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、バクテロイデス属、プレボテラ属 ＜適応症＞ ・敗血症 ・外傷・熱傷及び手術創等	成人 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属 ＜適応症＞ 敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽 小児 1. 一般感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌 ＜適応症＞	＜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

	モニエ） ＜適応症＞ 肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染	テラ属､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＞ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、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）、腹膜炎、胆嚢炎､胆管炎､腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q 熱	の二次感染 ・肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ・複雑性膀胱炎､腎盂腎炎、前立腺炎（急性症､慢性症） ・腹膜炎、腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍 ・子宮付属器炎、子宮旁結合織炎	複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽 2. 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善	
添付文書改訂日		2020 年 8 月改訂（第 1 版）	2019 年 9 月改訂（第 20 版）	2019 年 9 月改訂（第 34 版）	2020 年 1 月（第 3 版）

最新の添付文書を参照すること

2020年 8 月改訂(第 1 版)

日本標準商品分類番号
876241

貯法：室温保存
有効期間：3年

	承認番号	販売開始
点滴静注バッグ 500mg/100mL	22200AMX00962	2011年 1 月
点滴静注 500mg/20mL	22200AMX00963	2011年 1 月

ニューキノロン系注射用抗菌製剤
処方箋医薬品注)

日本薬局方 レボフロキサシン注射液

クラビット®点滴静注バッグ500mg/100mL
クラビット®点滴静注500mg/20mL

CRAVIT® INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
〈効能共通〉
2.1 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[9.1.2 参照]
〈炭疽等の重篤な疾患以外〉
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5.1 参照]
2.3 小児等[9.7.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バッグ中	
クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL	レボフロキサシン水和物(日局) 512.5mg/100mL (レボフロキサシンとして500mg/100mL)	塩化ナトリウム 900mg、pH調節剤
	1バイアル中	
クラビット点滴静注500mg/20mL	レボフロキサシン水和物(日局) 512.5mg/20mL (レボフロキサシンとして500mg/20mL)	pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)
クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL	黄色～帯緑黄色澄明の液	3.8～5.8	1.0～1.2
クラビット点滴静注500mg/20mL	黄色～帯緑黄色澄明の液	3.8～5.8	約0.9注)

注)本品20mLを生理食塩液80mLで希釈時。なお、希釈しない場合、本品の浸透圧比は約0.3である。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉
レボフロキサシン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、炭疽菌、大腸菌、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、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、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、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〉
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、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)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q熱

6. 用法及び用量

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、約60分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、次の用法及び用量を目安として、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。[9.2、9.8.2、16.6.1、16.6.2 参照]

腎機能クレアチニンクリアランス(CLcr)値(mL/min)	用法及び用量
20≦CLcr＜50	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。
CLcr＜20	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。

〈腸チフス、パラチフス〉
7.2 レボフロキサシンとして(経口剤に切り替えた場合には経口剤の投与期間も含め)14日間投与すること。
〈炭疽〉
7.3 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。症状が緩解した場合には、経口投与に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。
8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。[11.1.1 参照]
8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。[11.1.1 参照]
8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。[11.1.1 参照]
8.3 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。

®登録商標

8.4 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。[9.1.5、11.1.16 参照]
8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
〈製剤共通〉
9.1.1 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
痙攣を起こすことがある。
9.1.2 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者(ただし、本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと)
[2.1 参照]
9.1.3 重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者
QT延長を起こすことがある。
9.1.4 重症筋無力症の患者
症状を悪化させることがある。
9.1.5 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
必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。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。[8.4、11.1.16 参照]
〈バッグ製剤〉
9.1.6 うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者
バッグ製剤には塩化ナトリウムが含まれている。
9.2 腎機能障害患者
高い血中濃度の持続が認められている。なお、血液透析又はCAPD(持続的外来腹膜透析)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[1)-3)]、透析後の追加投与は不要と考えられる。[7.1、16.6.1 参照]
9.5 妊婦
〈炭疽等の重篤な疾患以外〉
9.5.1 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)で胎児器官形成期の投与において胎児の発育遅延及び出生児の行動発達遅延が認められている。[2.2、9.5.2 参照]
〈炭疽等の重篤な疾患〉
9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性を考慮して投与すること。[9.5.1 参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。
9.7 小児等
〈炭疽等の重篤な疾患以外〉
9.7.1 投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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。[2.3、9.7.2 参照]
〈炭疽等の重篤な疾患〉
9.7.2 治療上の有益性を考慮して投与すること。[9.7.1 参照]
9.8 高齢者
9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。[11.1.12 参照]
9.8.2 投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、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。[7.1、16.6.1、16.6.2 参照]

10. 相互作用

10.2 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。
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。	QT延長作用が相加的に増加するおそれがある。
副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤) プレドニゾロン ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用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。
11.1 重大な副作用
11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)
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。[8.2.1-8.2.3 参照]
11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)
11.1.3 痙攣(頻度不明)
11.1.4 QT延長(頻度不明)、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)(頻度不明)
11.1.5 急性腎障害(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)
11.1.6 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)
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。
11.1.7 汎血球減少症(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)、溶血性貧血(頻度不明)、血小板減少(頻度不明)
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。
11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)、好酸球性肺炎(頻度不明)
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。
11.1.9 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)
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。
11.1.10 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ことがある。
11.1.11 低血糖(頻度不明)
低血糖性昏睡に至る例も報告されている。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。

11.1.12 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明)
腱周辺の痛み、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。臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。[9.8.1 参照]
11.1.13 錯乱(頻度不明)、せん妄(頻度不明)、抑うつ等の精神症状(頻度不明)
11.1.14 過敏性血管炎(頻度不明)
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。
11.1.15 重症筋無力症の悪化(頻度不明)
11.1.16 大動脈瘤(頻度不明)、大動脈解離(頻度不明)
[8.4、9.1.5 参照]
11.1.17 末梢神経障害(頻度不明)
しびれ、筋力低下、痛み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。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒症、発疹	蕁麻疹、光線過敏症
精神神経系	不眠	頭痛、めまい、しびれ感、幻覚	傾眠、振戦、ぼんやり、意識障害、錐体外路障害
泌尿器		血尿、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇、BUN上昇、尿閉、無尿、頻尿
肝臓	ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	LDH上昇、血中ビリルビン増加	肝機能異常
血液	好酸球数増加	好中球数減少、白血球数減少	血小板数減少、リンパ球数減少、貧血
消化器	下痢、便秘	悪心、嘔吐、食欲不振、腹部不快感、腹痛、口渇、腹部膨満、舌炎	消化不良、胃腸障害、口内炎
感覚器		耳鳴	視覚異常、味覚消失、味覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤
循環器			動悸、低血圧、頻脈
注射部位反応	注射部位紅斑(12.3%)、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位腫脹	静脈炎、注射部位硬結、注射部位熱感、血管炎、注射部位不快感、血管障害、穿刺部位疼痛	
その他		CK上昇、尿中ブドウ糖陽性、関節痛、倦怠感、発熱	胸部不快感、四肢痛、咽喉乾燥、熱感、浮腫、筋肉痛、脱力感、胸痛、発汗、高血糖、関節障害

14. 適用上の注意

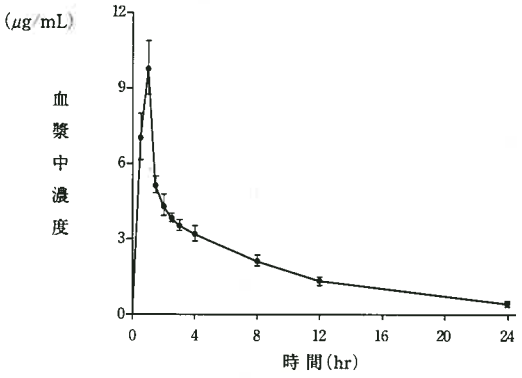
14.1 薬剤調製時の注意
〈製剤共通〉
14.1.1 本剤を他剤と配合した時に、沈殿、混濁が認められた場合には、投与しないこと。
〈バイアル製剤〉
14.1.2 生理食塩液等で希釈することが望ましい。なお、調製後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意
〈製剤共通〉
14.2.1 本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているので、静脈内カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止(ヘパリンロック)前後は、ルート内を生理食塩液で洗浄(フラッシング)すること。
14.2.2 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を連続して投与する場合は、本剤と配合変化(沈殿、混濁等)が認められる薬剤があるため、配合変化試験データを参照すること[4]。
14.2.3 使用後の残液は使用しないこと。
〈バッグ製剤〉
14.2.4 容器の目盛りはおよその目安として使用すること。
14.2.5 通気針は不要である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
健康成人8例にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注した場合、血漿中未変化体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500mg単回点滴静注時の血漿中濃度推移
(8例、平均値±標準偏差)



レボフロキサシン500mg単回点滴静注時の薬物動態パラメータ
(ノンコンパートメント解析、8例、平均値±標準偏差)

	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)
500mg点滴静注	1.00±0.00	9.79±1.05	8.05±1.54	51.96±4.96

$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

16.1.2 経口投与との比較
健康成人にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注(8例)した場合又は単回経口投与(40例)した場合、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500mg単回点滴静注及び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、48例、平均値±標準偏差)

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

16.3 分布
16.3.1 日本人における成績
患者にレボフロキサシン1回500mgを60分間で点滴静注した場合、喀痰(点滴開始0.5～4時間後で対血漿中濃度比：0.45～1.54、5例)、胆嚢胆汁(点滴開始3時間後で対血漿中濃度比：1.78～2.16、2例)、胆管胆汁(点滴開始3時間後で対血漿中濃度比：1.37～2.31、4例)、膣分泌物(点滴開始3～7時間後で対血漿中濃度比：1.17～2.21、7例)、腹腔内滲出液(点滴開始7～9時間後で対血漿中濃度比：1.35～2.30、3例)に移行性を示した。

16.3.2 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時間で対血漿中濃度比：0.2～1.5)、気管支粘膜(投与後0.5～8時間で対血漿中濃度比：0.9～1.8)、気管支肺胞洗浄液(投与後0.5～8時間で対血漿中濃度比：1.1～3.0)、肺マクロファージ(投与後0.5～24時間で対血漿中濃度比：4.1～18.9)、肺組織(投与後2.28～25.43時間で対血漿中濃度比：1.06～9.98)に移行性を示した。

16.3.3 血漿蛋白結合率

健康成人にレボフロキサシン500mgを単回点滴静注した場合、*ex vivo*での血漿蛋白結合率は、点滴開始1～12時間後において限外ろ過法で約29～33%であった。

16.4 代謝

健康成人にレボフロキサシン500mgを1日1回7日間反復投与(60分間点滴静注)した場合、投与量に対する投与後24時間後までの代謝物(脱メチル体及び*N*-オキサイド体)の尿中排泄率は、いずれも投与量の1%未満であった。

16.5 排泄

健康成人にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注した場合、点滴開始後0～4時間までの平均尿中濃度は、513.38μg/mL、投与量に対する投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率は、93.9%であった。レボフロキサシンは、主に未変化体の尿中排泄により体内から消失する。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態パラメータを用い、レボフロキサシンを腎機能低下患者に推奨される用法及び用量で、7日間反復点滴静注した場合の薬物動態パラメータを推定した。腎機能低下患者に血漿中濃度の上昇は認められず、投与7日目の$AUC_{0\text{-}24hr}$は腎機能正常者に500mg1日1回反復点滴静注した場合と大きな差は認められなかった。[7.1、9.2、9.8.2、16.6.2 参照]

腎機能 (CLcr mL/min)	用法・用量の目安	母集団薬物動態解析から推定したパラメータ[注1]	
		Cmax (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)[注2]
50≦CLcr	500mgを1日1回投与	Cmax≦12.26	$AUC_{0\text{-}24hr}$≦111.75
20≦CLcr＜50	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与	6.13＜Cmax≦8.15	55.87＜$AUC_{0\text{-}24hr}$≦106.36
10≦CLcr＜20	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与	6.24＜Cmax≦7.15	53.18＜$AUC_{0\text{-}24hr}$≦76.11

注1)体重60kgとした場合
注2)隔日投与では$AUC_{0\text{-}48hr}$×1/2

16.6.2 高齢者

健康高齢者(65～79歳)及び健康非高齢者(20～45歳)にレボフロキサシン500mgを60分間で単回点滴静注した場合の薬物動態パラメータは、次のとおりであった。[7.1、9.8.2、16.6.1 参照]

(ノンコンパートメント解析、48例、平均値±標準偏差)

群	例数	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg・hr/mL)
高齢者	24	1.00±0.00	11.19±2.26	75.98±11.51
非高齢者	24	1.00±0.00	9.25±1.94	56.63±10.89

16.7 薬物相互作用

16.7.1 シメチジン、プロベネシド

健康成人にシメチジン400mgを1日2回3日間又はプロベネシド500mgを1日4回5日間投与し、シメチジン投与1日目又はプロベネシド投与3日目にレボフロキサシン500mgを60分間で点滴静注したところ、シメチジンの併用によって、$AUC_{0\text{-}72hr}$は1.3倍に上昇し、$t_{1/2}$は7.6時間から11.7時間に延長した。またプロベネシドの併用によって、$AUC_{0\text{-}72hr}$は1.5倍に上昇し、$t_{1/2}$は7.6時間から12.4時間に延長した。一方、Cmax及び累積尿中排泄率(投与後0～72時間)にシメチジン又はプロベネシド併用による大きな差は認められなかった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、胆嚢炎、胆管炎〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染患者及び急性胆嚢炎及び急性胆管炎患者を対象に、レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した非盲検非対照試験の結果は、次のとおりであった[5]。

疾患名	有効症例/総症例	有効率(%)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	9/10[注1]	90.0
急性胆嚢炎	5/5[注1]	100
急性胆管炎	3/3	100

注1)本剤からレボフロキサシン錠500mg1日1回投与への切り替え療法が1例で行われた。

副作用発現頻度は13.6%(3/22例)であり、腹部不快感、下痢、湿疹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、ALT増加、AST増加の各4.5%(1/22例)であった。

〈肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

市中肺炎患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した無作為化非盲検並行群間比較試験の結果は、次のとおりであった[6]。

レボフロキサシン群[注2]		セフトリアキソン群[注3]		群間差(%) [95%信頼区間][注4]
有効症例/総症例	有効率(%)	有効症例/総症例	有効率(%)	
92/104	88.5	79/89	88.8	-0.3[-9.3, 8.7]

注2)レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注
注3)セフトリアキソン1gを1日2回点滴静注
注4)正規近似

副作用発現頻度は53.7%(73/136例)であり、主な副作用は注射部位紅斑17.6%(24/136例)、注射部位そう痒感11.0%(15/136例)、ALT増加11.0%(15/136例)であった。

17.1.3 国内臨床試験

呼吸器感染症患者を対象に、レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した臨床試験の結果は、次のとおりであった[6)、7)]。

疾患名	有効症例/総症例	有効率(%)
市中肺炎(非定型肺炎を含む)	232/250	92.8
マイコプラズマ肺炎	17/17	100
クラミジア肺炎	4/4	100
レジオネラ肺炎	1/1	100
慢性呼吸器病変の二次感染	33/35	94.3

〈膀胱炎、腎盂腎炎〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎患者を対象に、レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した無作為化非盲検並行群間比較試験の結果は、次のとおりであった[8]。

レボフロキサシン群[注5]		パズフロキサシン群[注6]		群間差(%) [95%信頼区間][注7]
有効症例/総症例	細菌学的効果の有効率(%)	有効症例/総症例	細菌学的効果の有効率(%)	
119/127	93.7	111/124	89.5	4.2[-2.7, 11.0]

注5)レボフロキサシン500mgを1日1回5日間点滴静注
注6)パズフロキサシン500mgを1日2回5日間点滴静注
注7)正規近似

疾患名	有効症例/総症例	細菌学的効果の有効率(%)
複雑性膀胱炎	36/39[注8)、注9)]	92.3[注9)]
腎盂腎炎	83/88[注10)]	94.3[注10)]
急性単純性腎盂腎炎	41/43[注8)]	95.3
複雑性腎盂腎炎	42/45[注8)]	93.3

注8)本剤からレボフロキサシン錠500mg1日1回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、複雑性膀胱炎37例、急性単純性腎盂腎炎41例、複雑性腎盂腎炎43例で行われた。
注9)本剤投与5日後の判定であり、投与終了5～9日後は73.7%(28/38)であった。
注10)本剤投与5日後の判定であり、投与終了5～9日後は77.3%(68/88)であった。

副作用発現頻度は30.2%(49/162例)であった。主な副作用は、注射部位紅斑8.0%(13/162例)、注射部位そう痒感6.2%(10/162例)、注射部位疼痛4.3%(7/162例)であった。

〈前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

性器感染症患者を対象に、レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した臨床試験の結果は、次のとおりであった[9]。

疾患名	有効症例/総症例	細菌学的効果の有効率(%)
急性細菌性前立腺炎	5/6[注11)]	83.3
急性精巣上体炎	5/6[注11)]	83.3
細菌性精巣上体炎	2/3	66.7
クラミジア性精巣上体炎	3/3	100

注11)本剤からレボフロキサシン錠500mg1日1回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、急性細菌性前立腺炎6例、急性精巣上体炎6例で行われた。

副作用発現頻度は22.2%(4/18例)で、便秘、接触性皮膚炎、注射部位紅斑、注射部位疼痛の各5.6%(1/18例)であった。

〈腹膜炎〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

腹膜炎患者を対象に、レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した非盲検非対照試験の結果は、次のとおりであった[10]。

疾患名	有効症例/総症例	有効率(%)
腹膜炎	12/17	70.6
腹膜炎(骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を除く)	8/13	61.5
骨盤内炎症性疾患による腹膜炎	4/4	100

副作用発現頻度は28.6%(6/21例)で、主な副作用は注射部位紅斑14.3%(3/21例)であった。

〈子宮内感染、子宮付属器炎〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

子宮内感染及び子宮付属器炎患者を対象に、レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した非盲検非対照試験の結果は、次のとおりであった[11]。

疾患名	有効症例/総症例	有効率(%)
子宮内感染	6/7[注12)]	85.7
子宮付属器炎	8/10[注12)]	80.0

注12)本剤からレボフロキサシン錠500mg1日1回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、子宮内感染5例、子宮付属器炎9例で行われた。

副作用発現頻度は38.1%(8/21例)で、主な副作用は、ALT増加及びAST増加の各14.3%(3/21例)であった。

〈効能共通〉

17.1.8 国内臨床試験

各種感染症患者を対象に、レボフロキサシン500mgを1日1回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として実施した臨床試験の菌種別菌消失率は、次のとおりであった。

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	30/31	96.8
レンサ球菌属	14/14	100
肺炎球菌	59/60	98.3
ペニシリン耐性肺炎球菌[注13)]	5/5	100
腸球菌属	33/35	94.3
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	11/11	100
大腸菌	113/115	98.3
シトロバクター属	4/4	100
クレブシエラ属	31/31	100
エンテロバクター属	9/9	100
セラチア属	4/4	100
プロテウス属	4/5	80.0
インフルエンザ菌	60/60	100
緑膿菌	10/12	83.3
レジオネラ属	1/1	100
ペプトストレプトコッカス属	18/24	75.0
プレボテラ属	4/4	100

注13)ペニシリン耐性肺炎球菌:ベンジルペニシリン(PCG)のMIC≧2.0μg/mL

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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抗菌製剤で、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[12)-17)]。抗菌作用は殺菌的であり[12)、18)]、MIC付近の濃度で溶菌が認められた[19)]。

18.2 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、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、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)などに抗菌活性を示した。また、チフス菌、パラチフス菌、炭疽菌、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)に対しても抗菌力を示した[12)、18)、20)-32)]。

実験的マウス感染治療試験において、レボフロキサシンは、治療効果を示した[21)]。

19. 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　号:LVFX

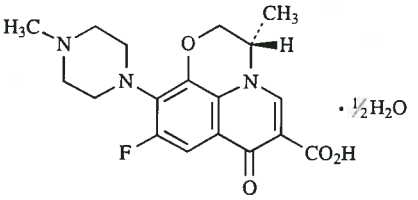
化学名:(3*S*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

分子式:$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot {}^1/_2H_2O$

分子量:370.38

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。

構造式:



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℃)

20. 取扱い上の注意

〈バッグ製剤〉

20.1 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

20.2 外袋が破損しているときや内容液が漏出しているときは使用しないこと。

〈バイアル製剤〉

20.3 製品の品質を保持するため、バイアルの外箱は使用時まで開封しないこと。

22. 包装

〈クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL〉
(100mL)　10袋

〈クラビット点滴静注500mg/20mL〉
(20mL)　1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：Effects of Renal Dysfunction(2009年4月22日承認、CTD2.7.6.4)
2) 梅田　優ほか：日本透析医学会雑誌 1997；30(2)：109-115
3) Kanamori M, et al.：臨床薬理 2001；32(3)：91-99
4) 社内資料：配合変化試験
5) 草地信也ほか：日本化学療法学会雑誌 2017；65(3)：445-455
6) 河野　茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2011；59(S-1)：32-45
7) 河野　茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2011；59(S-1)：18-31
8) 安田　満ほか：日本化学療法学会雑誌 2016；64(6)：796-812
9) 濱砂良一ほか：日本化学療法学会雑誌 2017；65(3)：484-490
10) 竹末芳生ほか：日本化学療法学会雑誌 2017；65(3)：456-468
11) 三鴨廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌 2017；65(3)：469-483
12) Fujimoto T, et al.：Chemotherapy 1990；36：268-276
13) Imamura M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1987；31(2)：325-327
14) Hoshino K, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1991；35(2)：309-312
15) Hoshino K, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1994；38(11)：2623-2627
16) Tanaka M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1991；35(7)：1489-1491
17) Tanaka M, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1997；41(11)：2362-2366
18) Une T, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1988；32(9)：1336-1340
19) Tanaka M, et al.：Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1989；39(Ⅱ)(7)：750-754
20) 社内資料：*Legionella pneumophila*に対する*in vitro*抗菌活性
21) Tanaka M, et al.：J Antimicrob Chemother. 1990；26(5)：659-666
22) 五島瑳智子ほか：Chemotherapy 1992；40(S-3)：14-26
23) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy 1992；40(S-3)：57-63
24) 西野武志ほか：Chemotherapy 1992；40(S-3)：36-50
25) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot. 2012；65(3)：181-202
26) Frean JA, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 1996；40(11)：2646-2647
27) Urich SK, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2008；52(6)：2276-2278
28) Tanyel E, et al.：Saudi Med J. 2007；28(8)：1239-1242
29) Cavallo JD, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2002；46(7)：2307-2309
30) Andoh M, et al.：Microbiol Immunol. 2004；48(9)：661-664
31) 広瀬健二ほか：病原微生物検出情報 2005；26：89-90
32) 社内資料：好気性菌及び嫌気性菌に対する*in vitro*抗菌活性

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

最新の添付文書を参照すること

＊＊2019年 9月改訂（第20版）
＊2019年 4月改訂

貯　法：室温保存
使用期限：外箱及び容器に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
876241

注射用ニューキノロン系抗菌製剤

処方箋医薬品注

パシル®点滴静注液300mg
パシル®点滴静注液500mg
パシル®点滴静注液1000mg

日本薬局方　パズフロキサシンメシル酸塩注射液

PASIL®

	300mg	500mg	1000mg
承認番号	21400AMZ00456000	21400AMZ00457000	22200AMX00866000
薬価収載	2002年8月	2002年8月	2010年9月
販売開始	2002年9月	2002年9月	2010年10月
再審査結果	2016年3月		
効能追加	2010年7月		

PSI-027267

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分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	パシル®点滴静注液300mg	パシル®点滴静注液500mg	パシル®点滴静注液1000mg
成　分	日局　パズフロキサシンメシル酸塩		
含　量	1袋（100mL）中390.6mg（パズフロキサシンとして300mg）	1袋（100mL）中651.0mg（パズフロキサシンとして500mg）	1袋（200mL）中1302.0mg（パズフロキサシンとして1000mg）
添加物	メタンスルホン酸2.7mg、塩化ナトリウム900mg	メタンスルホン酸4.5mg、塩化ナトリウム900mg	メタンスルホン酸9mg、塩化ナトリウム1800mg
色・製剤	無色澄明の液剤		
pH	3.4～3.7	3.2～3.5	3.2～3.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

Na含有量：100mL中Na 15.4mEq（354.1mg）を含有する。

【効能又は効果】

〈適応菌種〉
パズフロキサシン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、プロビデンシア属、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、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉
- 敗血症
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
- 複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）
- 腹膜炎、腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍
- 子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
本剤の使用に際しては、起炎菌と適応患者を十分考慮し、一次選択薬としての要否を検討すること。

【用法及び用量】

通常、成人にはパズフロキサシンとして1日1000mgを2回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じ、1日600mgを2回に分けて点滴静注するなど、減量すること。
点滴静注に際しては、30分～1時間かけて投与すること。

敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）の場合
通常、成人にはパズフロキサシンとして1日2000mgを2回に分けて点滴静注する。
点滴静注に際しては、1時間かけて投与すること。

〈用法及び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、細菌学的検査を実施した後に投与すること。また、耐性菌の発現を防ぐため、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. 本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安として継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。更に、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。
3. 原則として他剤及び輸液と配合しないこと（「8.適用上の注意」の項参照）。
4. 本剤の臨床試験において、1日1000mg投与時と比較して1日2000mg投与時では、注射部位反応などの副作用発現率が高い傾向が認められたため、1日2000mg投与は、他の抗菌薬の投与を考慮した上で、必要な患者に限り、副作用の発現に十分注意して慎重に投与すること（「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照）。
5. 腎障害のある患者に対して1日2000mgを投与する場合には、患者の状態を十分に観察するなど、血中濃度上昇による副作用の発現に十分注意すること。異常が認められた場合には症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。
6. **高度の腎障害のある患者**には、投与量及び投与間隔を適切に調節するなど慎重に投与すること。参考として、体内動態試験の結果より、以下の用量が目安として推察されている（「薬物動態」の項参照）。

Ccr（mL/min）	通常用法・用量	
	1回500mg 1日2回投与対象の場合	1回1000mg 1日2回投与対象の場合
20以上30未満	1回500mg 1日2回（用量調節不要）	1回500mg 1日2回
20未満	1回500mg 1日1回	1回500mg 1日1回

7. **血液透析施行患者**には、投与量及び投与間隔を適切に調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。

注）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

【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)キノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(2)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと〕

(3)腎障害のある患者
〔高度の腎障害患者では高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」の項参照)。また、塩化ナトリウムを含有するため高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある〕

(4)心臓、循環器系機能障害のある患者
〔塩化ナトリウムを含有するため水分やナトリウム貯留が生じやすく、浮腫等の症状を悪化させるおそれがある〕

(5)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〕

(6)重症筋無力症の患者
〔類薬で症状を悪化させるとの報告[1]がある〕

(7)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)〕

(8)高齢者
〔腱障害があらわれやすいとの報告がある、「5.高齢者への投与」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意

(1)本剤による**ショック、アナフィラキシー**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
2)投与に際しては、必ず**ショック**等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(2)注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等)があらわれた場合には、注射部位を変更する、又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(臨床試験における注射部位反応の副作用発現率は、1日2000mg投与時34.13%(57/167例)であり、1日1000mg投与時0.08%(1/1,264例)に比べて高かった)

(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(「1.慎重投与」、「4.副作用」(1)重大な副作用の項参照)。

**3. 相互作用

本剤はチトクロームP-450(CYP)により代謝を受けず、主に尿中に排泄される。なお、本剤はCYP1A2の代謝活性を阻害する(「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
テオフィリン アミノフィリン水和物	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。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〉 テオフィリンの主代謝酵素であるCYP1A2を阻害することにより、血中濃度を上昇させることが考えられる。 〈危険因子〉 高齢者 高度の腎障害患者
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	痙攣があらわれるおそれがある。観察を十分に行い、症状があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。	〈機序〉 中枢神経における$GABA_A$の受容体への結合阻害作用が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されることが主な機序と考えられている。 〈危険因子〉 高齢者 てんかん等痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 高度の腎障害患者
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
副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤) プレドニゾロン ヒドロコルチゾン 等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

**4. 副作用

1日投与量1000mg以下で実施した臨床試験

1,264例中、副作用は43例(3.40%)に認められた。主な副作用は下痢11例(0.87%)、発疹9例(0.71%)等であった。また、主な臨床検査値異常としては、ALT(GPT)増加6.15%(73/1,187)、好酸球数増加4.58%(51/1,114)、AST(GOT)増加4.04%(48/1,187)、ALP増加2.86%(32/1,118)、γ-GTP増加3.35%(28/835)等が認められた。

1日投与量1000mg以下の再審査終了時

各領域感染症に関する特定使用成績調査では、4,032例中副作用は336例(8.33%)に認められ、主な副作用は肝機能異常113例(2.80%)、肝障害23例(0.57%)、腎機能障害19例(0.47%)、下痢、発疹各16例(0.40%)、薬疹12例(0.30%)、AST増加11例(0.27%)、ALT増加10例(0.25%)等であった。レジオネラ肺炎に関する特定使用成績調査では、54例中副作用は7例(12.96%)に認められ、主な副作用は肝機能異常2例(3.70%)等であった。

1日投与量2000mgで実施した臨床試験

167例中、副作用は83例(49.70%)に認められた。主な副作用は注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等)57例(34.13%)、下痢8例(4.79%)等であった。
また、主な臨床検査値異常としては、AST(GOT)増加14.37%(24/167)、ALT(GPT)増加13.17%(22/167)、γ-GTP増加4.27%(7/164)等が認められた。

1日投与量2000mgの再審査終了時

特定使用成績調査では、342例中副作用は61例(17.84%)に認められ、主な副作用は注射部位反応(静脈炎、紅斑、疼痛、腫脹、硬結等)27例(7.89%)、肝機能検査異常6例(1.75%)、発疹4例(1.17%)、血中クレアチニン増加4例(1.17%)等であった。

(1)**重大な副作用**

1)**急性腎障害**(0.1%未満):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。

2)**肝機能障害**(0.18%)、**黄疸**(頻度不明):肝機能障害、黄疸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)**偽膜性大腸炎**(0.1%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。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。

4)**無顆粒球症**(頻度不明)、**血小板減少**(0.1%未満):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。

5)**横紋筋融解症**(頻度不明):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、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

6)**錯乱、幻覚等の精神症状**(頻度不明):錯乱、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。

7)**痙攣**(0.1%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。

8)**ショック**(0.1%未満)、**アナフィラキシー**(頻度不明):ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、浮腫、発赤等)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。

9)**中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(いずれも頻度不明):中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)が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)**間質性肺炎**(0.1%未満):発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常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。

11)**低血糖**(頻度不明):重篤な低血糖があらわれることがある(高齢者、腎障害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。

12)**アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**(いずれも頻度不明):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、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。

13)**大動脈瘤、大動脈解離**(いずれも頻度不明):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)。

(2)**重大な副作用(類薬)**

1)**PIE症候群**:他のニューキノロン系抗菌剤で、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴うPIE症候群が報告されているので、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。

2)**重症筋無力症の悪化**:他のニューキノロン系抗菌剤で、重症筋無力症の悪化が報告[1]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。

(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。

種類	0.1～5%未満又は頻度不明	0.1%未満
過敏症	発赤[注1]、発疹、紅斑、発熱	そう痒症、浮腫、蕁麻疹、潮紅
腎臓	BUN増加、血中クレアチニン増加	頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリン陽性、尿円柱陽性
肝臓	ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、ALP増加、LAP上昇、LDH増加、血中ビリルビン増加	−
血液	好酸球数増加、白血球数減少、血小板数減少、貧血	−
消化器	下痢、悪心、嘔吐	心窩部不快感、腹部膨満、変色便、メレナ
精神神経系	頭痛、精神障害	浮動性めまい、感覚鈍麻、意識変容状態、譫妄
投与部位	注射部位反応(疼痛、紅斑、腫脹、硬結、静脈炎等)	−
その他	CK(CPK)増加、電解質失調	灼熱感、関節痛、口内炎、異常感(気分不良、違和感、浮遊感)、口内乾燥、舌炎

注1)頻度不明

5.**高齢者への投与**

高齢者に本剤を投与し、血中濃度及び尿中排泄を検討した結果、Cmaxの上昇、AUCの増大及び尿中回収率の低下が認められているので、用量に留意し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)授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。
〔動物実験(ラット)で、乳汁中に移行することが報告されている〕

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。
〔「9.その他の注意」の項参照〕

8.**適用上の注意**

(1)**投与経路**:本剤は点滴静脈内投与のみに使用すること。

(2)**投与時**:

1)他剤及び輸液と配合した場合に、配合変化(白濁等)が認められているため、原則として他剤及び輸液と配合しないこと。なお、I.V.Push法及びPiggyback法においても配合変化が認められているため、側管からの配合も避けること。

2)血管を確保できないなど、やむを得ず側管から投与する場合には、他剤との配合変化を避けるため、本剤使用の前後に生理食塩液でライン洗浄(フラッシング)を行うこと。

(3)**開封後**:開封後は速やかに使用すること。

9.**その他の注意**

動物実験(幼若犬、成熟犬[16～26カ月齢]、ラット[6週齢])で関節異常が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1.**血中濃度**

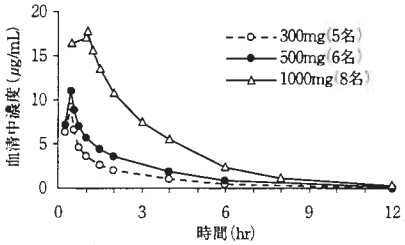
本剤を健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ[注2]は以下のとおりである[2,3]。

投与量(mg)	症例数	$T_{1/2}$[注3](hr)	Tmax(hr)	Cmax(μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$(μg·hr/mL)
300	5	1.65±0.27	0.5	8.99±0.59	13.3±2.5
500	6	1.88±0.26	0.5	11.0±2.4	21.7±3.0
1000	8	3.0±0.3	1.1±0.0	18.45±1.49	59.42±4.43

平均±S.D.

注2)投与量300mg及び500mg:2-コンパートメントモデルに基づく解析
投与量1000mg:モデルに依存しない解析により算出

注3)投与量300mg及び500mg:β相の半減期($T_{1/2}\beta$)



単回投与時の血清中濃度推移

また、本剤を高齢者（65歳以上）に単回投与したときの薬物動態パラメータ注4）は以下のとおりである[3,4]。

投与量（mg）	症例数	$T_{1/2}$注5）（hr）	Cmax（μg/mL）	$AUC_{0\to\infty}$（μg·hr/mL）
500	10	2.04±0.27	18.3±3.5	37.2±6.3
1000	10	3.0±0.4	25.74±5.61	73.18±15.10

平均±S.D.

注4）投与量500mg：2-コンパートメントモデルに基づく解析
投与量1000mg：モデルに依存しない解析により算出
注5）投与量500mg：β相の半減期（$T_{1/2}\beta$）

2. 組織内移行

喀痰・肺組織[5]：1回500mg、30分点滴静注時の最高喀痰中濃度は点滴開始0.5～2.5時間後に2.49～6.24μg/g（n＝4）であり、また、点滴開始1.5時間後の肺組織内濃度は平均7.95μg/g（n＝5）であった。

胆道：1回500mg、30分点滴静注時の胆管胆汁中最高濃度[6]は点滴開始1.5～4.5時間後に5.47～29.9μg/mL（n＝3）であり、また、胆嚢組織内濃度[5]は点滴開始1.0～2.5時間後に9.85～35.5μg/g（n＝4）であった。

胸水[6]・**腹水**[6]：1回500mg、1時間点滴静注時の胸水中濃度は点滴開始7時間後に1.43μg/mL（n＝1）、1回300mg、1時間点滴静注時の腹水中濃度は点滴開始4時間後に1.87μg/mL（n＝1）を示した。

創膿汁[5]・**熱傷皮膚組織**[7]：1回500mg、30分点滴静注時の創膿汁中濃度は点滴開始1.5時間後に2例平均で4.73μg/mLであり、また、点滴開始1.5時間後の熱傷皮膚組織エスカー部分の濃度は4例平均で4.54μg/gであった。

女性性器組織[5]：1回300mg、30分点滴静注時の女性性器の各組織濃度は点滴開始0.83時間後で5.00～13.9μg/g（n＝1）であり、骨盤死腔液中濃度は点滴開始2時間後の平均で3.18μg/mL（n＝4）であった。

髄液[2]：1回500mg、30分点滴静注1.5時間後の髄液中濃度は3例平均で0.33μg/mLであった。

好中球・組織培養細胞[9]：好中球及び組織培養細胞（胎児小腸細胞、胎児肺正常2倍体細胞及び成人肝細胞）の浮遊液にパズフロキサシン溶液を添加した4種類の混合液（薬剤濃度：1μg/mL）を培養後、細胞内及び細胞外液の薬剤濃度を測定し、各細胞におけるC/E ratio（細胞外薬剤濃度に対する細胞内薬剤濃度の比率）を算出した結果、平均でそれぞれ7.1（n＝14）、7.4（n＝9）、3.4（n＝12）及び2.1（n＝3）であった。

3. 代謝・排泄[4,10,11]

50～500mgを30分点滴静注にて単回投与した場合又は1000mgを1時間点滴静注にて単回投与した場合の投与24時間までの尿中排泄率は約90%であった。また、1回300mgを1日2回（最終日は1回）で5日間、1回500mgを1日2回（1日目及び最終日は1回）で6日間、又は1回1000mgを1日2回（1日目及び最終日は1回）で6日間反復投与した場合の累積尿中排泄率も約90%で推移した。また、1回500mgを1日3回（最終日は1回）5日間反復投与時にも尿中回収率の上昇傾向を認めなかった。

本剤投与後の代謝物はグルクロン酸抱合体が胆汁中及び尿中に認められた。しかし、それ以外の代謝物の濃度は低く、投与24時間までのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率5.71%を含めた本剤の尿中排泄率は99.7%と高く、また、生体内で光学異性化も示さないことから本剤は代謝を受け難い薬剤と考えられた。

なお、高齢者（65歳以上）に500mgを30分点滴静注にて単回投与した場合の投与24時間までの尿中排泄率は平均83.5%であった。

4. 腎機能障害時の血中濃度推移

(1) 腎機能低下患者[12]

Ccr13.6（mL/min）の患者1例に300mgを30分点滴静注にて単回投与したときのCmax、$AUC_{0\to\infty}$、$T_{1/2}\beta$はそれぞれ10.3μg/mL、51.5μg·hr/mL、7.36時間であった。

Ccr13.6（mL/min）の患者に1回500mgを1日1回点滴静注にて反復投与したときのCss,max、$AUC_{0\to24}$をシミュレーションにて算出した結果、それぞれ30.2μg/mL、451.5μg·hr/mLであった。

Ccr20～30（mL/min）の患者に1回500mgを1日2回点滴静注にて反復投与したときのCss,max、$AUC_{0\to24}$をシミュレーションにて算出した結果、それぞれ22.1～30.3μg/mL、269.2～470.6μg·hr/mLであった。

(2) 血液透析施行患者[12,13]

血液透析施行患者3例に300mgを30分点滴静注にて単回投与したときのCmax、$AUC_{0\to\infty}$はそれぞれ12.5～13.3μg/mL、196～269μg·hr/mLであった。また、投与開始24時間後より血液透析を4時間施行した場合、本剤は59～66mgが除去され、見かけ上の血清中濃度半減期（$T_{1/2}$d）は非透析時の半減期（$T_{1/2}\beta$）17.9～23.2時間から2.78～4.00時間に短縮された。

のう胞腎感染症の血液透析施行患者4例に週3回の血液透析後、300mgを30分点滴静注投与したとき、初回投与時のCmax、$AUC_{0\to\infty}$及び$T_{1/2}$はそれぞれ7.76～13.04μg/mL、258～662μg·hr/mL及び22.0～47.2時間であった。また、3回目投与の約64時間後より血液透析を4時間施行した場合、透析開始前から透析終了1時間後までの本剤の除去率は37.5～51.7%であった。

5. プロベネシドによる影響[1]

健康成人3例にプロベネシド1gを経口投与し、2時間後に本剤200mgを30分点滴静注した。更に、点滴終了2時間後にプロベネシド0.5gを経口投与した。その結果、本剤の血清中半減期は約2倍に延長し、AUCは2.4倍に増加したが、最高血清中濃度に大きな変化は認められなかった。

6. その他

本剤はヒト肝ミクロソームを用いた試験において、CYP1A2に対し1000μmol/Lで約37%の阻害作用を示したが、CYP2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対しては阻害作用を示さなかった。

【臨床成績】

1日投与量1000mg以下で実施した臨床試験において、総症例1,007例について検討された臨床効果の概要は下表のとおりである。また、比較試験において、呼吸器感染症[14,15]、複雑性尿路感染症[16]について本剤の有用性が確認されている。（有効率は“有効”以上を集計）

疾患群	疾患名	有効率(%)
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	83.3（30/36）
呼吸器感染症	肺炎	86.6（252/291）
	肺膿瘍	50.0（9/18）
	慢性呼吸器病変の二次感染	82.9（131/158）
尿路感染症	複雑性膀胱炎	86.1（192/223）
	腎盂腎炎	84.4（141/167）
	前立腺炎（急性症、慢性症）	100（7/7）
腹腔内感染症	腹膜炎	88.6（31/35）
	腹腔内膿瘍	53.3（8/15）
胆道感染症	胆嚢炎	83.3（10/12）
	胆管炎	93.8（15/16）
	肝膿瘍	75.0（3/4）
産婦人科領域感染症	子宮付属器炎	100（18/18）
	子宮旁結合織炎	85.7（6/7）

1日投与量2000mgで実施した臨床試験で検討された敗血症、重症・難治性肺炎及び肺炎球菌による肺炎に対する臨床効果の概要は下表のとおりである。(有効率は“有効”以上を集計)

疾患群	疾患名	有効率(%)
全身性感染症	敗血症	100(6/ 6)
呼吸器感染症	重症・難治性肺炎	81.3(13/ 16)
	肺炎球菌による肺炎	76.9(20/ 26)

【薬効薬理】

1. 抗菌スペクトルと抗菌活性[17]

パズフロキサシンは、好気性、通性嫌気性及び偏性嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対して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、プロビデンシア属、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、バクテロイデス属、プレボテラ属に対し抗菌活性を示した。

また、セファゾリン(CEZ)若しくはセフタジジム(CAZ)耐性腸内細菌科菌群、アンピシリン(ABPC)耐性インフルエンザ菌、イミペネム(IPM)、ゲンタマイシン(GM)単剤あるいはCAZを加えた2、3剤に耐性を示す緑膿菌、IPM分解性βラクタメース産生セラチア・マルセスセンス及び緑膿菌に対して抗菌活性を示した。

肺炎球菌ではPSSP、PISP、PRSPに対してペニシリン耐性の有無[注6]にかかわらず同等の抗菌活性を示した。

注6) CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute)の判定基準に基づき、ペニシリンGに対するMICが0.06μg/mL以下の場合をPSSP、0.125～1μg/mLの場合をPISP、2μg/mL以上の場合をPRSPと判定した。

2. 作用機序[18]

黄色ブドウ球菌由来DNAジャイレース、トポイソメラーゼⅣに対して阻害活性を示した。また、ヒト由来トポイソメラーゼⅡ阻害作用は弱かった。

3. 殺菌効果[19]

黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌に対して、殺菌的に作用した。また、緑膿菌の初期静止期、対数増殖期、定常期に作用させたときはいずれの時期でもCAZ、GMより強い殺菌効果を示した。黄色ブドウ球菌の定常期ではCAZ、GMと同様に殺菌効果がみられなかったが、初期静止期、対数増殖期に作用させたときは、CAZより強い殺菌効果を示した。

4. 耐性菌の選択[15,19]

黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌において自然耐性菌出現頻度は低かった。継代培養法でのMIC上昇度は黄色ブドウ球菌ではIPM、GM、シプロフロキサシン(CPFX)より小さく、また、緑膿菌ではCAZより小さかった。

緑膿菌によるラットポーチ内感染系では、耐性菌選択頻度はIPMと有意差はなく、CAZに比べ有意($p<0.01$)に低かった。

5. 実験的感染症モデルに対する治療効果[18,19,20]

(1) 黄色ブドウ球菌によるマウス全身感染、大腸菌によるマウス全身感染、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリスによるマウス全身感染に対して優れた治療効果を示した。また、GM、CAZ、IPM単剤耐性及びIPM、GM耐性菌を含む緑膿菌によるマウス全身感染に対して優れた治療効果を示した。

(2) 黄色ブドウ球菌と緑膿菌によるマウス混合全身感染に対してCAZ、IPM、CPFX、バンコマイシン(VCM)、アルベカシン(ABK)より優れた治療効果を示した。

(3) 緑膿菌によるマウス呼吸器感染、マウス尿路感染、ラット背部皮下ディスク感染及び熱傷感染モデルに対して優れた治療効果を示した。

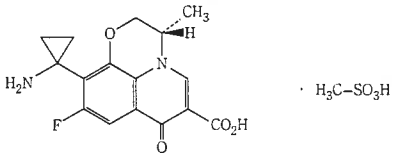
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：パズフロキサシンメシル酸塩
(Pazufloxacin Mesilate)

略号：PZFX(パズフロキサシン)

化学名：(3S)-10-(1-Aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid monomethanesulfonate

構造式：



分子式：$C_{16}H_{15}FN_2O_4 \cdot CH_4O_3S$

分子量：414.41

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。
水酸化ナトリウム試液に溶ける。0.4gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～4.0である。
結晶多形が認められる。

融点：約258℃(分解)

【取扱い上の注意】

1. 外袋は遮光性の包材を使用しているので、使用直前まで開封しないこと。
2. 次の場合は使用しないこと。
   (1) 外袋の内側に水滴や内容液の漏れが認められる場合。
   (2) 内容液に着色や混濁が認められる場合。
   (3) ゴム栓部の汚染防止シールがはがれている場合。
3. ゴム栓への針刺は、ゴム栓面にまっすぐに行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬液中に混入したり、排出口の側壁を傷つけて液漏れを起こすおそれがある。
4. 通気針は不要である。
5. 連結管(U字管)による連続投与は行わないこと。
6. 容器の液目盛はおよその目安として使用すること。

【包装】

パシル点滴静注液300mg：100mL×10袋
パシル点滴静注液500mg：100mL×10袋
パシル点滴静注液1000mg：200mL×10袋

【主要文献】

1) Sieb, J. P. : Neurology. **50**, 804-807 (1998)
2) 石川 英之ほか : 化学療法の領域, **18**(10), 1470-1474 (2002)
3) 戸塚 恭一 : 日本化学療法学会雑誌, **58**(5), 560-577 (2010)
4) 高木 健三ほか : 日本化学療法学会雑誌, **48**(8), 633-644 (2000)
5) 谷村 弘ほか : 日本化学療法学会雑誌, **48**(5), 353-374 (2000)
6) 谷村 弘ほか : 日本化学療法学会雑誌, **47**(S-1), 227-241 (1999)
7) 杉原 平樹ほか : 日本化学療法学会雑誌, **48**(6), 401-416 (2000)
8) 松田 静治ほか : 日本化学療法学会雑誌, **48**(8), 654-672 (2000)
9) 三上 秀忠ほか : 日本化学療法学会雑誌, **43**(S-2), 120-125 (1995)
10) 中島 光好ほか : 日本化学療法学会雑誌, **47**(S-1), 141-175 (1999)
11) 早川 大善ほか : 日本化学療法学会雑誌, **47**(S-1), 81-87 (1999)
12) 石田裕一郎ほか : 日本化学療法学会雑誌, **48**(8), 645-653 (2000)
13) 古久保 拓 : 日本化学療法学会雑誌, **56**(4), 462-466 (2008)
14) 島田 馨ほか : 日本化学療法学会雑誌, **48**(6), 433-463 (2000)
15) 島田 馨ほか : 日本化学療法学会雑誌, **48**(6), 464-494 (2000)
16) 熊澤 淨一ほか : 西日本泌尿器科, **62**(8), 472-500 (2000)
17) Niki, Y. et al. : J. Infect. Chemother., **15**, 156-167 (2009)
18) 野村 伸彦ほか : Jpn. J. Antibiot., **55**(4), 412-439 (2002)
19) 満山 順一ほか : 日本化学療法学会雑誌, **47**(S-1), 37-64 (1999)
20) 満山 順一ほか : 日本化学療法学会雑誌, **47**(S-1), 1-15 (1999)

*【文献請求先】

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター
電話番号 0120-502-620
〒104-0031 東京都中央区京橋2－14－1 兼松ビル

*FUJIFILM
製造販売元
富士フイルム富山化学株式会社
〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

Ⓡ登録商標

26-WH

9I04N

最新の添付文書を参照すること

＊＊2019年９月改訂(第34版)
＊2019年１月改訂

貯　　法：室温保存
バッグを外袋より取り出した後は，直射日光を避けて保存すること．
使用期限：外箱に表示

処方箋医薬品注)

ニューキノロン系注射用抗菌剤

シプロキサン®注200mg
シプロキサン®注400mg

(シプロフロキサシン注射剤)

日本標準商品分類番号 876241	
承認番号	200mg 21200AMY00205
	400mg 22700AMX01029
薬価収載	200mg(バッグ) 2005年６月
	400mg 2015年11月
販売開始	200mg(バッグ) 2005年７月
	400mg 2015年12月
効能追加	200mg 2009年９月
	400mg ――
再審査結果	200mg 2009年３月
	400mg ――

Ciproxan®-I.V.200 / Ciproxan®-I.V.400

D2

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)ケトプロフェン(皮膚外用剤を除く)を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
(3)チザニジン塩酸塩を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
(4)ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者[「相互作用」の項参照]
(5)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(ただし，炭疽に限り，治療上の有益性を考慮して投与すること．)[「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照]
(6)小児等(ただし，複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，嚢胞性線維症，炭疽の患児を除く)[「小児等への投与」の項参照]

■ 組成・性状

販売名		シプロキサン注200mg	シプロキサン注400mg
成分・含量		1バッグ(100mL)中，日局シプロフロキサシン200mg含有	1バッグ(200mL)中，日局シプロフロキサシン400mg含有
添加物	L-乳酸	71.5mg	143mg
	塩化ナトリウム	900mg	1800mg
	pH調整剤	適量	適量
色・性状		無色～微黄色澄明の注射液	
浸透圧比		0.99～1.10	
pH		3.9～4.5	

■ 効能・効果

成人

〈適応菌種〉
本剤に感性のブドウ球菌属，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，緑膿菌，レジオネラ属
〈適応症〉
敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，炭疽

小児

1.一般感染症

〈適応菌種〉
本剤に感性の炭疽菌，大腸菌，緑膿菌
〈適応症〉
複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，炭疽

2.嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

成人

(1)本剤の適用は，原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者，重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること．ただし，炭疽及びレジオネラ属による感染症の適応の場合は，この限りではない．[「臨床成績」の項参照]
(2)シプロキサン錠と異なり，本剤の効能・効果は，敗血症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，肺炎，腹膜炎，胆嚢炎，胆管炎，炭疽に限定されているので，それ以外の疾患には使用しないこと．[「臨床成績」の項参照]
(3)本剤のメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)に対する有効性は証明されていないので，MRSAによる感染症が明らかである場合，速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること．

小児

関節障害が発現するおそれがあるので，リスクとベネフィットを考慮し，本剤の適用は，原則として他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者，重症あるいは他の抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定すること．ただし，炭疽については，この限りではない．[「小児等への投与」の項参照]

■ 用法・用量

成人

通常，シプロフロキサシンとして，１回400mgを１日２回，１時間かけて点滴静注する．患者の状態に応じて１日３回に増量できる．

小児

1.一般感染症

複雑性膀胱炎，腎盂腎炎：通常，シプロフロキサシンとして，１回６～10mg/kgを１日３回，１時間かけて点滴静注する．ただし，成人における１回量400mgを超えないこととする．
炭疽：通常，シプロフロキサシンとして，１回10mg/kgを１日２回，１時間かけて点滴静注する．ただし，成人における１回量400mgを超えないこととする．

2.嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

通常，シプロフロキサシンとして，１回10mg/kgを１日３回，１時間かけて点滴静注する．ただし，成人における１回量400mgを超えないこととする．

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．

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

⑵症状が緩解した場合には，速やかに経口抗菌剤の投与に切り替えることが望ましい．
⑶本剤は通常，点滴静注局所の血管痛や静脈炎の危険を軽減するため，希釈して緩徐に注入すること．すでに補液等が投与されている場合，側管に連結して投与することができる．ただし，薬剤によっては配合変化を生じることがあるので注意すること．[「適用上の注意」の項参照]
なお，著しい水分摂取制限がかかっている場合等，水分負荷がかけられない場合には希釈せずに投与することができるが，その際はできるだけ太い静脈から投与することが望ましい．
⑷本剤は主として腎臓から排泄されるが，腎機能が低下していることが多い高齢者あるいは腎機能障害患者・血液透析患者では，腎機能に十分注意し，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．[「薬物動態」の項参照]
〈参考〉

クレアチニンクリアランス(Ccr)(mL/min)	用法・用量
30≦Ccr≦60	1回200mgを12時間毎に投与
Ccr＜30	1回200mgを24時間毎に投与

病状により必要と判断された場合には1回量として400mgを投与する．
なお，クレアチニンクリアランス値(mL/min)＝[体重(kg)×(140－年齢)]/[72×血清クレアチニン値(mg/dL)]，女性の場合はこれに0.85を乗ずること[1]．
⑸血液透析中に除去されるシプロフロキサシンは10%程度と大きな影響は受けない．血液透析中の患者への投与に際しては，必要に応じて低用量(200mg)を24時間毎に投与するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．[「薬物動態」の項参照]
⑹炭疽の治療には，臨床症状が緩解した場合には，速やかに経口剤投与に切り替え，計60日間投与することを，米国疾病管理センター(CDC)が推奨している．

■ 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)
⑴本人又は両親，兄弟に気管支喘息，発疹，蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
⑵高度の腎障害のある患者[高い血中濃度が持続するので，慎重に投与すること．(「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照)]
⑶うっ血性心不全，腎不全，ネフローゼ症候群等，ナトリウムの摂取が問題となる患者[本剤には塩化ナトリウムが含まれている．]
⑷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．]
⑸重症筋無力症患者[症状を悪化させることがある．]
**⑹高齢者[腱障害があらわれやすいとの報告がある．(「用法・用量に関連する使用上の注意」，「高齢者への投与」の項参照)]
⑺QT延長を起こすおそれのある患者[QT延長を起こすことがある．(「重大な副作用」の項参照)]
*⑻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，家族歴もしくはリスク因子(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)]

2.重要な基本的注意
⑴本剤によるショック，アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること．
1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと．なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること．
2)投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと．
3)投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと．特に，投与開始直後は注意深く観察すること．
*⑵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，家族歴も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
本剤はチトクロームP4501A2(CYP1A2)を阻害するので，本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し，血中濃度を上昇させるおそれがある．
⑴**併用禁忌**(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ケトプロフェン(皮膚外用剤を除く) カピステン等	痙攣を起こすことがあるので，併用しないこと．	併用により，ニューキノロン系抗菌剤のGABA$_A$受容体への阻害作用が増強され，痙攣が誘発されると考えられている．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，腎障害のある患者では特に注意すること．
チザニジン塩酸塩 テルネリン等	チザニジンのCmaxが7倍，AUCが10倍それぞれ上昇し，血圧低下，傾眠，めまい等があらわれたとの報告がある．チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので，併用しないこと．	チザニジンの肝での代謝を阻害し，チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている．
ロミタピドメシル酸塩 ジャクスタピッド	ロミタピドの血中濃度が著しく上昇するおそれがある．	ロミタピドの代謝酵素(CYP3A4)が阻害されるおそれがある．

⑵**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
テオフィリン アミノフィリン水和物	テオフィリンのCmaxが17%，AUCが22%それぞれ上昇したとの報告がある[2]．テオフィリンの作用を増強させる可能性があるので，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．	テオフィリンの肝での代謝を抑制し，クリアランスを減少させるためと考えられている．肝障害のある患者，高齢者では特に注意すること．
カフェイン デュロキセチン塩酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇することがある．	これらの薬剤の肝での代謝を抑制し，クリアランスを減少させるためと考えられている．
フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク，アンフェナク等 プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤(ただし，皮膚外用剤以外のケトプロフェンとは併用禁忌) ロキソプロフェン，プラノプロフェン，ザルトプロフェン等	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．	併用により，ニューキノロン系抗菌剤のGABA$_A$受容体への阻害作用が増強され，痙攣が誘発されると考えられている．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，腎障害のある患者では特に注意すること．
シクロスポリン	相互に副作用(腎障害等)が増強されるおそれがあるので，頻回に腎機能検査(クレアチニン，BUN等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること．	発現機序の詳細は不明であるが，相互に肝での代謝を抑制し，一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている． 肝障害のある患者，高齢者では特に注意すること．
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．本剤を併用する場合は，プロトロンビン時間国際標準比(INR)値等を測定するなど，観察を十分に行うこと．	発現機序の詳細は不明であるが，ワルファリンの肝での代謝を抑制し，クリアランスを減少させるためと考えられている．
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリメピリド，グリベンクラミド等	スルホニル尿素系血糖降下剤の作用を増強し，低血糖があらわれることがある．	発現機序の詳細は不明であるが，グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告[3]がある．また，膵臓のβ細胞を用いた*in vitro*試験において，本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある．
ロピニロール塩酸塩	ロピニロールのCmaxが60%，AUCが84%それぞれ上昇したとの報告がある．ロピニロールの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には，必要に応じてロピニロールの用量を調節すること．	併用により，ロピニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている．
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇し，作用が増強されるおそれがある．併用する場合には患者の状態を十分に観察すること．	発現機序の詳細は不明であるが，メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている．
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	本剤を併用した場合，QT延長がみられるおそれがある．	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．
クロザピン オランザピン	経口剤においてクロザピン及びその代謝物の血中濃度が29%と31%それぞれ上昇したとの報告がある．左記薬剤の投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には，必要に応じて左記薬剤の用量調節をすること．	併用により，左記薬剤の肝での代謝が阻害されるためと考えられている．
シルデナフィルクエン酸塩	シルデナフィルのCmax及びAUCがそれぞれ約2倍上昇したとの報告がある．	CYP3A4阻害によりクリアランスが減少するとの報告もあるが，発現機序の詳細は不明である．
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある．本剤を併用する場合は，フェニトインの血中濃度を測定するなど，観察を十分に行うこと．	機序不明

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
**	副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤) プレドニゾロン，ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある．これらの薬剤との併用は，治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること．	機序不明

4.副作用

承認時(本剤1回200mg1日2～3回又は1回300mg1日2回)及び使用成績調査(主に1日量として600mg)での調査症例3,628例中323例(8.90%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ，主な副作用は肝機能障害106件(2.92%)，ALT(GPT)上昇47件(1.30%)，AST(GOT)上昇45件(1.24%)，発疹・蕁麻疹等26件(0.72%)等であった．(シプロキサン注200mg・300mg再審査終了時)

国内臨床試験において，本剤1回400mg1日2回又は3回投与された38例中17例(44.7%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められ，主な副作用はALT(GPT)上昇，AST(GOT)上昇，肝機能異常，好酸球増多，血管炎，注射部位紅斑，注射部位反応であり，それぞれ2例(5.3%)に認められた．(シプロキサン注200mg用法・用量の一部変更承認時／シプロキサン注400mg承認時)

⑴重大な副作用

1) **ショック，アナフィラキシー**(0.1%未満)：ショック，アナフィラキシー(呼吸困難，浮腫，蕁麻疹等)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) **大腸炎**(0.1%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．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．

3) **横紋筋融解症**(0.1%未満)：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注意すること．

4) **間質性肺炎**(0.1%未満)：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．

5) **低血糖**(0.1%未満)：重篤な低血糖があらわれることがある(高齢者，特にスルホニル尿素系血糖降下剤併用患者であらわれやすい)ので，観察を十分に行い，異常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．

6) **痙　攣**(0.1%未満)：痙攣があらわれることがある(特に，腎機能が低下している患者や高齢者であらわれやすい)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，適切な処置を行うこと．[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「高齢者への投与」の項参照]

7) **骨髄抑制，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少**(0.1%未満)：骨髄抑制，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少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．

8) **劇症肝炎，肝機能障害，黄疸**(0.1%未満)：劇症肝炎，著しいAST(GOT)，ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸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) **中毒性表皮壊死融解症**(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)，**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群)，**多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症**(0.1%未満)：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱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) **急性腎障害，間質性腎炎**(0.1%未満)：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．

** 11) **アキレス腱炎，腱断裂等の腱障害**(0.1%未満)：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，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．なお，外国において，投与終了数ヵ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている．

12) **錯乱，抑うつ等の精神症状**(0.1%未満)：錯乱，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．

13) **重症筋無力症の悪化**(0.1%未満)：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) **血管炎**(0.1%未満)：血管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．

15) **QT延長，心室頻拍(Torsades de pointesを含む)**(0.1%未満)：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．

＊16) **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]

⑵その他の副作用

以下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．太字の副作用については投与を中止すること．

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※
過敏症	**発疹，瘙痒，蕁麻疹，発熱，発赤(結節性紅斑)**	**浮腫(末梢，血管，顔面，咽頭)**	**光線過敏症，固定薬疹，血清病様反応**
腎　臓	BUN上昇，クレアチニン上昇		血尿，結晶尿
肝　臓	**AST(GOT)上昇，ALT(GPT)上昇，Al-P上昇，LDH上昇，γ-GTP上昇**		
循環器			頻脈，失神，ほてり，低血圧，片頭痛

	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明※
血　液	**好酸球増多，貧血**	**赤血球減少，白血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少，血小板増加，白血球増加**	**点状出血，プロトロンビン量増加，溶血性貧血**
消化器	下痢，嘔気	食欲不振，胃不快感，腹部膨満感，嘔吐，口内炎	腹痛，消化不良，膵炎
感覚器		眼内異物感	味覚異常，無嗅覚，嗅覚錯誤，一過性難聴，耳鳴，視覚異常
精神神経系		振戦，頭痛，めまい	眠気，無力症，不眠症，不安，発汗，悪夢，幻覚，精神病，失調，末梢性ニューロパシー（しびれ感等），筋緊張亢進，頭蓋内圧亢進，激越，意識障害
投与部位	注射部位反応（血管痛，静脈炎，紅斑，炎症等）		
その他		倦怠感，高血糖	関節痛，筋肉痛，モニリア症，呼吸困難，胸痛，背部痛，関節障害，筋無力症，CK（CPK）上昇

※自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした．

5．高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが，高齢者では腎機能が低下していることが多いため，腎機能に十分注意し，患者の状態を観察しながら用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照］

6．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴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．］

⑵授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること．［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

⑴関節障害が発現するおそれがあるので，本剤の投与についてはリスクとベネフィットを考慮し慎重に判断すること．［複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者を対象とした臨床試験において，関節症と判断された被験者の割合はシプロフロキサシン9.3％（31/335例），対照薬6.0％（21/349例）であった[4]．また，動物実験（幼若イヌ，幼若ラット）で関節異常が認められている．］

⑵低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない．

8．過量投与

徴候と症状：腎毒性があらわれたとの報告がある．

処　置：腎機能をモニターするとともに，水分及び電解質の補充を行う．シプロフロキサシンは腹膜透析，血液透析では少量（10％程度）しか除去されない．

9．適用上の注意

⑴**投与経路**：本剤は点滴静注にのみ使用すること．

⑵**投与前**：保管中に白色の結晶が析出することがあるので，このような場合には温めて結晶を溶解して使用すること．

⑶**調製方法**：原則として，点滴静注に際しては，生理食塩液，ブドウ糖注射液又は補液で希釈すること．

⑷**調製時**：本剤と配合した時に沈殿，混濁，変色が認められた場合には投与しないこと．特にアルカリ性の溶液と配合しないこと（本剤のpHは3.9～4.5の範囲である）．

配合変化試験において，すべての注射剤が検討されているわけではないが，本剤と配合した直後から24時間後までに，沈殿等が観察された薬剤があるので，配合時には配合変化データを参照すること．

⑸**投与方法**：静脈内急速投与により，血管痛，静脈炎を起こすことがあるので，これらを予防するために注射部位，注射方法等について十分注意し，30分以内の点滴静注は避けること．

⑹**その他の注意**：分割投与しないこと．

10．その他の注意

⑴大量投与［750mg/回以上（経口剤）］により結晶尿が認められたとの報告がある．

⑵プロベネシドによる影響

プロベネシドとの併用により，本剤の最高血中濃度は大きく変化しなかったが，$t_{1/2}$の延長とAUCの増加が認められたとの報告がある．

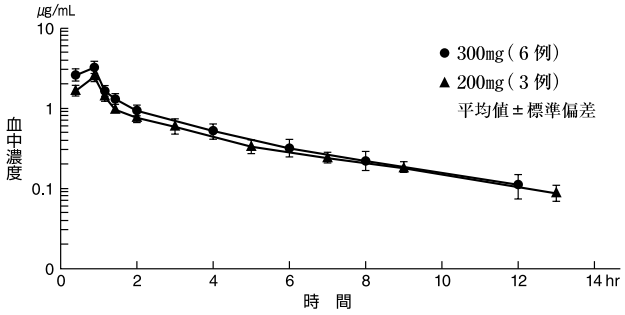
⑶遺伝毒性については，*in vitro*試験の一部（マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験，ラット肝初代培養細胞を用いた不定期DNA合成試験，チャイニーズハムスターCHL細胞を用いた染色体異常試験）成績において，陽性を示したとする報告がある．

⑷光遺伝毒性については，ネズミチフス菌TA104を用いた復帰突然変異試験，チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験，マウスリンパ腫細胞を用いたコメットアッセイにおいて陽性を示す所見が認められている．

■ 薬物動態

健康成人における血中濃度

日本人健康成人に1回200，300mgを1時間点滴静注した場合，血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである[5,6]．



点滴静注（単回）時の薬物動態学的パラメータ

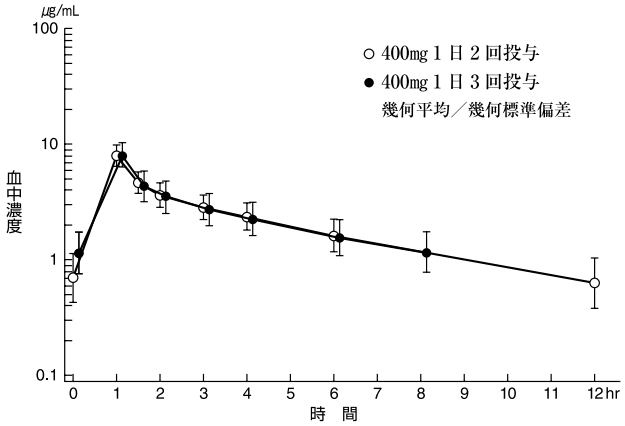
投与量	$t_{1/2}\alpha$ (hr)	$t_{1/2}\beta$ (hr)	Cmax (μg/mL)	Vc (L)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	$AUC_{0\infty}$ (μg・hr/mL)
200mg	0.20 ±0.01	3.5 ±0.3	2.53 ±0.16	29.1 ±2.1	117.3 ±16.0	30.3 ±3.2	6.66 ±0.73
300mg	0.12 ±0.03	2.6 ±0.3	3.33 ±0.55	23.3 ±7.4	111.8 ±21.8	41.5 ±9.3	7.49 ±1.39

$t_{1/2}$：半減期，Cmax：最高血中濃度，Vc：体循環分布容積
Vss：定常状態分布容積，CLtot：総クリアランス
AUC：血中濃度時間曲線下面積

外国人健康成人に1回200～400mgを1時間点滴静注した結果，本薬の薬物動態は400mgまで線形であることが示唆された[7,8]．

患者における血中濃度

日本人患者に1回400mgを1日2回又は1日3回1時間点滴静注反復投与した場合の投与開始3～6日目における血中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータは以下のとおりである[9]．



患者における薬物動態学的パラメータ

投与量	AUC τ, ss (μg・hr/mL)	Cmax, ss (μg/mL)	$t_{1/2}$, ss※ (hr)
400mg 1日2回	25.8(23.4) [21]	8.07(22.5) [22]	2.44～8.10 [23]
400mg 1日3回	22.2(28.8) [8]	8.14(24.1) [8]	3.00～4.54 [8]

幾何平均(変動係数%)［例数］，※：範囲

分　布

体液，組織内移行性は良好であり，喀痰，胆汁，死腔液，腹水への移行が認められた[10～12]．

また，外国人で肺組織，胆汁，女性性器組織(膣，卵巣，卵管，子宮)，副鼻腔粘膜，前立腺で血中濃度と同程度もしくはそれ以上，腹膜及びその滲出液，腹水，皮膚，脂肪組織，扁桃で血中濃度と同程度の体液及び組織中濃度が認められている[13]．

代　謝

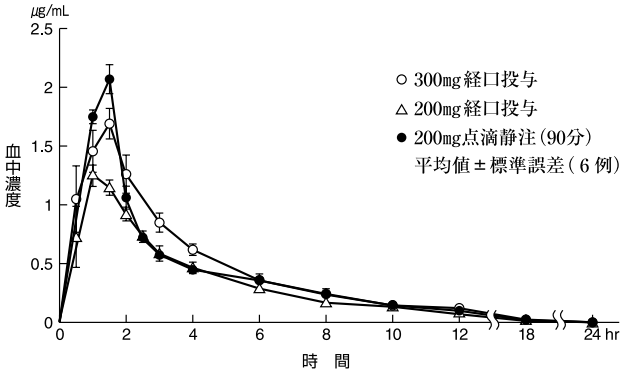
健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合，血中及び尿中代謝物として脱エチレン体(M1)，N-硫酸抱合体(M2)，オキソ体(M3)の3種が検出されている．血中濃度推移から求めた未変化体に対する存在比はそれぞれ1.8%，4.8%，7.3%と低かった[6]．

排　泄

本剤は主として腎臓から排泄される．健康成人に1回300mgを1時間点滴静注した場合，投与量に対する投与後24時間までの尿中排泄率は未変化体：58.1%，代謝物M1：1.0%，M2：2.6%，M3：4.6%であり，未変化体と代謝物あわせて66.3%である[6]．

経口投与との比較

健康成人男子(20～22歳) 6名を対象に本剤200mgを90分点滴静注により，シプロキサン錠200mg及び300mg(100mg錠2錠または3錠)を経口投与により，クロスオーバー法にてそれぞれ単回投与した．本剤200mg点滴静注時の血中濃度は投与終了時に200mg経口投与時より1.5倍高いピーク値(Cmax)を示し，その後は比較的速やかに低下し，経口投与時と同様の推移で消失した．また，200mg点滴静注時の$AUC_{0\infty}$は，経口投与時の1.2倍であった．なお，200mg点滴静注時の血中濃度を300mg経口投与時(承認通常用量の範囲外)と比較したとき，Cmaxは1.2倍，AUCは0.9倍であった．シプロフロキサシンの経口投与時のバイオアベイラビリティは，82.5%であった[14]．



経口投与時及び点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	$t_{1/2}\alpha$ (hr)	$t_{1/2}\beta$ (hr)	CLtot (L/hr)	AUC (μg・hr/mL)
300mg経口投与	1.71 ±0.17	0.98 ±0.16	0.58 ±0.14	3.40 ±0.22	———	7.31 ±0.50
200mg経口投与	1.41 ±0.09	0.98 ±0.13	0.61 ±0.10	3.49 ±0.24	———	5.42 ±0.21
200mg点滴静注(90分)	2.06 ±0.07	1.50 ±0.00	0.24 ±0.05	3.89 ±0.17	30.6 ±1.3	6.60 ±0.27

経口剤1回300mg投与は，承認通常用量の範囲外である．

高齢者の血中濃度

高齢者(70～76歳)に1回200mg，1日1回1時間点滴静注(1例)，1回300mg 1時間1日2回点滴静注(4例)した場合，健康成人と比較してAUCの増加，CLtotの低下が認められ，またCmaxの増加，Vssの低下が示唆された[10,11]．

高齢者における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与量	年齢 (歳)	$t_{1/2}\alpha$ (hr)	$t_{1/2}\beta$ (hr)	Cmax (μg/mL)	Vc (L)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	$AUC_{0\infty}$ (μg・hr/mL)
200mg 1時間点滴	71	0.27	2.6	3.51	24.9	69.0	28.8	6.95
300mg 1時間点滴	70	0.11	2.7	3.53	24.8	97.2	29.8	10.08
	71	0.30	3.5	5.71	24.3	77.6	22.6	13.29
	75	0.71	3.6	3.13	73.5	108.8	24.4	12.31
	76	0.47	3.5	5.16	36.6	75.4	19.5	15.37

小児患者の血中濃度［参考：外国人］

外国人小児患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果，非嚢胞性線維症小児患者(体重30kg，クレアチニンクリアランス100mL/minを想定)におけるクリアランス及び分布容積の母集団平均値はそれぞれ0.60L/h/kg及び2.16L/kgであり，承認用法・用量を投与した際の薬物動態は，小児患者と成人患者とで明らかな差はないことが推定された[15]．

腎機能障害患者での薬物動態［参考：外国人］

クレアチニンクリアランス値(Ccr)により腎機能正常例(Ccr＞90)(10例)，軽度障害者(61≦Ccr≦90)(11例)，中等度障害者(31≦Ccr≦60)(11例)及び，重度障害者(Ccr≦30)(10例)の4群に分け，1回400mg(重度障害者に対しては300mg)を8～12時間毎に本剤を点滴静注にて反復投与したところ，腎機能低下に伴い血中濃度の上昇，半減期の延長及び尿中排泄率の低下が認められている[16]．

腎機能障害患者における点滴静注した際の薬物動態学的パラメータ

クレアチニンクリアランス 投与量・投与間隔	Cmax (mg/L) 1日目	AUC (mg・hr/L) 1日目	$AUC_{0\ 24}$[c] (mg・hr/L) 5日目	$t_{1/2}$ (hr) 1日目	CLtot (L/hr/kg) 1日目	CLr (L/hr/kg) 1日目
Ccr＞90[a] 400mg 8時間毎(10例)	3.80 (14)	10.2 (19)	32.5 (18)	4.59 (16)	0.45 (20)	0.234 (12)
61≦Ccr≦90[a] 400mg 8時間毎(11例)	4.59 (20)[b]	15.4 (22)[b]	50.4 (22)[b]	5.23 (32)	0.33 (19)[b]	0.138 (80)
31≦Ccr≦60[a] 400mg 12時間毎(11例)	5.35 (28)[b]	21.5 (26)[b]	48.3 (24)[b]	5.72 (13)[b]	0.23 (20)[b]	0.087 (47)[b]
Ccr≦30[a] 300mg 12時間毎(10例)	4.28 (21)[b]	30.1 (28)[b]	66.3 (29)[b]	8.33 (30)[b]	0.13 (26)[b]	0.018 (86)[b]

a：単位 mL/min/1.73m^2　　幾何平均(変動係数%)
b：$p<0.05$(vs. Ccr＞90[a] group)
c：$AUC_{0\ \tau,\ ss}$×投与回数/日
Ccr：クレアチニンクリアランス(24時間内因性クレアチニンクリアランス試験による)
CLr：腎クリアランス

血液透析患者での薬物動態[参考：外国人]

血液透析を受けている慢性腎障害患者7例を対象として，本剤400mgをクロスオーバー法により，血液透析終了直後及び血液透析開始2時間前にそれぞれ単回点滴静注(1時間)した際の薬物動態学的パラメータは以下のとおりである．パラメータに両投与時期間で大差は認められず，血液透析により除去されたシプロフロキサシンは10%程度と考えられた[17]．

血液透析前後における点滴静注時の薬物動態学的パラメータ

投与時期	Cmax (mg/L)	$AUC_{0\ 24}$ (mg・hr/L)	AUC (mg・hr/L)	AUC_{norm} (kg・hr/L)	$t_{1/2}$ (hr)	Vss (L)	CLtot (L/hr)	CLr (L/hr)	CLd (L/hr)
血液 透析後	7.01 (44)	39.4 (41)	44.7 (56)	8.84 (50)	12.5 (68)	129.2 (22)	8.95 (56)	0.10 (169)	1.18 (85)
血液透析 2時間前	5.71 (45)	34.6 (45)	38.4 (55)	7.65 (45)	11.4 (62)	160.4 (27)	10.4 (55)	0.11 (158)	2.44 (37)

CLd(dialysate clearance)：血液透析によるクリアランス
AUC_{norm}：体重当たりの投与量(mg/kg)で標準化したAUC
幾何平均(変動係数%)，7例

〈参　考〉

1.局所刺激性

ウサギを用いた局所刺激性試験(筋肉内投与)において，軽度の組織障害性が観察されたが，サルにおける4週間反復点滴静脈内投与試験では，投与部位における局所刺激性は認められなかった．

2.関節毒性

幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた反復投与試験(経口)において，関節軟骨のびらん等が認められた．成熟動物(サル)を用いた反復静脈内投与試験においてはいずれの試験でも関節毒性は認められなかった．

3.眼毒性

サルを用いた4，13，26週間反復静脈内投与試験において，いずれの試験でも眼毒性を示唆する所見は認められなかった．
ネコを用いた2週間静脈内投与試験において，ERG(網膜電位図)及びVEP(視覚誘発脳波)に関して異常は認められなかった．

4.腎毒性

ラット及びサルを用いた反復静脈内投与試験において，それぞれ高用量群[ラット(4週間：80mg/kg/日，26週間：20，40mg/kg/日)，サル(4週間：30mg/kg/日，13週間：18mg/kg/日，26週間：20mg/kg/日，4週間/点滴静脈内投与：20mg/kg)]で尿中に排泄されたシプロフロキサシンが再結晶化したことに起因すると考えられる尿細管変化が認められた．
また，ウサギを用いた反復静脈内投与試験において，30mg/kg/日群で正常ウサギに尿細管拡張が，腎障害ウサギに病理組織学的所見の悪化がみられ，無毒性量は10mg/kg/日であった．

5.光毒性

マウスに静脈内投与後UVAを照射したが，光毒性は100mg/kg/日においても認められなかった．

6.ヒスタミン遊離能

ラット腹腔肥満細胞及びヒト皮膚肥満細胞を用いた*in vitro*試験[18]において，200μg/mL以上の高濃度ではヒスタミン遊離が認められた．

■ 臨床成績

1.成人

(1)1回200mg1日2回あるいは3回，及び1回300mg1日2回投与時の有効性

前治療注射剤(第3世代セフェム系，カルバペネム系)無効例※での有効性

疾患名		有効率			
		①に該当する症例	②に該当する症例	その他の症例	合　計
効能・効果にあげた疾患	敗血症	0/1	3/3	3/4	6/8 (75.0)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	9/10 (90.0)	8/8 (100)	31/33 (93.9)	48/51 (94.1)
	肺　炎	4/5	5/5	100/120 (83.3)	109/130 (83.8)
	胆嚢炎，胆管炎	3/4	0/2	11/12 (91.7)	14/18 (77.8)
	腹膜炎	6/8 (75.0)	2/2	13/17 (76.5)	21/27 (77.8)
	合　計	22/28 (78.6)	18/20 (90.0)	158/186 (84.9)	198/234 (84.6)

※：前治療注射剤無効の定義：本剤投与開始3日前までに第3世代セフェム系あるいはカルバペネム系注射用抗菌剤が3日間以上投与され十分な効果が得られなかった症例
①：第3世代セフェム系注射用抗菌剤無効例
②：カルバペネム系注射用抗菌剤無効例

首記の適応症に対する本剤の有効率は第3世代セフェム系注射用抗菌剤無効例で78.6%(22/28例)，カルバペネム系注射用抗菌剤無効例で90.0%(18/20例)であった．
起炎菌別有効率ではブドウ球菌属では68.8%(11/16例)，腸球菌属では92.3%(12/13例)，大腸菌では(4/5例)，クレブシエラ属では57.1%(4/7例)，エンテロバクター属では87.5%(7/8例)，緑膿菌では80.8%(21/26例)であった．
細菌性肺炎を対象に本剤1回300mgあるいは対照薬としてセフタジジム水和物1回2g，それぞれ1日2回点滴静注を行った比較試験における有効率は，本剤85.7%(78/91例)，対照薬84.0%(63/75例)であり，臨床効果における同等性(非劣性)が検証された．一方，細菌学的効果が判定できた症例での菌消失率は本剤78.9%(30/38例)，対照薬100%(28/28例)と本剤が有意に劣っていた．起炎菌別にみると，肺炎球菌単独菌感染例で本剤の菌消失率が58.3%(7/12例)と対照薬100%(8/8例)に比較して低値を示した[19]．
重症あるいは難治性感染症(内科，泌尿器科及び外科系)患者を対象として本剤200mg1日2～3回又は300mg1日2回点滴静注した後期第Ⅱ相試験における複雑性尿路感染症患者での有効率は40.6%(13/32例)と低かった[11]．

(2)1回400mg1日2回あるいは3回投与時の有効性

重症又は他の抗菌剤で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象に本剤400mg1日2回あるいは3回点滴静注を行った臨床試験における治癒判定時(最終投与後5～10日目)の細菌性肺炎での治癒率(「治癒」であった被験者の割合)は70.0%(14/20例)であった．細菌学的効果が判定できた症例での治癒判定時の菌消失率は54.5%(6/11例)であった[9]．

本剤の適応症におけるインフルエンザ菌に対する有効性は承認時までの集積症例では検証されていない．
炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない．

2.小児[参考：外国人]

複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者(1～17歳)を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において，治癒判定時(治療終了後5～9日目)の臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者の割合は，シプロフロキサシン※1 95.7%(202/211例)，対照薬※2 92.6%(214/231例)であり，群間差[95%信頼区間]は，3[−1.3, 7.3]%で，対照に対する非劣性(非劣性マージン：12%)が検証された．治癒判定時の菌消失率はシプロフロキサシン86%(178/206例)，対照薬81%(181/224例)であった[4]．

嚢胞性線維症の肺感染増悪の小児患者（5～17歳）を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において，投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合は，シプロフロキサシン※1 100%（41/41例），対照薬※3 100%（43/43例）であり，投与終了時の1秒量（FEV_1）のベースラインからの変化率は，シプロフロキサシン12.3%，対照薬16.4%であった[20]．
炭疽に対する臨床試験は国内外とも実施されていない．

※1：静注剤又は経口剤
※2：セフタジジムとセフィキシム又はトリメトプリム・スルファメトキサゾールとの併用レジメン
※3：トブラマイシンとセフタジジムとの併用レジメン

■ 薬効薬理

抗菌作用

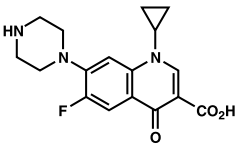
1. グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し，ブドウ球菌属，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，緑膿菌，レジオネラ属に対して優れた抗菌作用（*in vitro*）を示す．なお，ブドウ球菌属，腸球菌属，大腸菌，エンテロバクター属（*Enterobacter cloacae*）及び緑膿菌においては経口剤承認時に比べて感受性の低下傾向が認められている[21～26]．
2. 臨床分離株に対する抗菌作用はグラム陽性菌においてMIC_{50}が0.39～3.13μg/mL，グラム陰性菌においてはMIC_{50}が≦0.025～1.56μg/mLである[21～23]．
3. 黄色ブドウ球菌，大腸菌，肺炎桿菌，緑膿菌のマウス全身感染症モデルに静脈内及び経口投与した試験では，いずれの菌株においても静脈内投与の治療効果は経口投与より優れ，ED_{50}値は約1/14～1/6倍である[27]．
4. 雌雄アカゲザルに炭疽菌芽胞を吸入曝露させた後の肺炭疽に対する発症抑制効果が検討された．同菌株に対するMICは0.08μg/mLであった．吸入曝露24時間後より本剤を30日間経口投与した結果，非治療群（10例中9例死亡：吸入曝露後3～8日以内）と比較し，本剤投与群（9例中1例死亡：投与終了後6日目）で有意な死亡率の低下が認められた[28]．

作用機序

細菌のDNAジャイレースに作用し，DNA合成を阻害する．抗菌作用は殺菌的で溶菌作用が認められる．最小発育阻止濃度は最小殺菌濃度とほぼ一致し，細菌の対数増殖期だけでなく休止期にも作用する[29]．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：シプロフロキサシン（Ciprofloxacin）JAN
（Ciprofloxacin INN）
（略号：CPFX）
化学名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1, 4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid
分子式：$C_{17}H_{18}FN_3O_3$
分子量：331.34
性　状：本品は白色～淡黄白色の結晶性の粉末である．
本品は水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない．
本品はアンモニア試液に溶ける．
本品は光によって徐々に黄みを帯びる．
融　点：約270℃（分解）

■ 取扱い上の注意

1. 製品の品質を保持するため，ソフトバッグの外袋は使用時まで開封しないこと．
2. 外袋の内側に内容液の漏出が認められる場合は，無菌性が損なわれている可能性があるので，使用しないこと．
3. 排出口をシールしているフィルムが万一はがれているときは使用しないこと．
4. 使用後の残液は使用しないこと．
5. 連結管による混合投与の場合は，Y字型連結にして使用すること．
6. 注射針はゴム栓の刺針部（中央の凹部）にまっすぐ刺し入れること．また，同一個所に繰り返し刺さないこと．
7. 大気圧で自然に内容液が排出されるため，通気針は不要である．

■ 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること．

■ 包　　装

注射剤
200mg　ソフトバッグ　100mL×10
400mg　ソフトバッグ　200mL×10

■ 主要文献

1）Cockcroft, D. W. et al.：*Nephron*, **16**, 31（1976）
2）二木芳人他：基礎と臨床, **20**（17）, 8903（1986）
3）Roberge, R. J. et al.：*Ann. Emerg. Med.*, **36**（2）, 160（2000）
4）Cyrus P.：バイエル薬品社内資料［複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の小児患者における二重盲検試験（外国人）］（2003）
5）安永幸二郎他：基礎と臨床, **31**（7）, 2433（1997）
6）東　純一他：基礎と臨床, **31**（8）, 2701（1997）
7）Rogge M. C. et al.：バイエル薬品社内資料［健康成人における薬物動態（外国人, 300及び400mg）］（1990）
8）Lettieri J. T. et al.：バイエル薬品社内資料［健康成人における薬物動態（外国人, 200及び400mg）］（1990）
9）Sampson-Landers, C.：バイエル薬品社内資料［肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の日本人患者における高用量の非盲検試験］（2015）
10）原　耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45**（11）, 923（1997）
11）小林宏行他：日本化学療法学会雑誌, **45**（10）, 846（1997）
12）相川直樹他：日本化学療法学会雑誌, **45**（11）, 936（1997）
13）Bergan, T.：*Diag. Microbiol. Infect. Dis.*, **13**, 103（1990）
14）安永幸二郎他：基礎と臨床, **31**（7）, 2503（1997）
15）Rajagopalan P. et al.：バイエル薬品社内資料［小児患者における薬物動態（外国人）］（2003）
16）Shah, A. et al.：*J. Antimicrob. Chemother.*, **38**, 103（1996）
17）Hogan, C. et al.：バイエル薬品社内資料［血液透析患者における薬物動態（外国人）］（1993）
18）中川武正他：炎症, **15**（4）, 337（1995）
19）原　耕平他：日本化学療法学会雑誌, **45**（11）, 901（1997）
20）Church, D.A. et al.：バイエル薬品社内資料［嚢胞性線維症の小児患者における二重盲検試験（外国人）］（1995）
21）西野武志：バイエル薬品社内資料［薬効薬理］（1997）
22）井上松久：バイエル薬品社内資料［薬効薬理］（1994）
23）中根たみ子他：バイエル薬品社内資料［薬効薬理］（1997）
24）Saito, A. et al.：*J. Antimicrob. Chemother.*, **18**, 251（1986）
25）山口恵三他：*Jpn. J. Antibiotics*, **61**, 241（2008）
26）Takesue, Y. et al.：*J. Infect. Chemother.*, **18**, 816（2012）
27）西野武志他：*Chemotherapy*, **42**, 140（1996）
28）Friedlander, A. M. et al.：*J. Inf. Dis.*, **167**, 1239（1993）
29）山下　悟他：*Chemotherapy*, **33**（S-7）, 1（1985）

■ 文献請求先

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．

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話 0120-106-398

製造販売元 バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

＊＊ 2020年1月改訂（第3版）
＊ 2019年11月改訂

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）

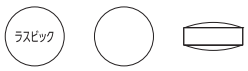
	承認番号	30100AMX00242000
＊	薬価収載	2019年11月
＊＊	販売開始	2020年1月
	国際誕生	2019年9月

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）］
(6)高齢者
［腱障害があらわれやすいとの報告がある。］

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。	機序は不明であるが、本剤との併用によりテオフィリンの血中濃度が上昇する。（「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。
副腎皮質ホルモン剤(経口剤及び注射剤) プレドニゾロン ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

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)**アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**(頻度不明)

アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれるおそれがあるので、腱周辺の痛み、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。

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

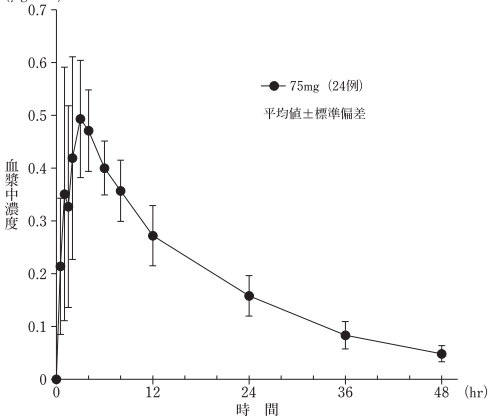


表1 単回経口投与後のラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

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QT_CF(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 臨床効果(PPS)

		臨床効果	
		本剤群	LVFX群
比較二重盲試験検	市中肺炎[a)]	92.8(116/125)	92.3(108/117)
	群間差 [95%信頼区間]	0.3[-6.7, 7.4]%	
対照非盲試験検	慢性呼吸器病変の二次感染[a)]	86.8(33/38)	—
非	急性気管支炎[b)]	92.3(12/13)	

%(例数)

a) 治癒判定時(治験薬投与終了7日後)に「治癒」と判定された被験者の割合

b) 投与終了時に「有効」と判定された被験者の割合

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 臨床効果(PPS)

		臨床効果[a)]	
		本剤群	LVFX群
比較二重盲試験検	副鼻腔炎	84.8(117/138)	84.6(110/130)
	群間差 [95%信頼区間]	-0.1[-8.8, 8.6]%	
対照非盲試験検	中耳炎	92.9(13/14)	—
非	扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	89.3(25/28)	
	咽頭・喉頭炎	91.7(22/24)	

%(例数)

a) 投与終了時に「著効」、「有効」と判定された被験者の割合

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(MFAS)[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	-	-	-	-

%(株数)

－：分離されず

a) FASのうち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

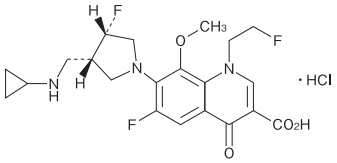
分子式：$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$・HCl

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：



【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【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)

【投与期間制限医薬品に関する情報】「＊」

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付、一部改正)に基づき、2020年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

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

ラスビック点滴静注キット 150 mg

(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、用法・用量及びその設定理由 5
1.8.1.1　効能・効果の案並びにその設定根拠 5
1.8.1.2　用法・用量の案及びその設定根拠 9
1.8.2　使用上の注意(案)及びその設定理由 13
1.8.3　引用文献 21

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) 9

略語及び専門用語一覧表

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
B. fragilis	*Bacteroides fragilis*
B. thetaiotaomicron	*Bacteroides thetaiotaomicron*
BLNAR	β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
BLPAR	β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
C.difficile	*Clostridium difficile*
Bacteroides sp.	*Bacteroides* species
E. casseliflavus	*Enterococcus casseliflavus*
E. coli	*Escherichia coli*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
F. necrophorum	*Fusobacterium necrophorum*
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
P. endodontalis	*Porphyromonas endodontalis*
P. gingivalis	*Porphyromonas gingivalis*
P. micros	*Peptostreptococcus micros*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
Veillonella sp.	*Veillonella* species

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
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_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 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
BPPS	Bacteriological per protocol set：微生物学的 PPS 解析対象集団
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CI	Confidence interval：信頼区間
CK	Creatine-kinase：クレアチンキナーゼ
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}	Trough plasma concentration：トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
GABA	gamma-Aminobutyric acid
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度

略語及び専門用語	用語の説明
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
QT	QT interval : 電気的心室収縮時間（QRS 波開始点から T 波終了点までの時間）
QTc	Corrected QT：補正 QT 間隔
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase：ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ

1.8.1　効能・効果、用法・用量及びその設定理由

1.8.1.1　効能・効果の案並びにその設定根拠

1.8.1.1.1　効能・効果の案

＜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、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)
＜適応症＞
肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染

1.8.1.1.2　適応菌種の設定根拠

本剤の臨床試験で得られた原因菌における本剤 150 mg (初日は 300 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。なお、以降の臨床効果は、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)を用いて奏効率として算出した。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}	MIC Range	奏効率*a		奏効率*b	
	n/N	%	(μg/mL)	(μg/mL)	n/N	%	n/N	%
ブドウ球菌属	10/10	100 0	0 25	0 015 - 0 5	10/10	100 0	10/10	100 0
レンサ球菌属	23/23	100 0	0 5	0 015 - 0 5	19/19	100 0	20/20	100 0
肺炎球菌	32/32	100 0	0 12	0 03 - 0 12	32/32	100 0	46/46	100 0
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌	4/4	---	---	0 06	4/4	---	4/4	---
ペニシリン耐性肺炎球菌	6/6	100 0	---	0 06 - 0 12	6/6	100 0	6/6	100 0
マクロライド耐性肺炎球菌	27/27	100 0	0 12	0 03 - 0 12	27/27	100 0	27/27	100 0
腸球菌属	1/1	---	---	0 25	1/1	---	1/1	---
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	9/9	100 0	---	0 06 - 0 12	9/9	100 0	9/9	100 0
大腸菌	4/4	---	---	0 06 - 0 12	4/4	---	4/4	---
クレブシエラ属	6/7	85 7	---	0 12 - 2	6/7	85 7	6/7	85 7
インフルエンザ菌	27/28	96 4	0 12	0 03 - 2	27/28	96 4	28/29	96 6
BLNAR	9/10	90 0	0 12	0 03 - 0 12	9/10	90 0	9/10	90 0
BLPAR	2/2	---	---	0 06	2/2	---	2/2	---
レジオネラ・ニューモフィラ	0/0	---	---	---	0/0	---	2/2	---
ペプトストレプトコッカス属	3/3	---	---	0 25 - 32	3/3	---	3/4	---
ベイヨネラ属	7/9	77 8	---	0 25 - 8	6/6	100 0	9/9	100 0
バクテロイデス属	3/3	---	---	0 25 - 1	2/2	---	2/2	---
プレボテラ属	11/12	91 7	1	0 12 - 8	10/11	90 9	12/13	92 3
ポルフィロモナス属	1/1	---	---	---	1/1	---	2/2	---
フソバクテリウム属	5/5	100 0	---	0 06 - 0 12	5/5	100 0	6/6	100 0
肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)	4/4	---	---	0 12 - 0 25	4/4	---	40/40	100 0

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

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

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

(5.3.5.3-1 表 3.2.3-1 を一部改変)

本剤の適応菌種は、申請適応症における分離頻度と重要度、臨床試験における本剤 150 mg 投与時の有効性成績、さらにラスビック錠 75 mg の臨床試験における有効性成績、及び AM-1977

の抗菌力と薬物動態(1.13.1. 3)をふまえて総合的に勘案し、申請可否を判断した。

はじめにラスビック錠 75 mg の適応菌種について検討した。キノロン系抗菌薬は濃度依存的に殺菌作用を示すことが知られており[1), 2)]、本剤 150 mg(初日は 300 mg)を 1 日 1 回点滴静注したときの血中薬物濃度推移は、KRP-AM1977X(錠) 75 mg を経口投与したときよりも高い値を示すことが確認されている。そのため、ラスビック錠 75 mg の適応菌種であるブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、プレボテラ属及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)については、本剤 150 mg 投与時にも十分な有効性が得られるものと考えられる。したがって、ラスビック錠 75 mg の全ての適応菌種について、本剤でも同様に申請することは可能と判断した。

その他の菌種については、以下の検討結果に基づき申請可能と判断した。

- 腸球菌属

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

  ラスビック錠 75 mg の臨床試験では *E. faecalis* 2 株が分離され、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 2 例 2 株であった。これらの被験者における微生物学的効果はいずれも消失であり、MIC はいずれも 0.12 μg/mL であった。

  腸球菌属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2005 年から 2009 年の臨床分離株(*E. faecalis* 26 株)で 0.5 μg/mL、2015 年の臨床分離株(*E. faecalis* 30 株)で 0.12 μg/mL であり、いずれも本剤の PK/PD 解析による感性領域と考えられた。これら基礎並びに、本剤及びラスビック錠 75 mg の臨床試験の結果を踏まえ、本剤は腸球菌属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- 大腸菌

  本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*E. coli* 4 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 4 例 4 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は全株が推定消失、臨床効果は全例が奏効であった。菌推移が確認できた 4 株の MIC は、0.06 μg/mL が 3 株、0.12 μg/mL が 1 株であり、いずれも本剤の感受性は高かった。

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

- ペプトストレプトコッカス属

本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*P. micros* 3 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 3 例 3 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は全株が推定消失、臨床効果は全例が奏効であった。菌推移を確認できた 3 株の MIC は、0.25 μg/mL が 1 株、0.5 μg/mL が 1 株、>16 μg/mL が 1 株であり、1 株で高い MIC が認められたものの、本剤はこれらを原因菌とする感染症に対して高い有効性を示した。

ペプトストレプトコッカス属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2013 年から 2014 年の臨床分離株(*P. micros* 24 株)で 2 μg/mL、2015 年の臨床分離株(*P. micros* 30 株)で 1 μg/mL であり、いずれも本剤の PK/PD 解析による感性領域と考えられた。これら基礎及び本剤の臨床試験の結果を踏まえ、本剤はペプトストレプトコッカス属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- ベイヨネラ属

本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*Veillonella* sp. 10 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 6 例 9 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は 77.8%、臨床効果は 100.0%であった。菌推移が確認できた 9 株の MIC は、0.25 μg/mL が 2 株、0.5 μg/mL が 1 株、2 μg/mL が 2 株、4 μg/mL が 2 株、8μg/mL が 2 株であり、7/9 株が PK/PD 解析で本剤の感性領域と考えられる MIC 4 μg/mL 以下であった。

ベイヨネラ属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2009 年から 2014 年の臨床分離株(*Veillonella* sp. 20 株)で 8 μg/mL であった。このうち、本剤の感性領域と考えられる MIC 4 μg/mL 以下に含まれる菌株の割合は 85.0%(17/20 株)を占め、さらに臨床試験で本剤は MIC 8 μg/mL 以上の菌株に対しても効果が期待できる結果が得られている。これら基礎及び本剤の臨床試験の結果を踏まえ、本剤はベイヨネラ属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- バクテロイデス属

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

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

- ポルフィロモナス属

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

ラスビック錠 75 mg の臨床試験では *P. endodontalis* 4 株が分離されており、KRP-AM1977X(錠) 75 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 4 例 4 株であった。また、上記 4 株のう

ち、感受性測定が可能であった 1 株の MIC は 0.06 μg/mL と良好であった。これら本剤及びラスビック錠 75 mg の臨床試験における高い有効性を踏まえ、本剤はポルフィロモナス属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

- フソバクテリウム属
  本剤の臨床試験において培養検査で得られた臨床分離株は、*F. necrophorum* 1 株及び *F. nucleatum* 4 株の計 5 株であり、本剤 150 mg 投与群で菌推移を確認できた症例及び菌株は 5 例 5 株であった。これらの被験者における微生物学的効果は 100.0%、臨床効果も 100.0%であった。菌推移を確認できた臨床分離株のうち、感受性測定が実施された 4 株の MIC は、0.06 μg/mL が 2 株、0.12 μg/mL が 2 株であり、いずれも本剤の感受性は高かった。
  フソバクテリウム属に対する AM-1977 の MIC_{90} は、2018 年から 2014 年の臨床分離株(*F. nucleatum* 16 株)で 1 μg/mL、2010 年～2015 年の臨床分離株(*F. nucleatum* 30 株)で 0.25 μg/mL であり、いずれも本剤の PK/PD 解析による感性領域と考えられた。これら基礎及び本剤の臨床試験の結果を踏まえ、本剤はフソバクテリウム属による感染症に対して十分な微生物学的効果及び臨床効果が期待できると判断した。

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

1.8.1.1.3　適応症の設定根拠

本剤の有効性を検証するため、市中肺炎を対象疾患とし、レボフロキサシンを対照とした第 III 相二重盲検比較試験(AMY-I301 試験)を実施した。主要評価項目である治癒判定時の治癒率は、本剤 150 mg 投与群で 95.2%(119/125 例、95%CI：89.9%～97.8%)、レボフロキサシン投与群で 90.0%(108/120 例、95%CI：83.3%～94.2%)であり、治癒率の群間差(本剤 150 mg 投与群−レボフロキサシン投与群)は 5.3%(95%CI：-1.7%～12.4%)であった。群間差の両側 95%信頼区間の下限が −10%以上であったことから、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に対する本剤 150 mg (初日は 300 mg)1 日 1 回投与の非劣性が検証された。被験者別の陰性化率は、本剤 150 mg 投与群で 97.6%(41/42 例)、レボフロキサシン投与群で 91.7%(44/48 例)であった(2.7.3.2.2)。

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) [3)]に基づき、第 III 相一般臨床試験(AMY-I302 試験)にて本剤の有効性を確認した。

臨床試験で対象とした市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍に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 95.0%(153/161 例)、慢性呼吸器病変の二次感染 93.3%(42/45 例)、誤嚥性肺炎 100.0%(12/12 例)、肺化膿症・肺膿瘍 90.9%(10/11 例)であり、被験者別の陰性化率は全ての疾患で 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	153/161	95.0	56/58	96.6
慢性呼吸器病変の二次感染	42/45	93.3	20/21	95.2
誤嚥性肺炎	12/12	100.0	11/12	91.7
肺化膿症･肺膿瘍	10/11	90.9	10/11	90.9

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

上述のとおり、臨床試験で対象疾患とした市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎、肺化膿症・肺膿瘍において十分な有効性が確認されたため、これらの疾患を全て適応症として申請した。しかし「医療用医薬品再評価結果平成 16 年度（その 3）について」（平成 16 年 9 月 30 日付け薬食発第 0930002 号）より、誤嚥性肺炎は肺炎に含めることが適切であると判断し、本剤の申請適応症は「肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染」とした。

1.8.1.2　用法・用量の案及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法・用量(案)

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

1.8.1.2.2　設定根拠

キノロン系抗菌薬は濃度依存的に殺菌作用を示し[1),2)]、耐性菌発現抑制の指標として C_{max}/MIC が知られていること[4)]から、本剤は投与回数を分割せず 1 回投与量を大きくすることが望ましいと考え、1 日 1 回投与の用法を選択した。さらに、確実な初期効果を得る目的で早期に血中濃度を定常状態に到達させるために、投与開始日に維持用量の倍量を投与するローディングドーズを採用した。

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

第 II 相試験(AMY-I201 試験)において本剤 75 mg(初日は 150 mg)及び本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与の用量反応性及び安全性を検討した。本剤 75 mg 投与群及び本剤 150 mg 投与群の治癒率は、それぞれ 90.6%(29/32 例)及び 94.4%(34/36 例)と同等の有効性を示した。一方、早期有効率は、本剤 75 mg 投与群で 75.8%(25/33 例)、本剤 150 mg 投与群で 92.3%(36/39 例)と、本剤 150 mg 投与群でより高い有効性を示した(2.7.3.2.1)。安全性に関しては、有害事象の発現割合が本剤 75 mg 投与群で 66.7%(28/42 例)、本剤 150 mg 投与群で 64.3%(27/42 例)、このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は本剤 75 mg 投与群で 33.3%(14/42 例)、本剤 150 mg 投与群で 28.6%(12/42 例)であった。両投与群の有害事象発現割合はほぼ同様であり、両群ともに大きな問題は認められなかった(2.7.6.2.6.2.7)。したがって、安全性を確保した上で、治療早期から高い有効性を獲得できる用法・用量が好ましいと考え、本剤 150 mg(初日は 300 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(AMY-I301 試験)では、市中肺炎に対する本剤 150 mg(初日は 300 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。本試験において、

レボフロキサシン 500 mg との非劣性が検証され(2.7.3.2.2)、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(2.7.6.2.5.2.7)。このことから、呼吸器感染症における本剤の臨床推奨用法・用量は 150 mg(初日は 300 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、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍については、第 III 相一般臨床試験(AMY-I302 試験)で本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与の有効性を評価した。全ての疾患で臨床効果及び微生物学的効果が 90%以上に達したことから(2.7.3.2.3)、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎及び肺化膿症・肺膿瘍に対しても本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与は十分な効果が期待できると考えた。

本剤 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与による耐性菌発現リスクについては、呼吸器感染症の主要原因菌であり、重症化リスクの高い菌種としても知られる *S. pneumoniae* を中心に PK/PD 解析で評価した。その結果、*S. pneumoniae* が原因菌として分離された全症例において、*S. pneumoniae* の耐性化抑制の指標とされる C_{max}/MIC > 5[4]及び C_{trough} > MPC[5]を満たしていることが確認された。また、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た。さらに、グラム陰性菌等における耐性菌発現抑制の指標は C_{max}/MIC ＞ 8 と報告されているが[6),7)]、申請適応菌種が分離され、C_{max}/MIC が算出された症例の 89.2%が C_{max}/MIC > 8 を満たしていたことから、申請適応菌種全般において本剤が耐性菌を発現させるリスクは低いと考えられた。

以上より、十分な臨床効果及び微生物学的効果が期待でき、本剤の PK/PD 解析から耐性菌を発現させるリスクも低いと考えられたことから、本剤の申請用法・用量は 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与が適切であると判断した。

1.8.1.2.3　用法・用量調節の必要性

用法・用量調節の必要性は、母集団薬物動態解析(PPK)から検出された共変量を中心に検討を行った。すなわち 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(ラスビック錠 75mg による肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験の被験者で Child-Pugh 分類が軽度及び中等度)と分布容積に対する体重及び年齢がそれぞれ検出された(2.7.2.2.3)。そこで、内因性要因のうち、年齢、体重、腎機能低下、肝機能低下に対し、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。

1.8.1.2.3.1　年齢

PPK 解析の結果から、KRP-AM1977Y(注射剤)を 150 mg(初日は 300 mg)1 日 1 回投与したとき、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(2.7.2.2.3)。

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(2.7.3.3.3.1)。また、本剤を投与した感染症被験者全体で、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、ラスビック錠 75 mg と同様、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。

1.8.1.2.3.2　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(2.7.2.2.3)。

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(2.7.3.3.3.1)、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、ラスビック錠 75 mg と同様、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 150 mg (初日は 300 mg) 1 日 1 回投与とすることで問題ないと考えた。

1.8.1.2.3.3　腎機能低下

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。(2.7.3.3.3.1)。また、安全性に関しても、腎機能正常者と比較して腎機能の低下した感染症被験者で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(2.7.4.5.1.6)。

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(2.7.2.2.3)。

以上のことから、ラスビック錠 75mg と同様、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。

1.8.1.2.3.4　肝機能低下

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、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(2.7.3.3.3.1)。また、安全性に関して、肝機能正常者と比較して肝機能の低下した感染症被験者で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(2.7.4.5.1.7)。

一方で、肝機能障害(Child-Pugh 分類に基づく重症度が軽度(グレード A)及び中等度(グレード B)を有する被験者に対して本薬 75 mg を単回経口投与した試験において、中等度の肝機能障害を有する被験者における AM-1977 の C_{max} は肝機能正常被験者と比較して高い傾向が認められており、本薬のアベイラビリティが約 95%であることを踏まえると、本剤の静脈内投与時においても AM-1977 の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。また、Child-Pugh 分類に基づく重度の肝機能障害を有する被験者に対して本薬経口剤及び本剤の投与経験はなく、重度の肝機能障害を有する患者に本剤を投与した場合、AM-1977 の血漿中濃度が著しく上昇する可能性があると考えられる。

以上のことから、「副作用の重篤度分類基準」(平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号)に基づき定義した肝機能低下による有害事象の発現割合に大きな影響は認められなかったものの、重度の肝機能低下の場合には AM-1977 の血漿中濃度上昇により QT 延長リスクが高まることが考えられた。よって、重度の肝機能障害のある患者については「禁忌」とし、中等度の肝機能障害患者については用法・用量を変更する必要はないが「血漿中濃度上昇のおそれがある」との注意喚起を行うこととした。

1.8.1.2.4 点滴時間の設定根拠

本剤 150 mg 投与時の点滴時間は、第 I 相試験(AMY-I103 試験) では 150 mg/100 mL あたり 60 分と治験実施計画書に規定した上で投与を行った。第 II 相試験(AMY-I201 試験)及び第 III 相試験(AMY-I301 試験及び AMY-I302 試験)では、150 mg/100 mL あたり約 1 時間かけて点滴静注し、約 30 分以内の点滴静注を避けるよう治験実施計画書に規定した上で試験を実施した。その結果、いずれの試験でも安全性上の大きな問題は報告されておらず、第 II 相及び第 III 相試験では優れた有効性が確認された。以上のことから、本剤の投与は、ラスクフロキサシン 150 mg あたり約 60 分かけて点滴静注(30 分以内は避ける)することとした。

1.8.2　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 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」及び平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に準拠し、本剤と同一有効成分である既承認のラスビック錠 75mg 並びにキノロン系抗菌薬(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
2.禁忌(次の患者には投与しないことと)	
2.1 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	2.1 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。
2.2 QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）［8.3、9.1.2、11.1.4 参照］	2.2 本薬の経口剤による国内での QT/QTc 評価試験において、本剤の用法・用量投与時と同程度の曝露量で QT 間隔の延長が認められたため、本剤投与により心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長を発現する可能性が否定できないことから設定した。
2.3 低カリウム血症のある患者［9.1.2、11.1.4 参照］	2.3 低カリウム血症のある患者では、催不整脈リスクが高いため、本剤投与により心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長を発現する可能性が否定できないことから設定した。
2.4 クラスIA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスIII（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者［10.1 参照］	2.4 QT 延長作用を有する抗不整脈薬を投与中の患者では、本剤との併用投与により相加的な QT 延長がみられるおそれがあり、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長を発現する可能性が否定できないことから設定した。
2.5 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1 参照］	2.5 国内臨床試験において使用経験はなく、重度の肝機能障害のある患者に本剤を連続投与すると、代謝障害あるいは代謝速度の遅延により未変化体の血漿中濃度が著しく上昇する可能性があることから設定した。
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	2.6 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)が認められていることから設定した。
2.7 小児等［9.7 参照］	2.7 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。

8.重要な基本的注意	
8.1 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。	8.1 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」)
8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。［11.1.1 参照］ ・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 ・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 ・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。	8.2 抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項として、日本化学療法学会による「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシシー対策のガイドライン(2004 年版)」に基づき、設定した。
8.3 本剤投与により QT 間隔が延長するおそれがあるため、本剤の投与開始前及び投与中は患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査等を実施すること。［2.2、9.1.2、11.1.4 参照］	8.3 本薬の経口剤による国内での QT/QTc 評価試験において、本剤の用法・用量投与時と同程度の曝露量で QT 間隔の延長が認められたため、本剤投与により心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長を発現する可能性が否定できないことから設定した。
8.4 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。［9.1.4、11.1.13 参照］	8.4 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 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。
9.特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
9.1.1 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。［11.1.10 参照］	9.1.1 国内臨床試験においてで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。
9.1.2 重度の徐脈等の重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患、心不全等の心疾患)のある患者 心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすおそれがある。［2.2、2.3、8.3、11.1.4 参照］	9.1.2 本薬の経口剤による国内での QT/QTc 評価試験において、本剤の用法・用量投与時と同程度の曝露量で QT 間隔の延長が認められたため、重度の徐脈等の不整脈、虚血性心疾患、心不全等の心疾患のある患者では、本剤投与により心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長が発現する可能性が否定できないことから設定した。
9.1.3 重症筋無力症の患者 症状を悪化させるおそれがある。［11.1.12 参照］	9.1.3 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。

9.1.4 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 必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。海外の疫学研究において、フルオロ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。［8.4、11.1.13 参照］	9.1.4 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 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。
9.3 肝機能障害患者	
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 投与しないこと。血漿中濃度上昇のおそれがある。［2.5 参照］	9.3.1 国内臨床試験において重篤の肝機能障害のある患者への使用経験はなく、重度の肝機能障害のある患者に本剤を連続投与すると、代謝障害あるいは代謝速度の遅延により未変化体の血漿中濃度が著しく上昇する可能性があることから設定した。
9.3.2 中等度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。［16.6.2 参照］	9.3.2 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いことから、中等度の肝機能障害のある患者への投与について注意喚起するために設定した。
9.5 妊婦 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。［2.6 参照］	9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性での使用経験はなく、動物実験(ラット)では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)が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について注意喚起するために設定した。
9.6 授乳婦 授乳し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。	9.6 授乳婦での使用経験はなく、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ことから、授乳婦への投与について注意喚起するために設定した。
9.7 小児等 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。［2.7 参照］	9.7 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。
9.8 高齢者	
9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。［11.1.7 参照］	9.8.1 キノロン系抗菌薬投与時のリスク因子に関する系統的文献レビューにおいて、高齢者群では、対照群よりも腱障害のリスクが増大することが示唆されたため、高齢者への投与について注意喚起するために設定した。
9.8.2 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。本剤の臨床試験成績では、高齢者（(65～91 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。	9.8.2 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ために設定した。

10.相互作用

ラスクフロキサシンは CYP3A4 の基質であり、CYP2C8 に対し阻害作用を示す。［16.4、16.7.1 参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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（アミサリン）等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン（アンカロン） ソタロール（ソタコール）等 ［2.4 参照］	本剤を併用した場合、相加的な QT 延長がみられるおそれがあり、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすことがある。	これらの抗不整脈薬は単独投与でも QT 延長作用がみられている。

10.1 併用禁忌

〈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 延長作用を有する抗不整脈薬を投与中の患者では、本剤との併用投与により相加的な QT 延長がみられるおそれがあり、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長を発現する可能性が否定できないことから設定した。

10.2 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
チアジド系利尿剤 ループ系利尿剤 糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルリチン製剤	低カリウム血症のある患者に本剤を投与した場合、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、QT 延長を起こすことがある。	これらの薬剤が有するカリウム排泄作用により、低カリウム血症を発現することがある。
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。

10.2 併用注意

〈チアジド系利尿剤、ループ系利尿剤、糖質副腎皮質ホルモン剤、ACTH、グリチルリチン製剤〉

カリウム排泄作用を有する薬剤を投与中の患者では、低カリウム血症を発現することがあり、本剤との併用投与により心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長を発現する可能性が否定できないことから設定した。

〈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〉

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〉

本薬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

テオフィリン アミノフィリン水和物 ［16.7.2 参照］	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。	機序は不明であるが、本剤との併用によりテオフィリンの血中濃度が上昇する。	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〉 本薬の経口剤 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。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、レパグリニドの副作用が発現するおそれがある。	CYP2C8 を阻害することにより、レパグリニドの血中濃度を上昇させる。	〈レパグリニド〉 本薬の経口剤 150mg/day と CYP2C8 により主に代謝されるモンテルカスト 5mg/day を用いた相互作用試験において、モンテルカストの C_{max} 及び AUC_{last} に 1.41 倍及び 1.94 倍の上昇が認められており、本剤を申請用法用量により投与した時の本薬の血中濃度は、本薬の経口剤 150mg/day 投与時の本薬の血中濃度と同程度以上になるため、CYP2C8 の典型的基質であるレパグリニドと本剤を併用することで、レパグリニドの血中濃度を上昇させるおそれがあることから設定した。
副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤） プレドニゾロン ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明	〈副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤）〉 キノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスク因子に関する系統的文献レビューにおいて、コルチコステロイド群では、対照群よりも腱障害のリスクが増大することが示唆されたことから設定した。

11.副作用 次の副作用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。	
11.1 重大な副作用	
11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 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。［8.2 参照］	11.1.1 医薬品の一般的注意事項として設定した。
11.1.2 白血球減少症（頻度不明）	11.1.2 本薬の経口剤による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。
11.1.3 間質性肺炎（0.3%） 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。	11.1.3 本薬の経口剤並びに本剤による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。発現頻度は、本剤による試験結果（I201、I301 及び I302 試験）より算出した。
11.1.4 QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）（いずれも頻度不明）	11.1.4 本薬の経口剤による国内での QT/QTc 評価試験において、本剤の用量・用量投与時と同程度の曝露量

［2. 2、2.3、8.3、9.1.2 参照］	で QT 間隔の延長が認められたため、本剤投与により心室頻拍(Torsades de pointes を含む)や QT 延長を発現する可能性が否定できないことから設定した。
11.1.5 低血糖（頻度不明）	11.1.5 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。
11.1.6 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明） 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。	11.1.6 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、本薬の経口剤による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。
11.1.7 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明） 腱周辺の痛み、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。［9.8.1 参照］	11.1.7 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。
11.1.8 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。	11.1.8 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。
11.1.9 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。	11.1.9 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。
11.1.10 痙攣（頻度不明） ［9.1.1 参照］	11.1.10 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。
11.1.11 錯乱、せん妄等の精神症状（頻度不明）	11.1.11 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。
11.1.12 重症筋無力症の悪化（頻度不明） ［9.1.3 参照］	11.1.12 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。
11.1.13 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明） ［8.4、9.1.4 参照］	11.1.13 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

11.2 その他の副作用 5～10%未満：注射部位紅斑 1～5%未満：注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位静脈炎、好酸球数増加、白血球数減少、下痢、発疹、ALT 上昇 1%未満：めまい、便秘、悪心、嘔吐、不整脈、腎機能障害、注射部位硬結、注射部位腫脹 14.適用上の注意 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 本剤は必ず薬液を専用希釈液で希釈（混合）して使用すること。 14.1.2 調製方法 薬液 1 本に対して、専用希釈液 1 本で希釈（混合）すること。 (1) 薬液バイアルのキャップを外し、専用希釈液ボトルの支持筒上部のフィルムをはがす。 (2) 支持筒上部を上に向けて薬液バイアルのゴム栓中央部に注入針をまっすぐ刺し、挿入完了位置まで一気に押し込む。 (3) 接続操作にあたっては、支持筒等の固く安定する部分を持って行い、専用希釈液ボトルの胴部を持ったり、押さえたりしないこと。 (4) 注入針が完全に奥まで刺し込まれていることを確認する。 (5) 薬液バイアルを専用希釈液ボトルに接続後、薬液が専用希釈液ボトル側に落下しない場合は、ポンピングを行う。 (6) 薬液がバイアルから専用希釈液ボトル側に全て流れたことを確認し、転倒混和する。薬液と専用希釈液を混合した後は室温で保管し、24 時間以内に使	否定できないことから設定した。 11.2 国内臨床試験（I301、I302 試験）の結果に基づき、2 例以上発現した副作用を記載した。 14.適用に際して必要な注意事項を設定した。

用すること。 (7) 栓体（排出口）への針刺しは、ゴム栓面に垂直にゆっくり行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬剤中に混入したり、ポート部を傷つけ液漏れを起こすおそれがある。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤は 150mg あたり約 60 分間かけて点滴静注すること（30 分以内は避けること）。 14.2.2 他剤及び輸液と配合した場合に、配合変化が認められているものがあるため、本剤を他剤及び輸液と配合しないこと。なお、同一の点滴ラインによる他剤及び輸液との同時投与は避けること。 14.2.3 本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているため、静脈内カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止（ヘパリンロック）前後は、ルート内を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で洗浄（フラッシング）すること。 14.2.4 本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。 14.2.5 薬液バイアルは、薬剤の投与が終わるまで支持筒から抜き取らないこと。 14.2.6 使用後の残液は使用しないこと。 14.2.7 通気針は不要である。 14.2.8 専用希釈液ボトルの目盛りはおよその目安として使用すること。	

1.8.3 引用文献

1) Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1987 Jul; 31(7): 1054-60.
2) Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA. 1998 Jan 14; 279(2): 125-9.
3) 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, https://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100165, (参照 2019-9-3).
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 Aug; 37(4): 253-60.
5) Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, Portnoy YA, Zinner SH. In vitro pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2003 May; 47(5): 1604-13.
6) Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-7.
7) 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.

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

20yy年mm月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
xxxxxx

ニューキノロン系注射用抗菌剤

処方箋医薬品注）

ラスクフロキサシン塩酸塩注射液

ラスビック®点滴静注キット150mg

Lasvic® Intravenous Drip Infusion Kit 150mg

承認番号	xxxxxAMXxxxxxxxx
販売開始	20yy年mm月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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
2.2 QT延長のある患者（先天性QT延長症候群等）［8.3、9.1.2、11.1.4参照］
2.3 低カリウム血症のある患者［9.1.2、11.1.4参照］
2.4 クラスⅠA（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ（アミオダロン、ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の患者［10.1参照］
2.5 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1参照］
2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.7 小児等［9.7参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

薬液（1バイアル24mL中）	有効成分	ラスクフロキサシン塩酸塩162.5mg（ラスクフロキサシンとして150mg）
	添加剤	pH調整剤
専用希釈液（1容器76mL中）	添加剤	塩化マグネシウム34.7mg、トロメタモール60mg、塩化ナトリウム860mg、pH調整剤

3.2 製剤の性状

	薬液	専用希釈液	混合後
剤形	注射剤		
色調	微黄色澄明～淡黄色澄明の液	無色澄明の液	微黄色澄明～淡黄色澄明の液
pH	2.9～3.2	8.5～9.1	6.5～7.4
浸透圧比注）	0.1以下	1.2～1.4	0.8～1.2

注）生理食塩液に対する比

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）
〈適応症〉
肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

8.1 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。
8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。［11.1.1参照］
・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。
8.3 本剤投与によりQT間隔が延長するおそれがあるため、本剤の投与開始前及び投与中は患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査等を実施すること。［2.2、9.1.2、11.1.4参照］
8.4 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。［9.1.4、11.1.13参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。［11.1.10参照］

9.1.2 重度の徐脈等の不整脈、虚血性心疾患、心不全等の心疾患のある患者
心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすおそれがある。［2.2、2.3、8.3、11.1.4参照］

9.1.3 重症筋無力症の患者
症状を悪化させるおそれがある。［11.1.12参照］

9.1.4 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
必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。海外の疫学研究において、フルオロ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。［8.4、11.1.13参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
投与しないこと。血漿中濃度上昇のおそれがある。［2.5参照］

9.3.2 中等度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。［16.6.2参照］

9.5 妊婦

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。［2.6参照］

9.6 授乳婦

授乳し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。

9.7 小児等

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。［2.7参照］

9.8 高齢者

9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。［11.1.7参照］
9.8.2 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。本剤の臨床試験成績では、高齢者（65～91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。

10. 相互作用

ラスクフロキサシンはCYP3A4の基質であり、CYP2C8に対し阻害作用を示す。[16.4、16.7.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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（アミサリン）等 クラスⅢ抗不整脈薬 アミオダロン（アンカロン） ソタロール（ソタコール）等 [2.4参照]	本剤を併用した場合、相加的なQT延長がみられるおそれがあり、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。	これらの抗不整脈薬は単独投与でもQT延長作用がみられている。

10.2 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
チアジド系利尿剤 ループ系利尿剤 糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH グリチルリチン製剤	低カリウム血症のある患者に本剤を投与した場合、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、QT延長を起こすことがある。	これらの薬剤が有するカリウム排泄作用により、低カリウム血症を発現することがある。
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 [16.7.2参照]	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。	機序は不明であるが、本剤との併用によりテオフィリンの血中濃度が上昇する。
レパグリニド	レパグリニドの血中濃度が上昇し、レパグリニドの副作用が発現するおそれがある。	CYP2C8を阻害することにより、レパグリニドの血中濃度を上昇させる。
副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤） プレドニゾロン ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
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。[8.2参照]

11.1.2 白血球減少症（頻度不明）

11.1.3 間質性肺炎（0.3%）
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。

11.1.4 QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（いずれも頻度不明）
[2.2、2.3、8.3、9.1.2参照]

11.1.5 低血糖（頻度不明）

11.1.6 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）
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。

11.1.7 アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明）
腱周辺の痛み、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。[9.8.1参照]

11.1.8 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。

11.1.9 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。

11.1.10 痙攣（頻度不明）
[9.1.1参照]

11.1.11 錯乱、せん妄等の精神症状（頻度不明）

11.1.12 重症筋無力症の悪化（頻度不明）
[9.1.3参照]

11.1.13 大動脈瘤、大動脈解離（いずれも頻度不明）
[8.4、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	5～10%未満	1～5%未満	1%未満
精神神経系			めまい
消化器		下痢	便秘、悪心、嘔吐
循環器			不整脈
血液		好酸球数増加、白血球数減少	
皮膚		発疹	
肝臓		ALT上昇	
腎臓			腎機能障害
血管障害			静脈炎
投与部位	注射部位紅斑	注射部位静脈炎、注射部位疼痛、注射部位反応	注射部位硬結、注射部位腫脹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は必ず薬液を専用希釈液で希釈（混合）して使用すること。

14.1.2 調製方法
薬液1本に対して、専用希釈液1本で希釈（混合）すること。
(1) 薬液バイアルのキャップを外し、専用希釈液ボトルの支持筒上部のフィルムをはがす。
(2) 支持筒上部を上に向けて薬液バイアルのゴム栓中央部に注入針をまっすぐ刺し、挿入完了位置まで一気に押し込む。
(3) 接続操作にあたっては、支持筒等の固く安定する部分を持って行い、専用希釈液ボトルの胴部を持ったり、押さえたりしないこと。
(4) 注入針が完全に奥まで刺し込まれていることを確認する。
(5) 薬液バイアルを専用希釈液ボトルに接続後、薬液が専用希釈液ボトル側に落下しない場合は、ポンピングを行う。
(6) 薬液がバイアルから専用希釈液ボトル側に全て流れたことを確認し、転倒混和する。薬液と専用希釈液を混合した後は室温で保管し、24時間以内に使用すること。
(7) 栓体（排出口）への針刺しは、ゴム栓面に垂直にゆっくり行うこと。斜めに刺すと、ゴム片が薬剤中に混入したり、ポート部を傷つけ液漏れを起こすおそれがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は150mgあたり約60分間かけて点滴静注すること（30分以内は避けること）。

14.2.2 他剤及び輸液と配合した場合に、配合変化が認められているものがあるため、本剤を他剤及び輸液と配合しないこと。なお、同一の点滴ラインによる他剤及び輸液との同時投与は避けること。

14.2.3 本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているため、静脈内カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止（ヘパリンロック）前後は、ルート内を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で洗浄（フラッシング）すること。

14.2.4 本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

14.2.5 薬液バイアルは、薬剤の投与が終わるまで支持筒から抜き取らないこと。

14.2.6 使用後の残液は使用しないこと。

14.2.7 通気針は不要である。

14.2.8 専用希釈液ボトルの目盛りはおよその目安として使用すること。

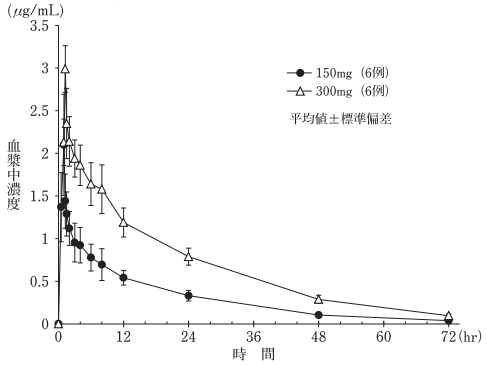
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人12例（各投与群6例）に本剤150及び300mgを単回点滴静注したときの、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 本剤単回点滴静注後の血漿中ラスクフロキサシン濃度推移



点滴時間：150mgは1時間、300mgは2時間

表1 本剤単回点滴静注後のラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (μg・hr/mL)
150	2.10±0.594	1.00±0.00	15.4±1.55	23.3±4.87
300	2.99±0.273	2.00±0.00	15.9±0.948	51.7±6.74

（各6例　平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康成人に本剤を1日目は300mgを2時間かけて、2日目～7日目は150mgを1時間かけて、1日1回7日間反復点滴静注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 本剤反復点滴静注後のラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_t (μg・hr/mL)
300	1日目	6	3.00± 0.496	2.00± 0.00	—	32.5± 5.35
150	7日目	5	2.9± 0.383	1.00± 0.00	22.0± 2.63	35.4± 8.28

（平均値±標準偏差）

16.1.3 患者血中濃度

母集団薬物動態モデルから予測した、呼吸器感染症患者に本剤150mg（投与開始日は300mg）を1日1回反復点滴静注したときの、投与1日目及び最終投与日の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。

表3 本剤投与時の患者でのラスクフロキサシンの薬物動態パラメータ

疾患名	例数	投与日	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg・hr/mL)	C_{trough}[a)] (μg/mL)
呼吸器感染症	251	1日目	4.185± 1.107	65.00± 18.55	0.970± 0.414
		最終投与日	3.192± 0.929	46.67± 15.21	

（平均値±標準偏差）

a) 投与2日目以降の最低濃度推定値

16.3 分布

16.3.1 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。

16.3.2 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[注)]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[1)]。

呼吸器感染症患者36例にラスクフロキサシン75mg[注)]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。

16.4 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[注)]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。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人にラスクフロキサシン75mg[注)]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。

健康成人に本剤150及び300mgを単回点滴静注したとき、投与開始後72時間の未変化体の尿中排泄率は、それぞれ12.2%及び14.2%であった。代謝物である脱シクロプロピル体ではそれぞれ34.3%及び28.3%、これら未変化体と脱シクロプロピル体の合計はそれぞれ46.4%及び42.5%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

腎機能障害者にラスクフロキサシン75mg[注)]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体内動態パラメータ

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）

16.6.2 肝機能障害者

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[注)]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。[9.3.2参照]

表5 肝機能障害者でのラスクフロキサシンの体内動態パラメータ

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）

16.6.3 高齢者

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[注)]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）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *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。[10.参照]

16.7.2 臨床試験成績

(1) 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[注)]を経口にて併用投与したとき、ラスクフロキサシンのC_{max}及びAUC_{1last}はそれぞれ1.16倍及び1.46倍に増加した。

(2) 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[注)]を経口にて併用投与したとき、フェロジピンのC_{max}及びAUC_{1last}はそれぞれ1.15倍及び1.62倍に増加した。

(3) 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[注)]を経口にて併用投与したとき、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。[10.2参照]

(4) 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[注)]を経口にて併用投与したとき、モンテルカストのC_{max}及びAUC_{1last}はそれぞれ1.41倍及び1.94倍に増加した。

(5) 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[注)]を経口にて併用投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{1last}に変化はなかった。

注）承認された用法・用量は150mg（投与開始日は300mg）を1日1回点滴静注である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺炎〉

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

市中肺炎患者286例を対象に、本剤（150mg［投与開始日は300mg］1日1回7～14日間点滴静注）の有効性及び安全性の検討を目的として、レボフロキサシン注射剤（500mg 1日1回7～14日間点滴静注）を対照とした無作為化二重盲検並行群間試験を実施した。

治癒判定時（投与終了7日後）の臨床効果は表1のとおりであり、レボフロキサシン注射剤500mgに対する本剤150mgの非劣性が検証された。

表1 投与終了7日後の臨床効果（PPS）

疾患名	臨床効果[a)]	
	本剤群	LVFX群
市中肺炎	95.2[119/125]	90.0[108/120]

a）治癒判定時に治癒と判断された被験者の割合［%（例数）］

副作用発現頻度は、本剤150mg投与群で25.9%（37/143例）及びレボフロキサシン投与群で36.4%（52/143例）であった。主な副作用は、本剤150mg投与群で下痢が4.9%（7/143例）、注射部位静脈炎が3.5%（5/143例）、注射部位紅斑が2.8%（4/143例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が2.1%（3/143例）であった。

〈肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染〉

17.1.2 国内第Ⅲ相非盲検非対照試験

呼吸器感染症患者（慢性呼吸器病変の二次感染49例、誤嚥性肺炎[注)] 17例、肺化膿症・肺膿瘍11例）を対象に、本剤150mg（投与開始日は300mg）を1日1回7～14日間点滴静注した非盲検非対照試験を実施した。

慢性呼吸器病変の二次感染の投与終了7日後の臨床効果、並びに誤嚥性肺炎[注)]及び肺化膿症・肺膿瘍の投与終了時の臨床効果は表2及び表3のとおりであった。

表2 投与終了7日後の臨床効果（PPS）

疾患名	臨床効果[a)]
慢性呼吸器病変の二次感染	93.3[42/45]

a）治癒判定時に治癒と判断された被験者の割合［%（例数）］

表3 投与終了時の臨床効果（PPS）

疾患名	臨床効果[a)]
誤嚥性肺炎[注)]	100[12/12]
肺化膿症・肺膿瘍	90.9[10/11]

a）投与終了時に有効と判断された被験者の割合［%（例数）］

副作用発現頻度は、33.3%（26/78例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑が7.7%（6/78例）、下痢及び好酸球数増加が各3.8%（3/78例）、発疹及び静脈炎が各2.6%（2/78例）であった。

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

〈効能共通〉

17.1.3 菌種別菌消失率

市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎[注)]及び肺化膿症・肺膿瘍を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験における本剤150mg（投与開始日は300mg）1日1回投与時の原因菌別の菌消失率は表4のとおりであった。

注）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎

表4 臨床分離株の菌属・菌種別の微生物学的効果（MFAS）[a)]

菌属・菌種	市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	誤嚥性肺炎[b)]	肺化膿症・肺膿瘍
ブドウ球菌属	2/2	100 (7/7)	1/1	---
レンサ球菌属	2/2	1/1	92.3 (12/13)	100 (10/10)
肺炎球菌	95.5 (21/22)	66.7 (2/3)	2/2	---
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌[c)]	80.0 (4/5)	---	---	---
ペニシリン耐性肺炎球菌[d)]	100 (3/3)	1/1	1/1	---
マクロライド耐性肺炎球菌[e)]	100 (18/18)	1/2	2/2	---
腸球菌属	1/1	---	---	---
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	1/2	100 (8/8)	---	---
大腸菌属	1/1	1/1	2/2	1/1
クレブシエラ属	1/1	2/2	75.0 (3/4)	---
エンテロバクター属	---	---	---	---
インフルエンザ菌	87.5 (14/16)	100 (4/4)	100 (5/5)	---
BLNAR[f)]	66.7 (4/6)	1/1	2/2	---
BLPAR[g)]	1/1	---	1/1	---
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	---	---	1/1	2/2
ベイヨネラ属	---	---	75.0 (6/8)	2/2
バクテロイデス属	---	---	2/2	1/1
プレボテラ属	---	---	90.9 (10/11)	75.0 (3/4)
ポルフィロモナス属	---	---	---	1/1
フソバクテリウム属	---	---	---	100 (5/5)

菌属・菌種	市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染	誤嚥性肺炎[b)]	肺化膿症・肺膿瘍
肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）	100 (3/3)	---	---	---

%（株数）
---：分離されず
a）FASのうち培養検査で適応菌種が原因菌として特定された集団
b）誤嚥の関与が疑われる市中肺炎
c）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
d）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
e）アジスロマイシンに対してMIC≧2μg/mLを示したマクロライド耐性肺炎球菌
f）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
g）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

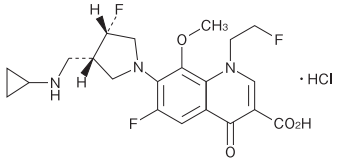
17.3 その他
17.3.1 QT/QTc間隔延長に対する作用
健康成人のべ172例を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験において、ラスクフロキサシン225mg[注)]（57例）、450mg[注)]（57例）、750mg[注)]（58例）単回経口投与時のQT/QTc延長をQTcF（Fridericia法による心拍数補正QT）を用いて評価した結果、225mg投与群が陰性、450mg投与群以上で陽性と判定された。なお、健康成人に450mg経口投与時のC_{max}（3.44±0.65μg/mL）は、呼吸器感染症患者に本剤の用法・用量投与時のC_{max}（投与初日4.19±1.11μg/mL、定常状態3.19±0.929μg/mL）と同程度である。

注）承認された用法・用量は150mg（投与開始日は300mg）を1日1回点滴静注である。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
本剤は細菌のDNAジャイレース及びトポイソメレースⅣを阻害し、殺菌的に作用する[2)]。

18.2 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）、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌（BLNAR及びBLPARを含む）、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）に対して抗菌活性を示した[2),3),4)]。

19. 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-{(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
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：



20. 取扱い上の注意
20.1 外箱を開封後、酸素検知剤を正常に働かせるため直射日光にさらさないこと。
20.2 内袋は使用するときまで開封しないこと．また、開封後は速やかに使用すること。
20.3 内袋開封前に酸素検知剤（ピンクの錠剤）の色を確認し、青紫～青色に変色している場合は、使用しないこと。
20.4 専用希釈液ボトルの支持筒上部及び栓体（排出口）をシールしているフィルムが万一はがれている時は使用しないこと。

22. 包装
24mLバイアル（76mL専用希釈液：注入針入り支持筒付きプラスチック製容器付）［脱酸素剤、酸素検知剤入り］：1キット

23. 主要文献

1) Furuie H, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62 (4): e02169-17
2) Kishii R, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61 (6): e00120-17
3) Yamagishi Y, et al. Anaerobe 2018; 54: 61-64
4) 申請適応菌種（2020年XX月XX日承認、CTD2.5.4.4）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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四丁目6番地
電話　0120-409-341
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

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

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

ラスビック点滴静注キット 150mg

(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

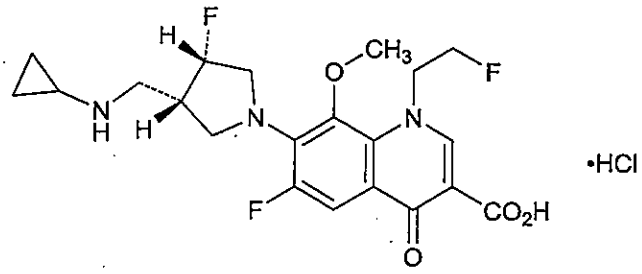
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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。）

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).

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"

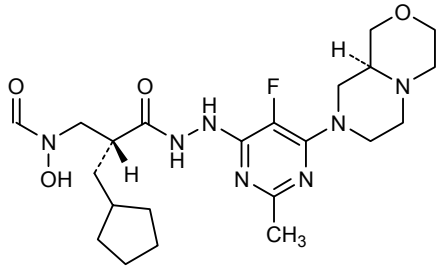
lanopepdenum

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

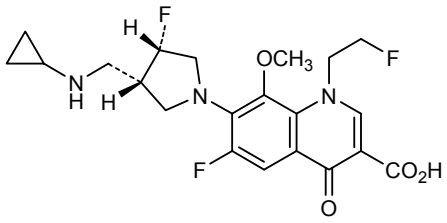
lascufloxacin — 7-{(3*S*,4*S*)-3-[(cyclopropylamino)methyl]-4-fluoropyrrolidin-1-yl}-6-fluoro-1-(2-fluoroethyl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

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

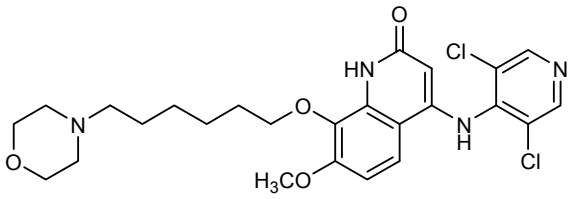
lavamilast

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

ラスビック点滴静注キット 150mg

(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

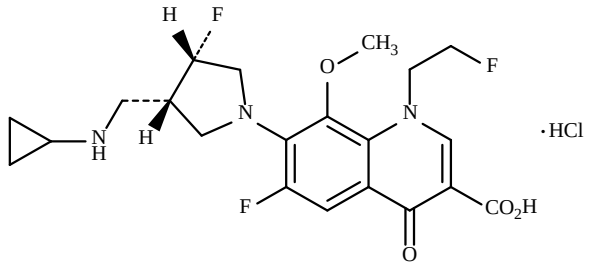
杏林製薬株式会社

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

＜現行＞

化学名・別名	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
構造式	
効能・効果	<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、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、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 75mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない。
市販名及び有効成分・分量	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)
毒性	急性(単回投与毒性試験) 動物種：イヌ／投与経路：静脈内／LD_{50}(mg/kg)：>75 亜急性及び慢性(反復投与毒性試験)

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
ラット	2 週間	経口	20 80 300	80	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
	4 週間		20 80 300	20	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
	2 週間	静脈内	10 30 100	30	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
	4 週間		10 30 100	30	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

<table>
<tr><td></td><td>
<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">イヌ</td><td>2 週間</td><td rowspan="2">経口</td><td>10
30
100</td><td>30 (雄)
10 (雌)</td><td>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</td></tr>
<tr><td>4 週間</td><td>10
30
100</td><td>30 (雄)
10 (雌)</td><td>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</td></tr>
<tr><td>2 週間</td><td rowspan="2">静脈内</td><td>12.5
30
75</td><td>12.5</td><td>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</td></tr>
<tr><td>4 週間</td><td>12.5
30
75</td><td>12.5</td><td>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</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>7.5
15
30</td><td>15</td><td>QTc 間隔延長</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>製造販売：杏林製薬株式会社</td></tr>
</table>

＜追加＞

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	<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、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ) <適用症> 肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染
用法・用量	通常、成人にはラスクフロキサシンとして、投与初日に 300mg を、投与 2 日目以降は 150 mg を 1 日 1 回点滴静注する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原薬：ラスクフロキサシン塩酸塩 製剤：ラスビック点滴静注キット 150mg (1 バイアル中にラスクフロキサシン 150 mg を含有する)
毒性	
副作用	第 III 相二重盲検比較試験(I301 試験)： 副作用発現率(臨床検査異常を含む)：37/143=25.9% 臨床検査異常発現率：7/143=4.9% 第 III 相非盲検非対照試験(I302 試験)： 副作用発現率(臨床検査異常を含む)：26/78=33.3% 臨床検査異常発現率：10/78=12.8% 副作用の種類： 注射部位紅斑 13 例(5.9%) 下痢 10 例(4.5%) 発疹 8 例(3.6%) 注射部位静脈炎 6 例(2.7%) 注射部位疼痛、注射部位反応 各 3 例(1.4%) めまい、便秘、悪心、嘔吐、不整脈、腎機能障害、静脈炎、注射部位硬結、注射部位腫脹 各 2 例(0.9%) 等 臨床検査異常の種類： 好酸球数増加 7 例(3.2%) アラニントランスフェラーゼ増加(ALT 上昇)4 例(1.8%) 白血球数減少 3 例(1.4%) 等
会社	製造販売：杏林製薬株式会社

ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12　添付資料一覧

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	一般特性	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
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	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

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.2.6 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	構造その他の特性の解明	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.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
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	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.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.4.5 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

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.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	安定性データ	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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）

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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
3.2.P.2.1　製剤成分（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
3.2.P.3.1　製造者（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）

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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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(ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
3.2.P.4.1　規格及び試験方法（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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）（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）

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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
3.2.P.5.1　規格及び試験方法（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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）（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
3.2.P.5.3-1	KRP-AM1977Y注射剤150mg薬液の定量法及び確認試験の分析法バリデーション (試験番号：R02D[redacted]25)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	KRP-AM1977Y注射剤150mg薬液の純度試験(類縁物質)の分析法バリデーション (試験番号：R02D[redacted]26)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	KRP-AM1977Y注射剤150mg(薬液)　エンドトキシン試験法の分析法バリデーション (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-4	KRP-AM1977Y注射剤150mg(薬液)　無菌試験法の分析法バリデーション (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-5	KRP-AM1977Y注射剤150mg希釈液の確認試験の分析法バリデーション試験 (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-6	KRP-AM1977Y注射剤150mg希釈液のエンドトキシン試験の分析法バリデーション試験 (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-7	KRP-AM1977Y注射剤150mg希釈液の無菌試験の分析法バリデーション試験 (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.3-8	KRP-AM1977Y注射剤150mg希釈液の定量試験([redacted])の分析法バリデーション試験 (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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

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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.5　不純物の特性（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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
3.2.P.7　容器及び施栓系（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
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

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（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.3　安定性データ（ラスビック点滴静注キット150mg，注射剤）					
3.2.P.8.3-1	KRP-AM1977Y注射剤150mg薬液の純度試験(光学異性体)の分析法バリデーション (試験番号：R02D[redacted]24)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	KRP-AM1977Y注射剤150mg薬液の純度試験(　物質B＊　)の分析法バリデーション (試験番号：KP02D[redacted]01)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	KRP-AM1977Y点滴静注用キット150mgの長期保存試験(ガスバリア性袋) (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-4	KRP-AM1977Y点滴静注用キット150mgの加速試験(ガスバリア性袋) (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-5	KRP-AM1977Y点滴静注用キット150mgの苛酷試験(温湿度条件) (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-6	KRP-AM1977Y点滴静注用キット150mgの光安定性試験 (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-7	KRP-AM1977Y希釈液(ES栓体及びPB栓体)の加速試験(試験番号：KP02D[redacted]03)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	KRP-AM1977Y希釈液の加速試験(3箇月保存品) (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-9	KRP-AM1977Y希釈液の加速試験(6箇月保存品) (試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	評価
3.2.P.8.3-10	KRP-AM1977Y希釈液(ES栓体)の加速試験(試験番号：KP02D[redacted]09)	杏林製薬株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3-11	KRP-AM1977Y希釈液の加速試験(試験番号：[redacted])	[redacted]	国内	社外資料	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.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/ その他	評価/ 参考
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	D02B13[redacted]004	AM-1977 75 mg経口投与のヒト血漿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
4.2.1.1-2	KP02N[redacted]04	Levofloxacin 500 mg経口投与シミュレーションモデルにより選択されたキノロン耐性*Streptococcus pneumoniae*の変異解析	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
4.2.1.1-3	KP02N[redacted]01	AM-1977 300 mg静脈内投与のヒト血漿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
4.2.1.2 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	[redacted]	A Safety Pharmacology Study of　物質A＊　hydrochloride—Effects on hERG Currents—	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－

＊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

4.2.2 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							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.2　吸収							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.3　分布							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.4　代謝							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4 2.2.5　排泄							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
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							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In vitro* 試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.3.2 *In vivo* 試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4　がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
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							
-	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
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
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							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
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							
4.2.3.6-1	A[redacted]LU06	Local Irritation Study of AM-2013 by intramuscular injection in Rabbits	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
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
-	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.3.7.4　依存性試験							
-	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
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
4.2.3.7.5-1	[redacted]	Micronucleus Study of AM2012-008 by Subcutaneous Administration in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	[redacted]	2-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of　物質A＊　Hydrochloride in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Test of　物質A＊　Hydrochloride	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-3	[redacted]	Chromosomal Aberration Study of　物質A＊　Hydrochloride in Cultured Mammalian Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
4.2.3.7.6-4	[redacted]	物質A＊　塩酸塩のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常予備試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
4.2.3.7.6-5	[redacted]	物質A＊　塩酸塩の*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

＊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	厚生省. 注射剤の局所障害性に関する試験法(案). 医薬ジャーナル. 1979;15(3):447-449	2.4-1 2.6.6-1

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								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
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								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
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								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－

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	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	評価	－
5.3.3.1-2	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	評価	－
5.3.3.1-3	KRPAM1977Y-I103	KRP-AM1977Y第I相臨床試験 -健康成人における点滴静注による単回・反復投与時の薬物動態及び安全性の検討-	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
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	KRP-AM1977Y-MS-03	M&S解析報告書 KRP-AM1977Y PPK解析(KRPAM1977Y-I301、I302終了時)	杏林製薬株式会社	－	－	社内資料	－	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
5.3.4 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	有
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								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	KRPAM1977Y-I301	KRP-AM1977Y第III相臨床試験 -市中肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験-	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
5.3.5.1-2	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	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	KRPAM1977Y-I302	KRP-AM1977Y第III相臨床試験 -呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験-	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
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	－	KRP1977Y-CTD-第1回統計解析報告書	杏林製薬株式会社	－	国内	社内資料	－	有
5.3.5.3-2	KRP-AM1977Y-MS-04	PK/PD解析(KRPAM1977Y-I301～I302終了時)	杏林製薬株式会社	－	国内	社内資料	－	有
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書								
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－

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
5.3.7　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	政策統括官付参事官付人口動態・保健社会統計室．平成29年(2017)人口動態統計(確定数)の概況.	2.5-1
5.4-2	総務省統計局統計調査部国勢統計課．人口推計 (平成29年10月1日現在).	2.5-2
5.4-3	Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, et al. The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. PLoS ONE. 2015; 10(3): e0122247.	2.5-3
5.4-4	日本呼吸器学会．成人肺炎診療ガイドライン．2017.	2.5-4 2.7.3-5
5.4-5	日本呼吸器学会．成人市中肺炎診療ガイドライン(第2版)．2010.	2.5-5 2.7.3-2
5.4-6	Kawai S, Ochi M, Nakagawa T, Goto H. Antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia among emergency patients in a university hospital in Japan. J Infect Chemother. 2004; 10: 352-8.	2.5-6
5.4-7	真鍋 一郎．慢性炎症と加齢関連疾患．日老医誌．2017; 54: 105-13.	2.5-7
5.4-8	Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med. 2001 Mar 1; 344(9): 665-71.	2.5-8
5.4-9	日本感染症学会、日本化学療法学会．JAID/JSC感染症治療ガイドライン―呼吸器感染症―．日本化学療法学会雑誌．2014; 62(1): 1-109.	2.5-9
5.4-10	Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T; Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease. High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. J Am Geriatr Soc. 2008 Mar; 56(3): 577-9	2.5-10
5.4-11	日本呼吸器学会．成人院内肺炎診療ガイドライン(第3版)．2010.	2.5-11 2.7.3-11
5.4-12	新里 敬．歯性感染症の肺感染症に及ぼす影響と対策．YAKUGAKU ZASSHI. 2009; 129(12): 1461-4.	2.5-12
5.4-13	日本化学療法学会．抗菌薬適正使用生涯教育テキスト(改訂版)．2013年．8-15.	2.5-13 2.7.3-10

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	北村 諭、巽 浩一郎、石井 芳樹．　呼吸器疾患-state of arts Ver. 6. 別冊 医学のあゆみ．　2013年.	2.5-14
5.4-15	Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Sunita S, Mutha SS, Sankey SS, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA. 1996 Jan 10; 275(2): 134-41.	2.5-15
5.4-16	日本感染症学会．新型インフルエンザ診療ガイドライン(第1版)．2009.	2.5-16
5.4-17	Nguyen DH, Nguyen HH, Nguyen TV, Nguyen TMH, Trinh TML, Nguyen QT, et al. Human infection with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in northern Vietnam, 2004-2005. Emerg Infect Dis 2009 Jan; 15: 19-23.	2.5-17
5.4-18	Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis. 2008 Oct 1; 198(7): 962-70.	2.5-18
5.4-19	比嘉 太、斉藤 厚．誤嚥性肺炎の起炎菌．Geriatr Med 1997; 35: 153-6.	2.5-19
5.4-20	山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他．2004年に全国77施設の臨床材料から分離された18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．Jpn J Antibiot．2006; 59: 428-51.	2.5-20 2.7.3-18
5.4-21	山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他．2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．Jpn J Antibiot．2009; 62: 346-70.	2.5-21 2.7.3-19
5.4-22	山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、秋沢 宏次、他．　2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．　Jpn J Antibiot．　2012; 65: 181-206.	2.5-22 2.7.3-20
5.4-23	山口 惠三、舘田 一博、大野 章、石井 良和、村上 日奈子．　2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．　Jpn J Antibiot．　2016; 69: 1-25.	2.5-23 2.7.3-21
5.4-24	Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother. 2017 Sep; 23(9): 587-97.	2.5-24
5.4-25	国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議．　薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン2016-2020．　2016.	2.5-25
5.4-26	Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. Int J Antimicrob Agents. 2010 May; 35(5): 431-8.	2.5-26
5.4-27	Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jan; 52(1): 24-36.	2.5-27

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	Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet. 2011 Oct; 50(10): 637-64.	2.5-28
5.4-29	日本呼吸器学会．医療・介護関連肺炎診療ガイドライン． 2011.	2.5-29 2.7.3-9
5.4-30	Tran CM, Tanaka K, Watanabe K. PCR-based detection of resistance genes in anaerobic bacteria isolated from intra-abdominal infections. J Infect Chemother. 2013 Apr; 19(2): 279-90.	2.5-30
5.4-31	藤村 享滋、吉田 勇、地主 豊、東山 伊佐夫、杉森 義一、山野 佳則．各種抗菌薬に対する2002 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス．日本化学療法学会雑誌．2006; 54(4): 330-54.	2.5-31
5.4-32	金子 明寛． 歯性感染症の細菌学． 歯薬療法． 2015; 34(3): 85-93.	2.5-32
5.4-33	Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/ MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* . Diagn Microbiol Infect Dis. 2000 Aug; 37(4): 253-60.	2.5-33 2.7.3-22
5.4-34	Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001 Sep 15; 33(Suppl 3): S233-7.	2.5-34 2.7.3-24
5.4-35	Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA. 1998 Jan 14; 279(2): 125-9.	2.5-35
5.4-36	山本 舜悟． 高齢者における抗菌薬の考え方，使い方　点滴薬編． 日老医誌． 2011; 48: 457-60.	2.5-36
5.4-37	平成26年12月24日 中医協 検-1-1. 平成26年度診療報酬改定の結果検証に係る特別調査(平成26年度調査)の速報案について.	2.5-37
5.4-38	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.	2.5-39
5.4-39	日本化学療法学会. 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(第二版). 日本化学療法学会雑誌. 2012; 60(1): 29-45.	2.5-40 2.7.3-1
5.4-40	日本化学療法学会．呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書．日本化学療法学会雑誌． 2001; 49(12); 673-753.	2.5-41

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	福地 義之助、佐々木 英忠、大類 孝、寺本 信嗣、山口 泰弘、山本 寛．嚥下性肺疾患の診断と治療 改訂版． 2013年6月．ファイザー株式会社	2.5-42
5.4-42	Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, et al. Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. PLoS ONE. 2013 May 6; 8(5): e63103.	2.5-43
5.4-43	Akata K, Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, Naito K, Noguchi S, et al. The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. BMC Pulm Med. 2016 May 11; 16(1): 79-90.	2.5-44 2.7.3-12
5.4-44	Mukae H, Noguchi S, Naito K, Kawanami T, Yamasaki K, Fukuda K, et al. The importance of obligate anaerobes and the *Streptococcus anginosus* group in pulmonary abscess: a clone library analysis using bronchoalveolar lavage fluid. Respiration. 2016; 92(2): 80-9.	2.5-45 2.7.3-13
5.4-45	Urabe N, Ishii Y, Hyodo Y, Aoki K, Yoshizawa S, Saga T, et al. Molecular epidemiologic analysis of a Pneumocystis pneumonia outbreak among renal transplant patients. Clin Microbiol Infect. 2016 Apr; 22(4): 365-371.	2.5-46
5.4-46	Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 26th informational supplement. M100S-S26th ed. 2016.	2.5-47 2.7.3-14
5.4-47	山口惠三、石井 良和、岩田 守弘、渡邉 直樹、品川 雅明、保嶋 実、他．Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2009年臨床分離株の感受性サーベイランス．Jpn J Antibiot．2011 Apr; 64(2): 53-95.	2.5-48 2.7.3-15
5.4-48	Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998 Jan; 26(1): 1-10.	2.5-49 2.7.3-16
5.4-49	Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of *Pseudomonas sepsis* . Antimicrob Agents Chemother. 1993 Mar; 37(3): 483-90.	2.5-50 2.7.3-25
5.4-50	Firsov AA, Vostrov SN, Lubenko IY, Drlica K, Portnoy YA, Zinner SH. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus* . Antimicrob Agents Chemother. 2003 May; 47(5): 1604-13.	2.5-51 2.7.3-23
5.4-51	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．	2.5-52
5.4-52	Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. N Engl J Med. 1995 May 11; 332(19): 1280-4.	2.5-53
5.4-53	日本呼吸器学会．成人気道感染症診療の基本的考え方．2003.	2.5-54
5.4-54	Ishida T, Tachibana H, Ito A, Yoshioka H, Arita M, Hashimoto T. Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia: a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. Intern Med. 2012; 51(18): 2537-44.	2.5-55
5.4-55	福山 一、石田 直、橘 洋正、伊賀 知也、仲川 宏昭、伊藤 明広、他． 在宅介護寝たきり肺炎の臨床的検討． 日呼吸会誌． 2010; 48(12): 906-11.	2.5-56
5.4-56	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.	2.7.3-3

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.
5.4-57	平成29年10月23日　薬生薬審発1023第3号　厚生労働省医薬・生活衛生局　医薬品審査管理課長通知「抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について.	2.7.3-4
5.4-58	田代 将人、福島 喜代康、原 敦子、江原 尚美、掛屋 弘、斎藤 厚、河野 茂.　日米のガイドラインに基づく市中肺炎の重症度の検討. 日呼吸会誌. 2008; 46: 981-6.	2.7.3-6
5.4-59	臼井 一裕、田中 良明、野田 裕道、石原 照夫.　市中肺炎の重症度分類：PSI, CURB-65, A-DROPの比較.　日呼吸会誌. 2009; 47: 781-5.	2.7.3-7
5.4-60	Kohno S, Seki M, Watanabe A; CAP Study Group. Evaluation of an assessment system for the JRS 2005: A-DROP for the management of CAP in adults. Intern Med. 2011; 50: 1183-91.	2.7.3-8
5.4-61	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.	2.7.3-17