ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.2　緒言

杏林製薬株式会社

目次

2.2.1 緒言 3
2.2.2 参考文献 4

2.2.1 緒言

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)]。一方、誤嚥性肺炎は、前述の肺炎の概念とは別に、その発症要因の観点から特徴ある一つの病態として存在している。平成 29 年の人口動態統計では、誤嚥性肺炎は肺炎とは独立した疾患として扱われ、我が国の死因の第 7 位と発表されている[1)]。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[2), 3), 4)]で、多くが高齢者の食事摂取時や睡眠時の不顕性誤嚥に関連して発症する[5), 6)]。さらに、繰り返す誤嚥や肺炎の重症化・慢性化は、しばしば肺化膿症・肺膿瘍や膿胸に進展し死に至ることもある[7)]。これらの病態では、注射用抗菌薬の使用を含めた治療が適用され、治療期間は長く、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[8), 9)]。

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[2), 4)]。レボフロキサシン注射剤も嫌気性菌に対する抗菌力が不十分なため誤嚥性肺炎疑いの患者には不適とされている[2), 10)]。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[11)-14)]。これらのことから、本剤の開発意義は大きいと考えている。

本邦では、誤嚥性肺炎は高齢者にとっては既に身近な疾患となっており、国を挙げての対策が必要とされている[15)]。誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍など、嫌気性菌の関与が大きい呼吸器感染症に対しても高い治療効果が期待できる、新たな注射用レスピラトリーキノロンの開発が望まれていると考えた。

ラスクフロキサシンは呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の新たな治療薬として杏林製薬株式会社において創製され、経口剤として 2019 年 9 月に承認され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、経口剤とは別に下気道感染症治療に特化した注射剤の開発を検討した。

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。経口剤は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。一方、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍の患者では、嫌気性菌等の検出頻度が増すため[2), 4)]、それらをカバーすることを目的として注射剤では 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、維持用量の 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。

以上より、本薬はレスピラトリーキノロンとしての資質を有し、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍など嫌気性菌の関与が大きい感染症への効果も期待できること、ローディングドーズ(初日 300 mg、以降 150 mg を 1 日 1 回投与)により維持用量自体は低く抑えて安全性を確保しながら、投与早期より確実な治療効果を期待できる投与設計が可能なことから、点滴静脈注射剤として臨床開発を進めた。国内の呼吸器感染症患者を対象とした第 III 相試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたと判断したことから、以下の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

申請品目：
ラスビック点滴静注キット 150mg

効能又は効果(案)：
<適応菌種>
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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

用法及び用量(案)：
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。

2.2.2 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) 日本呼吸器学会．成人肺炎診療ガイドライン．2017.
3) Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. N Engl J Med. 2001 Mar 1; 344(9): 665-71.
4) 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.
5) 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.
6) 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.
7) 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.
8) 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.
9) 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.
10) 日本呼吸器学会．医療・介護関連肺炎診療ガイドライン． 2011.
11) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他． 2004 年に全国 77 施設の臨床材料から分離された 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．Jpn J Antibiot． 2006; 59: 428-51.
12) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、神田 誠、他． 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス．

Jpn J Antibiot. 2009; 62: 346-70.

13) 山口 惠三、大野 章、石井 良和、舘田 一博、岩田 守弘、秋沢 宏次、他. 2010 年に全国 72 施設の臨床材料から分離された 12,866 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2012; 65: 181-206.

14) 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.

15) 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.