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)

2.6.1　緒言

杏林製薬株式会社

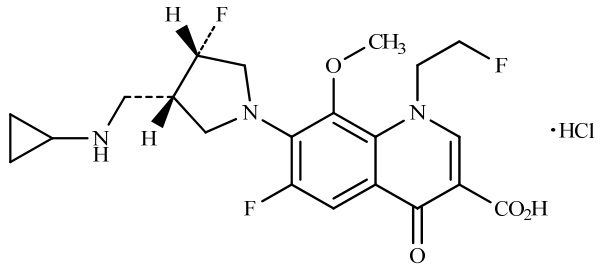
2.6.1　緒言

ラスクフロキサシン(AM-1977)は杏林製薬株式会社で創製された新規キノロン系抗菌薬であり、塩酸塩として開発された。

一般名：INN　lascufloxacin
JAN　ラスクフロキサシン塩酸塩(日本名)、Lascufloxacin Hydrochloride(英名)

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

構造式：



分子式：$C_{21}H_{24}F_3N_3O_4$･HCl

分子量：475.89(フリー体として 439.43)

AM-1977 は、細菌の DNA 複製に必須な酵素である DNA gyrase 及び Topoisomerase IV に対する高い阻害活性を示すことで、殺菌的に作用する。

AM-1977 は好気性及び嫌気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、並びに非定型菌に対し広域な抗菌スペクトルを示す。特に、呼吸器感染症における主要起炎菌である *S. pneumoniae*、*S. aureus* をはじめとするグラム陽性菌に対して、高い抗菌活性を有している。また、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍での分離頻度が高く、口腔レンサ球菌の一種で膿瘍形成性が高い *S. anginosus* group 3 菌種に対しても、他のキノロン系抗菌薬と比較して強力な抗菌活性を示す。嫌気性菌では、誤嚥性肺炎など呼吸器の複数菌感染症での関与が知られている *Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属等で特に高い抗菌活性が示された。また、標的酵素に変異を有し既存のキノロン系抗菌薬に耐性化したグラム陽性菌に対しても高い抗菌活性を示し、キノロン耐性化の影響を受けにくい。

AM-1977 はマウス肺感染モデルを含む実験的感染モデルにおいて、*in vitro* 試験で確認された抗菌活性を反映し、高い感染防御効果又は治療効果を示す。

AM-1977 はレスピラトリーキノロンとしての資質を有し、良好な組織移行性を示すこと、誤嚥性肺炎や肺化膿症・肺膿瘍などの嫌気性菌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)による薬物動態を踏まえて早期治療効果を期待できることから、点滴静脈注射剤として開発することとした。

本剤の申請効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

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。

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)

2.6.2　薬理試験の概要文

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.1.2 安全性薬理試験 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 *In vitro* シミュレーションモデルによる殺菌作用 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 7
2.6.2.4 安全性薬理試験 8
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 8
2.6.2.6 考察及び結論 8
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験 8
2.6.2.6.2 安全性薬理試験 8
2.6.2.7 図表 8
2.6.2.8 参考文献 8

表一覧

表 2.6.2.1-1 効力を裏付ける試験の一覧表 4
表 2.6.2.1-2 安全性薬理試験の一覧表 4
表 2.6.2.2-1 *S. pneumoniae* の LVFX 経口投与シミュレーション 24 時間後の菌株に対する AM-1977 及び LVFX の MIC、並びに *parC* 及び *gyrA* の変異 7
表 2.6.2.2-2 *S. pneumoniae* の LVFX 静脈内投与シミュレーション 24 時間後の菌株に対する AM-1977 及び LVFX の MIC、並びに *parC* 及び *gyrA* の変異 7

図一覧

図 2.6.2.2-1 ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する AM-1977 経口投与時の殺菌力 6
図 2.6.2.2-2 ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する AM-1977 静脈内投与時の殺菌力 6

略語及び専門用語一覧表

抗菌薬

AM-1977 及び　物質A＊　(不純物)の試験ではそれぞれ塩酸塩を使用したが、本文では AM-1977 及び　物質A＊　とし、フリー体換算した濃度を記載した。レボフロキサシンは、試験にはフリー体を使用し、本文中の記載は下記の略語を使用した。　＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

略語	用語の説明
LVFX	レボフロキサシン(Levofloxacin)

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
CFU	コロニー数
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
hERG	human ether-à-go-go-related gene
IC_{50}	50%阻害濃度
MIC	最小発育阻止濃度
Phe	フェニルアラニン
Ser	セリン
Tyr	チロシン

2.6.2.1　まとめ

AM-1977 の薬理試験成績はラスビック錠 75mg (経口剤)の承認申請時に提出している(1.13.1.3)。本申請にあたり、提出済みの資料に加えて、AM-1977 300 mg 単回静脈内投与時のヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する殺菌効果を検討した。

安全性薬理試験では、製剤中に含まれる不純物(　物質A＊　)の心血管系(hERG 電流)に対する作用について追加検討した。厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(1997 年 3 月 26 日)を遵守して実施した。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

実施した試験の一覧を表 2.6.2.1-1 及び表 2.6.2.1-2 に示す。

表 2.6.2.1-1　効力を裏付ける試験の一覧表

試験の種類	使用菌種/細胞/酵素	試験番号	資料番号
ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果	*S. pneumoniae*	D02B13[redacted]004	4.2.1.1-1
		KP02N[redacted]04	4.2.1.1-2
		KP02N[redacted]01	4.2.1.1-3

表 2.6.2.1-2　安全性薬理試験の一覧表

試験の種類	試験系	試験番号	資料番号
心血管系 不純物の hERG 電流に及ぼす影響 (*In vitro*)	hERG 導入 HEK293 細胞	[redacted]	4.2.1.3-1

2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

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。

2.6.2.1.2　安全性薬理試験

不純物の　物質A＊　は、hERG 電流を濃度依存的に抑制し、300 μmol/L の抑制率は 47.1%であった。　物質A＊　の IC_{50} は約 300 μmol/L と推測されることから、　物質A＊　の hERG 電流抑制作用は AM-1977 と同程度と考えられた。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　*In vitro* シミュレーションモデルによる殺菌作用

資料番号 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3

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、LVFX 500 mg 単回経口投与時及び LVFX 500 mg 単回静脈内投与時の殺菌効果と比較した。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。シミュレーション開始 24 時間後に菌の増殖が認められた場合、得られた菌株の MIC を CLSI 微量液体希釈法に準拠して測定した。また、得られた菌株の *gyrA* 及び *parC* のシークエンスを解析した。

AM-1977 は 300 mg 単回静脈内投与時の血漿中濃度を再現したモデルにおいて、野生株(IID553)、*parC* 変異株(NF9884)及び *gyrA* 変異株(SF9863)に対して、75 mg 単回経口投与時と同様の高い殺菌効果を示した(図 2.6.2.2-1 及び図 2.6.2.2-2)。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(ST9941)に対しても高い殺菌効果を示した。菌はシミュレーション開始 6 時間後までに検出限界以下に殺菌され、24 時間後まで再増殖は認められなかった。LVFX 500 mg 単回静脈内投与時の血漿中濃度を再現したモデルにおいて、LVFX は野生株に対して 500 mg 単回経口投与時と同様の高い殺菌効果を示した。*parC* 変異株及び *gyrA* 変異株では、LVFX 投与モデルにおいてシミュレーション開始 6 時間後までに 3 Log CFU/mL 以上の菌数減少が認められたが、24 時間後には約 5～9 Log CFU/mL まで再増殖しており、経口投与と静脈内投与で同様の傾向が認められた。無作為に選択した再増殖株各 6 株の LVFX に対する感受性は、シミュレーションに使用した菌株と比較して 8 倍低下していた(表 2.6.2.2-1 及び表 2.6.2.2-2)。再増殖株のシークエンス解析の結果、*parC* 変異株又は *gyrA* 変異株から *parC* 及び *gyrA* の両方に変異を有する二重変異株が選択されることが明らかとなった。LVFX 500 mg 単回静脈内投与モデルにおいて *gyrA*, *parC* 二重変異株に対する殺菌効果は認められなかった。

図 2.6.2.2-1　ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する AM-1977 経口投与時の殺菌力

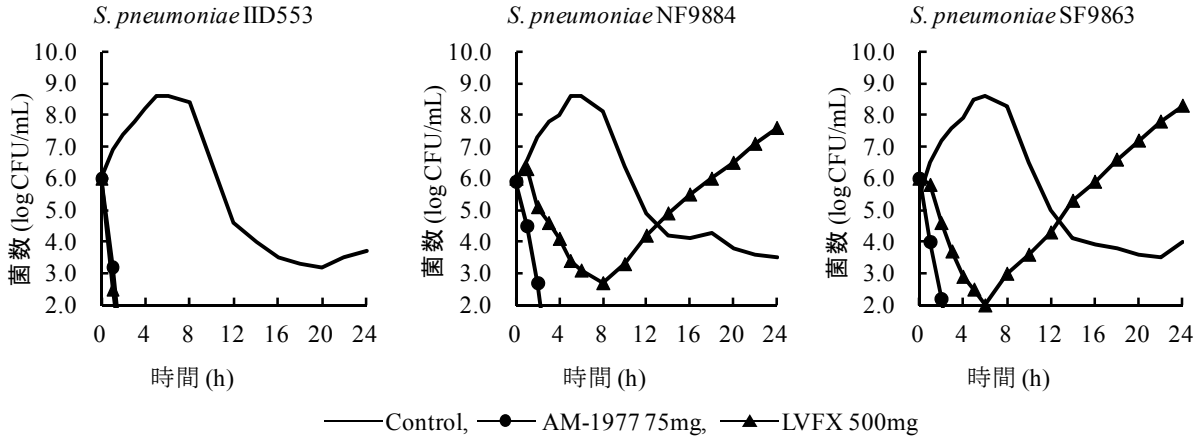


図 2.6.2.2-2　ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する AM-1977 静脈内投与時の殺菌力

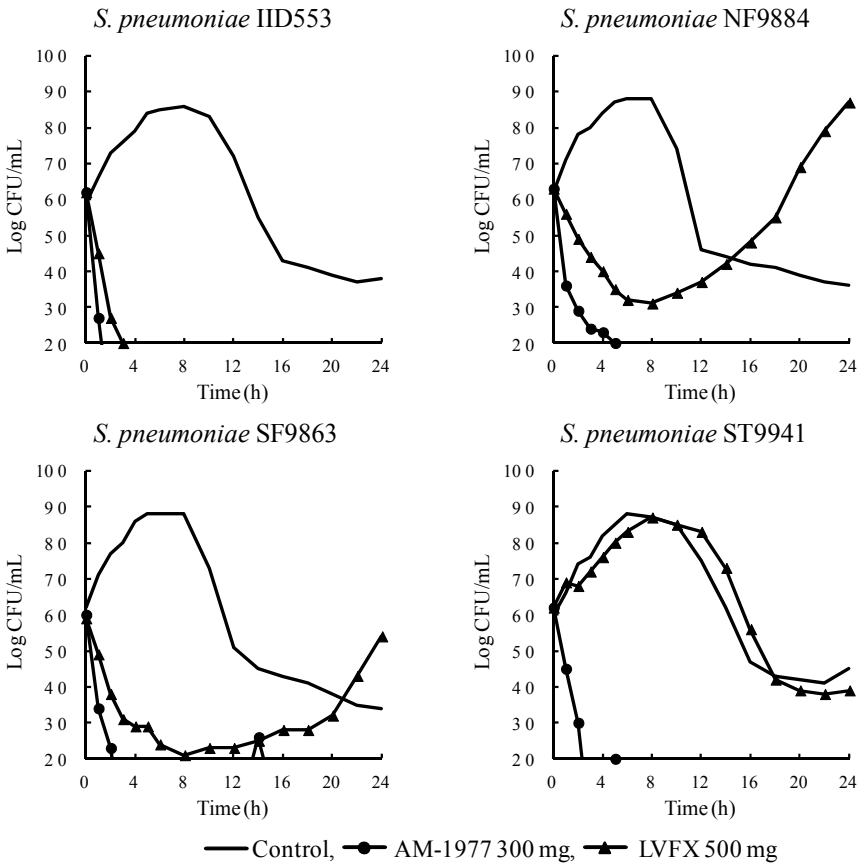


表 2.6.2.2-1　*S. pneumoniae* の LVFX 経口投与シミュレーション 24 時間後の菌株に対する AM-1977 及び LVFX の MIC、並びに *parC* 及び *gyrA* の変異

菌株	MIC (μg/mL)		変異	
	AM-1977	LVFX	*parC*	*gyrA*
S. pneumoniae NF9884	0.125	2	Ser79Tyr	None
S. pneumoniae NF9884 の LVFX 投与シミュレーション 24 時間後の菌株	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Tyr
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Tyr
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Tyr
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Tyr
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Tyr
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Tyr
S. pneumoniae SF9863	0.125	2	None	Ser81Phe
S. pneumoniae SF9863 の LVFX 投与シミュレーション 24 時間後の菌株	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe

MIC は微量液体希釈法で測定

表 2.6.2.2-2　*S. pneumoniae* の LVFX 静脈内投与シミュレーション 24 時間後の菌株に対する AM-1977 及び LVFX の MIC、並びに *parC* 及び *gyrA* の変異

菌株	MIC (μg/mL)		変異	
	AM-1977	LVFX	*parC*	*gyrA*
S. pneumoniae NF9884	0.125	2	Ser79Tyr	None
S. pneumoniae NF9884 の LVFX 投与シミュレーション 24 時間後の菌株	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
S. pneumoniae SF9863	0.06	2	None	Ser81Phe
S. pneumoniae SF9863 の LVFX 投与シミュレーション 24 時間後の菌株	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe
	0.5	16	Ser79Tyr	Ser81Phe

MIC は微量液体希釈法で測定

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当資料なし。

2.6.2.4. 安全性薬理試験

資料番号 4.2.1.3-1

hERG を導入した HEK293 細胞を用いてホールセルパッチクランプ法により 物質A＊ の hERG 電流に及ぼす影響を検討した。

物質A＊ (30、100 及び 300 μmol/L)適用前に対する適用 10 分後の Tail peak current の抑制率[(適用前 current－適用 10 分後 current) / 適用前 current × 100]を算出した。また、溶媒対照(0.1%DMSO)の抑制率を 0%とした場合の補正抑制率も算出した。陽性対照物質として E-4031(0.1 μmol/L)を用い、被験物質と同様に処理した。なお、各処理濃度について 5 例とした。

溶媒対照では、抑制率(補正抑制率)は 6.0% (0%)であった。 物質A＊ 30、100 及び 300 μmol/L の抑制率(補正抑制率)はそれぞれ 13.5% (8.0%)、29.2% (24.7%)及び 47.1% (43.8%)であった。100 及び 300 μmol/L における hERG 電流は、溶媒対照と比較して有意に抑制され、IC_{50} は約 300 μmol/L と推測された。

陽性対照物質の E-4031 0.1 μmol/L の抑制率(補正抑制率)は 90.2% (89.6%)であり、溶媒対照と比較して統計学的に有意な抑制が認められ、試験系の妥当性が示された。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当資料なし。

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

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ところ、野生株及びキノロン耐性変異株(*gyrA* 変異株及び *parC* 変異株)に対する優れた効果が認められた。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優れた殺菌効果を示した。

AM-1977 は臨床に存在するキノロン耐性変異株を含む *S. pneumoniae* に対して優れた殺菌効果を示し、耐性菌も選択されにくいと考えられる。

2.6.2.6.2 安全性薬理試験

物質A＊ の hERG 電流抑制率は 300 μmol/L (122 μg/mL)において 47.1%で、AM-1977 と同程度であった[AM-1977 の IC_{50} は 241 μmol/L (106 μg/mL)]。製剤中の 物質A＊ 含量は AM-1977 より少ないことから、AM-1977 の催不整脈リスクに及ぼす 物質A＊ の影響は小さいと考えられる。

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.2.7 図表

本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8 参考文献

該当文献なし。

ラスビック点滴静注キット 150mg

(ラスクフロキサシン塩酸塩)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.3　薬理試験の概要表

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 4
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.3.3 副次的薬理試験 6
2.6.3.4 安全性薬理試験 7
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 8

略語及び専門用語一覧表

抗菌薬

AM-1977 及び　物質A＊　(不純物)の試験ではそれぞれ塩酸塩を使用したが、本文では AM-1977 及び　物質A＊　とし、フリー体換算した濃度を記載した。レボフロキサシンは、試験にはフリー体を使用し、本文中の記載は下記の略語を使用した。　＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

略語	用語の説明
LVFX	レボフロキサシン(Levofloxacin)

菌種

略語及び専門用語	用語の説明
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*

その他の用語

略語及び専門用語	用語の説明
hERG	human ether-à-go-go-related gene
IC_{50}	50%抑制濃度

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

試験の種類	使用菌種/細胞	試験方法	実施施設	試験番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果	*S. pneumoniae*	*In vitro*	杏林製薬(株)	D02B13[redacted]004	4.2.1.1-1
				KP02N[redacted]04	4.2.1.1-2
				KP02N[redacted]01	4.2.1.1-3
安全性薬理試験					
心血管系					
不純物の hERG 電流に及ぼす影響	hERG 導入 HEK293 細胞	*In vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.1.3-1

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：AM-1977 塩酸塩

試験の種類	使用菌種/細胞	試験方法	投与量又は添加濃度	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(資料番号)
ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果	*S. pneumoniae* 野生株：1 株 *gyrA* 変異株：1 株 *parC* 変異株：1 株	*In vitro* 殺菌力 37°C で 0.0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、18.0、20.0、22.0 及び 24.0 時間培養 MIC 再増殖株を 35°C で 23.0 時間培養	AM-1977 75 mg 単回経口投与時の血漿中濃度データ LVFX 500 mg 単回経口投与時の血漿中濃度データ	AM-1977 はキノロン耐性変異株を短時間で検出限界以下に殺菌し再増殖も抑制した。一方、LVFX の初期殺菌作用は AM-1977 よりも弱く、薬物感受性が低下した菌が選択された。	否	D02B13[redacted]004 (4.2.1.1-1)
	S. pneumoniae 再増殖株：12 株	*In vitro* 変異解析 *parC* 及び *gyrA* の変異解析	該当なし	LVFX 500 mg 単回経口投与モデルにおいて、*parC* 変異株又は *gyrA* 変異株から *parC* 及び *gyrA* の両方に変異を有する二重変異株が選択された。	否	KP02N[redacted]04 (4.2.1.1-2)
	S. pneumoniae 野生株：1 株 *gyrA* 変異株：1 株 *parC* 変異株：1 株 *gyrA*, *parC* 変異株：1 株	*In vitro* 殺菌力 37°C で 0.0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0、16.0、18.0、20.0、22.0 及び 24.0 時間培養 MIC 再増殖株を 35°C で 24.0 時間培養 変異解析 *parC* 及び *gyrA* の変異解析	AM-1977 300 mg 単回静脈内投与時の血漿中濃度データ LVFX 500 mg 単回静脈内投与時の血漿中濃度データ	AM-1977 はキノロン耐性変異株を短時間で検出限界以下に殺菌し再増殖も抑制した。一方、LVFX の初期殺菌作用は AM-1977 よりも弱く、*parC* 変異株又は *gyrA* 変異株から *parC* 及び *gyrA* の両方に変異を有する二重変異株が選択された。	否	KP02N[redacted]01 (4.2.1.1-3)

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当試験なし。

2.6.3.4　安全性薬理試験

被験物質：　物質A＊　塩酸塩

評価対象となる器官系	試験項目	試験系	投与方法	投与量	性別及び例数	特記すべき所見	GLP適用	試験番号(資料番号)
心血管系	カリウム電流(IKr)	hERG (HEK293細胞)	*In vitro*	物質A＊：30、100、300 μmol/L	N＝5、5 群(うち陽性対照 1 群)	・30、100、300 μmol/L の抑制率は 13.5%、29.2%、47.1% (IC_{50}＝ 約 300 μmol/L、補正抑制率は 8.0%、24.7%、43.8%)	適	[redacted] (4.2.1.3-1)

＊新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。